



BUAP



FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA

**“RESULTADOS MATERNOS Y PERINATALES EN PACIENTES PORTADORAS
DE LEUCEMIA EN EL EMBARAZO DURANTE EL PERIODO 2018 - 2023”**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA

PRESENTA:
DRA. YULI NALLELY JIMÉNEZ PATIÑO

DIRECTOR
DR. ADALBERTO CASTILLA ZENTENO

ASESOR
BIÓLOGA MARÍA DE LOURDES HURTADO HERNÁNDEZ

H. PUEBLA DE Z. FEBRERO 2025





BUAP



FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA

**“RESULTADOS MATERNOS Y PERINATALES EN PACIENTES PORTADORAS
DE LEUCEMIA EN EL EMBARAZO DURANTE EL PERIODO 2018 - 2023”**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA

PRESENTA:
DRA. YULI NALLELY JIMÉNEZ PATIÑO

DIRECTOR
DR. ADALBERTO CASTILLA ZENTENO

ASESOR
BIÓLOGA MARÍA DE LOURDES HURTADO HERNÁNDEZ

H. PUEBLA DE Z. FEBRERO 2025





HOSPITAL DE LA MUJER / JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

Puebla, a 27 de Noviembre de 2024

Memorándum. Núm. 389/HM/ENSEÑANZA/2024

Asunto: "Autorización para Impresión de Tesis"

DRA. YULI NALLELY JIMENEZ PATIÑO

Medica Residente de 4° año de la Especialidad en
Ginecología y Obstetricia
PRESENTE

Por medio de la presente, me es un placer infórmale que está autorizada para proceder con la impresión de su trabajo de tesis titulado "Resultados maternos y perinatales en pacientes portadoras de leucemia en el embarazo durante el periodo 2018 - 2023".

Es importante mencionar que verifique todos los requisitos formales establecidos por la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla para evitar futuros inconvenientes en tus trámites de titulación.

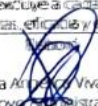
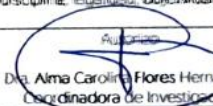
Sin otro particular, le envió un cordial saludo.

ATENTAMENTE



DR. OCTAVIO FELIPE GAMIÑO MARQUEZ
Jefe de Enseñanza e Investigación

Las firmas aquí contenidas son para control interno de conformidad con lo establecido en el artículo 7 de la Ley General de Responsabilidades Administrativas en relación con el artículo 6 fracciones VIII y IX del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, debiendo destacar que la relación jerárquica existente entre las unidades administrativas y cualquiera de estar y el secretario representa un criterio de orden que no excluye a cada una de la responsabilidad individual en la observancia de los principios de disciplina, legalidad, objetividad, profesionalismo, bondad, lealtad, imparcialidad, rendición de cuentas, eficacia y eficiencia que han de observarse en el servicio público.

 Lic. Julia Andrea Vivar Flores Apoyo Administrativo	 Dra. Alma Carolina Flores Hernández Coordinadora de Investigación
---	---

C.c.p. Archivo

DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN

SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA
HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Este trabajo fue realizado en el Hospital de la Mujer de Puebla que pertenece al Instituto Mexicano del Seguro Social para el Bienestar (IMSS-BIENESTAR), con el título: “RESULTADOS MATERNOS Y PERINATALES EN PACIENTES PORTADORAS DE LEUCEMIA EN EL EMBARAZO DURANTE EL PERIODO 2018 – 2023” por la Dra. Yuli Nallely Jiménez Patiño y bajo dirección de el Dr. Adalberto Castilla Zenteno y la Bióloga María de Lourdes Hurtado Hernández. Se hace constar que el contenido científico y la estructura metodológica han sido revisados de acuerdo a los lineamientos establecidos, por lo que se autoriza su impresión.

Dr. Adalberto Castilla Zenteno
Asesor Experto
Médico adscrito de Ginecología y
Obstetricia

**Dr. Octavio Felipe Gamiño
Márquez**
Jefe de Enseñanza e Investigación
Hospital de la Mujer de Puebla

**Bióloga María de Lourdes
Hurtado Hernández**
Asesora Metodológica
Coordinadora de enseñanza del
Hospital para el Niño Poblano

**Dra. Alma Carolina Flores
Hernández**
Coordinadora de Investigación
Hospital de la Mujer de Puebla

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por permitirme cumplir un sueño que anhelaba desde niña, todo lo bueno viene de él.

A mi amada mami y mis maravillosos hermanos, que hicieron esto posible. Les amo infinitamente.

A Miguel, por hacerme mejor persona cada día y ayudarme a enfrentar al pie del cañón las vicisitudes de este complejo viaje. Te amo.

A mis queridos amigos, quienes edificaron el concepto de lealtad desde hace mucho ya, para no perderlo de vista o cambiarlo jamás. En especial a Idris, Iris y Moi. Les amo.

A mis asesores, Dr. Castilla y Bióloga Lulú, por su infinita paciencia y orientación.

A mis profesores, cuya voz nunca se apagará en mi cabeza. Hoy se cumple este sueño sobre hombros de gigantes.

Al Hospital de la Mujer, por ser mi hogar durante cuatro años, dejarme aprender de sus pacientes, por resguardar mi llanto y mis alegrías, por verme crecer y por formarme como especialista. Una parte de mí se quedará siempre aquí y yo me llevaré una parte de él conmigo siempre.

ÍNDICE

1. Resumen	7
2. Abstract	8
3. Antecedentes.....	9
3.1 Antecedentes generales	10
3.1.1 Neoplasias Mieloides	12
3.1.2 Epidemiología	27
3.1.3 Presentación Clínica.....	28
3.1.4 Evaluación	30
3.1.5 Diagnóstico.....	32
3.1.6 Diagnóstico Diferencial.....	33
3.1.7 Tratamiento	37
3.1.8 Pronóstico.....	45
3.2 Antecedentes específicos	52
3.2.1 Epidemiología	53
3.2.2 Clínica	54
3.2.3 Diagnóstico y Clasificación	55
3.2.4 Tratamiento y Manejo	58
3.2.5 Resultados Maternos y Perinatales.....	71
4. Justificación.....	75
5. Planteamiento del problema	76
6. Objetivos.....	77
6.1 Objetivo General.....	77
6.2 Objetivos Específicos.....	77
7. Material y Métodos.....	78
8. Resultados.....	79
9. Discusión.....	106
10. Conclusiones.....	109
11. Bibliografía.....	110

1. Resumen

Título: Resultados maternos y perinatales en pacientes portadoras de leucemia en el embarazo durante el periodo 2018 – 2023

Autor: Yuli Nallely Jiménez Patiño, residente de cuarto año del Hospital de la Mujer de Puebla.

Declaración de conflicto de interés: sin conflicto de interés por parte del autor

Resumen: La Organización Mundial de la Salud define el cáncer asociado al embarazo como cualquier neoplasia maligna diagnosticada durante la gestación o hasta un año después del parto. La incidencia actual de leucemia en el embarazo es de 1 en 75,000 – 100,000 casos. Existe escasa evidencia y lineamientos nacionales para el manejo de estas pacientes, a pesar de su alta incidencia comparativa a nivel global.

Objetivo: Describir los resultados maternos y perinatales de pacientes con leucemia durante el embarazo en el Hospital de la Mujer de Puebla entre 2018 y 2023.

Material y métodos: Se recopilaron expedientes de pacientes portadoras de leucemia durante la gestación.

Resultados: Se identificaron 14 pacientes con leucemia durante el embarazo entre 2018 y 2023. Los subtipos incluyeron leucemia mieloide aguda (57.1%), leucemia mieloide crónica (28.6%), y leucemia aguda de linaje mixto (14.3%). Se analizaron variables como clínica presentada, edad gestacional y de ingreso, anomalías bioquímicas, tratamiento, complicaciones obstétricas y maternas, resolución del embarazo, peso de los productos, puntuaciones Apgar, supervivencia neonatal, sexo fetal, sangrado transquirúrgico, tipo de anestesia, complicaciones en el puerperio y supervivencia materna.

Conclusión: La leucemia en el embarazo es una entidad con baja incidencia, pero alta morbimortalidad a nivel mundial. Se destaca la necesidad de protocolos de calidad basados en evidencia para mejorar resultados en este grupo de pacientes.

2. Abstract

Introduction: The World Health Organization (WHO) defines pregnancy-associated cancer as any malignant neoplasm diagnosed during gestation or up to one year after delivery. Leukemias in pregnancy have an incidence between 1 in 75,000 and 1 in 100,000. Early diagnosis is essential to improve prognosis and establish timely treatment for both the woman and the fetus, requiring a comprehensive approach. **Material and methods:** This study was conducted using an observational, cross-sectional, analytical, and ambispective methodology, analyzing electronic clinical records of pregnant women diagnosed with leukemia before or during pregnancy who were treated at the Hospital de la Mujer Puebla (HMP). **Results:** A total of 14 records of patients with concomitant leukemia and pregnancy were identified. Among these, 57.1% had acute myeloid leukemia, 28.6% had chronic myeloid leukemia, and 14.3% had mixed lineage acute leukemia. The average age was 24.7 years. Diagnosis occurred in 7.1% during the first trimester, 35.7% in the second trimester, and the third trimester. Upon definitive diagnosis, 71.4% received no treatment, while 28.5% started chemotherapy. It was documented that 42.8% of births were Natural Childbirth, and there was an abortion incidence of 21.4%. **Discussion:** The results are consistent with several studies conducted worldwide, highlighting the significant dilemma in managing and treating pregnant patients with leukemia. **Conclusion:** This study provides evidence that may aid in decision-making in such situations. The relationship between pregnancy and leukemia is uncommon and, therefore, lacks extensive study and knowledge. Consequently, the experience in treating this combination is nearly nonexistent and requires immediate action.

Keywords: leukemia, pregnancy, treatment, multidisciplinary management

3. Antecedentes

La Sociedad Americana de Cáncer (ACS por sus siglas en inglés) define el cáncer como una enfermedad caracterizada por crecimiento anormal de las células del cuerpo, que termina compitiendo con las células saludables mientras tiene la capacidad de diseminarse. (1)

Las leucemias son neoplasias provenientes de células hematopoyéticas de médula ósea y posteriormente proliferan en otros tejidos(2) (3) (1). Implica la proliferación neoplásica de células hematopoyéticas de una estirpe celular con posterior proliferación y expansión, acompañada de una disminución del tejido hematopoyético normal en la médula ósea, con posterior invasión de sangre periférica y otros tejidos. (4) (3) Los factores genéticos que pueden contribuir a la transformación maligna incluyen inapropiada expresión de oncogenes y pérdida de la función de genes supresores tumorales. (4)

Desde 1847 Virchow reconoció una participación esplénica y otra linfática; en 1913 se clasificaron como mieloides y linfoides dependiendo de la célula de origen, diferenciando entre agudas y crónicas por sus características biomoleculares(4) (2, 3).En el caso de las leucemias agudas la población celular predominante está formada por células inmaduras (blastos). (4). Las células leucémicas son capaces de auto renovarse de manera indefinida y a su vez, infiltrar órganos y tejidos(4). Las manifestaciones clínicas van a depender de manera directa o indirecta de la expansión del clon tumoral y de la infiltración en médula ósea de los blastos. Esta patología puede causar anemia, neutropenia y trombocitopenia, lo que aumenta el riesgo de infecciones y hemorragias (4).

La Organización Mundial de la Salud ha determinado que el cáncer asociado al embarazo se define como toda neoplasia maligna que se diagnostica durante la gestación o hasta un año después del parto. (4). Aunque la coexistencia de cáncer y embarazo no parecían ser un fenómeno común hasta recientemente, en años recientes ha mostrado un incremento notable y por ende, ha despertado interés en la comunidad médica (1).

En 2022, Yue Wang realizó un meta análisis dedicado a las investigaciones sobre asociación de leucemia mieloide crónica (LMC) y embarazo, recolectando una base de datos de 2001 a 2020 de investigaciones. Un total de 50 países o regiones contribuyeron con publicaciones. Siete países o regiones contribuyeron con más de una decena de publicaciones, y 43 países o regiones contribuyeron con menos de 10 documentos(5).

Estados Unidos de América (n=57, 29.1%) contribuyó con el mayor número de estudios, es decir, casi un cuarto de las publicaciones. Reino Unido (n=15, 7.7%), Italia (n=15, 7.7%), China (n=13, 6.6%), Turquía (n=12, 6.1%), Alemania (n=12, 6.1%) y Japón (n=11, 5.6%) fueron las naciones que sobresalieron en publicaciones. México no figuró en el estudio realizado. (5).

El embarazo genera un reto ante una enfermedad compleja y a su vez es un problema de salud con impacto ético y terapéutico de difícil abordaje (4, 6); la falta de documentación en las áreas oncológicas-obstétricas no es un problema limitado a la nación mexicana, como lo determina el estudio citado, ya que hasta el momento de redacción de esta presente tesis, no existen guías internacionales para embarazo y leucemias (5), lo cual resulta preocupante ya que está bien definido que el retraso en el diagnóstico e inicio de la quimioterapia está asociado a resultados maternos adversos. La inexperiencia colectiva para tratar esta patología en combinación con el embarazo radica en la rareza de su incidencia sin embargo es urgente establecer una base de datos nacional o multicéntrica para coleccionar información en pacientes complicadas con leucemia aguda. La existencia de una base de datos para estudios clínicos o epidemiológicos puede proveer un mejor desarrollo para guías y tratamientos estandarizados.

3.1 Antecedentes generales

La noción de que las diferentes causas de neoplasias son desconocidas y por ende muy variadas, diversas organizaciones de expertos se han dado a la tarea de clasificar los tumores hematopoyéticos y de tejidos linfoides hasta hoy conocidos. Los esbozos con respecto a dicha clasificación iniciaron en la década de los 90s, y poco a poco se han incorporado nuevas características de acuerdo a hallazgos inmunofenotípicos, citológicos y moleculares. Hoy en día las neoplasias están divididas en linaje celular (de acuerdo a su inmunofenotipo), atributos clínicos (por ejemplo, crónico versus agudo, citopenias, citosis) y características genéticas (por ejemplo, mutaciones)

Existen dos organizaciones que generaron esquemas que incorporan hallazgos genéticos y es común que los patólogos se apeguen a ellos para proveer diagnósticos:

- International Consensus Classification (ICC) (7, 8)
- World Health Organization 5th edition (WHO) (9) (10)

Fue la WHO quien inició con dichas clasificaciones en 2001, y fue hasta 2022 en que la ICC publicó nueva literatura al respecto, sin embargo, a pesar de diferencias pequeñas, ambas se complementan.

Como mención histórica, cabe mencionar que han existido múltiples clasificaciones a través de los años, en su momento igual de relevantes que por ende deben tenerse presentes sin dejar de tomar en cuenta las novedades en dicho manejo:

- Clasificación de Rappaport (11)
- Clasificación de Kiel (12)
- Clasificación de Lukes-Collins (13)
- Formulación de trabajo (14)
- Clasificación Europea-americana revisada (REAL por sus siglas en inglés) (15)
- Sistema Francés-Americano-Británico (FAB) (16)
- WHO en su edición 3ra (2001) (17), 4ta (2008) (18) y revisión de la cuarta edición (2016) (19)

Podemos englobar seis categorías mayores para el estudio de los tumores provenientes de tejido hematopoyético y linfoide como sigue:

- Neoplasias mieloides. Incluyen neoplasias mieloproliferativas (como la leucemia crónica mieloide), leucemia mieloide aguda, síndromes/neoplasias mielodisplásicas y otros desórdenes mieloides)
- Neoplasias linfoides. Incluyen leucemias agudas linfoblásticas, linfomas linfoblásticos, neoplasias maduras de células B (leucemia crónica linfocítica, linfomas foliculares, mielomas múltiples, linfomas difuso de células B), neoplasias maduras de células T, linfoma de Hodking y otras neoplasias linfoides.
- Neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y genes de fusión tirosin cinasa
- Mastocitosis
- Neoplasias histocíticas/dendríticas
- Neoplasias linfoides y mieloides combinadas (7, 9, 10, 20)

Para fines de esta tesis, nos centraremos en los grupos de neoplasias mieloides.

3.1.1 Neoplasias Mieloides

Las neoplasias mieloides son originadas de células progenitoras medulares que se pueden diferenciar en eritrocitos, granulocitos, monocitos o megacariocitos. Una excepción es la leucemia mieloide crónica (CML), en la cual la célula origen es una célula madre hematopoyética pluripotencial que también puede provenir de células linfoides. Tanto la ICC (20) como la quinta edición de la WHO (9) incluye las siguientes clases clinicopatológicas:

- Neoplasias mieloproliferativas (NMP)
- Síndromes/neoplasias mielodisplásicas (SMD Y NMD)
- Leucemias agudas mieloides (LAM)
- Neoplasias mielodisplásicas y mieloproliferativas (NMD/NMPs)

3.1.1.1 Neoplasias mieloproliferativas

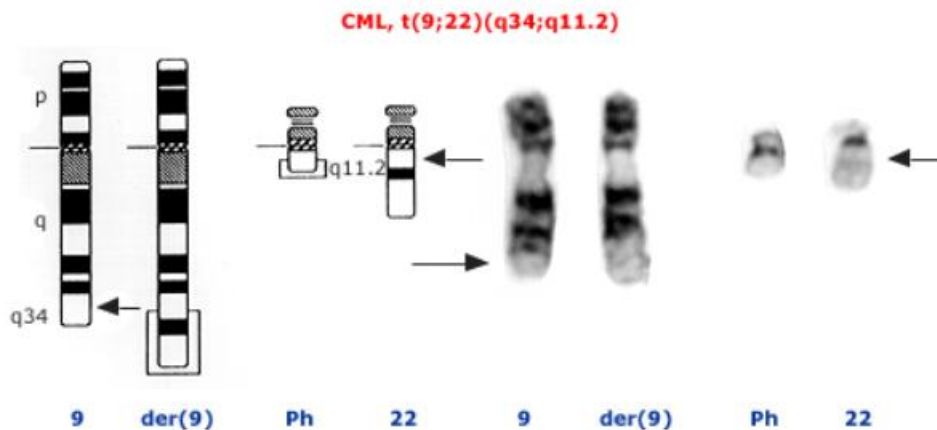
Las NMPs son desórdenes de células madre clonales asociados con excesiva proliferación de uno o más progenitores mieloides (granulocitos, eritrocitos o megacariocitos). La hematopoyesis usualmente es efectiva, y sumado al hecho de un incremento en el número de progenitores, típicamente se presenta como un incremento de uno o más elementos celulares en la sangre periférica. La celularidad de la médula ósea usualmente se encuentra aumentada y el porcentaje de blastos en médula puede estar aumentado, pero el porcentaje de blastos es siempre <20%. La mayoría de las MPNs están asociadas con mutaciones que causan activación anormal de vías de señalización de crecimiento, llevando a crecimiento independiente de factor y como consecuencia, proliferación de las células medulares.

3.1.1.1.1 Leucemia mieloide crónica (LMC)

En LMC la proliferación excesiva de linaje granulocítico lleva a incremento de todas las etapas de maduración mieloide. LMC siempre está asociada a fusión génica de BCR::ABL1, que clásicamente está creada por una traslocación cromosómica (9;22) que lleva a la formación del cromosoma 22, conocido como Cromosoma Philadelphia nombrado así por la ciudad en que fue descubierto.

Ilustración 1. Cromosoma Philadelphia en LMC. Los ideogramas banda-G (izquierda) y cariotipo parcial (derecha) de la LCM asociados a traslocaciones $t(9;22)(q34;q11.2)$. Los puntos de quiebre están señalados con flechas en los homólogos cromosómicos normal

The Philadelphia chromosome in chronic myeloid leukemia



3.1.1.1.2 NMPs clásicamente negativas a BCR::ABL1.

Los siguientes subgrupos no cursan con la fusión génica BCR::ABL1:

- Policitemia vera (PV). PV se presenta con un aumento en la cuenta eritrocitaria y el hematocrito. En algunos casos está asociada con una mutación en el gen que codifica la tirosin cinasa JAK2 (usualmente JAK2 V617F)
- Trombocitopenia esencial (TE). TE es un desorden clonal asociado con trombocitosis. Las mutaciones activadoras en el código genético del no-receptor tirosin cinasa JAK2 se encuentran en casi la mitad de los casos. Otros casos están asociados con mutaciones activadoras en MPL (que codifica el receptor [TPO-R]) (5% de los casos), o en CALR (que codifica una proteína que cuando está mutada, es secretada y se une y activa TPO-R; (25-35% de los casos)
- Mielofibrosis primaria (MFP). Llamada anteriormente metaplasia agnogénica mieloide o mielofibrosis idiopática crónica) está caracterizada por fibrosis de médula ósea causada por un aumento policlonal en fibroblastos). Está también asociada a mutaciones en JAK2, MPL y CALR en aproximadamente 50, 5 y 30% de los casos.

Existe la posibilidad de que se manifieste como una fase temprana pre fibrótica asociada con cuenta granulocíticas y/o plaquetarias altas y fibrosis de médula ósea mínimas, o también como una fase super fibrótica asociada con incremento de la reticulina presente en la médula ósea y/o fibrosis, osteoesclerosis y hematopoyesis extramedular.

3.1.1.1.3 Leucemia crónica neutrofílica (LCN)

Entidad caracterizada por super producción de granulocitos maduros en ausencia del gen de fusión BCR::ABL1; >60% de los casos se asocian con mutaciones CSF3R.

3.1.1.1.4 Leucemia eosinofílica crónica (LEC)

Es una patología caracterizada por proliferación clonal de eosinófilos y precursores de eosinófilos anormales morfológicamente que resulta en hiper eosinofilia en sangre y médula.

3.1.1.1.5 Neoplasias mieloproliferativas, no clasificables.

Esta categoría incluye casos con características clínicas, de laboratorio, morfológicas y moleculares que no satisfacen criterios diagnósticos para ninguna categoría o se sobrepone a las ya existentes.

3.1.1.2 Síndromes/neoplasias mielodisplásicas

Los síndromes o neoplasias mielodisplásicas (SMD) se refieren a neoplasias hematopoyéticas que exhiben displasias morfológicas, citopenia(s) persistente(s) debido a una producción celular ineficaz y un riesgo variable de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA) o falla medular. La celularidad de la médula ósea está aumentada, pero también puede presentarse normocelular o hipocelular; el porcentaje de blastos en la médula ósea está normal o aumentado, y la displasia generalmente se presenta en uno o más linajes mieloides.

Para su diagnóstico se reconoce la cuenta de blastos en médula ósea, grado de displasia y anormalidades genéticas.

WHO5 (9, 10) agrupa dichas entidades en:

- SMD morfológicamente definidos y los clasifica de acuerdo a la cuenta, grado de hipoplasia y/o fibrosis.

- SMD hipoplásico
- SMD con pocos blastos
- SMD con blastos aumentados,
- SMD de la infancia

Los SMD y NMD son patologías en las que las características displásicas y proliferativas coexisten

3.1.1.2.1 Leucemia crónica mielomonocítica (LCMM)

LCMM se sub divide en dos grupos: LCMM-1 y LCMM-2, basados en la cuenta de blastos en sangre periférica y médula (19)

Se reconocen las vías de las mutaciones en RAS y se distinguen de acuerdo al conteo de células blancas (CCB): LCMM mieloproliferativo en caso de $CCB \geq 13 \times 10^9/L$ contra LCMM mielodisplásico ($CCB < 13 \times 10^9/L$). Esta diferencia se reconoce por los diferentes resultados clínicos que conlleva cada una.

- Leucemia mieloide atípica crónica.
- SMD/NMD con mutación SF3B1/sideroblastos satélites y trombocitosis.
- Leucemia mieloide aguda (LMA). La LMA por si sola comprende toda una categoría de neoplasias hematológicas clínicamente agresivas caracterizadas por una acumulación de blastos mieloides en médula ósea, sangre o en otros tejidos; se distingue por arresto de la maduración mieloide.

En LMA, la transformación de células progenitoras mieloides no es sincronizada con la maduración de estirpes que estaban destinadas a originarse de elementos granulocíticos, monocíticos, eritroides y/o megacariocitos.

Está caracterizada por una proliferación clonal de precursores mieloides con una capacidad reducida de diferenciarse en elementos celulares maduros. Como resultado, hay acumulación de blastos o formas inmaduras en la médula ósea, sangre periférica y ocasionalmente otros tejidos con una reducción variable en la producción de células rojas, plaquetas y granulocitos maduros.

La WHO (8, 19), reconoce seis categorías principales de LMA

LMA CON ANORMALIDADES GENÉTICAS RECURRENTE

Representa del 20 al 30% de todos los casos de LMA. Se encuentran incluidas todas las anomalías genéticas. A su vez, se divide de acuerdo a la anomalía molecular a la que se encuentra asociada:

Cambios cromosómicos característicos

- LMA con t(8;21) (q22;q22); RUNX1-RUNX1T1. Su hallazgo es diagnóstico para LMA, independiente de la cuenta de blastos en médula ósea o sangre (18)
- LMA con t(8;21) identifica un subtipo con características clínicas y morfológicas diferentes (19)
 - Clínica: La traslocación balanceada t(8;21) (q22;q22) RUNX1-RUNX1T1 representa 7% de los adultos con diagnóstico nuevo de LMA. (21)
 - Apariencia de médula ósea. Promielocitos, mielocitos y metamielocitos son prominentes y abundantes. La eosinofilia de médula ósea es común
 - Mieloblastos. Los mieloblastos son grandes y tienden a tener núcleos indentados, citoplasma basofílico con numerosos gránulos azurófilos y un corte paranuclear prominente. Los anillos de Auer, que aparecen como largos anillos fenestrados, comúnmente se encuentran en blastos y neutrófilos maduros. Existe segmentación nuclear anormal (núcleo pseudo-Pelger-Huet) y/o teñido citoplásmico anormal (gránulos pseudo-Chediak-Higashi), y/o citoplasma homogéneo teñido de salmón, pero la displasia de otros linajes no es común.
 - Inmunofenotipo. La mayoría de los casos tiene una sub población de blastos que expresan abundante CD34, HLA-DR, mieloperoxidasa y CD13 pero débil expresión de CD33 (22). Esta leucemia puede co-expresarse con marcadores linfoides (CD19, PAX5, citoplasma CD79) (23-25), y aun así no debería contar como evidencia para un fenotipo mezclado.
 - Citogenética. Incluso si t(8;21) no se observa en el análisis cariotípico, la hibridación fluorescente in situ (FISH) o reacción reversa de transcripción de la cadena de polimerasa (RT-PCR) demostrarán el re arreglo de RUNX1-

RUNX1T1. Más de dos tercios de los casos muestran otras anomalías citogenéticas, incluida pérdida del cromosoma sexual o del(9q) (26).

- Pronóstico. Esta leucemia se asocia a un pronóstico favorable (27).
- LMA con inv(16)(p13.q122) o t(16;16)(p13.1;q22); CFB-MYH11. LMA con estas anomalías del cromosoma 16 usualmente exhibe diferenciación monocítica y granulocítica con componentes eosinófilos anormales.
 - Clínica: anomalías del cromosoma 16 ocupan aproximadamente 5% de las LMA diagnosticadas en adulto (21). Es más común en pacientes jóvenes y puede presentarse como sarcoma mieloide extramedular (28, 29)
 - Apariencia en médula ósea. Además de las características típicas morfológicas de LMA, la médula ósea demuestra anormalidades de eosinófilos, incluyendo todas las etapas de maduración eosinofílica) y gránulos eosinofílicos inmaduros observados en las etapas de desarrollo de mielocito y promielocito (18)
 - Mieloblastos Los mieloblastos tienen un componente monocítico significativo. Se observan cantidades variadas de eosinófilos inmaduros con gránulos eosinofílicos en su citoplasma, grandes, atípicos y violetas.
 - Inmunofenotipo. Es complejo con múltiples poblaciones de blastos: blastos inmaduros (CD34+, CD117+) y poblaciones que son más granulocíticas (CD13+, CD33+, CD15+, MPO+) o monocíticas (CD14+, CD4+, CD11b+, CD11c, CD64, CD36, lisozima)
 - Citogenética. LMA con inv(16)(p13.1q22) representa la mayoría de los subtipos de LMA; t(16;16)(p13.1;q22); CFB-MYH11 es mucho menos común
 - Pronóstico. Asociada a resultados favorables.
- Leucemia promielocítica aguda (LPA) con LPM-RARA. La leucemia promielocítica aguda (LPA) con LPM-RARA es una entidad clínico-patológica única que comúnmente se presenta con coagulopatía y está caracterizada con el infiltrado a la médula ósea de promielocitos con el gen de fusión LPM-RARA (19). El rearrreglo genético se da entre el gen del receptor alfa del ácido retinoico (RARA) en el cromosoma 17 con el gen de la leucemia promielocítica (LPM) en el cromosoma 15 y es sensible únicamente al tratamiento con ácido retinoico solo o su combinación con trióxido arsénico.

- Clínica. Frecuentemente asociado con coagulación intravascular diseminada (CID) y fibrinólisis. LPA con LPM-RARA representa el 13% de las LMA. (21).
- Apariencia en médula ósea. Predominan promielocitos anormales. Hay variantes de LPA hiper o microgranulares.
- Mieloblastos. Un núcleo reniforme o bilobulado tal vez pueda observarse en promielocitos; son comunes gránulos azurófilos o múltiples anillos de Auer. Los gránulos citoplásmicos en los promielocitos pueden ser tan prominentes que opacan el borde núcleo citoplásmico.
- Inmunofenotipo. Las variantes hipergranulares son CD33+, CD64+; algunas veces CD13; y una baja expresión de HLA-DR, CD34 e integrinas leucocitarias (CD11a, CD11b, CD18). Algunas variantes microgranulares pueden expresar CD34 o CD2.
- Citogenética. Casi todos los casos están asociados con t(15;17)(q24.1;q21.2) (30, 31). Existen algunos casos con morfología parecida a LPA pero con algunas traslocaciones variables que no respondieron uniformemente a ácido retinóico son clasificadas como LPA con traslocaciones LPM-RARA (32, 33)
- Pronóstico. Hay un riesgo de muerte precoz por CID, pero el tratamiento dirigido con ácido trans retinoico (ATRA) y trióxido arsénico está asociado a un pronóstico favorable entre de todas las categorías citogenéticas de LMA.
- LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A. Este subtipo está asociado con la fusión KMT2A-MLLT3 y generalmente tiene características monocíticas
 - Clínica. t(9;11) es más común en niños (9 a 12%) que en adultos (2%) (18, 21). Los pacientes pueden presentar CID, infiltrados gingivales o piel con células leucémicas, así como sarcoma mieloide.
 - Apariencia de la médula ósea. Los monoblastos y promonocitos usualmente predominan en la médula. Los promonocitos se consideran equivalentes a blastos. Tanto monoblastos y promonocitos se tiñen con NSE.
 - Inmunofenotipo. Los casos en adultos expresan más marcadores de diferenciación monocítica con expresión variable de CD34 y CD117 (34)
 - Citogenética. t(9;11)(p21.3;q23.3) tal vez se acompañe de otras anomalías genéticas, tales como ganancia del cromosoma 8 (35, 36)

- Pronóstico. Asociada con supervivencia intermedia
- LMA con t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214. Este subtipo está asociado con re arreglo DEK-NUP214 y puede exhibir características monocíticas, basofilia o displasia multilineaje.
 - Clínica. Este subtipo se observa en 1% de la población adulta y 10% de infantes con diagnóstico nuevo de LMA (37). Los pacientes tal vez presenten pancitopenia con un conteo bajo de células blancas.
 - Apariencia de médula ósea. Se presenta con morfología variable, basofilia y displasia única o multilineaje. (18, 38, 39)
 - Mieloblastos. Los mieloblastos son positivos para MPO.
 - Citogenética. Hay una alta incidencia de duplicaciones internas en tándem (DIT) en FLT3
 - Pronóstico. LMA con esta mutación tienen pobre pronóstico.
- LMA con inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM. Estos hallazgos cariotípicos están asociados con expresión desregulada de MECOM (también llamado EVI1); los pacientes tal vez presenten conteo plaquetario normal o elevado.
 - Clínica. Este subtipo representa el 1% de las LMA ((35, 40). Plaquetas gigantes e hipogranulares son comunes, así como núcleos megacariocíticos y neutrófilos hipogranulares con anormalidades pseudo Pelger Huet pueden observarse en sangre.
 - Apariencia de la médula ósea. Los megacariocitos pueden estar displásicos y aumentados en número con núcleos no lobulados o bilobulados (41, 42). La celularidad y fibrosis son variables en eosinófilos, basófilos, o células mastoides que pueden estar aumentadas en la médula.
 - Mieloblastos. Los blastos pueden ser variables, con poca diferenciación, mielomonocíticos o con características megacarioblásticas.
 - Inmunofenotipo. Los blastos son positivos para CD34, CD33, CD117 y HLA-DR. La mayoría expresa CD38. Un subtipo de casos expresa marcadores megacariocíticos (CD41, CD61)
 - Citogenética. Una variedad de anormalidades se encuentran en el brazo largo del cromosoma 3(43, 44).

- Pronóstico. Este es un subtipo agresivo de LMA generalmente asociadas con pronóstico pobre (45-48).
- LMA (megacarioblástica) con t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1. Este subtipo generalmente muestra maduración en el linaje megacariocítico.
 - Clínica. Esta rara entidad representa <0.5% de casos de LMA (18, 21). Común en la infancia. Niños con síndrome de Down pueden desarrollar esta leucemia, con o sin la mutación (49).
 - Apariencia en médula ósea. Megacariocitos pequeños pueden estar presentes con blastos.
 - Mieloblastos. Morfológicamente, los megacarioblastos son desde medianos hasta tamaño grande, con núcleos irregulares o indentados y citoplasmas basofílicos con vesículas o formación de pseudopodos.
 - Inmunofenotipo. Los megacarioblastos expresan glicoproteínas plaquetarias (CD41, CD42b, CF61) y tal vez expresen marcadores mieloides (CD13, CD33)
 - Citogenética. t(1;22) está presente o hay evidencia de fusión RBM15-MKL1.
 - Pronóstico. Generalmente está asociada a peor pronóstico que la leucemia megacarioblástica sin mutación(49-52).
- LMA con mutaciones genómicas. Muchos pacientes cursan con mutaciones bien caracterizadas detectables con técnicas moleculares, a pesar de un cariotipo normal. La caracterización molecular debe hacerse al momento del diagnóstico ya que existe terapia específica dirigida disponible para algunos pacientes (por ejemplo, LMA con mutaciones en IDH1, IDH2 y FLT3)
 - LMA con NPM1 mutado. La WHO reconoce LMA con mutaciones del gen nucleofosmina (NPM1) como un subtipo de LMA con anormalidades recurrentes (18, 20)
 - Clínica. La mutación NPM1 se encuentra en 2 a 8% de las infancias con LMA y de 27^a 35% de las LMA en adultos (53). Los pacientes presentan anemia, trombocitopenia y conteos altos de células blancas que otros subtipos de LMA(54).

- Médula ósea. La médula es hipercelular y los blastos frecuentemente exhiben características mielomonocíticas o monocíticas. La displasia multi linaje está presente en un cuarto de los casos.
 - Inmunofenotipo. El inmunoteñido con anticuerpos anti-NPM1 revela inclusión de ≥ 2 linajes en la mayoría de los casos (55). Los blastos expresan CD33 y tal vez expresen CD117, CD123 y CD110 (56).
 - Pronóstico. La presencia de la mutación NPM1 generalmente confiere pronóstico favorable(19, 20, 53).
 - LMA con mutaciones bi alélicas de CEBPA (19, 20). La mayoría de los casos exhibe poca maduración, pero manifiesta características mielomonocíticas y monoblásticas.
 - Clínica. Las mutaciones bialélicas de CEBPA están presentes en 4 a 9% de los niños y adultos (57-59); es menos común que en pacientes ancianos. Los pacientes pueden presentar niveles altos de hemoglobina y conteos bajos de plaquetas(59, 60)
 - Médula ósea. No hay características morfológicas distintivas (57, 58, 61)
 - Inmunofenotipo. Casos con mutación bi alélica de CEBPA tienen poca o nula expresión de algunos marcadores monocíticos, como CD14. Tal vez haya expresión significativa de CD7, CD15, CD64 Y HLA-DR (59, 62, 63)
 - Pronóstico. Este subtipo de LMA está asociado con pronóstico favorable.
 - LMA con RUNX1 mutado. Es reconocida como una entidad provisional (8). La mutación de RUNX1 (localizada en el cromosoma 21q22) se encuentra en 10 a 33% de los casos de personas con LMA asociada a mutaciones (64-67). Estos pacientes tienen conteos bajos de células blancas, hemoglobina y blastos que las LMA sin RUNX1 mutado (65, 68). No tiene características morfológicas distintivas. Se asocia con pronóstico adverso.
- LMA con características relacionadas a mielodisplasia. LMA-CRM se refiere a una leucemia mieloide aguda que cuenta con hallazgos cariotípicos o morfológicos relacionados con mielodisplasias, pero sin características genéticas de LMA, o/y que se origina en un paciente con historia de mielodisplasia o neoplasia

mielodisplásica/mieloproliferativa. Está definida por criterios diagnósticos de LMA ($\geq 20\%$ blastos) sin terapia citotóxica previa para alguna enfermedad no relacionada, y ≥ 1 de las siguientes características:

- LMA que evoluciona de síndrome mielodisplásico (SMD) previo.
- LMA con anomalías citogenéticas asociadas a SMD, tales como monosomía 5, del(5q), monosomía 7 o del(7q) e isocromosoma 17q.
- LMA con displasia multilineaje morfológicamente identificada (por ejemplo, $\geq 50\%$ de células en ≥ 2 linajes hematopoyéticos).
- LMA no puede tener anomalías citogenéticas anormales que la definan como LMA con anomalías genéticas recurrentes.

Las pacientes que tienen LMA con historia previa de SMD o SMD asociado a anomalías citogenéticas relacionadas tienen pobre pronóstico con terapias convencionales.

- LMA asociada a tratamiento. La leucemia mieloide aguda asociada a tratamiento (t-LMA), mielodisplasia asociada a tratamiento (t-MDS) y mielodisplasia/mieloneoplasia asociada a tratamiento son complicaciones presentes en pacientes que han cursado con quimioterapia o radiación administrada por alguna circunstancia maligna o benigna.
- LMA no especificada. Esta gran categoría incluye diversas categorías de LMA que tienen características clínicas, morfológicas y/o inmunofenotípicas, pero carecen de características cariotípicas o características de diagnóstico molecular que completan criterios para LMA-CRM o t-LMA. A pesar de que la WHO no subdivide estos esquemas, la French-American-British (16) establece un sistema de clasificación como sigue:

- LMA con diferenciación mínima (FAB M0). Corresponde al 6% de todas las LMA no especificadas. Los blastos leucémicos están mínimamente diferenciados sin gránulos citoplásmicos o anillos de Auer, y no se distinguen al microscopio de linfoblastos (69-71). Los blastos son negativos para mieloperoxidasa (MPO), expresan antígenos de hematopoyesis temprana (CD 34, CD 117 Y CD33) así como antígenos mieloides (CF13, CD33, CD117), pero carece de antígenos propios de células mieloides maduras (CD14, CD15, CD11b, CD64). La expresión de TdT y el antígeno de célula T CD7 tal vez esté presente.

- LMA sin maduración (FAB M1). Esta categoría corresponde al 25% de LMA no especificada (72) y 5-10% del total de LMA. Los blastos forman parte de >90% del total de las células. Son grandes con citoplasmas grisáceos-azulados y un gran núcleo con nucleolo prominente. Al menos 3% de blastos se tiñen con MPO y en algunos casos contienen gránulos azurófilos y/o anillos de Auer. En muchos casos se expresan antígenos de hematopoyesis temprana (CD34, CD38, HLA-DR) y uno o más antígenos mieloides asociados (CD13, CD33, CD117), pero los marcadores de maduración granulocítica (CD15 y CD65) no están expresados en la mayoría de los casos
- LMA con maduración (FAB M2). Representa el 28% de las LMA no especificadas (72) y el 10% del total de LMA. Los blastos forman parte de <90 de la celularidad medular, y la maduración está definida como la presencia de \geq 10% de médula ósea mostrando diferenciación a promielocitos, mielocitos y/o neutrófilos maduros. Los blastos pueden o no tener gránulos azurófilos y/o anillos de Auer. Los blastos pueden expresar antígenos de hematopoyesis temprana (CD34 CD38 HLA-DR), antígenos mieloides asociados (CD13, CD33) y antígenos asociados con maduración de granulocitos (CD65, CD 11b y CD15). Los marcadores monocíticos usualmente son negativos (CD14, CD64)
- Leucemia mielomonocítica aguda (FAB M4). Está categoría representa 21% de las LMA no especificadas (72) y 5 al 10% de todas las leucemias. Esta leucemia tiene \geq 20% blastos (incluidos promonocitos); los neutrófilos y sus precursores, así como los monocitos y sus precursores cada uno cuenta por \geq 20% de células de médula ósea. Los monocitos pueden ser reconocidos morfológicamete, ya sea tiñéndose con una esterasa no específica o con inmunofenotipo (por ejemplo, expresión de CD14, CD11c, CD 64 y lisosima).
- Leucemia monoblástica y monocítica aguda (FAB M5A y M5B). Esta categoría representa el 15% de todas las LMA no especificadas (72) y del 5 al 10% de LMA totales. Más del 80% de células en la médula ósea provienen de linaje monocítico (monoblastos, promonocitos y monocitos) y <20% son de linaje granulocítico . Los promonocitos son considerados equivalentes de blastos para determinar dicho porcentaje. Los anillos de Auer son raros y tal vez se manifieste hemofagocitosis.

- M5A. En la leucemia monoblástica (M5A) >80% de células en el aspirado de médula ósea son monoblastos. Los monoblastos son grandes con citoplasma basofílico de moderado a intenso, gránulos azurofílicos y vacuolas. Los núcleos son redondos con una delicada capa de cromatina y uno o más nucleolos prominentes.
- M5B. En la leucemia monocítica (M5B) predominan monocitos y promonocitos maduros, pero <80% de monoblastos. Los promonocitos son grandes con citoplasmas menos basofílicos y a veces obviamente más granulados, con la presencia ocasional de gránulos y vacuolas azurofílicas. El núcleo es regular con una configuración compleja (73).
- Leucemia pura eritroide (FAB M6). Leucemia eritroide pura (leucemia eritroide aguda o enfermedad de Di Guglielmo's) representa <1% de las LMA no especificadas. Para reunir criterios diagnósticos en esta patología deben estar presentes >80% de precursores eritroides con $\geq 30\%$ de proeritroblastos. Los mieloblastos son <20% de todas las células nucleadas. Los eritroblastos no expresan marcadores de linaje mieloide y no se tiñen con MPO (8, 74). Tal vez expresen CD117.

El diagnóstico de leucemia eritroide pura se hace solo en pacientes sin exposición a agentes citotóxicos y sin LMA asociada a anomalías genéticas recurrentes.

- Leucemia aguda megacarioblástica (FAB M7). Esta categoría representa 1% de todas las LMA no especificadas (72). La médula ósea contiene $\geq 20\%$ de blastos, de los cuales por lo menos la mitad son de linaje megacariocítico (75, 76). Los megacarioblastos se distinguen por su parecido a megacariocitos normales o por su tinción para marcadores megacariocíticos (CD41, CD61) o factor de von Willebrand.
 - Niños. Leucemia aguda megacarioblástica en niños tal vez se asocie con t(1;22) (77) y síndrome de Down (trisomía 21)(78)
 - Adultos. Adultos con leucemia megacarioblástica aguda tienen una mayor incidencia de antecedente con patologías hematológicas, mielodisplasias y/o quimioterapia primaria (79). Estos casos con t(1;22) están clasificados como LMA con anormalidades genéticas recurrentes

- Leucemia aguda basofílica. Muy rara en que su diferenciación primaria es hacia basófilos.
- Panmielosis aguda con mielofibrosis. Muy rara en la que la proliferación aguda de panmieloides con $\geq 20\%$ blastos en médula ósea o sangre que no reúne criterios para ninguna otra categoría de LMA

3.1.1.2.2 Neoplasias mieloides con TP53 mutadas.

- SMD con TP53 mutado (<10% blastos)
- SMD/LMA con TP53 mutado (10 a 19% blastos)
- LMA con TP53 mutado (>20% blastos)

3.1.1.2.3 Sarcoma mieloides

El mieloides sarcoma se refiere a una masa extramedular consistente de blastos mieloides, con o sin maduración, que borra la arquitectura normal del tejido (8, 18)

El sarcoma mieloides no es un subtipo de LMA per se, pero tiene una presentación clínica distinta de cualquier subtipo de LMA. El sarcoma mieloides puede preceder enfermedad en la médula ósea o presentarse de manera simultánea; tal vez se observe en las recaídas o como progresión de un síndrome mielodisplásico o neoplasia mieloproliferativa

El manejo de pacientes con sarcoma mieloides sin evidencia de LMA en médula ósea o sangre es similar a pacientes con LMA.

3.1.1.2.4 Proliferaciones mieloides relacionadas con síndrome de Down (8, 19, 37).

Desorden transitorio mieloproliferativo (DTM). Se refiere a la proliferación mieloides que ocurre en 10 a 30% de los recién nacidos con síndrome de Down

LMA de síndrome de Down. Aproximadamente 20% de los niños con DTM desarrollan LMA en el primer a cuarto año de vida. Se distingue por citopenias crónicas(80).

Dado que los síndromes mielodisplásicos o mieloproliferativos (de los cuales forma parte la leucemia crónica mieloides crónica y la leucemia mieloides aguda son una enfermedad posiblemente lineal y aún así con diferencias tangibles cuya distinción está basada en el

porcentaje de blastos y/o la presencia de ciertas características moleculares y citogenéticas, se hablará por separado de ambas entidades.

3.1.2 Epidemiología

3.1.2.1 Leucemia mieloide crónica (LMC)

La leucemia mieloide crónica representa el 15 a 20% de todas las leucemias en adultos (81). Tiene una incidencia de 1 a 2 casos por 100,000 pacientes, con una ligera predominancia masculina(82, 83). La media de edad a la presentación es de 50 años para pacientes enrolados en estudios clínicos, pero la media actual de edad en los registros puede ser 10 años más. La exposición a radiación ionizante es el único factor de riesgo conocido(84, 85).

3.1.2.2 Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Se trata del grupo más común de leucemia en adultos y cuenta aproximadamente como el 80% de los casos en este grupo de edad (86, 87). En Estados Unidos, la incidencia está reportada como 3 a 5 casos por 100,000 personas(83, 88).

La edad media de diagnóstico es de 65 años. El radio hombre:mujer es de 5:3. La LMA ha sido asociada con factores ambientales (exposiciones a químicos, radiación, tabaco, quimioterapia) y anomalías genéticas (trisomía 21, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, mutaciones de CEBPA, DDX41, RUNX1). En algunos pacientes, la evolución a LMA está precedida por evidencia de hematopoyesis clonal manifiesta como síndrome mielodisplásico, neoplasias mieloproliferativas, HNP y anemia aplásica.

3.1.3 Presentación Clínica

3.1.3.1 *Leucemia mieloide crónica (LMC)*

La LMC tiene un curso trifásico o bifásico: una fase crónica, la cual se presenta al momento del diagnóstico en el 85% de los pacientes; una fase acelerada, en la cual la diferenciación de neutrófilos se vuelve descontrolada progresivamente y la cuenta leucocitaria es más difícil de control con tratamiento; y crisis blástica, una condición que imita leucemia aguda en la cual los blastos mieloides o linfoides proliferan en un modo descontrolado (84).

Los hallazgos clínicos varían depende el estado de la enfermedad. 50% de los pacientes son asintomáticos (84). Entre los síntomas que presentan, estos son fatiga (34%), malestar (3%), pérdida de peso (20%), sudor excesivo (15%), plenitud abdominal (15%) y episodios de sangrado debido a disfunción plaquetaria (21%).

3.1.3.2 *Leucemia mieloide aguda (LMA)*

Como se mencionó previamente, la producción aumentada de células malignas junto con la reducción de elementos maduros circulantes, resulta en una variedad de consecuencias sistémicas incluida anemia, sangrado y un riesgo elevado de infección (89)

- Fatiga es el síntoma principal presentado por la mayoría de los pacientes
- Palidez y debilidad son comunes y atribuidos a la anemia
- Dolor de huesos es infrecuente en adultos con LMA, aunque algunos pacientes refieren incomodidad esternal, ocasionalmente alcanzando huesos largos. Esto posiblemente se deba a expansión de las cavidades medulares debido al proceso leucémico.
- Fiebre. Si se presenta, casi siempre está ligada a procesos infecciosos, por lo tanto, la fiebre siempre debe llevar a la búsqueda de un foco infeccioso y detonar administración empírica de antibióticos de amplio espectro si hay neutropenia (<1000 neutrófilos/microL).
- Piel. La examinación de la piel puede revelar palidez secundaria a anemia, petequia o equimosis secundaria a trombocitopenia o coagulación intravascular diseminada, así como lesiones infiltrantes sugestivas de alcances leucémicos en piel (leucemia cutis o sarcoma mieloide). Los hallazgos cutáneos en piel ocurren

en 13% de los pacientes y es más probable encontrarlos en pacientes con LMA con un componente monocítico o mielomonocítico(90, 91).

Las lesiones son nodulares y se manifiestan en color violáceo/gris azulado(92). La presencia de nódulos eritematosos a violáceos sugiere la presencia de dermatosis aguda neutrofílica (síndrome de Sweet)

- Ojos. Debe realizarse exploración de fondo de ojo ya que puede revelar hemorragias y/o placas blanquecinas en la mayoría de los pacientes. Las conjuntivas pueden estar pálidas, de acuerdo a la magnitud de la anemia, aunque la sensibilidad y valor clínico de estos hallazgos son altamente variables (93).
- Sistema nervioso central. La incidencia de alteraciones a nivel nervioso es incierta ya que los exámenes a este nivel no están recomendados si no existen síntomas o signos. Sintomatología neurológica es poco común durante el tratamiento, probablemente por la administración de citarabina como terapia post remisión(94).
- Orofaringe. Se debe realizar exploración cuidadosa de la orofaringe y dientes ya que pueden revelar intervención leucémica (por ejemplo, hipertrofia gingival, especialmente en los tipos monocíticos)(95), candidiasis oral, o lesiones herpéticas. Un examen dental deberá ser incluida en el tratamiento para que se realicen las intervenciones profilácticas (por ejemplo, extracciones) pre tratamiento, si el tiempo y conteo sanguíneo lo permite, antes de iniciar quimioterapia (96)
- Organomegalia. Adenopatías palpables son poco comunes en pacientes con LMA y crecimiento de nódulos linfoides es raro. Similarmente, la hepatomegalia y esplenomegalia están presentes en aproximadamente 10% de los casos cada uno, y si se encuentran pueden sugerir la posibilidad de leucemia linfoblástica aguda o evolución a LMA de un desorden mieloproliferativo previo (por ejemplo, crisis blástica de leucemia mieloide crónica)(35)
- Articulaciones. Aproximadamente 4% de los pacientes con LMA pueden presentar artralgias/poliartralgias simétricas o migratorias, así como dolor de hueso.

- Sarcoma mielóide. Menos de 1% de los pacientes presentará enfermedad extramedular (por ejemplo sarcoma mielóide, mieloblastoma o cloroma) (97). La enfermedad extramedular se presenta simultáneamente o precede enfermedad de médula ósea, y tal vez pueda observarse en la remisión. Cuando es encontrada concomitante con involucro en sangre o médula ósea, ocurre comúnmente como infiltrado cutáneo o gingival y es vista en su mayoría cuando hay un componente monocítico para leucemia (por ejemplo, en leucemia monocítica aguda o mielomonocítica aguda).

Sitios aislados de sarcoma mielóide pueden incluir hueso, periostio, tejidos blandos y nódulos linfáticos, y menos comúnmente órbita, intestino, mediastino, región epidural, útero y ovario (98-104). El sarcoma mielóide siempre debe considerarse un diagnóstico diferencial de tumor pequeño de células azules y debe ser sospechado de manera más seria si en las biopsias se observa tinción de mielocitos eosinofílicos. El diagnóstico definitivo se basa en identificar las células tumorales como mieloides usando tinción de mieloperoxidasa o lisozimas, citometría de flujo o inmunofenotipo de tejido (98, 101)

- Anomalías metabólicas y electrolíticas. Pacientes portadores de LMA pueden presentar un amplio rango de anomalías metabólicas o en los electrolitos, debido a la alta proliferación de células leucémicas. De manera importante, el síndrome de lisis tumoral es una emergencia oncológica que debe ser sospechada en pacientes con hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperuricemia y/o hipokalemia.

Otro desorden metabólico que puede observarse en LMA es la presencia de acidosis láctica.

3.1.4 Evaluación

3.1.4.1 Leucemia Mielóide Crónica

- Frotis sanguíneo. El frotis sanguíneo periférico usualmente demuestra leucocitosis con una media de cuenta leucocitaria de aproximadamente 100,000/microL(18)
 - Basofilia absoluta es el hallazgo universal del frotis en los pacientes con LCM, y eosinofilia absoluta se observa en el 90% de los casos. La

monocitosis absoluta es poco común, aunque el porcentaje de monocitos típicamente es bajo.

- Células blancas. Muestra todas las células de la serie neutrofilica, desde mieloblastos a neutrófilos maduros con picos en el porcentaje de mielocitos y neutrófilos segmentados(105). Los blastos típicamente cuentan por menos del 2%. La presencia de un gran porcentaje de mielocitos que metamielocitos maduras (“hiato leucémico” o “bulto mielocítico”) es uno de los hallazgos clásicos de LMC (106). Aunque sean morfológicamente normales, los neutrófilos en LMC son citoquímicamente anormales.
- Plaquetas. Las plaquetas usualmente son normales o elevadas.
- Aspirado de médula ósea. Es esencial para el diagnóstico y clasificación. Presenta características de hiperplasia granulocítica con un patrón de maduración que se refleja en el frotis periférico (19, 107). Un aspirado de médula ósea debe proveer material para un conteo diferencial de 500 células. La evidencia morfológica de displasia tiene reproducibilidad limitada cuando los cambios displásicos no son evidentes y puede ser complementado con métodos inmunofenotípicos (108, 109). Las especificaciones de los hallazgos son detalladas más adelante.
- Características citogenéticas y moleculares. Es necesario realizar pruebas para cromosoma Philadelphia, el gen de fusión BCR::AABL1 o el gen de fusión de mRNA, ya sea por citogenética convencional (cariotipo), hibridación fluorescente in situ (FISH) o transcripción en reversa de la cadena de polimerasa (RT-PCR) (19).

Un volumen considerable de pacientes (90 a 95%) demuestra la traslocación t(9;22)(q34;q11.2) que resulta en el cromosoma Ph.

3.1.4.2 Leucemia Mieloide Aguda

- Frotis de sangre periférica. El análisis de sangre periférica usualmente revela anemia normocítica normocrómica que puede variar en severidad. La cuenta reticulocitaria es normal o baja. Aproximadamente 75% presenta conteo plaquetario menor a 100,000 células/microL (100×10^9) al diagnóstico, y

aproximadamente 25% tendrá cuentas debajo de 25,000 células/microL.

Anomalías morfológicas y funcionales pueden observarse a nivel plaquetario.

La media en cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico es de 15,000 células/microL; 20% de los pacientes tendrá un conteo leucocitario arriba de 100,000 células/microL y del 25 al 40% presentará cuenta leucocitaria menor a 5000 células/microL. La vasta mayoría de los pacientes (95%) tendrá mieloblastos en la circulación que pueden ser detectados en el frotis periférico. Puede o no haber evidencia de mielodisplasia.

Los mieloblastos son células inmaduras con núcleos grandes, una reacción de mieloperoxidasa es fácil de ejecutar y toma pocos minutos, consiste en determinar únicamente si los blastos son mieloides. La ausencia de la reacción no descarta LMA, ya que en algunos casos es negativo. La citometría de flujo en sangre periférica o médula ósea puede identificar mieloblastos circulantes en la mayoría de los pacientes por características y patrones en los antígenos expresados (110).

- Biopsia y aspirado de médula ósea
 - Cuenta de blastos. La aspiración y biopsia (usualmente unilateral) es un componente clave en el diagnóstico de LMA. La médula ósea es usualmente hiper celular debido al reemplazo total o parcial de componentes celulares normales de la médula por células inmaduras no diferenciadas, aunque LMA puede presentarse con hipocelularidad medular.
 - La biopsia da un panorama del grado e involucro, así como características histológicas asociadas con el proceso (fibrosis, necrosis). Las especificaciones con respecto a la técnica ya fueron descritas.
 - Origen celular. Los blastos deben ser definidos como mieloides, monocíticos, eritroides o megacariocíticos.
 - Características citogenéticas. Para su clasificación, descrito previamente.

3.1.5 Diagnóstico

Leucemia mieloide crónica

El diagnóstico de LMC es sospechado inicialmente por los hallazgos típicos en sangre y médula ósea, y luego confirmado con el cromosoma Philadelphia, el gen de fusión

BCR::ABL1 o el mRNA de fusión BCR::ABL1 por citogenética convencional, FISH o RT-PCR(19).

Leucemia mieloide aguda.

La evaluación de pacientes presentando una presunta leucemia deberá apegarse de acuerdo a las guías del Colegio de Patólogos Americanos y la Sociedad Americana de Patología (CAP-ASH)(111). Generalmente es diagnosticada por análisis de médula ósea y las características morfológicas, citoquímicas, inmunofenotípicas y citogénicas/moleculares de las células.

Los criterios diagnósticos incluyen:

- Características moleculares/citogenéticas.
 - LMA con t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
 - LMA con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11
 - APL con t(15;17)(q24.1;q21.1); PML-RARA
- Sarcoma mieloide
- Otros. En ausencia de las características listadas arriba, el diagnóstico de LMA requiere:
 - Blastos. ≥20% blastos en médula ósea o sangre.
 - Inmunofenotipo mieloide. Documentación de linaje mieloide o blastos por citometría de flujo y/o inmunocitoquímica.

3.1.6 Diagnóstico Diferencial

Existen muchas condiciones que pueden mimetizar trastornos hematológicos.

3.1.6.1 Causas de displasia.

La displasia morfológica, incluso cuando es considerable, no debe ser evidencia definitiva de un desorden clonal maligno. El diagnóstico diferencial incluye otras causas no malignas. (19)

- Deficiencias nutricionales. Deficiencia de vitamina B12, folatos, cobre o exceso de zinc (probablemente debido a absorción de cobre alterada) deberá ser excluido por clínica y pruebas de laboratorio.
- Exposición a tóxicos. El exceso de alcohol y exposición a metales pesados (arsénico, plomo, zinc) deberán ser excluidos.

- Drogas y agentes biológicos. Numerosas drogas y agentes biológicos pueden asociarse a displasia, incluida la quimioterapia, cotrimoxazol, tacrolimus, mofetil microfenolato, ácido valproico, ganciclovir, alemtuzumab, isoniacida y factores estimuladores de colonias de granulocitos (112-117). Los cambios displásicos asociados a medicación pueden observarse en todos los linajes presentes en la médula ósea y estar acompañados de macrocitosis, lobulación de neutrófilos reducida y citopenias. En muchos casos, los cambios displásicos son reversibles luego de un periodo de semanas de reducción o suspensión del medicamento. En algunos casos tal vez se requiera repetir el aspirado de médula ósea.
- Infecciones. La infección por VIH está asociada con displasias hematopoyéticas y diversos grados de citopenias. La infección por VIH deberá ser excluida por tamizaje serológico. La presencia de displasias en personas viviendo con infección por VIH pueden resultar de medicación, infecciones oportunistas y/o efecto directo del VIH en los progenitores hematopoyéticos. SMD en personas viviendo con infección por VIH tienen más probabilidades de manifestar citogenéticas complejas (incluida monosomía 7 y del(7q)) y está asociado a supervivencia más corta comparando con pacientes no infectados con VIH(118).
El parvovirus B19 puede causar reticulocitopenia, eritroblastopenia y pronormoblastos gigantes.
- Desórdenes congénitos. Anemia diseritropoyética congénita y anomalía de Pelger-Hüet pueden causar displasia en el linaje eritroide y linaje granulocítico, respectivamente.
- Anemias sideroblásticas. Las anemias sideroblásticas comprenden un espectro de desórdenes hereditarios eritropoyéticos causados por anomalías de la síntesis de hemo y función mitocondrial. La detección de anillos sideroblastos requiere la exclusión de otras causas de anemia sideroblástica adquirida.

3.1.6.2 Citopenias

La evaluación de las citopenias incluye anamnesis, examen físico, estudios de laboratorio y tal vez requieran aspirado de médula ósea y otros estudios especializados.

- Nutricional. Deficiencia de vitamina B12, folatos, cobre y exceso de zinc deberá excluirse.
- Medicación. Numerosas medicaciones pueden ser causa individual de citopenia o pancitopenia.
- Citopenia idiopática o de significancia no determinada (ICUS) y citopenia clonal de significancia no determinada (CCUS). ICUS se refiere a la persistencia de citopenias en ausencia de displasia significativa, la evidencia de otras causas hematológicas o no para citopenia, y alguna de las anomalías citogenéticas que se consideran presuntivas para SMD.

CCUS describe un paciente con mutación clonal que no integra los criterios para SMD y una citopenia no explicada pero sin displasia sustancial u otra evidencia de otra displasia hematológica.

- Mielofibrosis. Un grado leve a moderado de fibrosis puede observarse en SMD, y un pequeño porcentaje muestra una fibrosis que es similar a la de los pacientes con mielofibrosis primaria (MFP). Ambas condiciones se asocian a pancitopenia, pero las SMD fibróticas pueden distinguirse de MPF por la presencia de displasia significativa, diagnóstico de anomalías cromosómicas, falta de esplenomegalia y ausencia de mutaciones características para MFP y otras neoplasias proliferativas. Las mutaciones de JAK2, CALR o MPL están presentes en >90% de los pacientes con MFP, mientras que las mutaciones de JAK2 solo se ven en el 5% de los casos(119).
- Anemia aplásica (AA)/Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). La mayoría de los pacientes con SMD tienen una médula ósea hiper celular, pero una minoría tiene SMD hipoplásica que puede mimetizar AA. Los SMD generalmente se distinguen de la AA por displasia característica, anillos de sideroblastos y/o anomalías moleculares/cariotípicas(120).

3.1.6.3 Desórdenes clonales.

Ciertos desórdenes clonales no malignos pueden asociarse con citopenias y/o displasias.

- Hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP). CHIP se refiere a mutaciones genéticas asociadas con malignidad hematológica, en la ausencia de otros

criterios diagnósticos para malignidad hematológica. Los individuos con CHIP no integran criterios para SMD, HPN, gammopatia monoclonal de significado indeterminado o linfocitosis monoclonal de células B.

- Citopenia clonal de significado incierto (CCUS). CCUS describe a pacientes con citopenias no explicadas y una mutación clonal que no integra criterios para SMD u otra neoplasias hematológica.
- Síndromes neoplásicos mielodisplásicos/mieloproliferativos (NMD/NMP) incluyen desórdenes donde características neoplásicas y proliferativas coexisten (9, 121). Casos con displasia prominente y características mieloproliferativas se debe clasificar como (NMD/NMP) en vez de SMD únicamente.
 - Leucemia crónica mielomonocítica (CMML). El más común de los (NMD/NMP), caracterizado por monocitosis en sangre periférica y mutaciones somáticas que se solapan a las observadas en SMD. La CMML se manifiesta con monocitosis en sangre periférica de $\geq 0.5 \times 10^9/L$, trombocitosis (plaquetas $\geq 450 \times 10^9/L$) y monocitosis (9)
 - NMD/NMP con mutación de sideroblastos/SF3B1 y trombocitosis. Este desorden incluye plaquetas $\geq 450 \times 10^9/L$ y ya sea mutación de sideroblastos o mutación SF3B1
 - Otros. Otros subtipos de NMD/NMP incluyen leucemia mieloide crónica atípica (aLMC), leucemia juvenil mielomonocítica y NMD/NMP no clasificable.
- Síndrome VEXAS. Este es un desorden clonal que ocurre casi exclusivamente en hombres, el cual está asociado con anemia macrocítica, trombocitopenia, displasia mieloide y síntomas inflamatorios tales como alveolitis, condritis de nariz u oído y varias condiciones cutáneas. Está fuertemente relacionada con mutaciones en UBA1, un gen ligado a X que codifica E1, una enzima requerida para iniciación de la ubiquilación de proteínas. Las vacuolas citoplásmicas en eritroides y precursores mieloides tal vez sugieran VEXAS, pero la deficiencia de cobre, uso excesivo de alcohol y otros desordenes pueden producir cambios similares. El diagnóstico requiere identificación de UBA1 por secuenciación de ADN. Raramente, VEXAS ha sido reportado en mujeres (122-124)

3.1.6.4 Reacción leucemoide.

Una reacción leucemoide describe una alza en la cuenta leucocitaria con neutrofilia, usualmente en respuesta a infección. El conteo periférico de sangre puede ser tan alto como 50,000/microL y puede mimetizar fácilmente LCM. Algunas características que ayudan a distinguirla de LCM son granulación tóxica en los neutrófilos, falta de bulto mielocítico, presencia de causa obvia de neutrofilia. La examinación de médula ósea no ayuda mucho. Los estudios de extensión son necesarios si no se pueden establecer diferencias clínicas

3.1.6.5 Leucemia juvenil mielomonocítica.

Es un desorden fatal de la infancia e infancia temprana caracterizado por hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, palidez, fiebre o rash cutáneo (125). Pacientes con este padecimiento demuestran una super producción de células mieloides maduras, usualmente con exceso de linaje monocítico celular que son hiper responsivas a colonias estimuladoras de macrófagos granulocitos, llevando a una infiltración en órganos y muerte por falla orgánica o infección(125).

3.1.6.6 Otras patologías positivas a cromosoma Philadelphia.

El cromosoma Ph se encuentra en el 20 al 30% de adultos con leucemia linfoblástica aguda precursora de células B (126).

3.1.7 Tratamiento

Para que el tratamiento de pacientes con leucemia promielocítica aguda sea exitoso se requiere la combinación de ácido retinoico en conjunto con antraciclina (daunorrubicina, idarrubicina) con lo que se alcanzan remisiones superiores al 90% (127)

En México, la leucemia promielocítica aguda es una de las leucemias agudas más frecuentes; sin embargo, el acceso limitado a centros especializados y el hecho de no contar con terapias como el trióxido de arsénico reduce la posibilidad de curación (127)

3.1.7.1 Leucemia Mieloide Crónica

Como se ha mencionado, la LMC es una neoplasia mieloproliferativa en la cual las células del linaje granulocítico son el componente predominante. LMC está asociada al cromosoma Philadelphia, t(9;22)(q34;q11) que crea el gen de fusión BCR::ABL1. Esta anomalía genética

decodifica la tirosin cinasa constitutivamente activa BCR::ABL1, la cual es esencial para el desarrollo de LMC y es el blanco primario para su tratamiento.

3.1.7.2 EVALUACIÓN PRE TERAPÉUTICA

✚ Clínica/Laboratorios. Una evaluación clínica completa debe realizarse para establecer comorbilidades que tal vez influyan en la terapia inicial o medicación que pueda interactuar con inhibidores de la tirosin cinasa (TKIs).

Además de la anamnesis y examen físico se deberá obtener

- Biometría hemática completa con diferencial
- Química sanguínea completa
- Pruebas citogenéticas y moleculares
- Panel viral
- Electrocardiograma. Se debe evaluar presencia de arritmias e intervalo QT.
- Radiografía de tórax. Buscar por enfermedad parenquimal.
- Puntaje pronóstico. Véase más adelante.

3.1.6.3 METAS TERAPÉUTICAS

Se debe buscar alcanzar remisión clínica, citogenética y molecular; mantener control a largo plazo de la enfermedad y evitar progresión a enfermedad avanzada (por ejemplo, fase acelerada o fase blástica). Mientras se optimiza la calidad de vida limitando la toxicidad asociada al tratamiento.

Muchos pacientes y médicos también consideran alcanzar una remisión libre de tratamiento (RLT) una meta importante

La paliación de los síntomas debe ser la meta para pacientes desahuciados.

3.1.7.4 OPCIONES DE TRATAMIENTO

✚ Los inhibidores de tirosin cinasa (ITC) son agentes orales que son el tratamiento ideal para casi todos los pacientes con diagnóstico de LMC de novo. La selección de un ITC es guiada por la fase de la enfermedad, puntaje de riesgo, efectos adversos y comórbidos. Para pacientes en fases avanzadas, la selección de ITC también es influenciada por mutaciones en BCR::ABL1

- ✚ Otros agentes. Otras medicaciones pueden representar alivio sintomático en pacientes que no pueden tomar ITC (por ejemplo, embarazos), que tienen intolerancia severa a los EA o que requieren alivio adicional. Algunos ejemplos incluyen interferón alfa, hidroxiurea y/o agentes citotóxicos (citarabina, busulfan)
- ✚ Transplante de células alogénicas hematopoyéticas (TCH). El TCH alogénicas se refiere al tratamiento con quimioterapia y/o radiación que reduce la carga de células LMC, seguida de la restauración de células sanguíneas en formación por infusión de células madres de otro individuo (donante). TCH alogénicas puede curar algunos pacientes con LCM, pero está asociado a toxicidad sustancial a largo y corto plazo (incluida enfermedad donante-receptor u otros cánceres) y es un tratamiento asociado a mortalidad. TCH está reservado a pacientes con enfermedad avanzada.

3.1.7.5 MONITOREO DE RESPUESTA

La respuesta a la terapia inicial debe guiarse de acuerdo a criterios hematológicos, citogénicos y moleculares

Tiempos entre mediciones

- Hematológicos. Se debe realizar una biometría hemática con diferencial cada 2 semanas hasta completar respuesta hematológica completa (RHC)

Tabla 1. Definiciones de respuesta hematológica, citogenética y molecular en LMC(110)

Tipo de respuesta	Definiciones
Hematológica	
Completa	Conteo de células blancas $<10 \times 10^9/L$
	Sin mielocitos, promielocitos o mieloblastos en la diferencial
	Conteo plaquetario $<450 \times 10^9/L$
	Bazo no palpable
Citogenética*	
Mayor	Completa: Sin metafases Ph+ o $<1\%$ de núcleos positivos BCR::ABL1 de ≥ 200 núcleos en FISH

	Parcial: 1 a 35% metafases Ph+
Menor	36 a 65% Ph+ metafases
Mínima	66 a 95% Ph+ metafases
Ninguna	>95% Ph+ metafases
Molecular¶	
MR ^{4.5}	Enfermedad detectable con relación BCR::ABL1 a ABL1 (u otros genes guardianes) $\leq 0.0032\%$ (≥ 4.5 reducción logarítmica) en la escala internacional ó Enfermedad indetectable en cADN con $\geq 32,000$ transcripciones ABL1
MR ⁴	Enfermedad detectable con relación BCR::ABL1 a ABL1 $\leq 0.01\%$ (≥ 4 reducción logarítmica) en la escala internacional ó Enfermedad indetectable en cADN con $\geq 10,000$ transcripciones ABL1
MR ³	Enfermedad detectable con relación BCR::ABL1 a ABL1 (u otros genes guardianes) $\leq 0.1\%$ (≥ 3 reducción logarítmica) en la escala internacional
FISH: hibridación fluorescente in situ * El análisis de bandas en cromosomas de ≥ 20 células de médula ósea en metafase es necesaria para determinar el grado de respuesta citogenética. Si las células medulares en metafase no pueden obtenerse para evaluación cromosómica, el análisis deberá basarse en hibridación fluorescente in situ de células sanguíneas en interfase, realizadas con extraseñal BCR::ABL1, color dual, fusión dual o pruebas de hibridación in situ, y que ≥ 200 núcleos estén marcados	

¶ Las respuestas moleculares son, en general, reportadas en la evaluación sanguínea, no en muestras medulares. Para calcular una respuesta molecular estandarizada, la conversión de cada laboratorio deberá ajustarse a la escala internacional.

- Citogenética. Monitorizar el cariotipo es usado para pacientes con traslocaciones atípicas, falla al tratamiento, o resistencia, y con progresión avanzada de la enfermedad. FISH puede ser útil para el monitoreo de pacientes con transcripciones atípicas.
- RT-PCR. Monitorizar cuantitativamente la sangre con RT-PCR cada tres meses hasta alcanzar la mayor respuesta molecular. Pruebas subsecuentes se realizarán cada tres a seis meses.

Criterios de respuesta.

Estos serán medidos de acuerdo a las guías europeas LeukemiaNet (128, 129)

- Respuesta hematológica. RHM está definida como:
 - Conteo de células blancas <10,000/microL
 - No células mieloides circulantes y <5% de basófilos
 - Conteo plaquetario <450,000/microL
 - Bazo no palpable
- Respuesta citogenética. La respuesta citogenética se evalúa por bandas cromosómicas de metafases de médula con ≥ 20 metafases analizadas, Usualmente se requiere un aspirado de médula ósea simple

La respuesta citogenética está clasificada de acuerdo al porcentaje de células cromosómicas positivas (Ph+). (128, 129)

- Sin respuesta citogenética: >95% de células Ph+
- Respuesta citogenética mínima: 66 a 95% de células Ph+
- Respuesta citogenética menor: 36 a 65% de células Ph+
- Respuesta citogenética mayor: 1 a 35% de células Ph+
- Respuesta citogenética completa (RCC): sin células Ph+

Para pacientes con número inadecuado de metafases, RCC también puede ser documentada por FISH en sangre cuyos núcleos celulares en interfase demuestren <1% de BCR::ABL1-positivo en núcleo entre ≥ 200 núcleos (130)

- Respuesta molecular. La respuesta molecular está determinada de acuerdo a la Escala Internacional (IS) como la relación de BCR::ABL1 que transcribe a ABL1 (u otros genes huéspedes) y es expresado como porcentaje BCR::ABL1 en escala logarítmica (128). Los resultados son presentados como logaritmo de reducción de BCR::ABL1/ABL1 comparado con una línea basal estándar, la cual es definida como 100% (la respuesta molecular no está comparada con el valor basal del paciente):

Los hitos clave de respuesta molecular son:

- MR 3 (respuesta molecular mayor [MMR]) – 0.1% del porcentaje basal BCR::ABL1/ABL1
- MR 4 – 0.01%
- MR 4.5 – 0.0032%
- MR 5 – 0.001%

Hitos de respuesta. Los hitos de respuesta molecular a la terapia son usados para determinar si el tratamiento debería continuar, ser modificado o considerar la continuación del mismo (128)

En la mayoría de las circunstancias, cambios únicamente en los resultados de PCR no deberían usarse para definir falla al tratamiento. Aún así, un patrón de aumento en la señal de PCR, con o sin evidencia de falla citogenética o hematológica, hace necesario el análisis mutacional de BCR::ABL1. (128, 131, 132)

Las siguientes definiciones son aplicadas:

- 3 meses: óptimo ($\leq 10\%$); advertencia ($>10\%$); falla ($>10\%$, si se confirmó de 1 a 3 meses)
- 6 meses: óptimo ($\leq 1\%$); advertencia (>1 al 10 %); falla $>10\%$
- 12 meses: óptimo ($\leq 0.1\%$); advertencia (>0.1 a 1%); falla $>1\%$

- Cualquier momento: óptimo ($\leq 0.1\%$); advertencia (>0.1 a 1% , con pérdida de MMR); falla $>1\%$, mutaciones resistentes o adquisición de nuevas anomalías cromosómicas.

Alcanzar MMR a menos de un año predice una especificidad aislada de supervivencia a LMC cercana al 100% (128)

3.1.8.2 Leucemia Mieloide Aguda

3.1.8.2.1 METAS TERAPÉUTICAS.

Alcanzar remisión completa (RC: $<5\%$ de blastos en médula ósea y completar aclaración de blastos en sangre) es una meta apropiada para la mayoría de los pacientes con LMA, ya que alcanzar la RC está asociado con prolongación de la supervivencia, mejora en la calidad de vida y es necesaria para la cura LMA.

3.1.8.2.2 EVALUACIÓN PRE TERAPÉUTICA.

Al igual que en la LMC deberá incluir historia clínica completa, así como examen físico para identificar hallazgos y condiciones comórbidas que puedan alterar el pronóstico o alterar el manejo. Se deberá prestar atención especial a la presencia de enfermedad cardíaca, insuficiencia renal, hepática, condiciones dentales, así como alergias y adicciones.

Se deberán incluir estudios de laboratorio, así como aspirado de médula ósea.

3.1.8.2.3 INDUCCIÓN DE REMISIÓN

Inducción intensiva de remisión. Usualmente, se inicia con inducción intensiva de remisión 3. Esto generalmente incluye una infusión continua de citarabina junto con antraciclina en los días 1 a 3 (llamados regímenes 7+3). Puede ser altamente tóxica en algunos pacientes y es usual que requiera hospitalización por varias semanas. Las toxicidades incluyen citopenias, infecciones, anomalías asociadas a sangrados y mecanismos de coagulación, síndrome de lisis tumoral, desbalances electrolíticos y estado nutricional alterado. Existe una opción llamada terapia de menor intensidad destinada a pacientes que no son capaces de tolerar la inducción intensiva. Estas terapias pueden controlar la enfermedad, prolongar la supervivencia y disminuir los síntomas, pero probablemente no resulten en un control a largo plazo de la enfermedad.

3.1.8.2.4 EVALUACIÓN DE RESPUESTA

La morfología en la médula ósea es evaluada para analizar la respuesta a la terapia. El aspirado de médula ósea debe realizarse de 7 a 10 días luego de completar la quimioterapia de inducción para demostrar eliminación adecuada de células leucémicas reflejada por hipoplasia de la médula y otra vez después de recuperar neutrófilos y plaquetas para documentar el estado de remisión. El primer aspirado luego de la terapia de inducción puede ser inconcluso y llevar a repetir el aspirado de 7 a 10 días después.

La respuesta a la terapia se describe como sigue:

- Remisión completa (RC)
- Remisión completa (RCi) con recuperación incompleta en las cuentas de neutrófilos o plaquetas.
- Remisión parcial (RP)
- Enfermedad resistente (algunas veces llamada refractaria)

3.1.8.2.5 TERAPIA POST REMISIÓN

Casi todos los pacientes que alcanzan la RC cursará con recaída a menos que se aplique terapia post remisión. La meta de la terapia post remisión es eliminar enfermedad residual, indetectable y alcanzar control de la enfermedad a largo plazo. La terapia post remisión puede incluir dos fases: consolidación y terapia de sostén, que se distinguen por el tiempo e intensidad de los tratamientos.

3.1.8.2.6 TERAPIA DE CONSOLIDACIÓN.

La terapia de consolidación es un tratamiento intensivo que sigue luego de alcanzar la RC. La consolidación generalmente comprende uno o más cursos de quimioterapia (usualmente infusiones de dosis altas de citarabina, también llamada terapia HiDAC), trasplante de células hematopoyéticas autólogas (HCT) o HCT alogénica).

3.1.8.2.7 TERAPIA DE SOSTÉN.

La terapia de sostén comprende tratamientos no mielosupresivos con quimioterapia y/o agentes terapéuticos dirigidos que son administrados en periodos de meses a años. Algunas

categorías de LMA se pueden beneficiar de terapia de sostén con azacitidina oral luego de la recuperación con terapia de consolidación.

3.1.8.2.8 MONITOREO

Los pacientes son evaluados clínicamente luego de alcanzar RC, pero aún no se establecen pautas precisas del momento en que estas evaluaciones se deben realizar. Se ha establecido que la recaída de LMA se define como leucemia que recurre luego de alcanzar RC. LMA refractaria es aquella que no respondió completamente con RC a la terapia de inducción.

3.1.8 Pronóstico

3.1.8.1 Leucemia mieloide aguda (LMA)

La respuesta al tratamiento y supervivencia de los pacientes con LMA es heterogéneo, existen varios factores pronósticos relacionados al paciente y a las características del tumor, incluyendo la edad, estado clínico y cariotipo (133).

Tabla 2. Factores pronósticos en adultos con LMA

Factores favorables	Factores desfavorables
Edad <50	Edad >60
Puntuación en escala Karnofsky >60%	Puntuación en escala Karnofsky <60%
Fenotipo MDR1-negativo	Fenotipo MDR 1-positivo
Sin antecedente de desorden hematológico previa quimio/radioterapia	Terapia asociada a LMA previo síndrome mielodisplásico, mieloproliferativo u otro desorden hematológico
T(8;21), inv(16)/t(16:16),t(15;17)	Anomalías cariotípicas complejas -5, -7, aberraciones 3q26, t(6;9), aberraciones 11q23 excepto por t(9;11), cariotipo monosomal
Mutación NPM1, mutación CEBPA	Mutación FLT3/ITD, duplicación parcial tándem MLL, super expresión de BAALC, mutaciones en IDH1 y/o IDH2

 Factores de riesgo

- Edad avanzada
- Estado clínico del paciente
- Hallazgos citogenéticos y/o moleculares en células tumorales
- Antecedente de exposición a agentes citotóxicos o terapia de radiación
- Antecedente de mielodisplasia u otras patologías hematológicas como neoplasias mieloproliferativas

Los primeros dos factores son los principales predictores de muerte temprana, mientras que los otros son mejores predictores de enfermedad resistente o recaída temprana.

Fue realizado un estudio en Reino Unido que incluyó 11,303 pacientes con LMA desde 2001 a 2005 y reportó una tasa de supervivencia a cinco años del 15%, la cual variaba con respecto a la edad de diagnóstico (134)

- 15 a 24 años (289 pacientes) – 53%
- 25 a 39 años (702 pacientes) – 49%
- 40 a 59 años (2170 pacientes) – 33%
- 60 a 69 años (2208 pacientes) – 13%
- 70 a 79 años (3258 pacientes) – 3%
- >80 años (2726 pacientes) – 0%

En cuanto al estado clínico, existen dos herramientas comúnmente usadas que son la escala de estado clínico de Karnofsky y la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Tabla 3. Escala de estado de desempeño de Karnofsky(110)

<i>Escala de Karnofsky</i>	
<i>Puntuación</i>	<i>Situación clínico-funcional</i>
100	Normal, sin quejas ni evidencia de enfermedad.
90	Capaz de llevar a cabo actividad normal pero con signos o síntomas leves.
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos y síntomas de enfermedad.
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades.
50	Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente.
40	Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales.
30	Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo.
20	Muy gravemente enfermo, necesita tratamiento activo.
10	Moribundo irreversible.
0	Muerto.

Tabla 4. Estado de actividad de la escala ECOG(110)

Estado de actividad de la Escala ECOG	
0	Completamente activo, capaz de realizar toda actividad previa a la enfermedad sin restricciones
1	Restringido en la actividad física enérgica, pero está en régimen ambulatorio y es capaz de realizar el trabajo de naturaleza ligera o sedentaria (como trabajo de la casa ligero, o trabajo de oficina).
2	En régimen ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar ninguna actividad de trabajo. Tiene que quedarse encamado durante < 50% de las horas de vigilia.
3	Capacidad limitada de cuidar de sí mismo, confinado a la cama o una silla durante más del 50% de las horas de vigilia.
4	Totalmente incapaz. No puede cuidar de sí mismo. Totalmente confinado a la cama o una silla.
5	Muerto.

El estado clínico y la edad de diagnóstico pueden combinarse para estimar el porcentaje de pacientes que morirán en los primeros 28 días de tratamiento . Su valor predictivo aparentemente es mayor en pacientes ancianos y no predice desenlaces en pacientes más jóvenes (135)

Como se menciono previamente, las características citogenéticas y moleculares permiten la estadificación de LMA en varios grupos pronósticos, con base en esto, se propuso el sistema European LeukemiaNet (ELN) TABLA 4 (136)

La clasificación ELN divide la LMA en tres grupos pronósticos que se distinguen por tasas de remisión completa (RC), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG)

- Riesgo favorable
 - t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1
 - inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11
 - NPM1 mutada sin FLT3-ITD o con relación alélica baja (<0.5) of FLT3-ITD
 - CEBPA bialélico mutado
- Riesgo intermedio
 - NPM1 mutado y relación alélica alta (>0.5) de FLT3-ITD
 - Wild-type NPM1 sin FLT3-ITD o con relación alélica baja (<0.5) de FLT3-ITD sin lesiones genéticas riesgo adverso
 - •t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A
 - Anomalías citogenéticas no clasificadas como favorables o adversas
- Riesgo adverso
 - t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214
 - t(v;11q23.3); KMT2A reorganizado
 - t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1
 - inv(3)(q21.3;q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM (EVI1)
 - Monosomía 5 o del(5q); monosomía 7; monosomía 17/abn(17p)
 - Cariotipo complejo, cariotipo monosomal
 - Wild-type NPM1 y relación alélica alta (>0.5) de FLT3-ITD
 - RUNX1, ASXL1 mutantes, o TP53

Un cariotipo monosomal está definido como al menos dos monosomías autosómicas o una monosomía única autosómica en la presencia de una o más estructuras citogenéticas anómalas.

Existen otros modelos que incluyen características clínicas sumadas con moleculares y citogenéticas. El índice pronóstico para LMA citogenéticamente normal (PINA) combina dichos elementos así como conteo de células blancas para identificar tres cohortes distintas (bajo, intermedio y alto) con diferentes odd ratios estimados (74, 28 y 3%) de supervivencia a cinco años (137)

Cariotipo

Se ha mencionado que el análisis citogenético es un componente clave de la evaluación inicial de LMA. El estudio más grande realizado al respecto en cuanto a estratificación por cariotipo se realizó por el Medical Research Council (MRC), el Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group (SWOG/ECOG), y el Cancer and Leukemia Group B (CALGB). (138) Las condiciones específicas de lo que constituye un grupo de riesgo favorable, intermedio y desfavorable varían entre los grupos. Hay un consenso del buen pronóstico de t(8;21), inv(16), y t(15;17), sin embargo en cuanto a otras anomalías cromosómicas existen variaciones importantes. En el estudio mencionado, los OS a 10 años fueron 69,38,33 y 12% en pacientes con riesgo favorable, cariotipo normal, riesgo intermedio y riesgo adverso, respectivamente.

- Favorable (aproximadamente 16% de las pacientes recién diagnosticadas). t(8;21), inv(16)(p13;q22), t(16;16)(p13;q22). t(15;17)(q24.1;q21.1), ya sea que se encuentren solas o acompañadas de otra anomalía; aquella anomalía que identifica leucemia aguda promielocítica (LAP), también se considera favorable pero LPA ahora se considera aparte del resto de LMA ya que requiere un abordaje diferente
- Cariotipo normal (aproximadamente 40%)
- Intermedio (aproximadamente 20%). Estas anomalías no se describen como favorables o desfavorables.
- Adverso o pobre (aproximadamente 25%). Las siguientes anomalías son consideradas desfavorables cuando se presentan en casos que no contienen además cambios cariotípicos favorables: del (5q); add (5q); del (7q); add (7q); monosomías 5 o 7; inv(3)(q21q26); t(3;3)(q21;q26); t(6;11)(q27;q23); t(10;11)(p11-13;q23); t(9;22)(q34;q11); 17p anomalías o monosomías 17; cariotipos complejos o aberrantes descritos en al menos 4 anomalías no relacionadas; anomalías de 11q23 excluyendo

t(9;11)(p21;q23) y excluyendo t(11;19)(q23;p13); o anomalías de 3q excluyendo t(3;5)(q21-25;q31-35).

Medición de Enfermedad Residual

La medición de enfermedad residual se refiere a la detección de células malignas, incluso en el escenario de remisión hematológica completa. El pronóstico de MER en LMA actualmente es incierto.

3.1.8.2 Leucemia Mieloide Crónica

El pronóstico de la LCM se estima utilizando un sistema de puntajes validado, llamado ELTS (EUTOS Long Term Survival) (EUTOS = EUROPEAN TREATMENT OUTCOME STUDY) score, el cual se basa en los datos de pacientes tratados con inhibidor de la tirosin cinasa y usa datos hematológicos, tamaño del bazo y edad 4-5

Ilustración 2. Ejemplo de escala EUCOS disponible en línea. (75)

Online calculator for the EUTOS long-term survival score	
Age in completed years:	<input type="text"/> years
Spleen size in cm below costal margin:	<input type="text"/> cm
Blasts in peripheral blood:	<input type="text"/> %
Platelet count in $10^9/L$:	<input type="text"/> $10^9/L$
Risk Score:	<input type="text"/>
Risk Score Group:	<input type="text"/>
<input type="button" value="Run"/> <input type="button" value="Reset"/>	
<p>The ELTS score is rounded to four decimal places.</p> <ul style="list-style-type: none">• An ELTS score value ≤ 1.5680 defines the low-risk group.• An ELTS score value > 1.5680 but ≤ 2.2185 defines the intermediate-risk group.• An ELTS score value > 2.2185 defines the high-risk group.	
<ul style="list-style-type: none">• Acknowledgement: The help of Kirsi Manz in programming the online calculator is gratefully appreciated.	
<ul style="list-style-type: none">• Pfirrmann M, Bacarani M, Saussele S, Guilhot J, Cervantes F, Ossenkoppele G, Hoffmann V S, Castagnetti F, Hasford J, Hehlmann R, Simonsson B. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. <i>Leukemia</i> 2015. Article in press.	

Utiliza la siguiente ecuación: $7 * \text{Basófilos} + 4 * \text{tamaño del bazo}$. Si la suma es mayor a 87, el paciente tiene alto riesgo de no alcanzar remisión completa a los 18 meses, mientras que una suma menor o igual a 87 indica bajo riesgo.

3.2 Antecedentes específicos

Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer asociado al embarazo se define como toda neoplasia maligna que se diagnostica durante la gestación o hasta un año después del parto. (4). Esta entidad se diagnostica en aproximadamente 1 de cada 1000 embarazos (3) y constituye la primera causa de muerte en mujeres en edad reproductiva en Latinoamérica. (4)

Las neoplasias hematológicas como grupo representan el 10% - 25%, terceras en frecuencia, después del cáncer de mama (26-35%) y el cáncer de cuello uterino (11-26%), siendo la leucemia mieloide crónica y aguda de las malignidades más frecuentes en la gestación(3) (4) (127) (139).

Está poco clara la patogenia de las leucemias en el embarazo la cual difiere de aquella en las pacientes no embarazadas. Se han especulado alteraciones en mediadores inmunes y hormonales durante el embarazo que pueden crear un estado de inmunosupresión e inflamación celular, que tal vez predispongan a malignidad o cambien el comportamiento de tumores. (140) (127) (127).

Algunos autores creen que el embarazo puede acelerar el curso de la leucemia, y otros no encuentran ningún apoyo a esta hipótesis y han concluido que la gestación por sí misma no parece afectar el pronóstico de la enfermedad (3) (141)

Un embarazo que coexiste con cáncer no es una gestación ordinaria y consiste en una entidad médica compleja. En la mayoría de los casos, se hacen presentes múltiples dilemas éticos y terapéuticos. (1) (142). Los resultados asociados a la gestación son aumento en el riesgo de aborto, mortalidad perinatal, restricción de crecimiento intrauterino (RCF), y parto pretérmino. (143) (3). La única posibilidad de sobrevivir a la leucemia en mujeres embarazadas, es mediante un control prenatal adecuado que permita identificar factores de riesgo e iniciar un manejo oportuno (4)

La baja incidencia de malignidades durante la gestación condiciona falta de ensayos controlados y prospectivos, así que la información en esta área está limitada a series retrospectivas y reportes de casos, lo cual complica aún más la toma de decisiones.

3.2.1 Epidemiología

La incidencia reportada en la literatura actual estima 1 en 75,000 - 100,000 casos de leucemia en embarazos, la leucemia mieloide aguda (LMA) representa más de dos tercios de las leucemias que se presentan durante el embarazo, y menos del 10 % de estos casos involucran pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC); y hay aproximadamente 300 casos reportados de leucemia durante el embarazo desde 1984(143, 144) (145) (4, 139) (6) (140) (1, 3) (2) (141) (142).

La leucemia promielocítica (LPM) es un subtipo de LMA, lo que cuenta como un 10% de las LMAs(143) y su incidencia no ha sido reportada en la literatura(145). Es de especial importancia para los obstetras por su asociación con coagulopatía intravascular diseminada, la cual puede complicar el embarazo y nacimiento(144) (146) (1).

Fue publicada una serie de casos entre abril 2010 y junio 2019 de pacientes portadoras de leucemia aguda concomitante con embarazo. De las 21 pacientes, ocho tenían leucemia mieloide aguda, solamente seguida por la leucemia linfoblástica aguda y las demás se trató de fenotipos únicos de neoplasia hematológica. La media en edad de fue de 28 años(144).

Según la literatura, la edad media de diagnóstico para LMA es de 28 años y para LMC en pacientes de 20 a 45 años. El hecho de que sean patologías comunes en jóvenes, aumenta la posibilidad de que ocurra durante el embarazo (147).

México es una región con alta incidencia de leucemia promielocítica aguda (hasta un 9%). (127)

3.2.2 Clínica

La sintomatología representa manifestaciones clínicas de la infiltración de la médula ósea por células clonales leucémicas con el resultado de la supresión de la hematopoyesis normal.

Los síntomas y signos presentados en casos de leucemia durante el embarazo son similares a aquellos que ocurren en la mujer no embarazada, y si están presentes, comúnmente se mimetizan con síntomas esperados durante el embarazo como fatiga, disnea de pequeños esfuerzos o cambios fisiológicos, como la anemia o trombocitopenia(142), y ésta última puede condicionar hemorragias a nivel bucal, mucosa rectal o presentarse como epistaxis. También se han reportado cuadros infecciosos de repetición y dolor óseo y articular(141). Esto en conjunto abona para el retraso diagnóstico(3).

3.2.3 Diagnóstico y Clasificación

El diagnóstico temprano es crucial en mejorar el pronóstico de las pacientes(6). Un pequeño reporte de casos realizado en Nagano, Japón, determinó que la media en el diagnóstico desde la presentación clínica inicial de la leucemia fue de siete días, y a su vez la media para iniciar terapia citotóxica fue de siete días(6).

La mayoría de la literatura realiza el diagnóstico basado en las indicaciones de aspirado de médula ósea para adultos cuando se sospecha leucemia, y se clasifica en base a la Clasificación de Tumores de Tejidos Linfoides y Hematopoyéticos en su última edición en 2017. (6) (142). El aspirado de médula ósea se considera un procedimiento seguro durante el embarazo(142) (143).

Los criterios diagnósticos mencionados previamente para cualquier tipo de leucemia son aplicados para la paciente gestante, sin embargo, existen ciertas peculiaridades de estas entidades que deben destacarse en el embarazo.

En el caso de la leucemia promielocítica aguda, es un tipo de leucemia con presentación clínica-biológica diferente. La coexistencia de leucemia promielocítica aguda y embarazo es rara y una de las principales causas de muerte durante la inducción de la remisión es la hemorragia cerebral secundaria a un síndrome hemorrágico grave, históricamente atribuido al desarrollo secundario de coagulación intravascular diseminado, sin embargo actualmente hay datos que apoyan la posibilidad de un proceso de fibrinólisis y proteólisis inespecífico, por lo cual el tratamiento debe ser individualizado y multidisciplinario, el pronóstico por lo mismo, depende del diagnóstico y tratamiento tempranos(2) (1)

Ilustración 3. Frotis de sangre periférica en una embarazada con leucemia mieloide aguda. Nótese la presencia de mieloblastos y la predominancia de monocitos (Tinción de Wright, magnificación original X 40)(3)

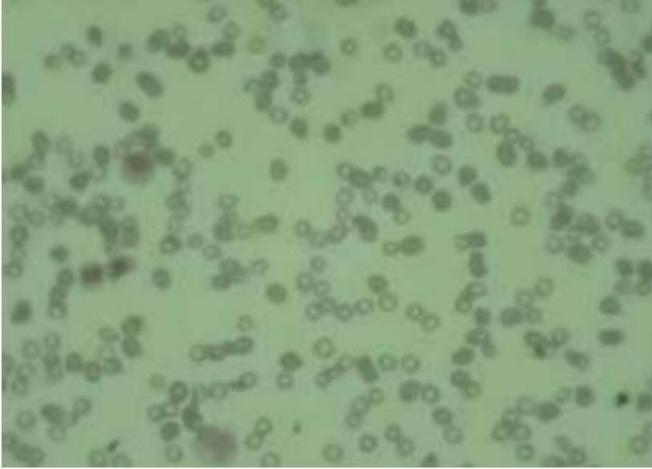


Ilustración 4. Frotis de sangre periférica en una embarazada con leucemia mieloide aguda. Nótese la presencia de mieloblastos. (Tinción de Wright, magnificación original X 40)(3)

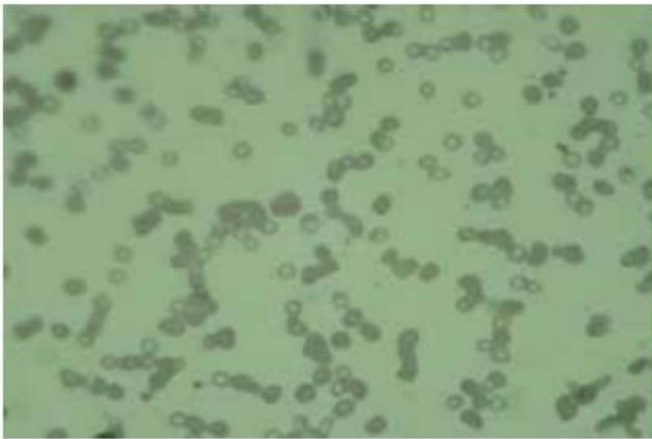
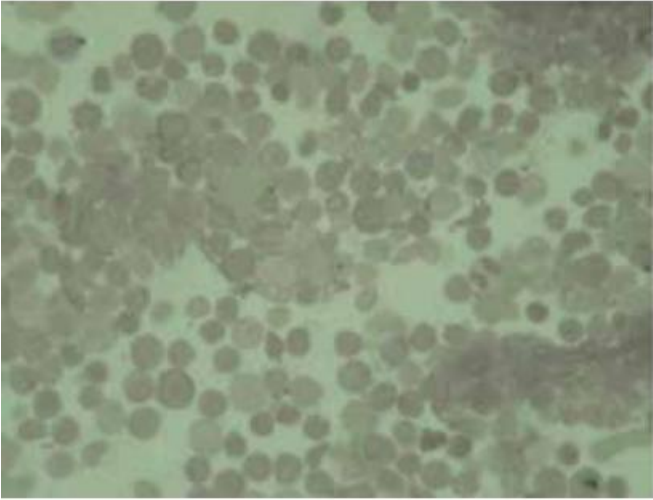


Ilustración 5. Aspirado de médula ósea en una paciente con leucemia mieloide aguda. Nótese la predominante infiltración de mieloblastos (Tinción de Wright, magnificación original X 40)(3)



3.2.4 Tratamiento y Manejo

Las pacientes con cáncer asociado al embarazo deben atenderse en centros especializados por parte de un equipo multidisciplinario que limite las complicaciones para la madre y su hijo. (127) El proceso de toma de decisiones debe involucrar a la paciente, hematólogos, obstetras y neonatólogos (148) . (6), y además debe tomarse en cuenta que retrasar la inducción de quimioterapia puede impactar negativamente la posibilidad de remisión, los pacientes y sus familias necesitan apoyo para la toma de decisiones.(6)

Es importante resaltar que antes del inicio de cualquier terapia, la paciente debe estar completamente informada de la eficacia y potencial riesgo de sangrado, aborto, muerte fetal, malformaciones congénitas, peso bajo al nacer y otros efectos adversos (143).

3.2.4.1 Interrupción del embarazo

Las leyes de nuestro país permiten sugerir interrupción del embarazo a la paciente, y por lo tanto cursar con aborto planeado y posteriormente iniciar la inducción con quimioterapia (142). La recomendación de interrumpir el embarazo si la leucemia es detectada en el primer trimestre se mantiene en la totalidad de la literatura (144) (142) en vez de permitir el aborto espontáneo durante una potencial fase trombocitopénica o neutropénica.. Esto se debe a que los pocos casos que se han tratado con quimioterapia durante el primer trimestre, obtuvieron pobres resultados asociados a anomalías congénitas y abortos espontáneos (142).

3.2.4.2 Medicamentos empleados

El embarazo está asociado a cambios fisiológicos que pueden afectar la farmacocinética de los agentes quimioterapéuticos. Esos cambios incluyen aumento del volumen de plasma, del tercer espacio, aumento en el aclaramiento renal y metabolismo hepático de los fármacos(142); aun así, su potencial teratogénico es la preocupación principal cuando se trata a una mujer gestante (142). La Sociedad Americana de la Agencia Clínica Oncológica (ASCO), considera que es seguro para el embarazo evitar la administración de preparaciones oncológicas en periodos específicos.

Por ejemplo, recomiendan evitar tratamiento oncológico durante el primer trimestre del embarazo tanto como sea posible, ya que daño irreversible al feto o aborto pueden ser causados en un 10 a 20% de los pacientes (1, 4) (3), sobre todo entre las semanas tres a diez(142) (149), periodo durante el cual se corelaciona con organogénesis activa y desarrollo

fetal. Aun así, en cualquier caso, se recomienda estimar el riesgo costo-beneficio en cuanto a la administración de fármacos, teniendo como preocupación primaria el bienestar y salud de la paciente embarazada y en segundo lugar el bienestar del feto (1) .(6).

La mayoría de los agentes citotóxicos tienen un peso molecular menor a 400 kDa y pueden fácilmente atravesar la placenta y alcanzar al producto (142).

Cuando los agentes citotóxicos y quimioterapéuticos son administrados después de 30 semanas puede que la paciente desencadene labor de parto mientras ocurre el periodo de supresión de la médula ósea y por lo tanto aumento la incidencia de infección y hemorragia.

3.2.4.2.1 ÁCIDO HOLO-TRANSRETINOÍCO (ATRA)

Este agente es un retinoide que induce diferenciación de los promielocitos anormales. Tiene un perfil de eventos adversos entre los que destaca el síndrome de ácido retinóico (RAS). Otros efectos incluyen arritmias, dolores de cabeza, mareo, alteraciones visuales o rash.

Su uso fue descrito hasta 1994 como tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (un subtipo de leucemia aguda), en el segundo y tercer trimestre.

Vale la pena mencionar que la resequedad de membranas asociada con ATRA puede predisponer a la paciente embarazada a desgarros vaginales y hemorragias durante el trabajo de parto. A pesar de que la experiencia con ATRA en pacientes embarazadas es limitada, los retinoides son conocidos por sus efectos teratógenos potenciales en un 14% hasta un 35.6% involucrando sistema nervioso central, formación craneofacial, de corazón y timo. (140). Se han reportado tasas altas de aborto espontáneo (hasta 40%) bajo su uso así como anomalías fetales mayores. (143). Así mismo, existe mucha información que sugiere que ATRA favorece el pronóstico materno cuando se aplica en el segundo y tercer trimestre y se enfatiza en su efectividad para detener la progresión de la enfermedad así como la reducción en incidencia de CID (144) (140).

Trióxido arsénico

El mecanismo propuesto del trióxido arsénico incluye la inducción de diferenciación celular parcial a través de degradación del gen PML-RAR y apoptosis. Es sabido que el ácido arsénico atraviesa la placenta humana y de varias especies animales, altas dosis de arsénico

pueden afectar el desarrollo fetal (146). Se ha demostrado que la vía por la que el arsénico genera toxicidad durante la gestación, según los reportes, es que su aplicación puede conducir a estrés oxidativo e inflamación de la placenta así como anomalía en la vasculogénesis placentaria, lo cual puede afectar los resultados causando desde abortos, partos pretérmino o restricción de crecimiento fetal (146). Para probar lo anterior, fue realizado un estudio en Harbin, China en 2022(146), durante el cual se utilizó cromatografía híbrida líquida de alto rendimiento con espectrometría de generación atómica fluorescente (HPLC-HG-AFS por sus siglas en inglés), para determinar la concentración de arsénico inorgánico (arsenito y arsenato), arsénico monometilado (MMAIII y MMA 5), y arsénico dimetilado (DMA III y DMA V) en el plasma de mujeres embarazadas portadoras de LPA tratadas con arsénico (ATO). Se midió la distribución de ATO y sus metabolitos en el líquido amniótico, la penetración de especies arsénicas en el mismo y la diferencia de arsénico en plasma entre las pacientes embarazadas y no embarazadas Se demostró que los metabolitos farmacológicos del ATO atraviesan la placenta sin dificultad, y que así mismo, el feto se encuentra expuesto a ATO a través de la deglución, todo esto sin variación significativa entre los resultados y la edad gestacional considerada (146).

3.2.4.2.2 ANTIBIÓTICOS ANTITUMORES

Antraciclinas

La actividad antitumor de las antraciclinas involucra el intercalado de DNA. Esta droga interfiere con la actividad de la topoisomerasa II estabilizando los complejos anclados que se forman entre el DNA y la topoisomerasa II, lo cual inhibe la religación del DNA anclado. Las antraciclinas a su vez liberan radicales libres, resultando en una ruptura de DNA de única y doble cadena. Los efectos adversos comunes de las antraciclinas incluyen náusea, vómito, alopecia, mielosupresión y cardiotoxicidad. Aunque las antraciclinas son conocidas por tener efectos mutagénicos y oncogénicos en animales in vitro, su potencial tóxico en el humano no está dilucidado. Se sabe que la idarubicina, la cual es más lipofílica, tiene mayor transferencia placentaria y toxicidad potencial, por lo que se prefiere el uso de daunorubicina (142, 146) (148). Otras literaturas apoyan el uso de citarabina (2), sin embargo está asociada a 4% de malformaciones en extremidades, 6% de riesgo con malformaciones fetales, 2% de riesgo de mortalidad neonatal y 13% de riesgo de RCF. (140)

. En cuanto a los efectos descritos en la madre, se ha descrito mucositis y neutropenia prolongada acompañada de infecciones bacterianas y en ocasiones fúngicas que pueden requerir terapia sistémica(142). En caso de presentarse una infección fúngica, se podrá considerar manejo con anfotericina B, ampliamente usado en el embarazo sin reportes de teratogenicidad(142).

La cardiotoxicidad fetal es un evento adverso mayor bien reconocido, y se puede manifestar como arritmias, cardiomiopatía o falla cardíaca(142).

Antracenediones

Mitoxantrón es un inhibidor de topoisomerasa II que ha sido incorporado a la fase de consolidación para ciertos regímenes de LPA y en casos aislados como parte de la inducción. Existe en la literatura un reporte de cuatro casos de exposición de mitoxantrón durante el embarazo como tratamiento para LPA. Las complicaciones fetales incluyeron distrés respiratorio que requirió ventilación mecánica al nacimiento, aplasia de médula ósea, hidronefrosis, hemorragia intracraneal, hiponatremia, hipoglicemia y convulsiones.

3.2.4.2.3 ANTIMETABOLITOS

Antagonistas de Ácido Fólico

El metrotexato inhibe la dihidrofolato reductasa, la enzima que convierte el ácido fólico en la forma activa de tetrahidrofolato. Esto resulta en la inhibición tanto de timidilato sintetasa y la síntesis de nucleótidos de purina, con subsecuente inhibición de la replicación de ADN. Efectos adversos del metrotexato incluyen mucositis, mielosupresión, náusea y hepatotoxicidad.

A diferencia de otros agentes quimioterapéuticos mencionados en esta tesis, el metrotexato demuestra una distribución farmacocinética que puede incrementar la exposición fetal a este agente. Este medicamento se distribuye en los compartimentos del tercer espacio, como el líquido pleural o de ascitis, lo cual puede representar retraso en su eliminación.

Ya que el líquido amniótico es un compartimento de tercer espacio, la duración de exposición fetal y el riesgo de efectos teratogénicos puede estar incrementado. Se observaron resultados fetales normales durante la mayoría de los casos. El tiempo de administración de metrotexato

fue variado en cada caso comparado con otros agentes quimioterapéuticos, su administración durante el primer trimestre estuvo asociada frecuentemente con anomalías congénitas, pérdida fetal y malformaciones. Muchos reportes incluyen el uso de metrotexate por indicaciones no oncológicas, como artritis reumatoide o psoriasis. Basados en esta observación, se recomienda evitar el uso de metrotexate durante el primer y segundo trimestre.

Análogos de Pirimidina

Citarabina se incorpora al ADN e inhibe la ADN polimerasa, resultando en la inhibición de la reparación de AND. Los eventos fetales adversos ocurren en siete de ocho casos de exposición a citarabina en el primer trimestre; estos incluyen malformaciones fetales y aborto espontáneo.

Análogos de Purina

En adición a la 6-mercaptopurina. 6tioguanina ha sido usada para la terapia de mantenimiento en LPA. Ambos agentes inhiben la síntesis de purina, que en su vía final alcanza la inhibición de ADN a ARN. Los efectos adversos de los análogos de purina incluyen náusea, mielosupresión y hepatotoxicidad. Los fetos expuestos experimentan distress respiratorio, neumotórax bilateral, anomalías craneofaciales y retardo en los hitos motores.

Gemtuzumab Ozogamicina

Gemtuzumab ozogamicina es un anticuerpo monoclonal anti CD-33 unido al antibiótico citotóxico calikeamicina. El CD33 se detecta esencialmente en los casos de LPA. Efectos adversos comunes incluyen hepatotoxicidad, reacciones asociadas a su infusión, mielosupresión, náusea y febrícula. La patología veno oclusiva, la cual puede ser fatal, ha sido reportada a una frecuencia de 3 a 15%. Hasta el momento no existe literatura que documente exposición a este fármaco durante la gestación.

3.2.4.3 Leucemia Mieloide Aguda

La leucemia aguda es una forma agresiva de cáncer, y la quimioterapia deberá iniciarse tan pronto como sea posible(2). No puede posponerse por el riesgo de muerte materno-fetal(2), ya que retrasar el tratamiento está asociado con mal pronóstico fetal y materno(142). Generalmente, el tratamiento de la leucemia aguda consiste de tres fases: inducción,

consolidación y mantenimiento. (145). Algunas literaturas sugieren una cuarta fase de tratamiento intratecal como prevención meníngea. (2). El concluir estas fases obtiene la remisión completa en un 72% de los casos, es decir, ofrece resultados similares a los de las pacientes no gestante (2, 142). Pacientes diagnosticadas en el segundo y tercer trimestre deberán ser tratadas inmediatamente con terapia de inducción (142).

Inducción

Las guías de práctica clínica de la Red Nacional en Comprensión del Cáncer establecen que la terapia de inducción consiste en ácido holo-transretinoico (ATRA) y una antraciclina (idarrubicina o daunorubicina, más respaldada en la literatura la daunorubicina(148) (1) (149)). Esta recomendación está basada en las altas tasas de remisión completa reportadas dos estudios realizados en Europa. Uno de ellos es el Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) y otro el Programa para el Tratamiento de Hemopatías Malignas (PETHEMA), con remisión del 95 y 89% respectivamente (140). La National Comprehensive Cancer Network recomienda iniciar ATRA con sospecha clínica de APL, sin esperar confirmación genética. (140) (3) (127), pero para fines del sostén del embarazo se prefiere manejar el primer trimestre únicamente con daunorubicina(149) y en el segundo y tercer trimestre utilizar terapia combinada(3). La semana exacta considerada como segura para este cambio son las 14 semanas (1).

Se recomienda el siguiente régimen estándar hasta el día de hoy para su aplicación:

Tres días de antraciclina (por ejemplo, daunorubicina, al menos 60 mg/m², o la antracenodiona mitoxantrona 10-12 mg/m²) y 7 días de citarabina (100-200 mg/m² en infusión continua). La remisión completa bajo este esquema en jóvenes de 18 a 60 años es de 60 a 80% en adultos jóvenes. No hay otra intervención que haya probado mejores resultados, y su inicio no debe retrasarse. La información retrospectiva ha concluido que se ven mejores resultados cuando el manejo inicia cinco días inmediatos al diagnóstico(149).

La terapia ATRA-antraciclina estuvo asociada con una tasa más baja de recaída a 2 años (terapia combinada 6% vs secuencial 16% p=0.04) (127, 142).

Aproximadamente 70-80% de los pacientes con nuevo diagnóstico que fueron tratados con ATRA y quimioterapia alcanzaron remisión a largo plazo y son considerados como curados. Este patrón también se observó en pacientes latinas (127).

Se ha considerado que el tiempo medio para alcanzar la remisión fue de 30 días.

Para pacientes que recibieron terapia de inducción basada en antraciclina, al menos dos ciclos de combinación ATRA-antraciclina deberán ser administradas(142).

Se han descrito las siguientes complicaciones durante la inducción: infección, sangrado, síndrome ATRA y sx de dificultad respiratoria, y a nivel obstétrico se ha descrito incidencia de aborto terapéutico, aborto espontáneo, hemorragia periparto, muerte fetal espontánea y ruptura de membranas espontánea secundaria a insuficiencia placentaria. (140) (3) (127). Se ha observado cierta variabilidad genética que probablemente explique algunos de los resultados heterogéneos en el embarazo luego de recibir quimioterapia, ya que fueron documentados efectos severos bajo aplicación de doxorubicina en fetos masculinos, mientras fetos femeninos permanecieron sin alteraciones (142).

Consolidación

La consolidación típicamente inicia después de que se alcanza remisión morfológica completa y usualmente incluye ATRA. Se puede usar tanto idarubicina como daunorubicina, y ATRA se aplica por una o dos semanas cada ciclo. Para pacientes que recibieron inducción con ATRA y arsénico, los mismos agentes pueden usarse para consolidación hasta seis ciclos. También se ha descrito el uso de trasplante de células madre(142).

Mantenimiento

El mantenimiento consiste en 6-mercaptopurina y metotexate, aplicado en combinación con ATRA. Se ha observado una reducción en los índices de recaída de hasta dos años cuando se usan los tres agentes juntos: ATRA más 6-mercaptopurina y metotexate. Usualmente se mantiene por 2 años. Se puede manejar con trasplante de células madres autólogas hematopoyéticas y también trasplante de células madre alogénicas hematopoyéticas (Hartmut Döhner, 2010)

Estrategias de tratamiento

Tomando en cuenta que la leucemia en el embarazo es una emergencia médica, el tratamiento no debe retrasarse. La hemorragia es una causa común de mortalidad en las primeras semanas luego del diagnóstico, y la administración de ATRA se ha asociado con un descenso dramático de la incidencia de CID. El tratamiento deberá ajustarse a la edad del feto. Una limitación importante son los potenciales efectos teratogénicos de algunos fármacos (143). Una vez que se alcanza recuperación de la médula ósea en embarazos cercanos al término, deberá considerarse la terminación del embarazo por vía abdominal para abrir la oportunidad de continuar la quimioterapia sin riesgo para el feto (142). Hasta la fecha, no se han encontrado diferencias estadísticas significativas de acuerdo a la elección de la quimioterapia. (140, 148) (Hartmut Döhner, 2010).

Ante todo lo anterior, no debe ignorarse lo que Álvaro Cabrera et al. Mencionan en su revisión de la literatura, donde concluye que a pesar de la alta tasa de curación, América Latina cuenta con diferentes limitantes, en especial durante la inducción, lo que se ha asociado con mayor mortalidad (127). Así mismo, se reconocen variables externas que mejoran el pronóstico, como formar parte de un ensayo clínico lo cual reduce la mortalidad de un 18 a un 6.7% (127).

Ilustración 6. Algoritmo sugerido de tratamiento(5)

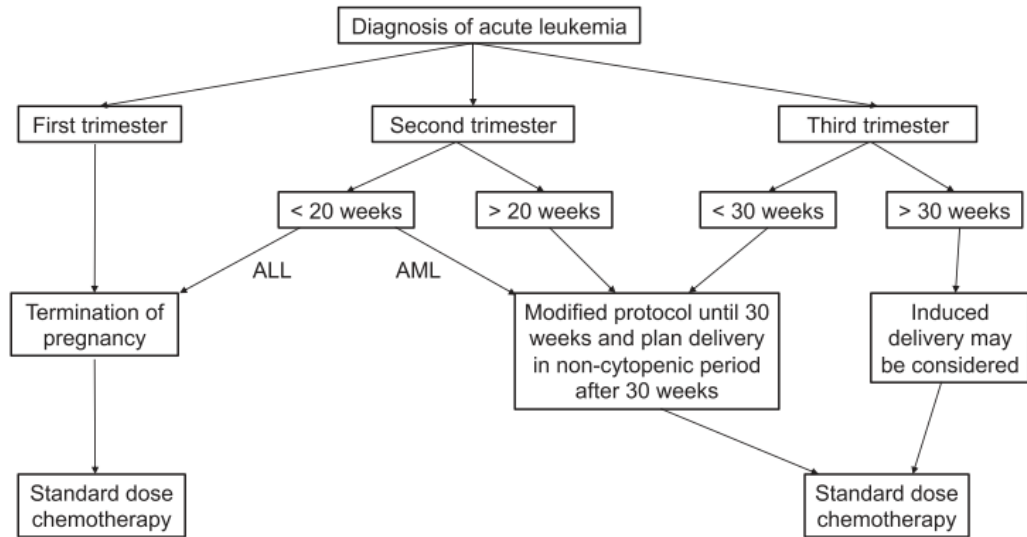
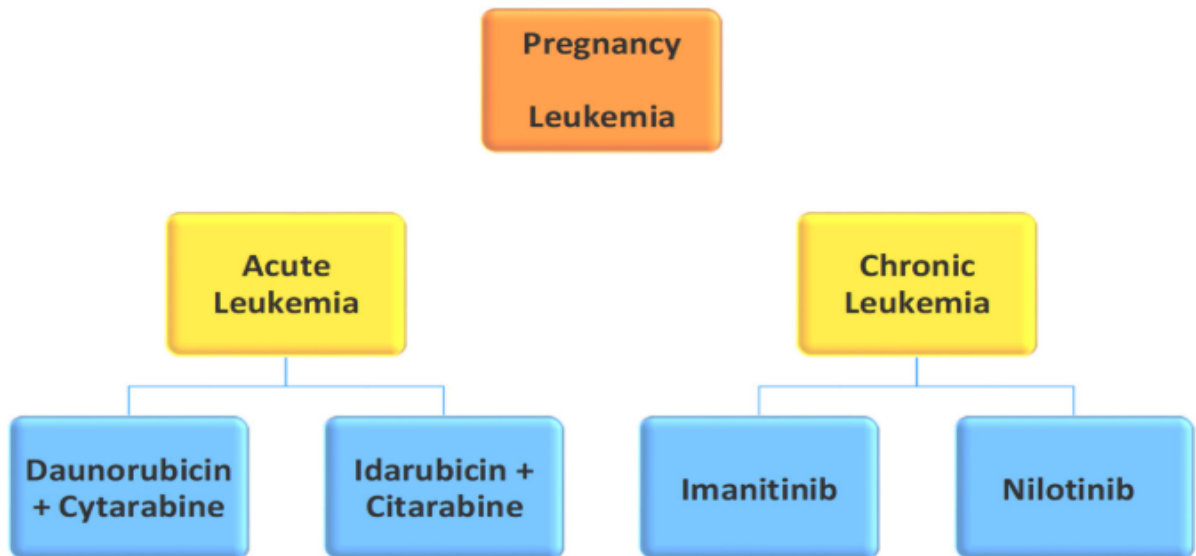


Ilustración 7. Opciones de tratamiento para leucemia en el embarazo(1)



1.2.4.3.1 COMPLICACIONES EN LPA

CID

Es posible que en las pacientes leucémicas se active la cascada de coagulación por la actividad de tromboplastina en los gránulos de los promielocitos leucémicos, es una secuela común. La inducción de la quimioterapia está frecuentemente asociada a CID, debido a la

lisis de las células leucémicas, por lo que la heparina profiláctica se recomienda antes de la inducción de quimioterapia para tratar la CID. (144). Puede causar hemorragias mortales, especialmente posterior al inicio de la terapia citotóxica. Aproximadamente 3% de las pacientes morirán de hemorragia luego de iniciar el tratamiento.

Síndrome Acido Retinóico o Síndrome de ATRA

El síndrome ácido retinóico (RAS), también conocido como síndrome de diferenciación en LPA, puede ocurrir tras la administración ya sea de ATRA como arsénico. Su frecuencia es del 2 al 27% de los casos, y ocurre entre el segundo día a la tercera semana de tratamiento, y puede ser una condición letal, con una mortalidad del 2%. Una característica definitoria de este síndrome es la hiperleucocitosis. Pacientes con RAS también pueden presentar disnea, derrames pleurales o pericárdicos, edema, ganancia de peso, falla renal aguda y fiebre.

Los síntomas como retardo en el llenado capilar, o manifestaciones de distrés respiratorio o síndrome de choque tóxico también pueden ocurrir. Se piensa que la liberación de citocinas de diferentes promielocitos lleva a RAS. Dosis altas de corticoesteroides son imperativas para el manejo de RAS. Se recomienda aplicar 10 mg de dexametasona dos veces al día por tres a cinco días, seguidas de un mantenimiento de hasta 14 días a menor dosis. Si los síntomas son leves, se continuará ATRA en conjunto con esteroides, con monitoreo estrecho de la progresión de los síntomas. Si los síntomas son severos o persistentes, ATRA deberá discontinuarse hasta que se resuelvan los mismos.

3.2.4.4 Leucemia Mieloide Crónica

En relación con la leucemia crónica (LMC), se sabe que el embarazo no parece afectar su curso natural y se han empleado varias modalidades terapéuticas como la plasmaféresis, antineoplásico, esteroides e interferón durante la gestación (3, 5) El reto en el manejo de la (LMC) durante el embarazo, es balancear el tratamiento entre los riesgos potenciales para el feto y los beneficios para la madre (5). Cabe mencionar que para pacientes en embarazo temprano, es preferible no indicar ningún tratamiento (5).

IFN es considerado seguro para el feto y puede ser usado hasta las 15 semanas de gestación para alcanzar el control de la enfermedad sin arriesgar la organogénesis (5).

La llegada de los inhibidores de tirosin-cinasa (TKIs) ha cambiado la historia natural de la leucemia mieloide crónica, resultando en una importante prolongación de la esperanza de vida y los resultados óptimos a largo plazo (139). El blanco de las TKIs son múltiples cinasas incluyendo ABL-1, c-kit, factores derivados de crecimiento de plaquetas a y b, c-Src y c-FMS, muchos de los cuales son relevantes para el desarrollo de gónadas, implantación, embriogénesis y crecimiento fetal (139) (147).

La recomendación general para el tratamiento durante el embarazo es que la terapia con TKIs debe evitarse por el elevado riesgo de teratogénesis (antes de las 15 semanas de gestación) (5). Se sabe que las TKIs son embriotóxicas en ensayos animales, y en escasos estudios limitados realizados en humanos, los reportes concluyen embriones menos viables y múltiples toxicidades embrio-fetales (139). Las complicaciones descritas son falla placentaria, peso bajo en el recién nacido, tasas más altas de prematuridad y mortalidad/morbilidad perinatal aumentada. Hay pocos reportes de casos que han sido tratados exitosamente con TKIs (150).

Las recomendaciones actuales son que la concepción debe evitarse mientras la paciente se encuentre en tratamiento con TKI (139).

En cuanto a la leucemia crónica, la droga quimioterapéutica más común es el imatinib (inhibidor de la tirosin-cinasa). El hecho de que la administración de este fármaco esté relacionado con la aparición de malformaciones congénitas y aborto espontáneo es un tema controversial.

3.2.4.5 Vías de resolución del embarazo

La dilatación y curetaje es usualmente considerada como la primera opción para la culminación de embarazos de hasta 63 días de amenorrea aquellos casos detectados durante el primer trimestre. Asimismo, la combinación del antiprogéstágeno mifepristone en combinación con un análogo prostaglandínico como misoprostol constituye una excelente opción como método no quirúrgico (3). Deberá tomarse en cuenta que las pacientes tienden a deteriorarse rápidamente tras la evacuación del útero. (4)

En algunos casos se puede efectuar la cesárea post mórtem de la madre para que el feto pueda llegar a ser viable(141)

En cuanto al producto, se sugiere monitoreo de signos vitales fetales, función cardiaca y anomalías congénitas en fetos hijos de madres portadoras de tratamiento quimioterapéutico contra leucemia mieloide aguda (LMA).

3.2.4.5 Consideraciones para hemotransfusión

La indicación para transfusión de células rojas en pacientes con leucemia asociada a la gestación fueron las mismas para pacientes sin embarazo: hemoglobina menor a 7 g/dL. El punto de corte para transfusión de plaquetas durante el embarazo fue decidida después de una discusión entre obstetras y hematólogos: 20 a 30 x 10 a la 3/hL durante el embarazo, 50 x 10 a la 3 hL para parto y 80 para cirugía tipo cesárea. Todo esto basado en un estudio retrospectivo realizado en Japón durante el cual se utilizaron los puntos de corte mencionados y no hubo complicaciones hemorrágicas severa en ninguna de las pacientes, sin embargo debe tomarse en cuenta que la muestra consistió únicamente en cinco pacientes (6). El soporte transfusional (plasma fresco, crioprecipitados) reduce la mortalidad asociada con la hemorragia (hemorragia intracraneana, coagulación intravascular diseminada) (127).

3.2.4.6 Puerperio y leucemia

Durante el puerperio de las pacientes con leucemia se han reportado complicaciones como neutropenia febril e infección de la herida quirúrgica en un gran porcentaje de las mismas (3)

3.2.4.7 Planificación familiar

Los métodos de preservación de la fertilidad sugeridos en pacientes que planean iniciar quimioterapia son criopreservación, extracción y almacenamiento de oocitos y crioperservación de embriones, para así postergar el embarazo a periodos de más plenitud en salud (5).

3.2.4.7 Lactancia

Se recomienda ampliamente suspender la lactancia en periodos de quimioterapia porque dichos fármacos pueden distribuirse en la leche materna (4).

3.2.5 Resultados Maternos y Perinatales

Se han reportado más de 350 embarazos con leucemia aguda en la literatura mundial con una mortalidad perinatal de hasta el 70% y una supervivencia materna en el momento del diagnóstico de alrededor de 6 meses, y de 12 meses desde el momento del parto. Solo de un 10 a un 20% sobreviven 5 años(141) Es conocido que las pacientes diagnosticadas en el primer trimestre del embarazo fueron las de mayor cantidad de complicaciones, (127) lo cual puede asociarse al hecho de que al finalizar el embarazo no se realiza un reporte de las mismas.

Con base en la información disponible, parece que si los pacientes son tratados con el régimen adecuado, las mujeres embarazadas portadoras de LMA pueden tener resultados similares a los de las pacientes no gestantes (142).

De acuerdo a dichos estudios, se sabe que puede existir trasmisión materno-fetal de leucemia mieloide aguda(2) (3).

Desafortunadamente las recaídas son frecuentes en poco tiempo, siendo el promedio de recaída menor a un año(4) Los sitios extramedulares que más frecuentemente se afectan son el hígado, bazo y ganglios linfáticos. (4)

A diferencia de otras neoplasias asociadas con el embarazo, la leucemia promielocítica aguda genera diversos conflictos desde el riesgo hemorrágico, la teratogenicidad de la tretinoína y los defectos asociados con las antraciclinas (anormalidades VACTERL que deriva de defectos vertebrales, atresia anal, defectos cardiacos, fístula traqueo-esofágica, anomalías renales y anomalías en las extremidades) (127)

Gran parte de los estudios realizados son retrospectivos y se basan precisamente en los resultados perinatales. Hay constancia de un estudio realizado en Japón en el cual se evaluaron cinco madres gestantes portadoras de LMA. Los tres productos cursaron con distrés respiratorio al nacimiento. Un neonato tuvo contracciones atriales primarias, mientras que en otro se observó persistencia del conducto arterioso. Aún con ello, los neonatos experimentaron desarrollo normal y crecimiento adecuado en sus respectivos seguimientos (a los 3, 12 y 36 meses). En este estudio, todas las pacientes alcanzaron remisión completa después de la terapia de inducción. (6). Esto no es desacorde al resto de la literatura, donde

se comenta un porcentaje de remisión completa del 92% y sobrevida libre de enfermedad del 54% comparable al de la población no gestante y no hay diferencias significativas con los resultados del tratamiento obtenidos en la población general ajustados según edad (3).

Se realizó un estudio en Japón en donde se identificaron seis pacientes que cursaron con aborto (5 casos cursaron con manejo médico y 1 curetaje), así como 1 aborto espontáneo. 9 dieron a luz bebés (4 partos y una cesárea) y 5 pacientes murieron (4 antes de la quimioterapia de inducción, una rechazó la quimioterapia y murió posterior a la resolución del embarazo) De los 9 bebés que vivieron 4 fueron prematuros y 5 nacieron a término. 9 recién nacidos fueron expuestos a agentes terapéuticos. No cursaron con anomalías cardíacas, cursaron con crecimiento y desarrollo normal.

A pesar de que no hubo asociación directa entre distrés fetal y la quimioterapia a altas dosis, la anemia severa presentada por el feto fue atribuida a mielosupresión debido a exposición intrauterina a quimioterapia materna, incluyendo citarabina a altas dosis. (6)

Un reporte retrospectivo realizado por Hoffman en el cual se consideró una muestra de 23 pacientes con APL, 19 cursaron con partos incluyendo 8 de 12 que recibieron quimioterapia así como 3 pacientes quienes recibieron ácido trans retinoico (ATRA). ATRA consiguió remisión completa en el 72% de las pacientes. (144). De las 23 pacientes estudiadas, 12 tuvieron partos eutócicos, 8 requirieron cesárea, una cursó con aborto terapéutico. La vasta mayoría de productos fueron normales, 10 a término completo, 9 prematuros todos desarrollados normalmente en el breve periodo de vigilancia intrahospitalaria. (144).

Santolaria realizó una revisión sistemática de la literatura a través de bases de datos digitales donde se analizaron resultados de aproximadamente 66 artículos que asociaron embarazo y leucemia. En mujeres diagnosticadas durante el tercer trimestre hubo 2 de 33 embarazos que concluyeron en muerte fetal durante el embarazo, las 31 restantes se resolvieron vía cesárea (17) y parto (13). (148). 47 niños nacieron pretérmino (28-36 semanas) y 15 a término (37 semanas o más). La media de peso al nacimiento fue de 2200 gr y 3124 gr para bebés que nacieron pretérmino y aquellos de término, respectivamente. La media en el puntaje Apgar al minuto y cinco minutos fue de 6 y 9 respectivamente. (148).

Complicaciones neonatales fueron reportadas en 16 de 65 recién nacidos, todos ellos con una media en edad gestacional de 32 semanas pesando 2000 gr. 12 neonatos sufrieron de síndrome de distrés respiratorio, cuatro de ellos también tuvieron complicaciones adicionales: arritmia, ductus arterioso persistente, hipoplasia pulmonar y hemorragia cerebral con hidronefrosis bilateral. Los cuatro infantes restantes con complicaciones neonatales tuvieron arritmia, arresto cardiaco que fue exitosamente resucitado, cardiomiopatía dilatada transitoria, hemorragia subependimal bilateral y síndrome de Potter. (148).

Vivek en 2015 realizó un estudio similar utilizando artículos de MEDLINE obteniendo 43 artículos con 71 pacientes que debutaron con leucemia durante el embarazo, de 54 fetos, 25 fueron pretérmino, 18 cursaron con aborto terapéutico o espontáneo y 11 sufrieron muerte fetal intrauterina. La media de peso neonatal fue de 2150 gr y la media de puntajes Apgar al minuto y a los 5 minutos fue de 8 y 9 respectivamente (140).

Álvaro Cabrera realizó un reporte de 17 casos en la Ciudad de México entre 1999 y 2021. Se identificaron pacientes con leucemia promielocítica aguda asociada al embarazo, utilizando los siguientes criterios de inclusión: 1) pacientes con diagnóstico morfológico confirmado de leucemia promielocítica aguda asociada con cualquier trimestre del embarazo; 2) pacientes que permanecieron embarazadas al momento de la quimioterapia y los siguientes criterios de exclusión: 1) pacientes con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda posterior a un legrado instrumentado o aborto espontáneo; 2) pacientes carentes de información clínica completa de la madre y del feto y recién nacido; 3) pacientes con complicaciones o con feto con malformaciones. Se seleccionaron casos consecutivos desde 1999 hasta el 2021, a partir de los registros de quimioterapia de las instituciones participantes. (127)

De acuerdo con la escala de Capurro, los fetos se clasificaron en prematuros extremos cuando nacieron antes de las 32 semanas de gestación, prematuros moderados entre las 32 y 34 semanas, prematuros tardíos entre las 34.1 y 36.6, y productos a término entre las 37 y 41 semanas. (127)

Once de diecisiete fetos correspondieron al género femenino, 5 de 17 al masculino y en 1 de 17 no se identificó el género en el registro. Al analizar la mortalidad, 4 fallecieron durante el tratamiento, 2 con menos de 20 semanas de gestación y 2 entre las 21 y 35 semanas. La principal causa de muerte fue la apnea, sin identificar alguna alteración estructural. (127)

El peso promedio de los fetos fue de 1800 g (límites 1000 y 3000 g), 10 entre 1501 y 2500 g, 5 entre 500 y 1500 g y 2 con más de 2500 g. Por Capurro, 5 de 17 se consideraron prematuros extremos (menos de 32 semanas de gestación), 4 prematuros moderados (32 a 34 semanas de gestación) y 8 de término (37 a 41 semanas de gestación). (127)

Al seguimiento, 10 de 17 se consideraron sanos, solo se registró un caso de síndrome de adaptación pulmonar y 4 defunciones. La apnea fue la principal causa de muerte. No se identificaron anomalías congénitas significativas o estructurales al nacimiento, solo se registró un caso de hipotiroidismo congénito. (127)

En cuanto a los hijos que han sobrevivido a madres con leucemia, se han encontrado en buenas condiciones comparándolos con los hijos de madres no enfermas(141) . (4). En un estudio realizado en Lisboa que incluyó 203 pacientes portadoras de LCM, se encontraban siete pacientes embarazadas al momento del diagnóstico. En cuanto a los resultados perinatales, los recién nacidos se clasificaron en como término temprano (34 a 38 semanas); siete nacieron a través de cesárea y dos por parto. No hubo complicaciones maternas durante el embarazo y no se confirmaron casos de malformaciones (150).

Una serie realizada por Aviles y Neri, evaluó los resultados de 84 niños expuestos a quimioterapia in útero, con un promedio en el seguimiento de 18.7 años, que evidenció desarrollo normal neurológico, desempeño escolar y rendimiento sexual (142)

Otra serie de 111 niños expuestos a quimioterapia durante el embarazo que fueron seguidos desde el primer hasta los 19 años mostró resultados favorables a largo plazo (142).

Es evidente la falta de estudios retrospectivos que estipulen un pronóstico conocido para los nacidos de madres portadoras de cualquier tipo de leucemia, ya que la mayor parte de la experiencia en la atención de pacientes con leucemia concomitante con el embarazo es de casos aislados o de pequeñas series (127)

4. Justificación

Con base en las observaciones retrospectivas en los ensayos clínicos, podemos concluir que hay diversos factores que influyen en la toma de decisión de iniciar manejo: tipo de leucemia, severidad de los síntomas, situación financiera y creencias personales del paciente.

El diagnóstico temprano es crucial, y se considera una mala práctica el retraso en inicio de quimioterapia, ya que se asocia a resultados maternos adversos.

La experiencia para tratar esta patología en combinación con el embarazo radica en la rareza de su incidencia, sin embargo, es urgente establecer una base de datos nacional o multicéntrica para coleccionar información en pacientes complicadas con leucemia aguda. La existencia de una base de datos para estudios clínicos o epidemiológicos puede proveer un mejor desarrollo para guías y tratamientos estandarizados.

Las leucemias agudas asociadas al embarazo no varían significativamente en su manejo en comparación con la patología en pacientes no gestantes, sin embargo el reto se presenta ante el manejo multidisciplinario de lo que las consecuencias del tratamiento conllevan (6) (4)

La única posibilidad de sobrevivir a la leucemia en mujeres embarazadas, es mediante un control prenatal adecuado para identificar factores de riesgo o bien, como es el caso, detectar tempranamente la patología y poder establecer un plan terapéutico oportuno, con un manejo individualizado interdisciplinario formado por obstetras, hematólogos, pediatras neonatologos, psico-oncólogos y otros(2)

Un manejo adecuado en las pacientes con APL generalmente resulta en un recién nacido vivo y en remisión de la leucemia materna, a pesar de las consecuencias devastadoras de la CID. (144)

5. Planteamiento del problema

A pesar de que México es considerada una población estadísticamente representativa en casos de embarazo asociado a leucemia, existe la gran posibilidad de un sub diagnóstico de la patología(127).

Es ampliamente aceptado por la comunidad científica la carencia de protocolos estandarizados que aseguren la atención crucial y el diagnóstico temprano de una paciente portadora de leucemia, con directrices que garanticen un manejo oportuno con el menor margen posible de efectos colaterales para el feto y que a su vez resulten terapéuticos para la madre.

Es necesario también conocer las vías de resolución del embarazo y sus etapas para ofrecer a la paciente todas las posibilidades y orientarla con apoyo de personal capacitado para tomar decisiones oportunas que cumplan con la bioética en que se rige nuestro sistema de salud, esto incluye los posibles desenlaces de la gestación que pueden incluir la mortalidad materna. Se deberá proveer a la madre de los escenarios que puede acompañar el nacimiento de un producto resultante de una gestación concomitante con leucemia, desde sus consecuencias clínicas hasta las posibles secuelas a largo plazo.

¿Cuáles son los resultados maternos y perinatales en pacientes portadoras de leucemia en el Hospital de la Mujer durante el periodo 2018 – 2023?

6. Objetivos

6.1 Objetivo General

Describir los resultados maternos y perinatales de las pacientes portadoras de leucemia durante el embarazo en el periodo 2018 - 2023

6.2 Objetivos Específicos

1. Analizar los factores sociodemográficos en pacientes embarazadas con el diagnóstico de leucemia
2. Identificar las características clínicas a su ingreso
3. Analizar los resultados de laboratorio y método de diagnóstico de cada una de las pacientes
4. Analizar la evolución del embarazo
5. Especificar el tipo de tratamiento que se utilizó durante el periodo de gestación y posterior a la resolución del mismo
6. Describir resultados perinatales
7. Especificar la vía y momento de resolución del embarazo
8. Describir los métodos de planificación familiar aplicados a las pacientes en el periodo de puerperio
9. Mostrar la supervivencia inmediata de pacientes embarazadas portadoras de leucemia

7. Material y Métodos

Se trata de un estudio analítico, ambipectivo, transversal y observacional. Se realizará la recolección de expedientes de pacientes portadoras de leucemia durante la gestación A conveniencia del investigador.

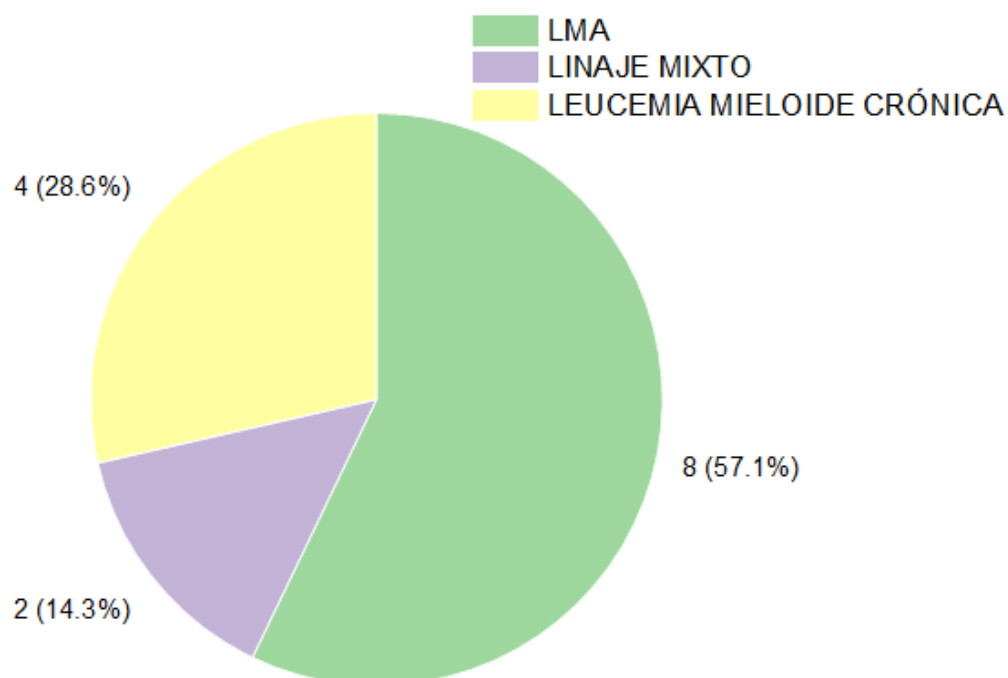
La población en que se basa nuestro estudio es en mujeres gestantes portadoras de leucemia diagnosticadas previo o durante el embarazo en el periodo que comprende 2018 a 2023 atendidas en el Hospital de la Mujer de Puebla, el cual pertenece al Instituto Mexicano del Seguro Social para el Bienestar (IMSS-BIENESTAR).

Los criterios de inclusión son pacientes portadoras de leucemia en cualquier momento de la gestación con diagnóstico previo o aparición de novo. Se excluirán pacientes cuyo embarazo no se haya resuelto en esta unidad y se considera criterio de eliminación pacientes que fallezcan antes de iniciar tratamiento

8. Resultados

Se registró una incidencia de 14 pacientes portadoras de leucemia concomitante con embarazo en el periodo 2018 a 2023, de las cuales, en cuanto a sus subtipos, en 57.1% (n=8) se identificó leucemia mieloide aguda, en 28.6% (n=4) leucemia mieloide crónica y 14.3% (n=2) pacientes resultaron portadoras de leucemia aguda de linaje mixto.

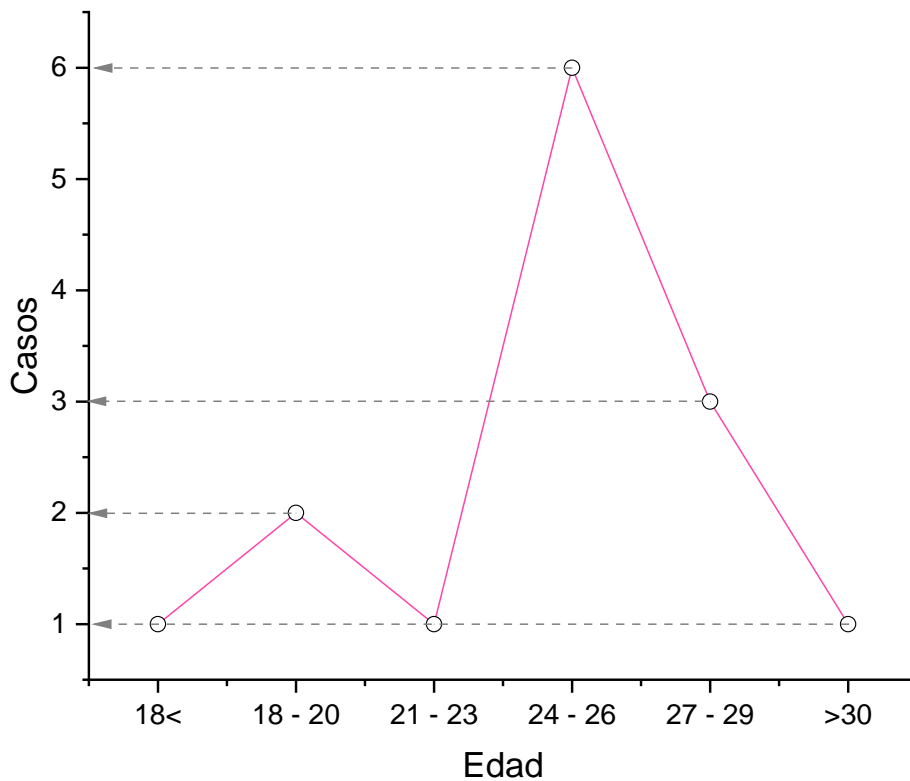
Gráfica 1. Tipos de leucemia identificadas en el HMP durante 2018 - 2023



¹ Fuente: Archivo Clínico del HMP

En cuanto al grupo etario, el grupo etario de 24 a 26 años abarcó el 42% (n=6) de la población, con un promedio de 24.7 años y una moda de 24 años.

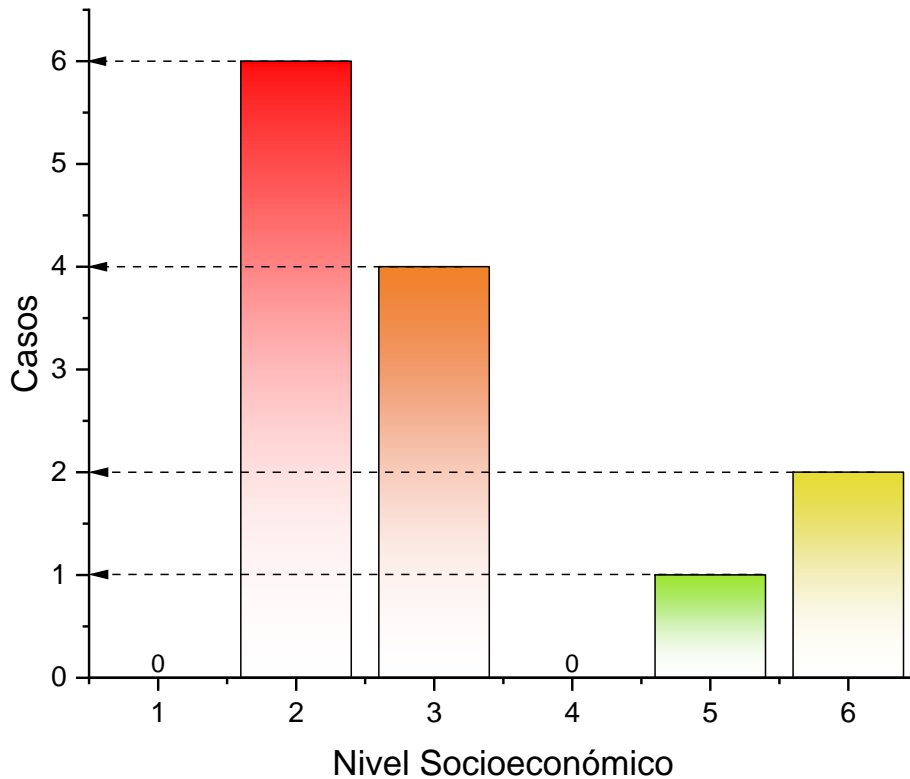
Gráfica 2. Distribución etaria de pacientes portadoras de leucemia y embarazo



² Fuente: Archivo Clínico del HMP

El nivel socioeconómico que prevaleció fue el 2 con un 42.85% (n=6), seguido de un nivel 4 con un 28.5% (n=4) y únicamente un 14%(n=2) correspondió a nivel 6.

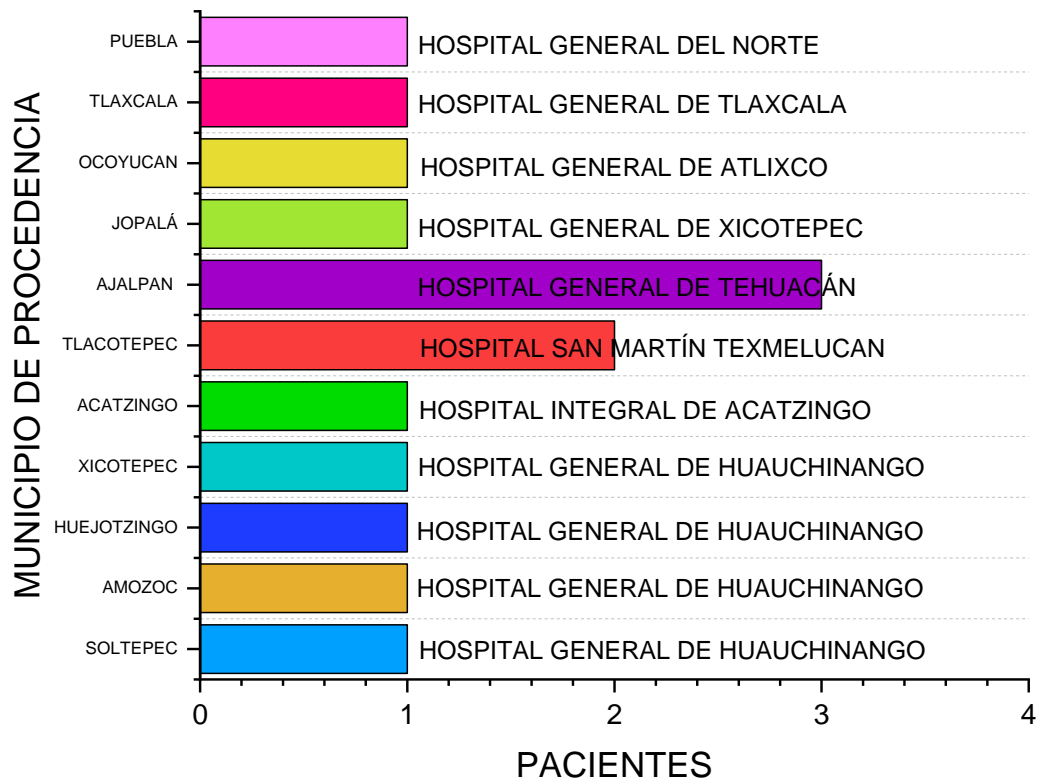
Gráfica 3. Nivel socioeconómico de pacientes portadoras de leucemia y embarazo



³ Fuente: Archivo Clínico del HMP

En cuanto a los municipios de referencia, la población resultó heterogénea en cuanto a zonas y jurisdicciones del estado, sin embargo, se encontró concentración del 21% (n=3) de la población habitando el municipio de Ajalpan, perteneciente a la jurisdicción de Tehuacán. Se encontró una correspondencia en su unidad de referencia donde figuran las siguientes distribuciones: Hospital de la Mujer de Tehuacán (21.4%, n=3), Hospital de San Martín Texmelucan (14.2%, n=2), Hospital Integral San José Chiapa (7.1%, n=1), CESSA Amozoc (7.1%, n=1), Hospital General del Sur (7.1%, n=1), Hospital General de Huauchinango (7.1%, n=1), Hospital Integral de Acatzingo (7.1%, n=1), Hospital Integral de Xicotepec (7.1%, n=1), Hospital General de Tlaxcala (7.1%, n=1), Hospital General del norte (7.1%, n=1) y Hospital General de Atlixco (7.1%, n=1).

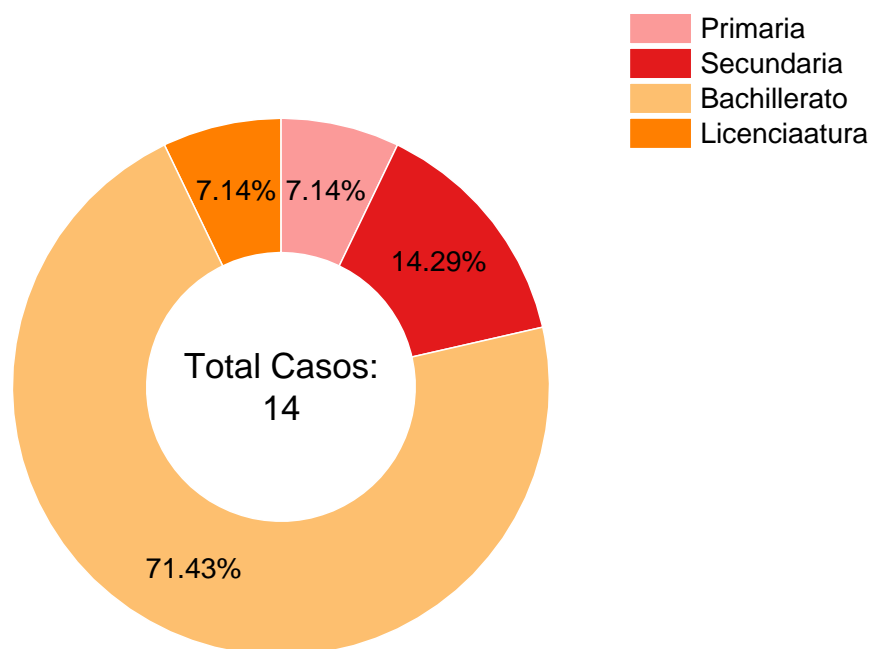
Gráfica 4. Unidades y municipios de referencia de pacientes portadoras de leucemia y embarazo



⁴ Fuente: Archivo Clínico del HMP

La escolaridad se distribuyó como sigue: bachillerato 71.4% (n=10), secundaria 14.2% (n=2), primaria 7.1% (n=14), licenciatura 7.1% (n=14).

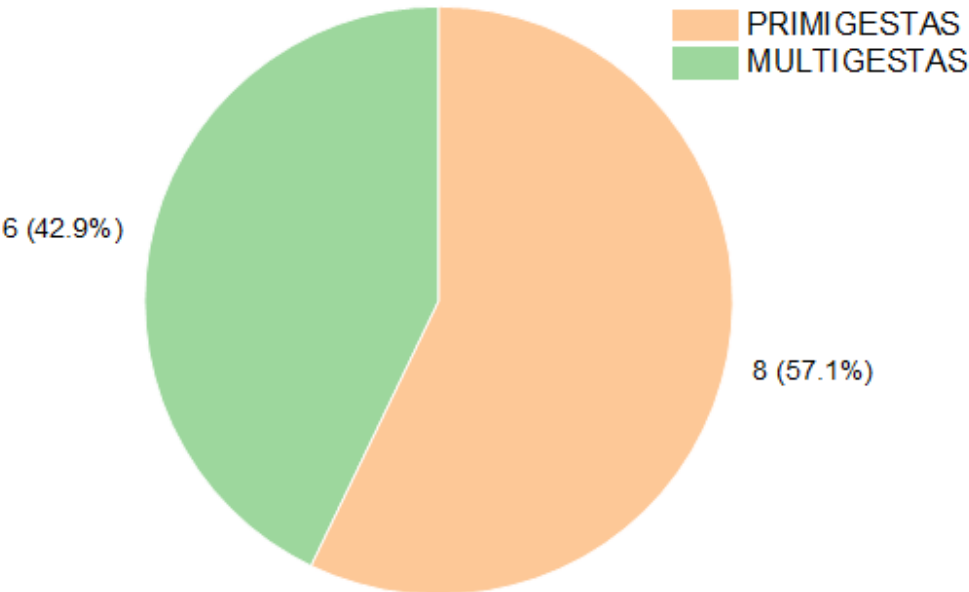
Gráfica 5. Escolaridad en pacientes portadoras de leucemia y embarazo



⁵ Fuente: Archivo Clínico del HMP

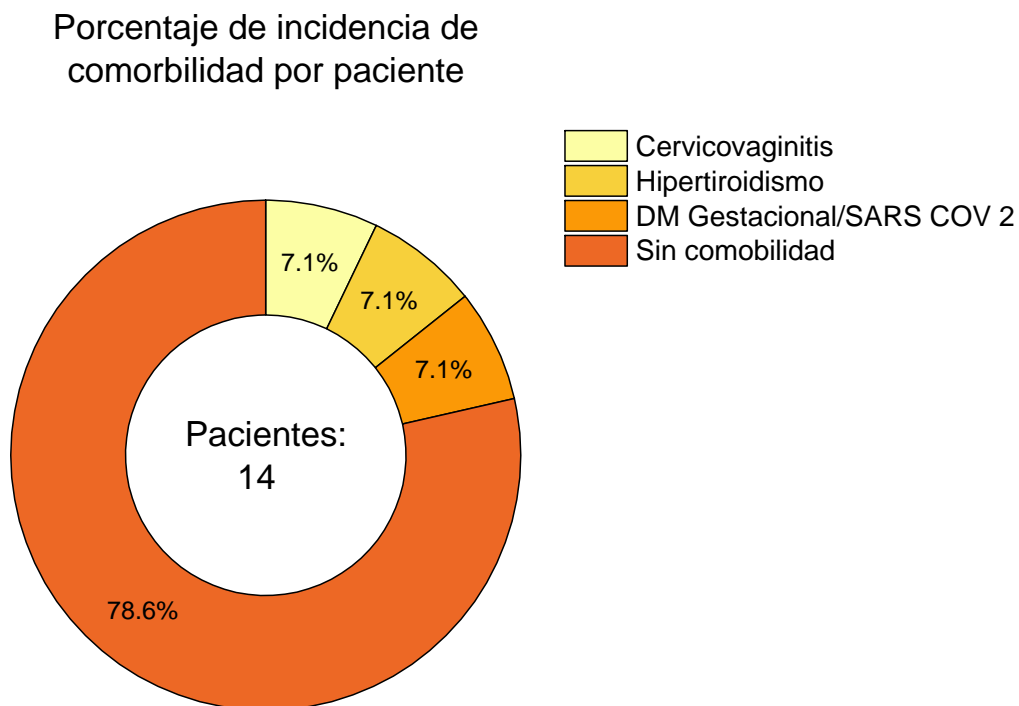
En lo que refiere a los antecedentes personales patológicos y ginecológicos, se encontró que un 57.1% (n=8) de las pacientes era primigesta durante su estancia en esta unidad y un 42.9% (n=6) había cursado con uno o más embarazos previos. Se investigaron posibles comorbilidades sumadas a la gestación y leucemia, y se identificó incidencia de cervicovaginitis en un 7.1% (n=1), hipertiroidismo en un 7.1% (n=1), diabetes gestacional en un 7.1% (n=1) y SARS-COV2 en un 7.1% (n=1). El 78.5% (n=11) de las pacientes no cursaba con una patología extra a su diagnóstico.

Gráfica 6. Antecedentes obstétricos en pacientes portadoras de leucemia y embarazo



⁶ Fuente: Archivo Clínico del HMP

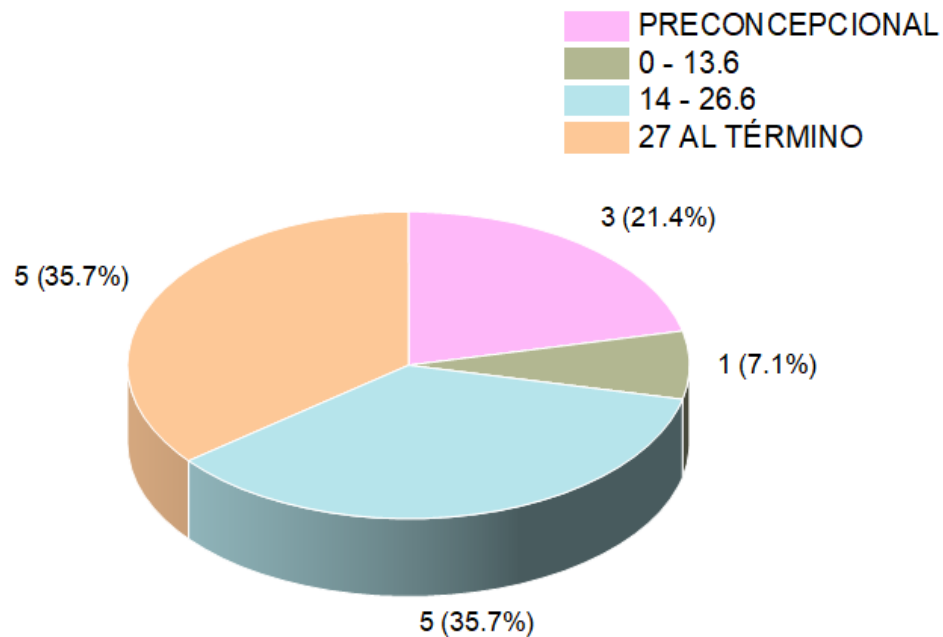
Gráfica 7. Comorbilidades en pacientes portadoras de leucemia y embarazo



⁷ Fuente: Archivo Clínico del HMP

El 21.4% (n=3) de nuestras pacientes se conocía portadora de leucemia en el periodo preconcepcional, y únicamente un 7.1% (n=1) obtuvo el diagnóstico durante el primer trimestre de la gestación. El 35.7% (n=5) cursó con diagnóstico en el segundo trimestre y 35.7% (n=5) en el tercero.

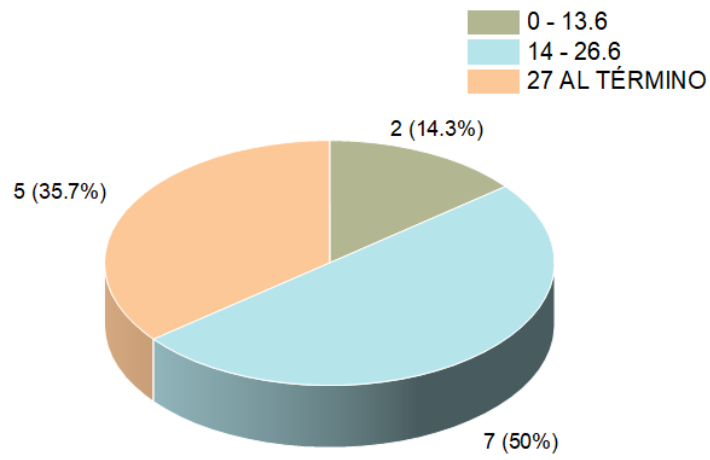
Grafica 8. Semanas al momento del diagnóstico de leucemia en el embarazo



⁸ Fuente: Archivo Clínico del HMP

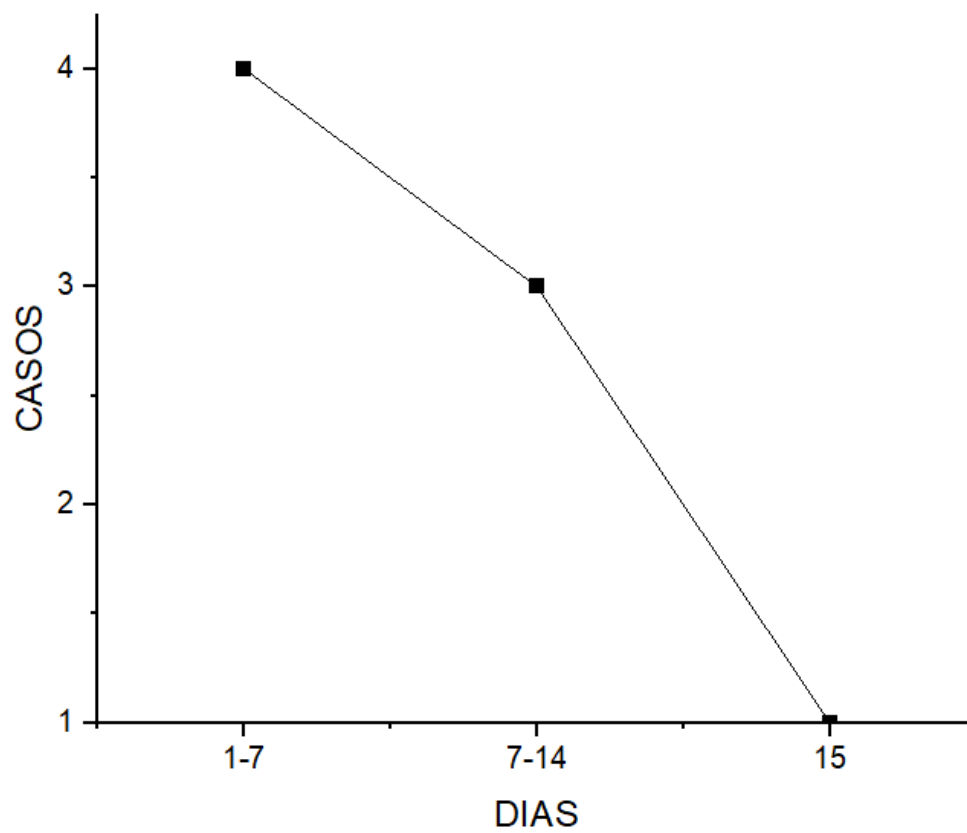
Se registró la edad gestacional de las pacientes a su ingreso a esta unidad, de las cuales un 14.3% (n=2) se presentó en el primer trimestre, 50% (n=7) en el segundo trimestre y 35.7% (n=5) en el tercer trimestre. En cuanto a la demora diagnóstica entre ingreso y categorización definitiva, en aquellas que aplicaba este criterio, en el 50% (n=4) de las pacientes se estableció en 4 días, 37.5% (n=3) en un periodo de 7 a 14 días y en 12.5% (n=1) en más de 14 días. Los métodos diagnósticos utilizados en esta unidad fueron el aspirado de médula ósea (63.63%, n=7) e inmunofenotipo (36.36%, n=4).

Gráfica 9. Edad gestacional de ingreso al HMP



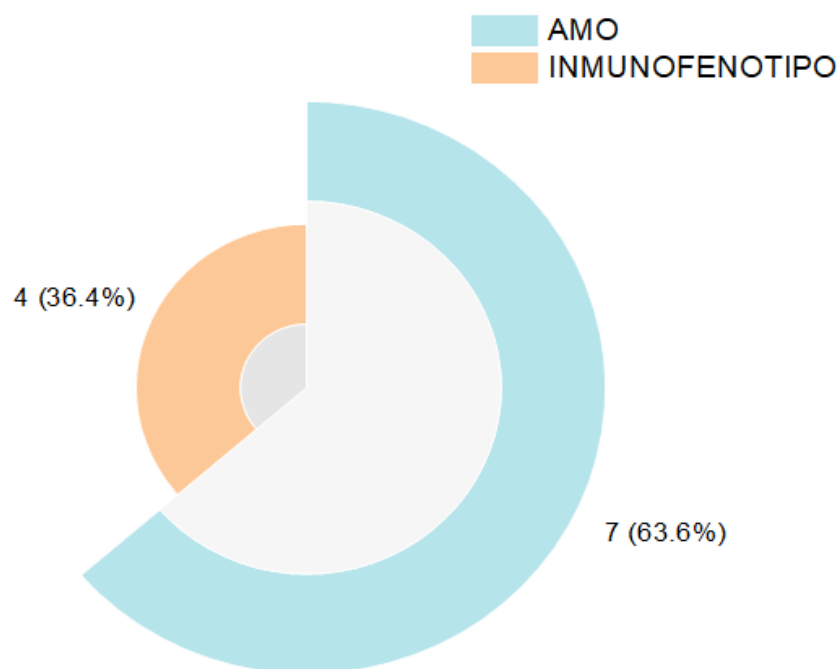
⁹ Fuente: Archivo Clínico del HMP

Gráfica 10. Tiempo entre ingreso y diagnóstico



¹⁰ Fuente: Archivo Clínico del HMP

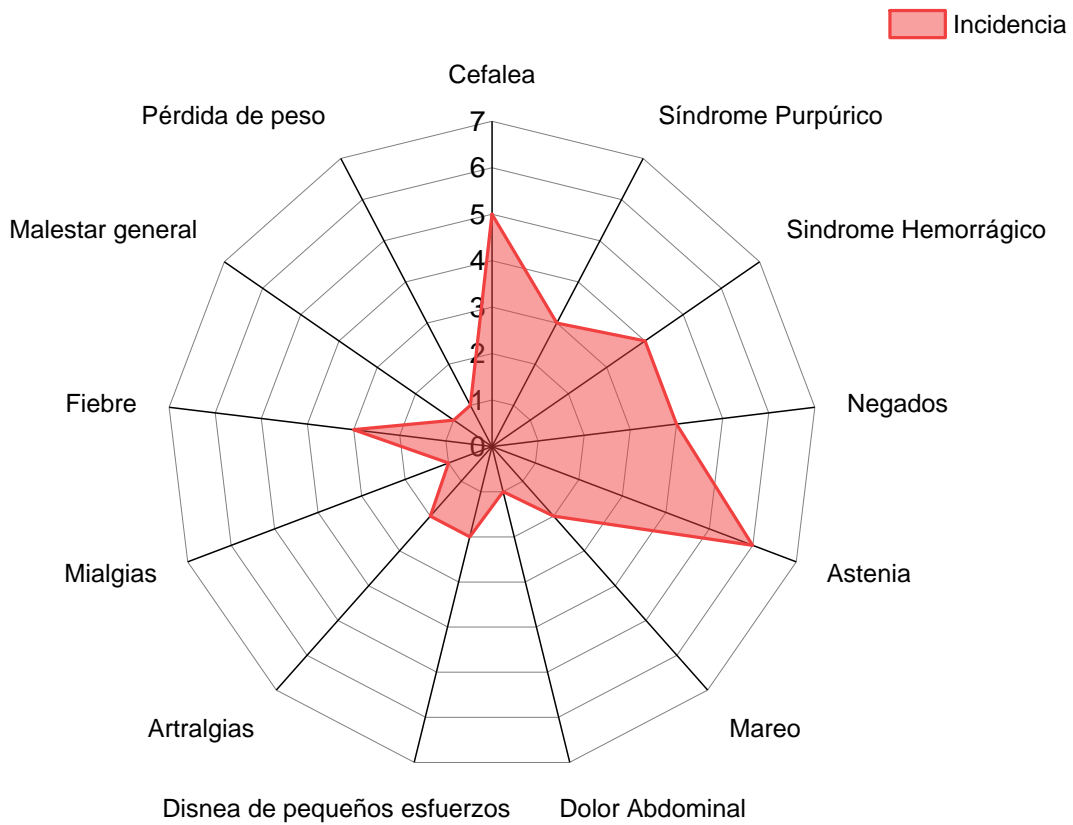
Gráfica 11. Método diagnóstico para leucemia utilizado en pacientes embarazadas en HMP



¹¹ Fuente: Archivo Clínico del HMP

Se investigaron los síntomas presentados por las pacientes antes de buscar atención médica y se registró un 42.8% (n=6) de incidencia de astenia, 35.7% (n=5) presentó cefalea, 28.5% (n=4) presentó síndrome hemorrágico, 21.4% (n=3) síndrome purpúrico, 21.4% (n=3) fiebre, 14.2% (n=2) disnea de pequeños esfuerzos, 14.2% (n=2) artralgias, 12.2% (n=2) mareo, 7.1% (n=1) dolor abdominal, 7.1% (n=1) mialgias, 7.1% (n=1) malestar general y 7.1% (n=1) pérdida de peso. Por otro lado, un considerable 28.5% (n=4) negó sintomatología durante el interrogatorio inicial.

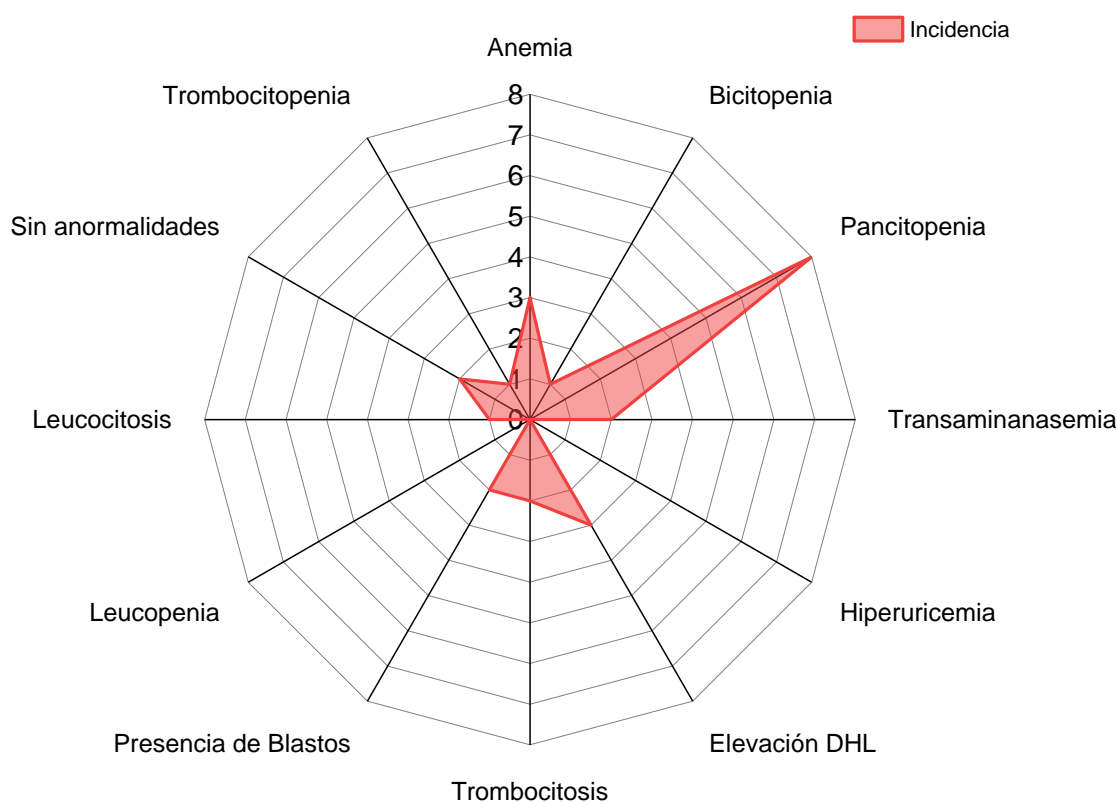
Gráfica 12. Sintomatología identificada en pacientes portadoras de leucemia y embarazo



¹² Fuente: Archivo Clínico del HMP

Las alteraciones bioquímicas descritas en las pacientes objeto de este estudio se presentaron como pancitopenia en un 57.1% (n=8), 21.4% (n=3) únicamente anemia, 21.4% (n=3) elevación de deshidrogenasa láctica, 14.2% (n=2) transaminasemia, 14.2% (n=2) trombocitosis, 14.2% (n=2) presencia de blastos, 7.1% (n=1) bicitopenia, 7.1% (n=1) leucocitosis, 7.1% (n=1) trombocitopenia y un 14.2% (n=2) no presentó ninguna alteración bioquímica inicial.

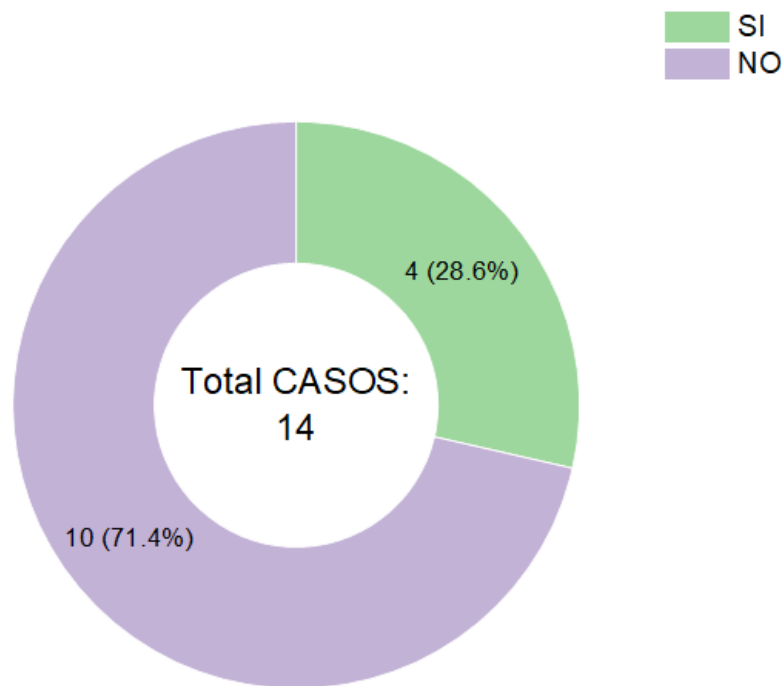
Gráfica 13. Alteraciones bioquímicas en pacientes portadoras de leucemia y embarazo



¹³ Fuente: Archivo Clínico del HMP

Al momento de contar con diagnóstico definitivo ya sea preconcepcional o en esta unidad, el 28.5% (n=4) recibió quimioterapia versus el 71.4% (n=10) que se mantuvo sin quimioterapia. En el caso de los agentes quimioterapéuticos utilizados en las 4 pacientes, en cada caso se utilizó tretinoína, imatinib, hidroxiurea y en una de ellas terapia combinada con tretinoína, daunorubicina y ATRA.

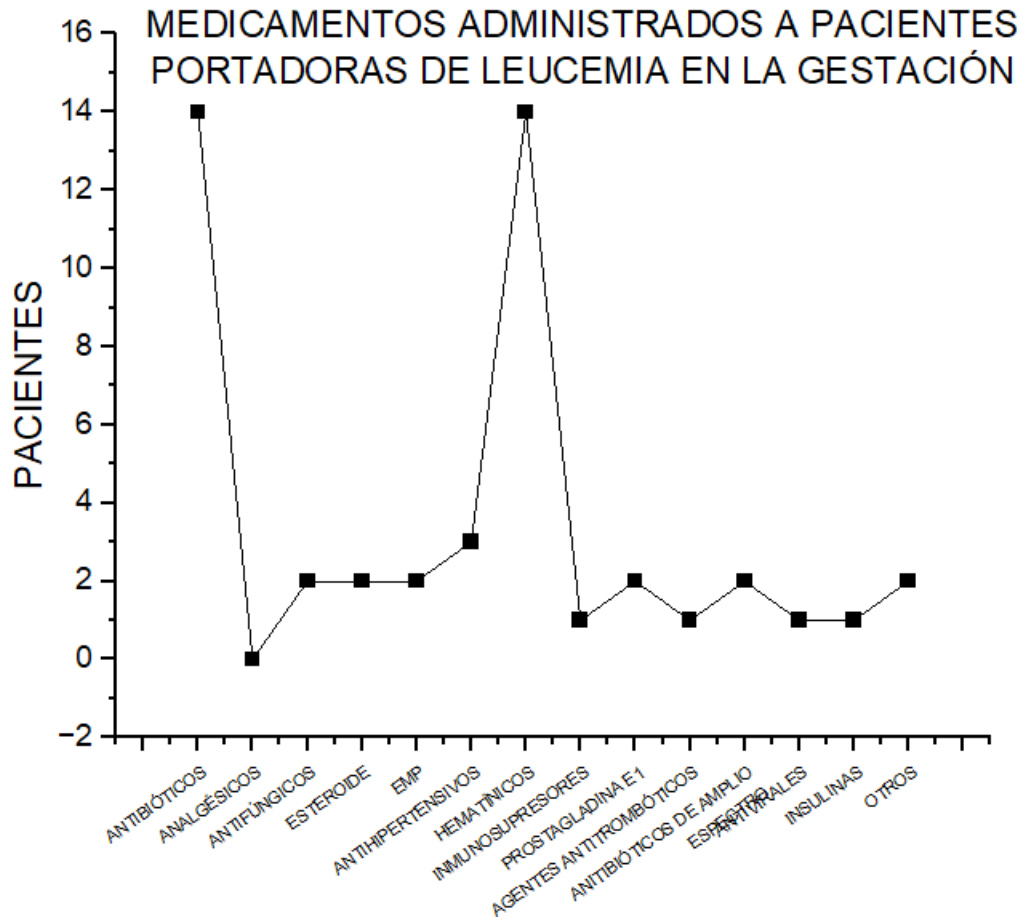
Gráfica 14. Pacientes con diagnóstico de leucemia que recibieron quimioterapia durante la gestación



¹⁴ Fuente: Archivo Clínico del HMP

Fuera de los agentes quimioterapéuticos las pacientes fueron medicadas durante el periodo preconcepcional con un abanico de fármacos distribuido de la siguiente manera: el 100% (n=14) recibió antibiótico profiláctico y hematínicos, 14.2% (n=2) antifúngicos, 14.2% (n=2) esteroides como inmunosupresores, 14.2% (n=2) esteroides como maduradores pulmonares, 7.1% (n=1) inmunosupresores, 14.2% (n=2) prostaglandina E1, 7.1% (n=1) agentes antitrombóticos 14.2% (n=2) antibióticos de amplio espectro, 7.1% (n=1) antivirales, 7.1% (n=1) insulinas, y un 21.4% (n=3) cursó con terapia antihipertensiva. 14.2% cursaron con otro tipo de fármacos como eritropoyetina y eltrombopag.

Gráfica 15. Medicamentos administrados a pacientes portadoras de leucemia en la gestación



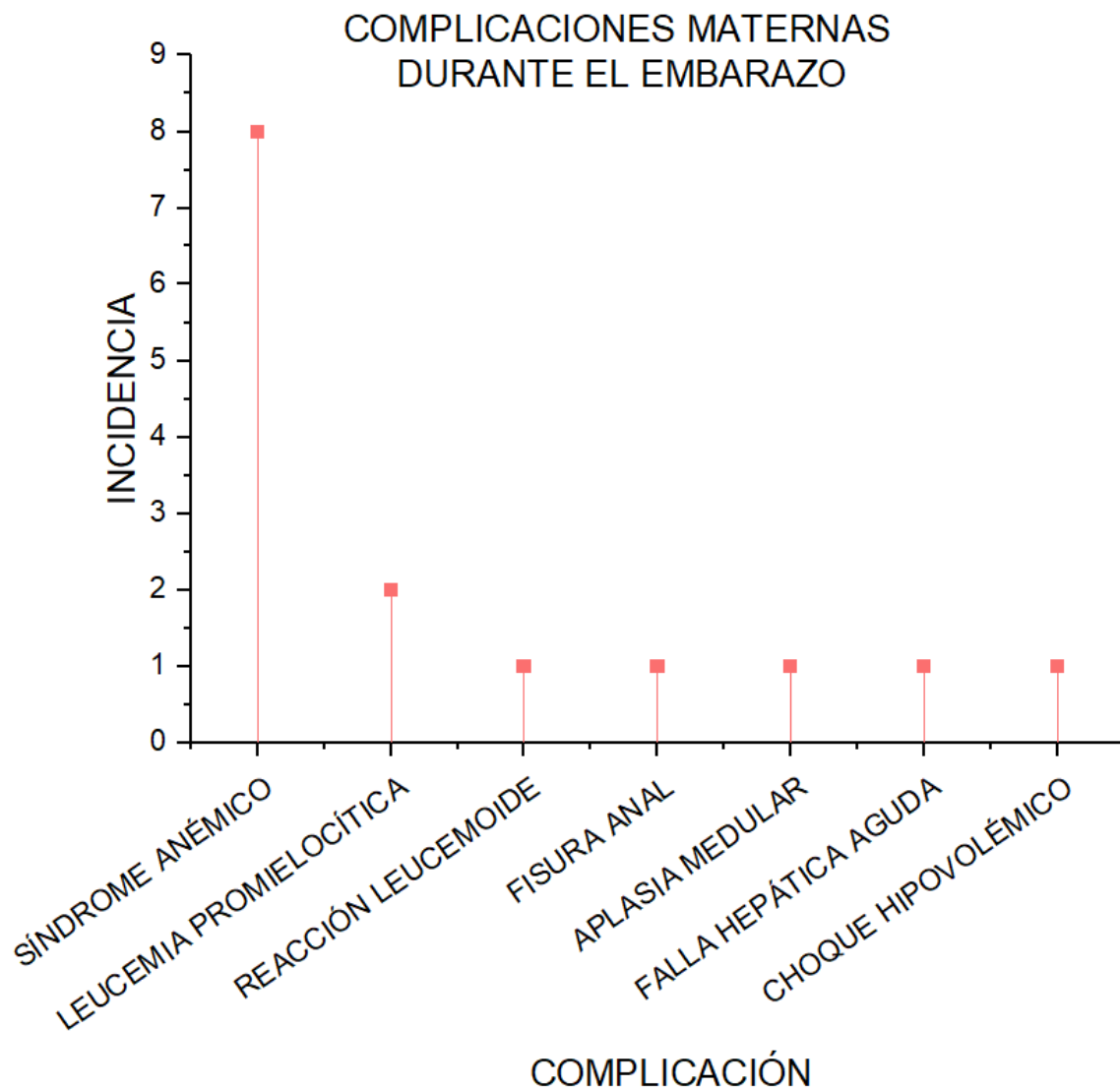
¹⁵ Fuente: Archivo Clínico del HMP

Se estudió también el requerimiento de hemoderivados requerido por las pacientes durante el periodo gestacional, obteniendo que un 78.5% (n=11) requirió apoyo transfusional versus un 21.4% (n=3) en las que no fue indicado. De éstos, como suma total se destinaron 97 concentrados plaquetarios, 14 plasmas frescos congelados y 39 concentrados eritrocitarios.

Se registró la presencia de complicaciones durante la gestación, y se dividieron en complicaciones maternas y obstétricas. En cuanto a las complicaciones maternas, la más representativa estadísticamente fue el síndrome anémico (57.14%, n=8), documentándose también progresión a leucemia promielocítica (14.2%, n=2), reacción leucemoide (7.1%, n=1), fisura anal (7.1%, n=1) y aplasia medular (7.1%, n=1). Las complicaciones obstétricas

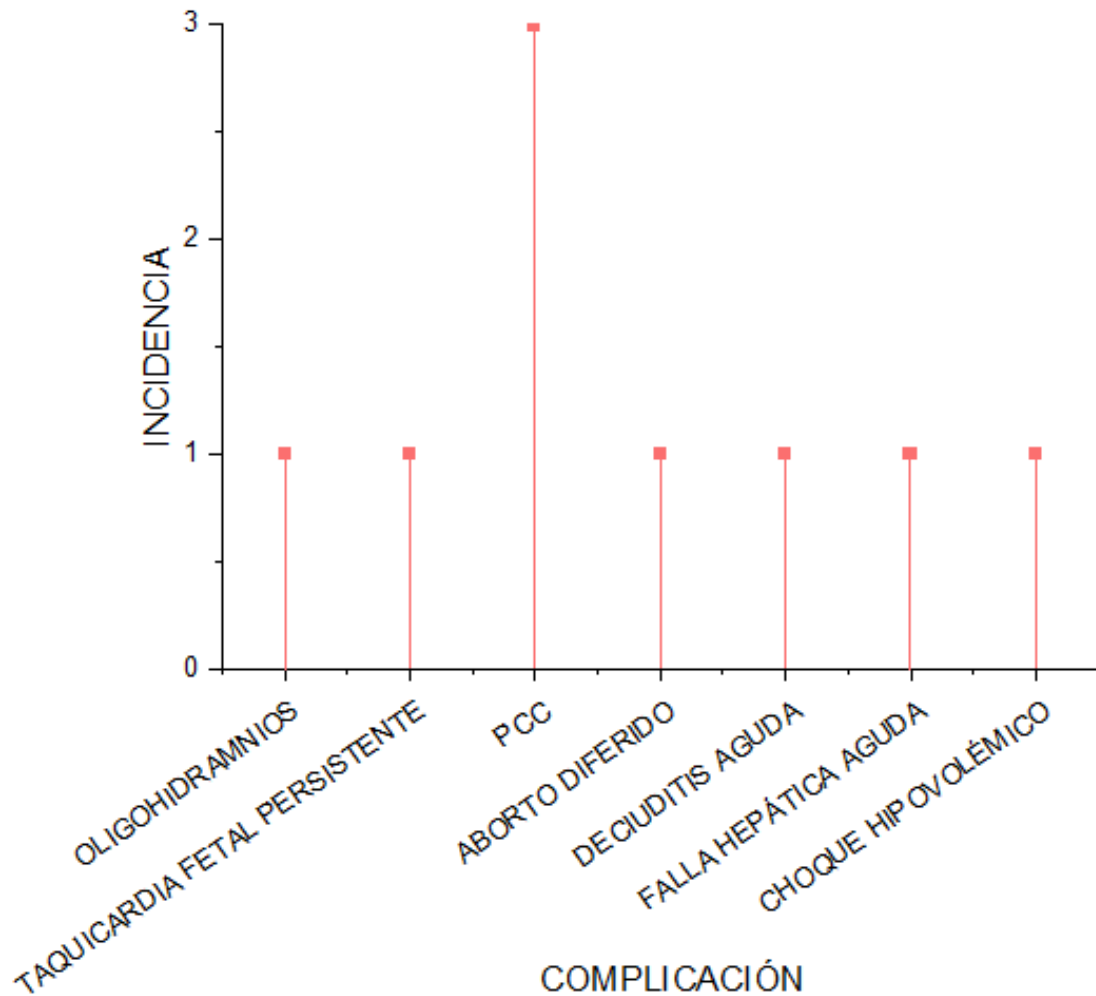
registradas fueron preeclampsia con criterios de severidad (21.4%, n=3), oligohidramnios (7.1%, n=1), taquicardia fetal persistente (7.1%, n=1) y aborto diferido (7.1%, n=1).

Gráfica 16. Complicaciones maternas durante el embarazo



¹⁶ Fuente: Archivo Clínico del HMP

Gráfica 17. Complicaciones obstétricas durante el embarazo

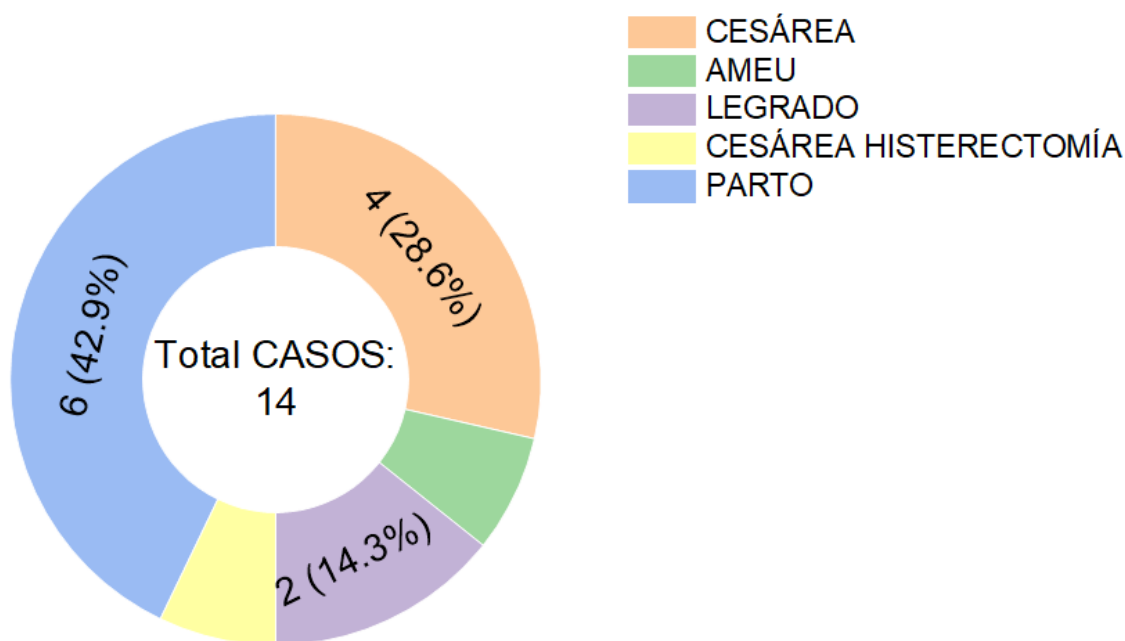


¹⁷ Fuente: Archivo Clínico del HMP

Se registró la vía y momento de resolución del embarazo, documentándose 42.8% (n=6) de nacimientos por parto, 28.5% (n=4) por cesárea, 14.2% (n=2) fueron resueltos por legrado, 7.1% (n=1) por AMEU y un 7.1% (n=1) por cesárea histerectomía. Se cursó con una incidencia de 21.4% (n=3) abortos. Excluyendo estos casos, el momento de resolución del resto de los embarazos se distribuyó con un 18.18% (n=2) de los nacidos como pretérminos previables, 63.63% (n=7) como pretérminos viables, 9.09% (n=1) de término y un 9.09% (n=1) representado por un término tardío. En cuanto a la supervivencia de los nacidos

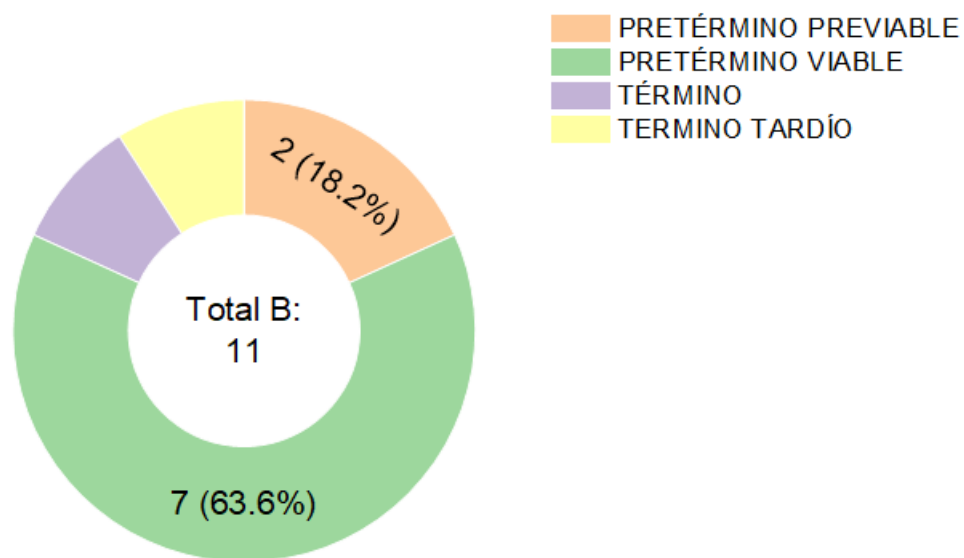
posterior a las 23 semanas, el 90.9% (n=10) vivió, se registró la defunción del 10.1% (n=1) de los productos. El peso de los productos de la gestación fue de menos de 500 gr en el 16.6% (n=2) de los casos, 16.6% (n=2) de 1001 a 1500 gr, 16.6% (n=2) 2001 a 2500 gr, y 8.3% (n=1) para el resto de los rangos entre 500 a 1000 gr, 1501 a 2000 gr, 2501 a 3000 gr, 3001 a 3500 gr, más de 3500 gr y en el caso del 8.3% (n=1) no se encontraron datos en el expediente respecto al peso. De los pacientes nacidos vivos un 88.88% (n=8) cursó con puntuación Apgar a los 5 minutos de 9, y un 11.11% (n=1) con 8 puntos. El sexo de los productos, incluidos abortos del 2do trimestre fueron femenino en el 14.2% (n=2) de los casos, masculino en un 57.8% (n=8), indiferenciado en un 21.4% (n=3) y en un 7.1% (n=1) de los casos no se logró extraer ese dato del expediente.

Gráfica 18. Vía de resolución del embarazo



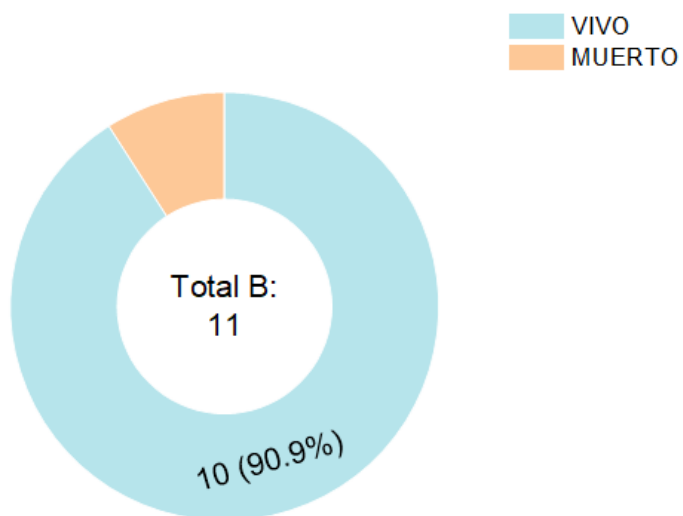
¹⁸ Fuente: Archivo Clínico del HMP

Gráfica 19. Edad gestacional y resolución del embarazo



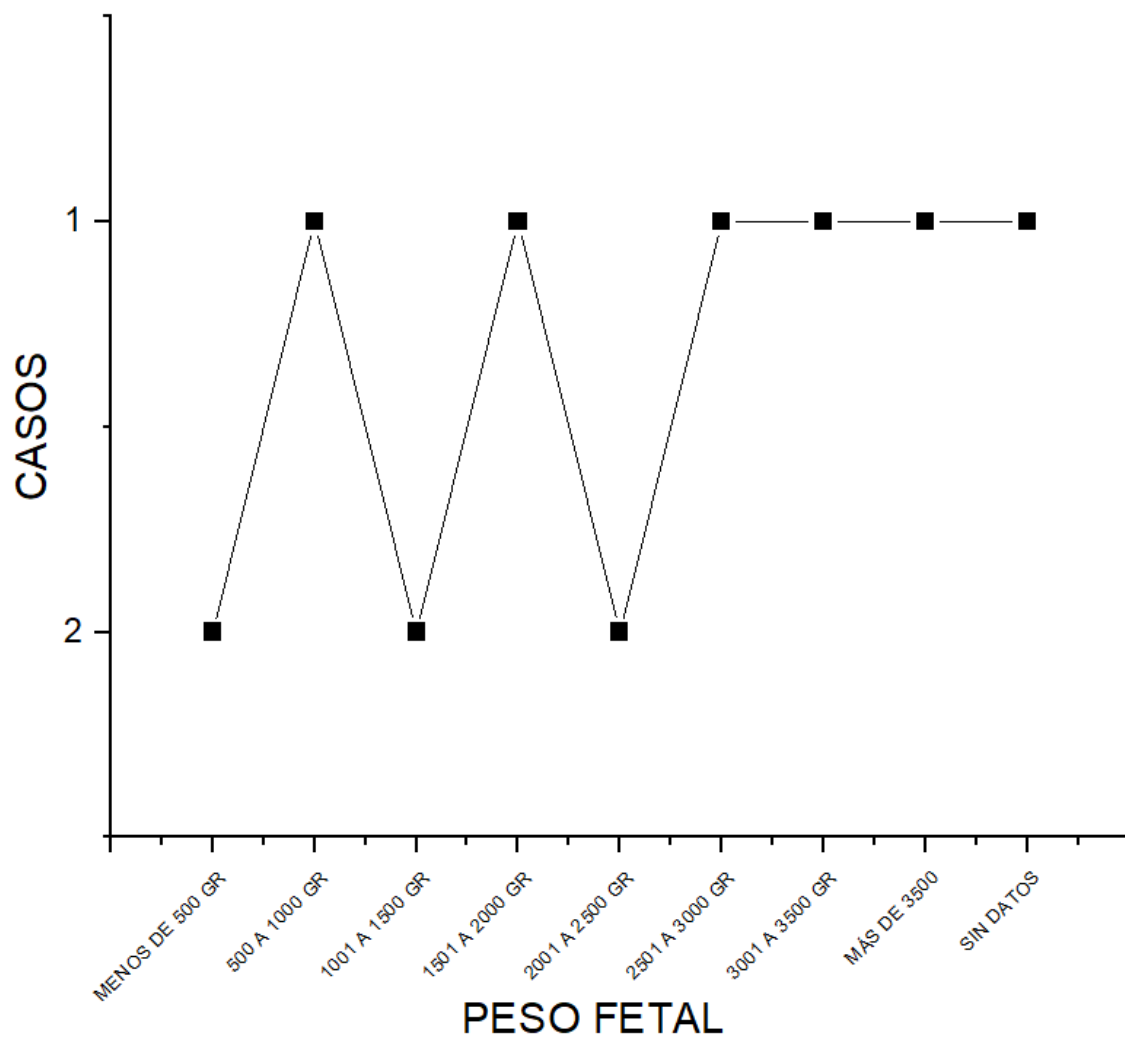
¹⁹ Fuente: Archivo Clínico del HMP

Gráfica 20. Supervivencia neonatal en hijos de pacientes portadoras de leucemia durante el embarazo



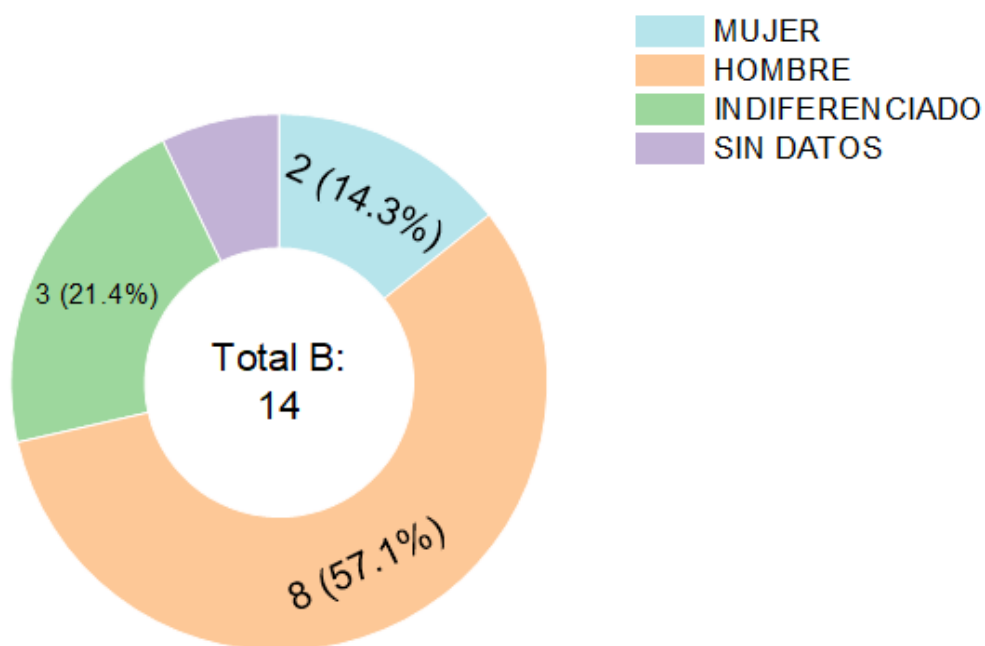
²⁰ Fuente: Archivo Clínico del HMP

Gráfica 21. Peso fetal de productos de la gestación de pacientes portadoras de leucemia y embarazo



²¹ Fuente: Archivo Clínico del HMP

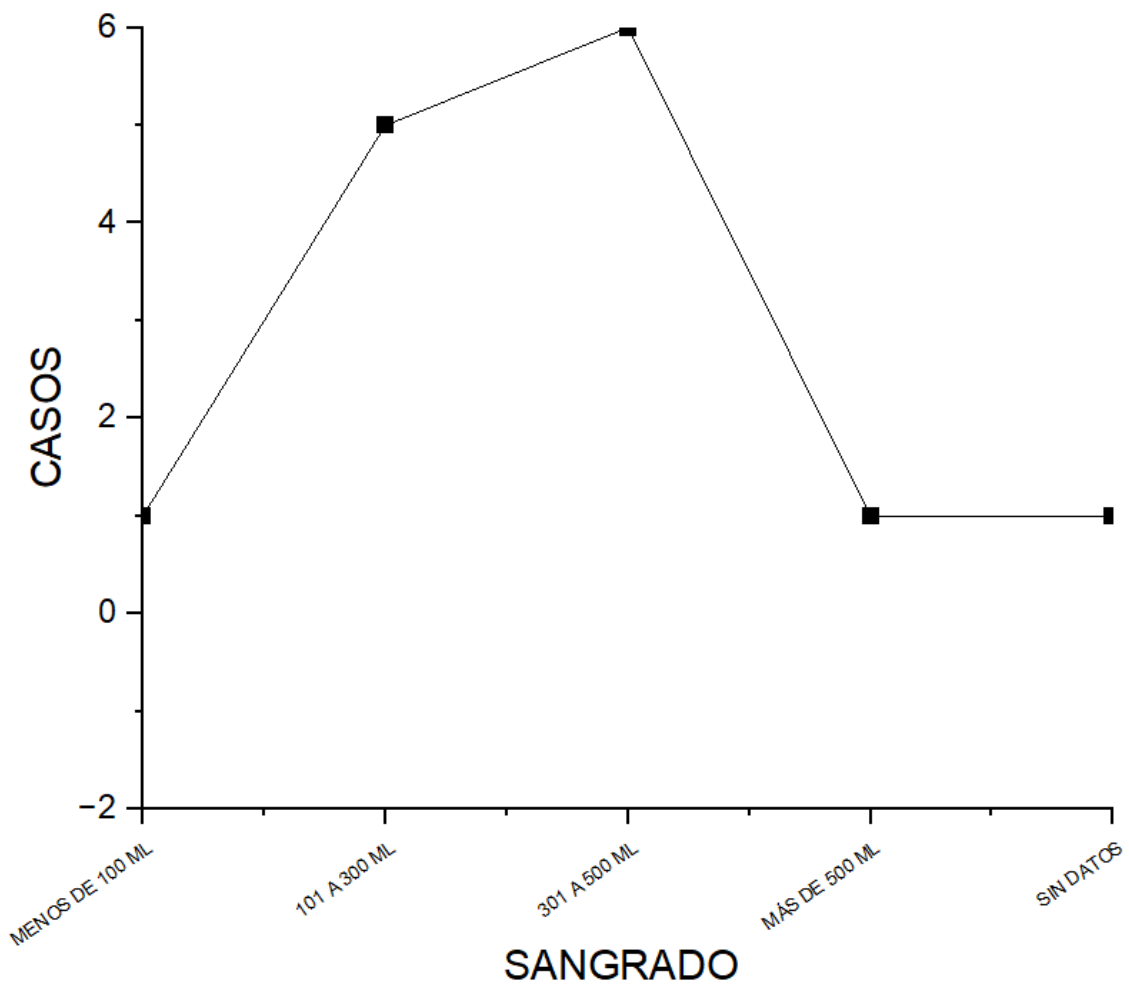
Gráfica 22. Sexo fetal de productos de la gestación de pacientes portadoras de leucemia y embarazo



²² Fuente: Archivo Clínico del HMP

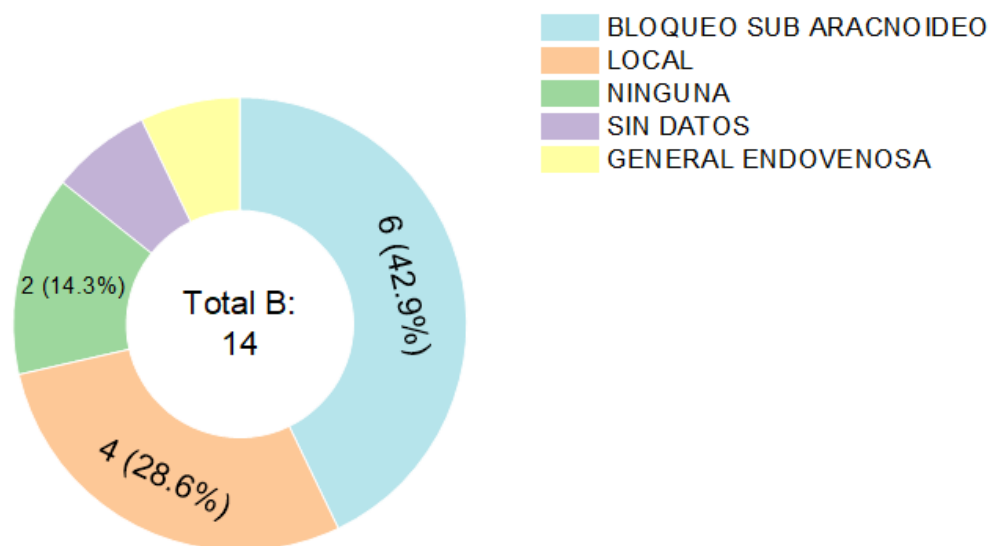
Se obtuvieron los datos del sangrado trans evento obstétrico presentado por las pacientes obteniendo que un 42.8% (n=6) cursó con un sangrado de entre 301 a 500 mL, un 35.7% (n=5) presentó entre 101 a 300 mL de sangrado, un 7.1% (n=1) menos de 10 mL, 7.1% (n=1) más de 500 mL y de un 7.1% (n=1) no se cuantificó sangrado en el expediente. Registramos a su vez el tipo de anestesia elegida para cada paciente, un 42.8% (n=6) recibió bloqueo subaracnoideo, 28.5% (n=4) anestesia local, 14.2% (n=2) no recibió ningún tipo de anestesia, 7.1% (n=1) recibió anestesia general endovenosa y no se cuenta con el dato en un 7.1% (n=1) de los casos.

Gráfica 23. Sangrado presentado durante evento obstétrico



²³ Fuente: Archivo Clínico del HMP

Gráfica 24. Tipo de anestesia durante evento obstétrico

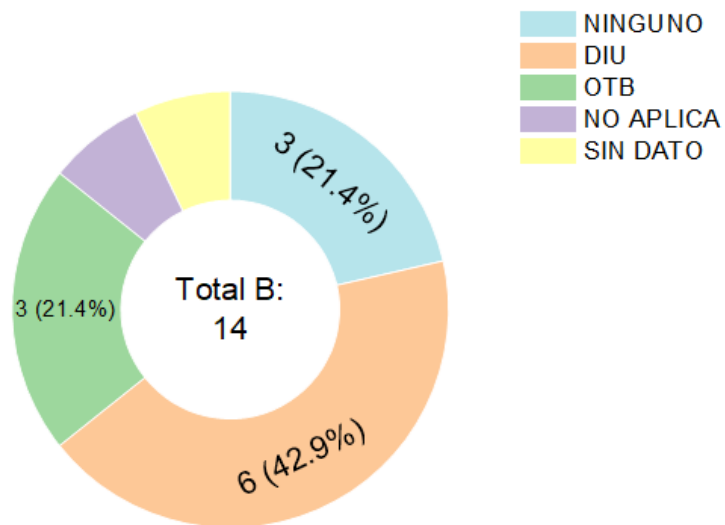


²⁴ Fuente: Archivo Clínico del HMP

Las complicaciones registradas en el puerperio inmediato fueron hemorragia obstétrica (7.1%, n=1), retención de restos placentarios (7.1%, n=1) y CID (7.1%, n=1).

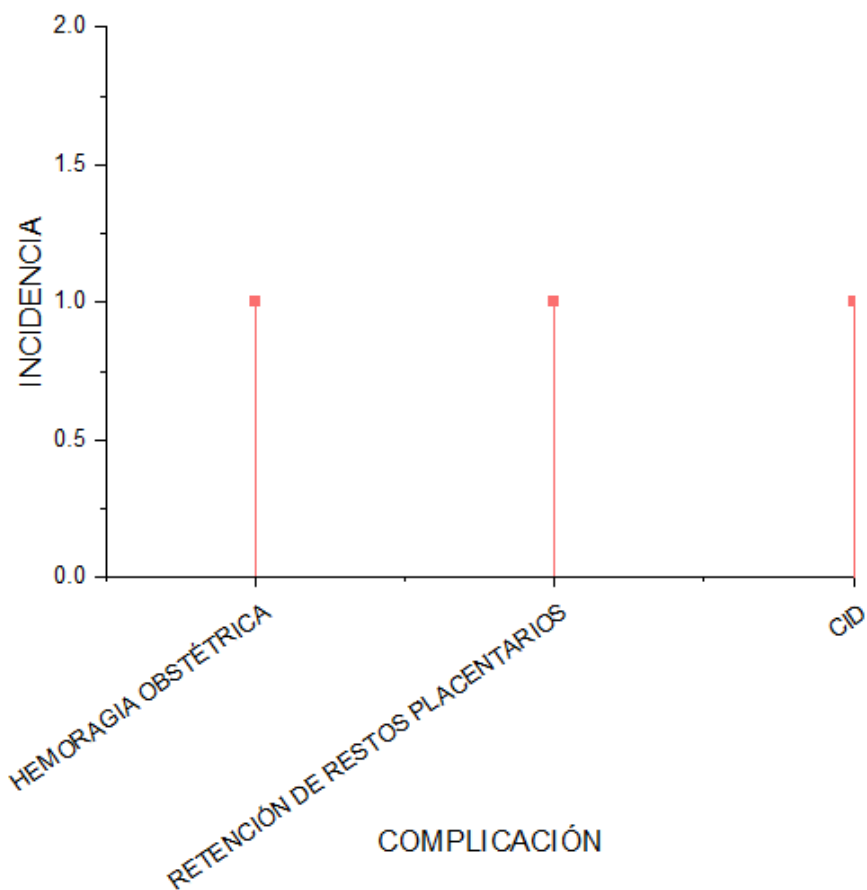
Se recolectó información con respecto a la anticoncepción aplicada en las pacientes, obteniendo que un 42.9% (n=6) eligió DIU, 21.4% (n=3) oclusión tubárica bilateral, un 21.4% se negó a planificar. Uno de los casos requirió histerectomía y en el otro no se obtuvo información al respecto del expediente.

Gráfica 25. Anticoncepción post evento obstétrico en pacientes portadoras de leucemia durante la gestación



²⁵ Fuente: Archivo Clínico del HMP

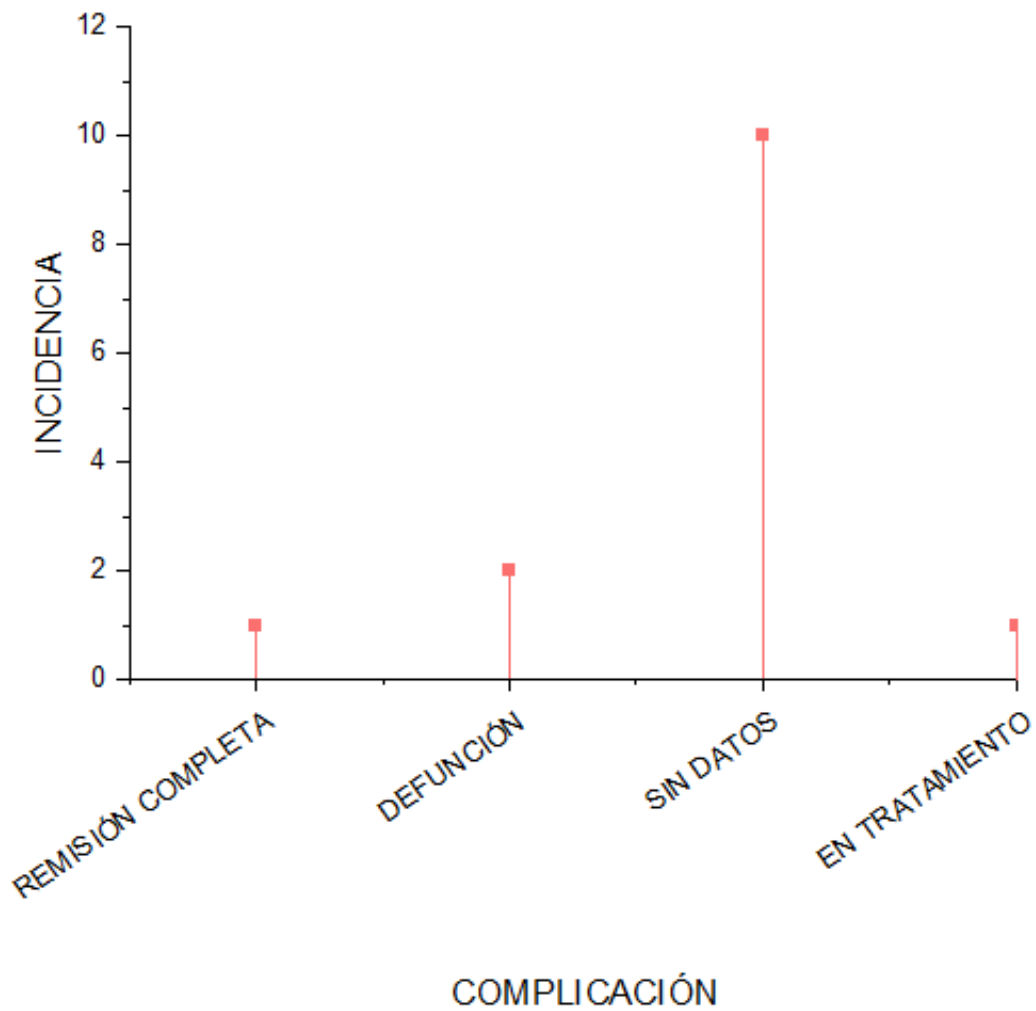
Gráfica 26. Complicaciones durante el puerperio



²⁶ Fuente: Archivo Clínico del HMP

En el seguimiento a largo plazo de las pacientes documentado en el expediente se obtuvieron casos de defunción (14.2%, n=2), remisión completa (7.1%, n=1) y seguimiento de tratamiento actual en un 7.1% (n=2). No hay evidencia en el expediente de seguimiento en un 71.4% (n=10) de los casos.

Gráfica 27. Supervivencia materna en pacientes portadoras de leucemia y embarazo



²⁷ Fuente: Archivo Clínico del HMP

9. Discusión

En cuanto a la epidemiología de la leucemia concomitante con el embarazo, es concordante con la literatura la prevalencia de la leucemia mieloide aguda en comparación con la leucemia mieloide crónica. Dado que la presentación de la leucemia en pacientes no embarazadas prevalece en una media de 28 años, obtuvimos una media en la edad de nuestras pacientes de 24.7 años. Las condiciones socioeconómicas de las pacientes refuerzan la asociación de condición socioeconómica baja con incidencia de leucemia dado que el 42% pertenece al nivel 2 de este estrato. Es llamativa la estadística de pacientes provenientes del municipio de Ajalpan en el estado de Puebla, ya que el 21% se concentró en esta zona geográfica correspondiente a la jurisdicción de Tehuacán. La mayoría de las pacientes contaba con bachillerato como escolaridad al momento del diagnóstico (71.4%). No se identificaron pacientes analfabetas ni con posgrado en este universo de trabajo.

Aparentemente, no existe correlación entre el número de gestas y la génesis de la leucemia en el embarazo, ya que la muestra no sugiere diferencia significativa entre pacientes primigestas o multigestas, sin embargo, podría considerarse a futuro estudiar la relación de la primipaternidad con la incidencia de la enfermedad.

En lo que refiere a los antecedentes personales patológicos, no se observa la presencia de otra patología anexa al embarazo y leucemia, de acuerdo a los patrones mostrados en la literatura, sin embargo debe llamar la atención que un porcentaje considerable de pacientes desencadenó preeclampsia con criterios de severidad durante la gestación, esta relación puede ser objeto de estudio futuro y puede asociarse a la búsqueda de reforzar el sistema inmune en estas pacientes mermando en el estado de inmunosupresión del embarazo que permite un adecuado reconocimiento trofoblástico, o al estrés oxidativo presente .

Hay un porcentaje considerable de pacientes que conocían el diagnóstico de leucemia previa concepción, por lo cual es importante considerar el interrogar a la paciente sobre su método de planificación familiar y en caso de desear maternar, tener la información en cuanto al pronóstico de la enfermedad así como las posibles alternativas sugeridas, sumadas a una evaluación integral del estado actual de la paciente.

El volumen de pacientes captadas en el 2do y 3er trimestre de la gestación hace difícil el abordaje ya que en ese momento no es posible ofrecer interrupción legal del embarazo, el cual es el manejo de primera línea sugerido.

Se ha hecho énfasis en diversos artículos la importancia de un diagnóstico temprano para iniciar cuanto antes terapias que decliven en un embarazo a término con mejores resultados y la mínima incidencia de complicaciones maternas y fetales. En esta unidad la media en días de obtención de diagnóstico es menor a 7, sin embargo de nada sirve si no se inicia manejo quimio terapéutico en nuestras pacientes y se permite la progresión de la enfermedad, aún cuando la literatura demuestra que los resultados fetales generalmente llegan a buen puerto.

El aspirado de médula ósea es un método asequible para la mayoría de las unidades de segundo nivel de salud y puede ser utilizado e indicado sin representar un riesgo para la madre o el feto.

Tal como lo menciona la literatura, los síntomas de la leucemia tienden a mimetizarse con los del embarazo, por lo cual es importante acompañar el interrogatorio de laboratorios iniciales al momento del primer contacto con la paciente para poder dilucidar entre un proceso fisiológico o patológico. La mayoría de las pacientes presenta alteraciones dramáticas en los paraclínicos, lo cual obliga al personal de salud a ser más puntual en el momento de referencia de las pacientes.

Dado que el requerimiento de hemotransfusión de una paciente embarazada portadora de leucemia es alto, deberá canalizarse pronto a unidades que cuenten con este recurso y considerarlo antes de iniciar cualquier tipo de evaluación y manejo ante el riesgo de CID o complicaciones obstétricas.

Dada la inmunosupresión propia de la patología encontrada en estas pacientes, es importante tomar medidas durante sus internamientos como aislamiento y asepsia y antisepsia estricta por la posibilidad de reacción leucemoide así como infección de patógenos oportunistas. La realización de policultivos seriados también es una recomendación vigente.

Deben esperarse complicaciones obstétricas en este tipo de pacientes que condicionen la pronta resolución de la gestación, y su manejo debe ser integral, multidisciplinario y siempre

en consentimiento y noción de la gestante. La sugerencia de resolver el embarazo de ser aceptada, parece ser segura bajo el uso de prostaglandina E1 bajo regímenes FIGO 2017 vigentes. Aparentemente, cuando se alcanza un embarazo a término según las condiciones de la paciente, no se desestima la posibilidad de cesárea bajo bloqueo subaracnoideo, sin embargo, deberán realizarse mayores estudios para sostener esta observación.

Es importante tener en cuenta que de captarse a la paciente posterior al primer trimestre, deberá valorarse perpetuar el embarazo al término incluso bajo el uso de quimioterapia, ya que interrumpir un embarazo únicamente bajo el diagnóstico de leucemia puede condicionar productos pre viables que de otro modo pueden alcanzar el término sin aparentes secuelas comparados contra productos de la concepción prematuros.

Una consejería post concepcional debe ser obligada en el internamiento de nuestras pacientes para conseguir consentimiento en orden de prevenir re incidencias en embarazos futuros o complicaciones a largo plazo de la patología. Es importante también brindar seguimiento de nuestras gestantes portadoras de leucemia por lo menos al mes, seis meses y al año de la patología en orden de identificar secuelas que atañen al obstetra en el cuidado de estas pacientes.

10. Conclusiones

Nuestro estudio concluye que la mayoría de las pacientes portadoras de leucemia se expresó como leucemia mieloide aguda, seguida de leucemia mieloide crónica y linaje mixto.

Cabe resaltar que el municipio de Ajalpan, correspondiente a Jurisdicción Tehuacán, presentó una alta incidencia de pacientes embarazadas portadoras de leucemia por lo que resulta necesario reforzar el tamizaje y control prenatal en los primeros niveles de atención de esta zona, así como capacitación al personal sanitario para referir oportunamente a las pacientes afectadas.

La población resulta heterogénea en cuanto a la paridad. No se observa mayor incidencia en primigestas o multigestas, además, tampoco observamos comorbilidades previas al diagnóstico de embarazo o leucemia.

Es muy clara la tendencia a un diagnóstico tardío, casi todas las pacientes de la muestra lo obtuvieron hasta el 2do o 3er trimestre de la gestación, por lo cual se debe intensificar la campaña de control prenatal y planificación familiar

Es importante reconocer a la leucemia en el embarazo como una entidad de rara incidencia, pero con alta morbimortalidad a nivel mundial, lo cual crea la necesidad de protocolos de calidad basados en evidencia para el manejo de este binomio limitando los resultados adversos.

11. Bibliografía

1. Antonios Koutras TN, Zacharias Fasoulakis, Theodoros Papalios, Savia Pittokopitou, Ioannis Prokopakis, Athanasios Syllaios, Asimina Valsamaki, Athanasios Chionis, Panagiotis Symeonidis, Athina A. Samara, Athanasios Pagkalos, Vasilios Pergialiotis, Marianna Theodora, Panos Antsaklis, Georgios Daskalakis, Emmanuel N. Kontomanolis. Cancer Treatment and Immunotherapy during Pregnancy. *Pharmaceutics*. 2022;14:1-15.
2. Antonio Guerrero-Hernández FJO-C, Erika García-Ochoa, Carlos Gabriel Briones-Vegac, Manuel Díaz-de León Ponce y Jesús Carlos Briones-Garduño. Caso clínico de Medicina Crítica en Obstetricia. Leucemia y embarazo. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2013;12:459-62.
3. José Urdaneta Machado BB, Nasser Baabel Zambrano, Gustavo Valbuena. Leucemia mieloide aguda durante el embarazo. Reporte de un caso. *Revista Obstetricia y Ginecología de Venezuela*. 2013;73:65-71.
4. Bouzas L FF, Barquet J, Scornajenghi A, Lauría W, Rey G. Leucemia linfoblástica aguda y embarazo: reporte de un caso clínico. *Archivos de Ginecología y Obstetricia*. 2021;59:139-48.
5. Yue Wang LJ, Baoxuan Li, Yan Zhao. Management of Chronic Myeloid Leukemia and Pregnancy: A Bibliometric Analysis (2000-2020). *Frontiers in oncology*. 2022;12:1-13.
6. Shuhei Kobayashi KB, Shuji Matsuzawa, Kaoko Sakai, Fumihiko Kawakami, Toru Kawakami, Sayaka Nishina, Hitoshi Sakai,, Chiho Fuseya HN. Acute leukemias in pregnant women: Results of a retrospective study at a local tertiary-care hospital in Japan. *eJHaem*. 2023;4:393-400.
7. Campo E JE, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, Brousset P, Cerroni L, de Leval L, Dirnhofer S, Dogan A, Feldman AL, Fend F, Friedberg JW, Gaulard P, Ghia P, Horwitz SM, King RL, Salles G, San-Miguel J, Seymour JF, Treon SP, Vose JM, Zucca E, Advani R, Ansell S, Au WY, Barrionuevo C, Bergsagel L, Chan WC, Cohen JI, d'Amore F, Davies A, Falini B, Ghobrial IM, Goodlad JR, Gribben JG, Hsi ED, Kahl BS, Kim WS, Kumar S, LaCasce AS, Laurent C, Lenz G, Leonard JP, Link MP, Lopez-Guillermo A, Mateos MV, Macintyre E, Melnick AM, Morschhauser F, Nakamura S, Narbaitz M, Pavlovsky A, Pileri SA, Piris M, Pro B, Rajkumar V, Rosen ST, Sander B, Sehn L, Shipp MA, Smith SM, Staudt LM, Thieblemont C, Tousseyn T, Wilson WH, Yoshino T, Zinzani PL, Dreyling M, Scott DW, Winter JN, Zelenetz AD. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *BLOOD*. 2022;140(11):1229.
8. Arber DA OA, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *BLOOD*. 2016;2016(20).
9. Khoury JD SE, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, Bejar R, Berti E, Busque L, Chan JKC, Chen W, Chen X, Chng WJ, Choi JK, Colmenero I, Coupland SE, Cross NCP, De Jong D, Elghetany MT, Takahashi E, Emile JF, Ferry J, Fogelstrand L, Fontenay M, Germing U, Gujral S, Haferlach T, Harrison C, Hodge JC, Hu S, Jansen JH, Kanagal-Shamanna R, Kantarjian HM, Kratz CP, Li XQ, Lim MS, Loeb K, Loghavi S, Marcogliese A, Meshinchi S, Michaels P, Naresh KN, Natkunam Y, Nejati R, Ott G, Padron E, Patel KP, Patkar N, Picarsic J, Platzbecker U, Roberts I, Schuh A, Sewell W, Siebert R, Tembhare P, Tyner J, Verstovsek S, Wang W, Wood B, Xiao W, Yeung C, Hochhaus A. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703.
10. Alaggio R AC, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, Bhagat G, Borges AM, Boyer D, Calaminici M, Chadburn A, Chan JKC, Cheuk W, Chng WJ, Choi JK, Chuang SS, Coupland SE, Czader M, Dave SS, de Jong D, Du MQ, Elenitoba-Johnson KS, Ferry J, Geyer J, Gratzinger D, Guitart J, Gujral S, Harris M, Harrison CJ, Hartmann S, Hochhaus A, Jansen PM, Karube K, Kempf W, Khoury J, Kimura H, Klapper W, Kovach AE, Kumar S, Lazar AJ, Lazzi S, Leoncini L, Leung N, Leventaki V, Li XQ, Lim MS, Liu WP, Louissaint A Jr, Marcogliese A, Medeiros LJ, Michal M, Miranda RN, Mitteldorf C, Montes-Moreno S, Morice W, Nardi V, Naresh KN, Natkunam Y, Ng SB, Oschlies I, Ott G, Parrens M,

Pulitzer M, Rajkumar SV, Rawstron AC, Rech K, Rosenwald A, Said J, Sarkozy C, Sayed S, Saygin C, Schuh A, Sewell W, Siebert R, Sohani AR, Tooze R, Traverse-Glehen A, Vega F, Vergier B, Wechalekar AD, Wood B, Xerri L, Xiao W. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720.

11. H. R. Tumors of the hematopoietic system. Armed Forces Institute of Pathology. 1966.
12. Stansfeld AG DJ, Noel H, Kapanci Y, Rilke F, Kelényi G, Sundstrom C, Lennert K, van Unnik JA, Mioduszezka O. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet*. 1988;1(8580):292.
13. Lukes RJ CR. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *CANCER*. 1974;34:1488.
14. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *CANCER*. 1982;49:2112.
15. Harris NL JE, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *BLOOD*. 1994;84:1361.
16. Bennett JM CD, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnack HR, Sultan C Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. 1985.
17. Jaffe ES HN, Stein H, Vardiman JW. Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Organization. 2001.
18. Swerdlow SH CE, Harris NL. World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC. 2008.
19. Swerdlow H. Steven; Campo ELH, Nancy; S. Jaffe, Elaine; A. Pileri Stefano; Stein, Harald; Thiele, Jürgen; A. Arber, Daniel; . Hasserjian, Robert; M. Le Beau, Michelle; Orazi, Attilio; Siebert, Reiner. World Health Organization Classification of Tumours. T. Bosman FSJ, Elaine; R. Lakhani, Suni; Ohgaki, Hiroko, editor. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017 2017. 592 p.
20. Bueso-Ramos C.; Cortes J.; Dal Cin P.; DiNardo C.; Dombret H.; Duncavage E.; Ebert B.; Estey E.; Facchetti F.; Foucar K.; Gangat N.; Gianelli U.; Godley L.; Gökbüget N.; Gotlib J.; Hellström-Lindberg E.; Hobbs G.; Hoffman R.; Jabbour E.; Kiladjian J.; Larson R.; Le Beau M.; Loh M.; Löwenberg B.; Macintyre E.; Malcovati L.; Mullighan C.; Niemeyer C.; Odenike O.; Ogawa S.; Orfao A.; Papaemmanuil E.; Passamonti F.; Porkka K.; Pui C.; Radich J.; Reiter A.; Rozman M.; Rudelius M.; Savona M.; Schiffer C.; Schmitt-Graeff A.; Shimamura A.; Sierra J.; Stock W.; Stone R.; Tallman M.; Thiele J.; Tien HF; Tzankov A.; Vannucchi AM.; Vyas P.; Wei AH.; Weinberg O.; Wierzbowska A.; Cazzola M.; Döhner H.; Tefferi A.; ADOAHRBMCKKHWSBAPTBS. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *BLOOD*. 2022;140(11):1200.
21. Grimwade D HR, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, Wheatley K, Harrison CJ, Burnett AK, National Cancer Research Institute Adult Leukaemia Working Group. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *BLOOD*. 2010;116:354.
22. Khoury H DB, Nevill TJ, Horsman DE, Barnett MJ, Shepherd JD, Toze CL, Conneally EA, Sutherland HJ, Hogge DE, Nantel SH. Acute myelogenous leukemia with t(8;21)--identification of a specific immunophenotype. *Leuk Lymphoma*. 2003;44:1713.
23. Hurwitz CA RS, Head D, Krance R, Mirro J Jr, Kalwinsky DK, Ayers GD, Behm FG. Distinctive immunophenotypic features of t(8;21)(q22;q22) acute myeloblastic leukemia in children. *BLOOD*. 1992;80:3182.

24. Kita K NK, Miwa H, Masuya M, Nishii K, Morita N, Takakura N, Otsuji A, Shirakawa S, Ueda T. Phenotypical characteristics of acute myelocytic leukemia associated with the t(8;21)(q22;q22) chromosomal abnormality: frequent expression of immature B-cell antigen CD19 together with stem cell antigen CD34. *BLOOD*. 1992;80:470.
25. Tiacci E PS, Orleth A, Pacini R, Tabarrini A, Frenguelli F, Liso A, Diverio D, Lo-Coco F, Falini B. PAX5 expression in acute leukemias: higher B-lineage specificity than CD79a and selective association with t(8;21)-acute myelogenous leukemia. *CANCER RESEARCH JOURNAL*. 2004;64:7399.
26. Peniket A WJ, Side L, Daly S, Kusec R, Buck G, Wheatley K, Walker H, Chatters S, Harrison C, Boulwood J, Goldstone A, Burnett A. Del (9q) AML: clinical and cytological characteristics and prognostic implications. *British Journal of Haematology*. 2005;129:210.
27. Willekens C BO, Renneville A, Cornillet-Lefebvre P, Pautas C, Guieze R, Ifrah N, Dombret H, Jourdan E, Preudhomme C, Boissel N, French AML Intergroup. Prospective long-term minimal residual disease monitoring using RQ-PCR in RUNX1-RUNX1T1-positive acute myeloid leukemia: results of the French CBF-2006 trial. *Haematologica*. 2016;101:238.
28. Holmes R KM, Cork A, Broach Y, Trujillo J, Dalton WT Jr, McCredie KB, Freireich EJ. A unique pattern of central nervous system leukemia in acute myelomonocytic leukemia associated with inv(16)(p13q22). *BLOOD*. 1985;65:1071.
29. Ohyashiki K OJ, Iwabuchi A, Ito H, Toyama K. Central nervous system involvement in acute nonlymphocytic leukemia with inv(16)(p13q22). *Leukemia*. 1988;2:398.
30. Larson RA KK, Vardiman JW, Butler AE, Golomb HM, Rowley JD. Evidence for a 15;17 translocation in every patient with acute promyelocytic leukemia. *American Journal of Medicine*. 1984;76:827.
31. Melnick A LJ. Deconstructing a disease: RARalpha, its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *BLOOD*. 1999;93(10):3167.
32. Vardiman JW TJ, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *BLOOD*. 2009;114:937.
33. Wen L XY, Yao L, Wang N, Wang Q, Liu T, Pan J, Cen J, Zhou H, Miao M, Shao YW, Wang X, Wang X, Ruan C, Wu D, Chen S. Clinical and molecular features of acute promyelocytic leukemia with variant retinoid acid receptor fusions. *Haematologica*. 2019;104:195.
34. Muñoz L NJ, Villamor N, Guardia R, Colomer D, Ribera JM, Torres JP, Berlanga JJ, Fernández C, Llorente A, Queipo de Llano MP, Sánchez JM, Brunet S, Sierra J, Spanish CETLAM Group. Acute myeloid leukemia with MLL rearrangements: clinicobiological features, prognostic impact and value of flow cytometry in the detection of residual leukemic cells. *Leukemia*. 2003;17:76.
35. Byrd JC MK, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, Pettenati MJ, Patil SR, Rao KW, Watson MS, Koduru PR, Moore JO, Stone RM, Mayer RJ, Feldman EJ, Davey FR, Schiffer CA, Larson RA, Bloomfield CD, Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *BLOOD*. 2002;100:4325.
36. Mrózek K HK, Lawrence D, Carroll AJ, Koduru PR, Rao KW, Strout MP, Hutchison RE, Moore JO, Mayer RJ, Schiffer CA, Bloomfield CD. Adult patients with de novo acute myeloid leukemia and t(9; 11)(p22; q23) have a superior outcome to patients with other translocations involving band 11q23: a cancer and leukemia group B study. *BLOOD*. 1997;90:4352.
37. Boucher AC CK, Crispino JD, Flerlage JE. Clinical and biological aspects of myeloid leukemia in Down syndrome. *Leukemia*. 2021;35:3352.

38. Chi Y LV, Quigley S, Gaitonde S Acute myelogenous leukemia with t(6;9)(p23;q34) and marrow basophilia: an overview. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2008;132:1835.
39. Oyarzo MP LP, Glassman A, Bueso-Ramos CE, Luthra R, Medeiros LJ. Acute myeloid leukemia with t(6;9)(p23;q34) is associated with dysplasia and a high frequency of flt3 gene mutations. *American Journal of Clinical Pathology*. 2004;122:348.
40. Slovak ML KK, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, Paietta E, Willman CL, Head DR, Rowe JM, Forman SJ, Appelbaum FR. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. 96. 2000;13:4075.
41. Chang VT AH, Howard LM, Padberg F. Acute myelogenous leukemia associated with extreme symptomatic thrombocytosis and chromosome 3q translocation: case report and review of literature. *American Journal of Hematology*. 2003;72:20.
42. Pintado T FM, San Román C, Mayayo M, Laraña JG. Clinical correlations of the 3q21;q26 cytogenetic anomaly. A leukemic or myelodysplastic syndrome with preserved or increased platelet production and lack of response to cytotoxic drug therapy. *CANCER*. 1985;55:535.
43. Gröschel S SM, Hoogenboezem R, de Wit E, Bouwman BA, Erpelinck C, van der Velden VH, Havermans M, Avellino R, van Lom K, Rombouts EJ, van Duin M, Döhner K, Beverloo HB, Bradner JE, Döhner H, Löwenberg B, Valk PJ, Bindels EM, de Laat W, Delwel R A single oncogenic enhancer rearrangement causes concomitant EVI1 and GATA2 deregulation in leukemia. *Cell* 2014;157:369-81.
44. Yamazaki H SM, Otsuki A, Shimizu R, Bresnick EH, Engel JD, Yamamoto M. A remote GATA2 hematopoietic enhancer drives leukemogenesis in inv(3)(q21;q26) by activating EVI1 expression. 2014. 2014;25:415.
45. Lugthart S GS, Beverloo HB, Kayser S, Valk PJ, van Zelderen-Bhola SL, Jan Ossenkuppele G, Vellenga E, van den Berg-de Ruitter E, Schanz U, Verhoef G, Vandenberghe P, Ferrant A, Köhne CH, Pfreundschuh M, Horst HA, Koller E, von Lilienfeld-Toal M, Bentz M, Ganser A, Schlegelberger B, Jotterand M, Krauter J, Pabst T, Theobald M, Schlenk RF, Delwel R, Döhner K, Löwenberg B, Döhner H. Clinical, molecular, and prognostic significance of WHO type inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2) and various other 3q abnormalities in acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28:3890.
46. Reiter E GH, Rabitsch W, Keil F, Schwarzinger I, Jaeger U, Lechner K, Worel N, Streubel B, Fonatsch C, Mitterbauer G, Kalhs P. Low curative potential of bone marrow transplantation for highly aggressive acute myelogenous leukemia with inversion inv(3)(q21q26) or homologous translocation t(3;3)(q21;q26). *Annals of Hematology*. 2000;79:374.
47. Rogers HJ VJ, Anastasi J, Raca G, Savage NM, Cherry AM, Arber D, Moore E, Morrisette JJ, Bagg A, Liu YC, Mathew S, Orazi A, Lin P, Wang SA, Bueso-Ramos CE, Foucar K, Hasserjian RP, Tiu RV, Karafa M, Hsi ED. Complex or monosomal karyotype and not blast percentage is associated with poor survival in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2): a Bone Marrow Pathology Group study. *Haematologica*. 2014;99:821.
48. Secker-Walker LM MA, Bain B Abnormalities of 3q21 and 3q26 in myeloid malignancy: a United Kingdom Cancer Cytogenetic Group study. *British Journal of Haematology*. 1995;1995(2):490.
49. Bernstein J DN, Haas OA, Harbott J, Heerema NA, Huret JL, Landman-Parker J, LeBeau MM, Leonard C, Mann G, Pages MP, Perot C, Pirc-Danoewinata H, Roitzheim B, Rubin CM, Slociak M, Viguie F. Nineteen cases of the t(1;22)(p13;q13) acute megakaryoblastic leukaemia of infants/children and a review of 39 cases: report from a t(1;22) study group. *Leukemia*. 2000;14:216.

50. Carroll A CC, Schneider N, Dahl G, Pappo A, Bowman P, Emami A, Gross S, Alvarado C, Phillips C. The t(1;22) (p13;q13) is nonrandom and restricted to infants with acute megakaryoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *BLOOD*. 1991;78:748.
51. Inaba H ZY, Abla O, Adachi S, Auvrignon A, Beverloo HB, de Bont E, Chang TT, Creutzig U, Dworzak M, Elitzur S, Fynn A, Forestier E, Hasle H, Liang DC, Lee V, Locatelli F, Masetti R, De Moerloose B, Reinhardt D, Rodriguez L, Van Roy N, Shen S, Taga T, Tomizawa D, Yeoh AE, Zimmermann M, Raimondi SC Heterogeneous cytogenetic subgroups and outcomes in childhood acute megakaryoblastic leukemia: a retrospective international study. *BLOOD*. 2015;126:1575.
52. Schweitzer J ZM, Rasche M, von Neuhoff C, Creutzig U, Dworzak M, Reinhardt D, Klusmann JH. Improved outcome of pediatric patients with acute megakaryoblastic leukemia in the AML-BFM 04 trial. *Annals of Hematology*. 2015;94:1327.
53. Falini B BL, Sportoletti P, Martelli MP NPM1-mutated acute myeloid leukemia: from bench to bedside. *BLOOD*. 2020;136:1707.
54. Döhner K SR, Habdank M, Scholl C, Rücker FG, Corbacioglu A, Bullinger L, Fröhling S, Döhner H Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *BLOOD*. 2005;106:3740.
55. Pasqualucci L LA, Martelli MP, Bolli N, Pacini R, Tabarrini A, Carini M, Bigerna B, Pucciarini A, Mannucci R, Nicoletti I, Tiacci E, Meloni G, Specchia G, Cantore N, Di Raimondo F, Pileri S, Mecucci C, Mandelli F, Martelli MF, Falini B. Mutated nucleophosmin detects clonal multilineage involvement in acute myeloid leukemia: Impact on WHO classification. *BLOOD*. 2006;108:4146.
56. Nomdedéu J HM, Carricondo M, Esteve J, Bussaglia E, Estivill C, Ribera JM, Duarte R, Salamero O, Gallardo D, Pedro C, Aventin A, Brunet S, Sierra J Adverse impact of IDH1 and IDH2 mutations in primary AML: experience of the Spanish CETLAM group. *Leukemia Research*. 2012;36:990.
57. Green CL KK, Hills RK, Burnett AK, Linch DC, Gale RE. Prognostic significance of CEBPA mutations in a large cohort of younger adult patients with acute myeloid leukemia: impact of double CEBPA mutations and the interaction with FLT3 and NPM1 mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28:2739.
58. Hollink IH vdH-EM, Arentsen-Peters ST, Zimmermann M, Peeters JK, Valk PJ, Balgobind BV, Sonneveld E, Kaspers GJ, de Bont ES, Trka J, Baruchel A, Creutzig U, Pieters R, Reinhardt D, Zwaan CM. Characterization of CEBPA mutations and promoter hypermethylation in pediatric acute myeloid leukemia. *96*. 2011;3:384.
59. Hou HA LL, Chen CY, Tien HF Reply to 'Heterogeneity within AML with CEBPA mutations; only CEBPA double mutations, but not single CEBPA mutations are associated with favorable prognosis'. *British Journal of Cancer*. 2009;101:738.
60. Taskesen E BL, Corbacioglu A, Sanders MA, Erpelinck CA, Wouters BJ, van der Poel-van de Luytgaarde SC, Damm F, Krauter J, Ganser A, Schlenk RF, Löwenberg B, Delwel R, Döhner H, Valk PJ, Döhner K Prognostic impact, concurrent genetic mutations, and gene expression features of AML with CEBPA mutations in a cohort of 1182 cytogenetically normal AML patients: further evidence for CEBPA double mutant AML as a distinctive disease entity. *BLOOD*. 2011;117:2469.
61. Dufour A SF, Metzeler KH, Hoster E, Schneider S, Zellmeier E, Benthaus T, Sauerland MC, Berdel WE, Büchner T, Wörmann B, Braess J, Hiddemann W, Bohlander SK, Spiekermann K. Acute myeloid leukemia with biallelic CEBPA gene mutations and normal karyotype represents a distinct genetic entity associated with a favorable clinical outcome. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28:570.
62. Lin LI CC, Lin DT, Tsay W, Tang JL, Yeh YC, Shen HL, Su FH, Yao M, Huang SY, Tien HF. Characterization of CEBPA mutations in acute myeloid leukemia: most patients with CEBPA

mutations have biallelic mutations and show a distinct immunophenotype of the leukemic cells. *Clinical Cancer Research*. 2005;11:1372.

63. Mannelli F PV, Bencini S, Bonetti MI, Benelli M, Cutini I, Gianfaldoni G, Scappini B, Pancani F, Piccini M, Rondelli T, Caporale R, Gelli AM, Peruzzi B, Chiarini M, Borlenghi E, Spinelli O, Giupponi D, Zanghi P, Bassan R, Rambaldi A, Rossi G, Bosi A CEBPA-double-mutated acute myeloid leukemia displays a unique phenotypic profile: a reliable screening method and insight into biological features. *Haematologica*. 2017;102:529.

64. Cancer Genome Atlas Research Network LT, Miller C, Ding L, Raphael BJ, Mungall AJ, Robertson A, Hoadley K, Triche TJ Jr, Laird PW, Baty JD, Fulton LL, Fulton R, Heath SE, Kalicki-Weizer J, Kandoth C, Klco JM, Koboldt DC, Kanchi KL, Kulkarni S, Lamprecht TL, Larson DE, Lin L, Lu C, McLellan MD, McMichael JF, Payton J, Schmidt H, Spencer DH, Tomasson MH, Wallis JW, Wartman LD, Watson MA, Welch J, Wendl MC, Ally A, Balasundaram M, Birol I, Butterfield Y, Chiu R, Chu A, Chuah E, Chun HJ, Corbett R, Dhalla N, Guin R, He A, Hirst C, Hirst M, Holt RA, Jones S, Karsan A, Lee D, Li HI, Marra MA, Mayo M, Moore RA, Mungall K, Parker J, Pleasance E, Plettner P, Schein J, Stoll D, Swanson L, Tam A, Thiessen N, Varhol R, Wye N, Zhao Y, Gabriel S, Getz G, Sougnez C, Zou L, Leiserson MD, Vandin F, Wu HT, Applebaum F, Baylin SB, Akbani R, Broom BM, Chen K, Motter TC, Nguyen K, Weinstein JN, Zhang N, Ferguson ML, Adams C, Black A, Bowen J, Gastier-Foster J, Grossman T, Lichtenberg T, Wise L, Davids. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2013;368:2059.

65. Tang JL HH, Chen CY, Liu CY, Chou WC, Tseng MH, Huang CF, Lee FY, Liu MC, Yao M, Huang SY, Ko BS, Hsu SC, Wu SJ, Tsay W, Chen YC, Lin LI, Tien HF AML1/RUNX1 mutations in 470 adult patients with de novo acute myeloid leukemia: prognostic implication and interaction with other gene alterations. *BLOOD*. 2009;114:5352.

66. Schnittger S DF, Kern W, Wendland N, Sundermann J, Alpermann T, Haferlach C, Haferlach T RUNX1 mutations are frequent in de novo AML with noncomplex karyotype and confer an unfavorable prognosis. *BLOOD*. 2011;117:2348.

67. Gaidzik VI BL, Schlenk RF, Zimmermann AS, Röck J, Paschka P, Corbacioglu A, Krauter J, Schlegelberger B, Ganser A, Späth D, Kündgen A, Schmidt-Wolf IG, Götze K, Nachbaur D, Pfreundschuh M, Horst HA, Döhner H, Döhner K. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia: results from a comprehensive genetic and clinical analysis from the AML study group. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29:1364.

68. Mendler JH MK, Radmacher MD, Mrózek K, Becker H, Metzeler KH, Schwind S, Whitman SP, Khalife J, Kohlschmidt J, Nicolet D, Powell BL, Carter TH, Wetzler M, Moore JO, Kolitz JE, Baer MR, Carroll AJ, Larson RA, Caligiuri MA, Marcucci G, Bloomfield CD. RUNX1 mutations are associated with poor outcome in younger and older patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia and with distinct gene and MicroRNA expression signatures. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30:3109.

69. Lee EJ PA, Leavitt RD, Testa JR, Schiffer CA Minimally differentiated acute nonlymphocytic leukemia: a distinct entity. *BLOOD*. 1987;70:1400.

70. Béné MC BM, Casasnovas RO, Castoldi G, Doekharan D, van der Holt B, Knapp W, Lemez P, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, Schoch C, Sperling C, van't Veer MB. Acute myeloid leukaemia M0: haematological, immunophenotypic and cytogenetic characteristics and their prognostic significance: an analysis in 241 patients. *British Journal of Haematology*. 2001;113:737.

71. Roumier C EV, Imbert M, Davi F, MacIntyre E, Garand R, Talmant P, Lepelley P, Lai JL, Casasnovas O, Maynadie M, Mugneret F, Bilhou-Naberra C, Valensi F, Radford I, Mozziconacci MJ, Arnoulet C, Duchayne E, Dastugue N, Cornillet P, Daliphard S, Garnache F, Boudjerra N, Jouault H, Fenneteau O, Pedron B, Berger R, Flandrin G, Fenaux P, Preudhomme C, Groupe Français de Cytogenétique Hematologique (GFCH), Groupe Français d'Hématologie Cellulaire (GFHC). M0 AML,

clinical and biologic features of the disease, including AML1 gene mutations: a report of 59 cases by the Groupe Français d'Hématologie Cellulaire (GFHC) and the Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH). *BLOOD*. 2003;101:277.

72. Walter RB OM, Burnett AK, Löwenberg B, Kantarjian HM, Ossenkoppele GJ, Hills RK, van Montfort KG, Ravandi F, Evans A, Pierce SR, Appelbaum FR, Estey EH. Significance of FAB subclassification of "acute myeloid leukemia, NOS" in the 2008 WHO classification: analysis of 5848 newly diagnosed patients. *BLOOD*. 2013;121:2424.

73. Haferlach T SC, Schnittger S, Kern W, Löffler H, Hiddemann W Distinct genetic patterns can be identified in acute monoblastic and acute monocytic leukaemia (FAB AML M5a and M5b): a study of 124 patients. *British Journal of Haematology*. 2002;118:426.

74. Reinig EF GP, Chiu A, Howard MT, Reichard KK. De novo pure erythroid leukemia: refining the clinicopathologic and cytogenetic characteristics of a rare entity. *Modern Pathology*. 2018;31:705.

75. Tallman MS ND, Bennett JM, Francois CJ, Paietta E, Wiernik PH, Dewald G, Cassileth PA, Oken MM, Rowe JM. Acute megakaryocytic leukemia: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *BLOOD*. 2000;96:2405.

76. Gruber TA DJ. The biology of pediatric acute megakaryoblastic leukemia. *BLOOD*. 2015;126:943.

77. Ma Z MS, Valentine V, Li M, Herbrick JA, Cui X, Bouman D, Li Y, Mehta PK, Nizetic D, Kaneko Y, Chan GC, Chan LC, Squire J, Scherer SW, Hitzler JK. Fusion of two novel genes, RBM15 and MKL1, in the t(1;22)(p13;q13) of acute megakaryoblastic leukemia. *Nature Genetics*. 2001;28:220.

78. A Z. Transient leukaemia--a benign form of leukaemia in newborn infants with trisomy 21. *British Journal of Haematology*. 2003;120:930.

79. Oki Y KH, Zhou X, Cortes J, Faderl S, Verstovsek S, O'Brien S, Koller C, Beran M, Bekele BN, Pierce S, Thomas D, Ravandi F, Wierda WG, Giles F, Ferrajoli A, Jabbour E, Keating MJ, Bueso-Ramos CE, Estey E, Garcia-Manero G. Adult acute megakaryocytic leukemia: an analysis of 37 patients treated at M.D. Anderson Cancer Center. *BLOOD*. 2006;107:880.

80. Sorrell AD AT, Hilden JM, Gerbing RB, Loew TW, Hathaway L, Barnard D, Taub JW, Ravindranath Y, Smith FO, Arceci RJ, Woods WG, Gamis AS. Favorable survival maintained in children who have myeloid leukemia associated with Down syndrome using reduced-dose chemotherapy on Children's Oncology Group trial A2971: a report from the Children's Oncology Group. *CANCER*. 2012;118:4806.

81. Siegel RL MK, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;341:164.

82. Sant M AC, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, Marcos-Gragera R, MaynadiéM, Simonetti A, Lutz JM, Berrino F, HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *BLOOD*. 2010;2010(19):3724.

83. Smith A HD, Patmore R, Jack A, Roman E Incidence of haematological malignancy by subtype: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *British Journal of Cancer*. 2011;105:1684.

84. Faderl S TM, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 1999;341:164.

85. WC M. Radiogenic leukemia revisited. *BLOOD*. 1987;70:905.

86. Yamamoto JF GM. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control*. 2008;19:379.

87. Siegel RL MK, Jemal A Cancer Statistics, 2017. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35:7.

88. Sant M AC, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, Marcos-Gragera R, MaynadiéM, Simonetti A, Lutz JM, Berrino F, HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *BLOOD*. 2010;116.

89. Meyers CA AM, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *CANCER*. 2005;104:788.
90. Ratnam KV KC, Su WP. Leukemia cutis. *Dertamology Clinics*. 1994;12:419.
91. Bakst RL TM, Douer D, Yahalom J How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *BLOOD*. 2011;118:3785.
92. Desai A DA, Staszewski H, Cunha BA An unusual initial manifestation of acute leukemia. *American Journal of Medicine*. 2012;125:1173.
93. Karesh JW GE, Reck K, Kelman SE, Lee EJ, Schiffer CA A prospective ophthalmic evaluation of patients with acute myeloid leukemia: correlation of ocular and hematologic findings. *Journal of Clinical Oncology*. 1989;7:1528.
94. Castagnola C NA, Corso A, Bernasconi C The value of combination therapy in adult acute myeloid leukemia with central nervous system involvement. *Haematologica*. 1997;82:577.
95. Blum W MK, Ruppert AS, Carroll AJ, Rao KW, Pettenati MJ, Anastasi J, Larson RA, Bloomfield CD Adult de novo acute myeloid leukemia with t(6;11)(q27;q23): results from Cancer and Leukemia Group B Study 8461 and review of the literature. *CANCER*. 2004;101:1420.
96. Williford SK SP, Peacock JE Jr, Cruz JM, Powell BL, Lyrly ES, Capizzi RL. The safety of dental extractions in patients with hematologic malignancies. *Journal of Clinical Oncology*. 1989;7:798.
97. Dores GM DS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *BLOOD*. 2012;119(34).
98. Yamauchi K YM. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: report of two cases and a review of 72 cases in the literature. *CANCER*. 2002;94:1739.
99. Byrd JC EW, Shields DJ, Dawson NA. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. *Journal of Clinical Oncology*. 1995;13:1800.
100. Neiman RS BM, Berard C, Bonner H, Mann R, Rydell RE, Bennett JM. Granulocytic sarcoma: a clinicopathologic study of 61 biopsied cases. *CANCER*. 1981;48:1426.
101. Paydas S ZS, Ergin M. Granulocytic sarcoma: 32 cases and review of the literature. *Leuk Lymphoma*. 2006;47:2527.
102. Choi EK HH, Park SH, Lee SJ, Jung SE, Kim KW, Lee SS. Granulocytic sarcoma of bowel: CT findings. *Radiology*. 2007;243:752.
103. Seok JH PJ, Kim SK, Choi JE, Kim CC Granulocytic sarcoma of the spine: MRI and clinical review. *American Journal of Roentgenology*. 2010;194:485.
104. Shinagare AB KK, Hornick JL, Zukotynski K, Kurra V, Jagannathan JP, Ramaiya NH. MRI for evaluation of myeloid sarcoma in adults: a single-institution 10-year experience. *American Journal of Roentgenology*. 2012;199:1193.
105. Kim DH LS, Won HH, Kim S, Kim MJ, Kim HJ, Kim SH, Kim JW, Kim HJ, Kim YK, Sohn SK, Moon JH, Jung CW, Lipton JH A genome-wide association study identifies novel loci associated with susceptibility to chronic myeloid leukemia. *BLOOD*. 2011;117:6906.
106. Spiers AS BB, Turner JE. The peripheral blood in chronic granulocytic leukaemia. Study of 50 untreated Philadelphia-positive cases. *Scandinavian Journal of Haematology*. 1977;18:25.
107. Della Porta MG TE, Boveri E, Ponzoni M, Malcovati L, Papaemmanuil E, Rigolin GM, Pascutto C, Croci G, Gianelli U, Milani R, Ambaglio I, Elena C, Ubezio M, Da Via' MC, Bono E, Pietra D, Quaglia F, Bastia R, Ferretti V, Cuneo A, Morra E, Campbell PJ, Orazi A, Invernizzi R, Cazzola M, Rete Ematologica Lombarda (REL) Clinical Network. Minimal morphological criteria for defining bone marrow dysplasia: a basis for clinical implementation of WHO classification of myelodysplastic syndromes. *leukemia*. 2015;29:66-75.
108. Parmentier S SJ, Lorenz K, Kramer M, Ireland R, Schuler U, Ordemann R, Rall G, Schaich M, Bornhäuser M, Ehninger G, Kroschinsky F. Assessment of dysplastic hematopoiesis: lessons from healthy bone marrow donors. *Haematologica*. 2012;97:723.

109. Senent L AL, Luño E, Ruiz JC, Sanz G, Florensa L. Reproducibility of the World Health Organization 2008 criteria for myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2013;98:568.
110. Kaleem Z CE, Pathan MH, Jasper L, Covinsky MA, Johnson LR, White G Flow cytometric analysis of acute leukemias. Diagnostic utility and critical analysis of data. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2003;127:42.
111. Arber DA BM, Cessna M, Etzell J, Foucar K, Hasserjian RP, Rizzo JD, Theil K, Wang SA, Smith AT, Rumble RB, Thomas NE, Vardiman JW. Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia: Guideline From the College of American Pathologists and the American Society of Hematology. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2017;141:1342.
112. Banerjee R HO, Bain BJ, Cummins D, Banner NR. Neutrophil dysplasia caused by mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 2000;70:1608.
113. Kennedy GA KT, Johnson DW, Hawley CM, Campbell SB, Isbel NM, Marlton P, Cobcroft R, Gill D, Cull G. Neutrophil dysplasia characterised by a pseudo-Pelger-Huet anomaly occurring with the use of mycophenolate mofetil and ganciclovir following renal transplantation: a report of five cases. *Pathology*. 2002;34:263.
114. Singh NK NS. Reversible neutrophil abnormalities related to supratherapeutic valproic acid levels. *Mayo Clinic Proceedings*. 2008;83:600.
115. Taegtmeier AB HO, Bell AD, Carby M, Cummins D, Banner NR. Neutrophil dysplasia (acquired pseudo-pelger anomaly) caused by ganciclovir. *Transplantation*. 2005;80:127.
116. Gibbs SD WD, McCormack C, Seymour JF, Miles Prince H. Severe and prolonged myeloid haematopoietic toxicity with myelodysplastic features following alemtuzumab therapy in patients with peripheral T-cell lymphoproliferative disorders. *British Journal of Haematology*. 2005;130:87.
117. Schmitz LL MJ, Litz CE, Dayton V, Weisdorf DJ, Parkin JL, Brunning RD Morphologic and quantitative changes in blood and marrow cells following growth factor therapy. *American Journal of Clinical Pathology*. 1994;101:67-75.
118. Takahashi K YM, Shapira I, Pierce S, Garcia-Manero G, Varma M. Clinical and cytogenetic characteristics of myelodysplastic syndrome in patients with HIV infection. *Leukemia Research*. 2012;36(1376).
119. Steensma DP DG, Lasho TL, Powell HL, McClure RF, Levine RL, Gilliland DG, Tefferi A. The JAK2 V617F activating tyrosine kinase mutation is an infrequent event in both "atypical" myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndromes. *BLOOD*. 2005;106:1207.
120. Pu JJ HR, Mukhina GL, Carraway HE, McDevitt MA, Brodsky RA. The small population of PIG-A mutant cells in myelodysplastic syndromes do not arise from multipotent hematopoietic stem cells. *Haematologica*. 2012;97:1225.
121. Arber DA OA, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, Wang SA, Bagg A, Barbui T, Branford S, Bueso-Ramos CE, Cortes JE, Dal Cin P, DiNardo CD, Dombret H, Duncavage EJ, Ebert BL, Estey EH, Facchetti F, Foucar K, Gangat N, Gianelli U, Godley LA, Gökbüget N, Gotlib J, Hellström-Lindberg E, Hobbs GS, Hoffman R, Jabbour EJ, Kiladjian JJ, Larson RA, Le Beau MM, Loh ML, Löwenberg B, Macintyre E, Malcovati L, Mullighan CG, Niemeyer C, Odenike OM, Ogawa S, Orfao A, Papaemmanuil E, Passamonti F, Porkka K, Pui CH, Radich JP, Reiter A, Rozman M, Rudelius M, Savona MR, Schiffer CA, Schmitt-Graeff A, Shimamura A, Sierra J, Stock WA, Stone RM, Tallman MS, Thiele J, Tien HF, Tzankov A, Vannucchi AM, Vyas P, Wei AH, Weinberg OK, Wierzbowska A, Cazzola M, Döhner H, Tefferi A. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *BLOOD*. 2002;140:1200.
122. Beck DB GP, Kastner DL Mutant UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. Reply. *New England Journal of Medicine*. 2021;384:2164.
123. Luzzatto L RA, Notaro R. Mutant UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *New England Journal of Medicine*. 2021;384:2164.

124. Diarra A DN, Terriou L. Mutant UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *New England Journal of Medicine*. 2021;384:2163.
125. Niemeyer CM KC. Juvenile myelomonocytic leukemia. *Juvenile myelomonocytic leukemia*. 2003;5:510.
126. Westbrook CA HA, Spino C, Dodge RK, Larson RA, Davey F, Wurster-Hill DH, Sobol RE, Schiffer C, Bloomfield CD. Clinical significance of the BCR-ABL fusion gene in adult acute lymphoblastic leukemia: a Cancer and Leukemia Group B Study (8762). *BLOOD*. 1992;80:2983.
127. Álvaro Cabrera-García CB-D, Tito Ramírez-Lozada, Ubaldo Rafael Valencia-Rocha, Elizabeth Madera-Maldonado, Etsel Camargo-Romero, Daniela Pérez-Samano, Adán Germán Gallardo-Rodríguez, Irma Olarte-Carrillo, Christian Ramos-Peñañiel. Leucemia promielocítica aguda durante el embarazo: reporte de 17 casos de un país en desarrollo. *Ginecología y Obstetricia de México*. 2023;91:241-8.
128. Hochhaus A BM, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, Clark RE, Cortes JE, Deininger MW, Guilhot F, Hjorth-Hansen H, Hughes TP, Janssen JJWM, Kantarjian HM, Kim DW, Larson RA, Lipton JH, Mahon FX, Mayer J, Nicolini F, Niederwieser D, Pane F, Radich JP, Rea D, Richter J, Rosti G, Rousselot P, Saglio G, Sauße S, Soverini S, Steegmann JL, Turkina A, Zaritskey A, Hehlmann R. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *leukemia*. 2020;34:966.
129. Baccarani M DM, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, Cervantes F, Clark RE, Cortes JE, Guilhot F, Hjorth-Hansen H, Hughes TP, Kantarjian HM, Kim DW, Larson RA, Lipton JH, Mahon FX, Martinelli G, Mayer J, Müller MC, Niederwieser D, Pane F, Radich JP, Rousselot P, Saglio G, Sauße S, Schiffer C, Silver R, Simonsson B, Steegmann JL, Goldman JM, Hehlmann R. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *BLOOD*. 2013;122:872-4.
130. Testoni N MG, Luatti S, Amabile M, Baldazzi C, Stacchini M, Nanni M, Rege-Cambrin G, Giugliano E, Giussani U, Abruzzese E, Kerim S, Grimoldi MG, Gozzetti A, Crescenzi B, Carcassi C, Bernasconi P, Cuneo A, Albano F, Fugazza G, Zaccaria A, Martinelli G, Pane F, Rosti G, Baccarani M. Chronic myeloid leukemia: a prospective comparison of interphase fluorescence in situ hybridization and chromosome banding analysis for the definition of complete cytogenetic response: a study of the GIMEMA CML WP. *BLOOD*. 2009;114:4939.
131. Marin D KJ, Feroni L, Milojkovic D, Szydlo R, Reid AG, Rezvani K, Bua M, Goldman JM, Apperley JF. Does a rise in the BCR-ABL1 transcript level identify chronic phase CML patients responding to imatinib who have a high risk of cytogenetic relapse? *British Journal of Haematology*. 2009;154:373.
132. Soverini S HA, Nicolini FE, Gruber F, Lange T, Saglio G, Pane F, Müller MC, Ernst T, Rosti G, Porkka K, Baccarani M, Cross NC, Martinelli G. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *BLOOD*. 2011;118:1208.
133. Sekeres MA PB, Dodge RK, Mayer RJ, Moore JO, Lee EJ, Kolitz J, Baer MR, Schiffer CA, Carroll AJ, Vardiman JW, Davey FR, Bloomfield CD, Larson RA, Stone RM, Cancer and Leukemia Group B. Differences in prognostic factors and outcomes in African Americans and whites with acute myeloid leukemia. *BLOOD*. 2004;103:4036.
134. Shah A AT, Racht B, Björkholm M, Lambert PC. Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study. *British Journal of Haematology*. 2013;162:509-16.
135. Haferlach T SC, Löffler H, Gassmann W, Kern W, Schnittger S, Fonatsch C, Ludwig WD, Wuchter C, Schlegelberger B, Staib P, Reichle A, Kubica U, Eimermacher H, Balleisen L, Grüneisen A, Haase D, Aul C, Karow J, Lengfelder E, Wörmann B, Heinecke A, Sauerland MC, Büchner T, Hiddemann W. Morphologic dysplasia in de novo acute myeloid leukemia (AML) is related to unfavorable

cytogenetics but has no independent prognostic relevance under the conditions of intensive induction therapy: results of a multiparameter analysis from the German AML Cooperative Group studies. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21:256.

136. Döhner H EE, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz M, Sierra J, Tallman MS, Tien HF, Wei AH, Löwenberg B, Bloomfield CD Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *BLOOD*. 2017;129:424.

137. Pastore F DA, Benthous T, Metzeler KH, Maharry KS, Schneider S, Ksienzyk B, Mellert G, Zellmeier E, Kakadia PM, Unterhalt M, Feuring-Buske M, Buske C, Braess J, Sauerland MC, Heinecke A, Krug U, Berdel WE, Buechner T, Woermann B, Hiddemann W, Bohlander SK, Marcucci G, Spiekermann K, Bloomfield CD, Hoster E Combined molecular and clinical prognostic index for relapse and survival in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32:1586-94.

138. Ferrant A DC, Delannoy A, Straetmans N, Martiat P, Mineur P, Bosly A, Van den Berghe H, Michaux JL Karyotype in acute myeloblastic leukemia: prognostic significance in a prospective study assessing bone marrow transplantation in first remission. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15:685.

139. Rita Assi HK, Michael Keating , Naveen Pemmaraju, Srdan Verstovsek, Guillermo Garcia-Manero, Farhad Ravandi, Gautam, Borthakur JD, Elias Jabbour, Jorge E. Cortes. Management of chronic myeloid leukemia during pregnancy among patients treated with a tyrosine kinase inhibitor: a single-Center experience. *Leukemia and Lymphoma*. 2020:1-9.

140. Vivek Verma SG, Samyak Manandhar, Ranjan Pathak, Vijaya Raj Bhatt. Acute promyelocytic leukemia during pregnancy: a systematic analysis of outcome. *Leukemia and Lymphoma*. 2015:1-7.

141. L. Aguirre Alatorre C-B, D. Abarca De Santos, Zoloeta Domínguez. Leucemia y embarazo. Reporte de un caso. *Elsevier*. 2017;44:82-5.

142. Uri Abadi GK, Michael Lishner. *Leukemia and Lymphoma in Pregnancy*. *Hematology/Oncology clinica*. 2011;25:277-91.

143. Huiyang Li CH, Ke Li, Jie Li, Yingmei Wang, Fengxia Xue. New onset acute promyelocytic Leukemia during pregnancy: report of 2 cases. *CANCER, BIOLOGY AND THERAPY*. 2019;20:397-401.

144. Mark A. Hoffman PHW, George J. Kleiner. Acute Promyelocytic Leukemia and Pregnancy. *CANCER*. 1995;78:2237 - 41.

145. Daisy Yang LH. Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia During Pregnancy. *PHARMACOTHERAPY*. 2009;29:709-24.

146. Meihua Guo JL, Xiaotong Chen, Mengliang Wu, Qilei Zhao, Xin Hai. Arsenic Trioxide Therapy During Pregnancy: ATO and Its Metabolites in Maternal Blood and Amniotic Fluid of Acute Promyelocytic Leukemia Patients. *Frontiers in oncology*. 2022;12:1-10.

147. XUELIN DOU YQ, XIAOJUN HUANG, QIAN JIANG. Planned Pregnancy in Female Patients with Chronic Myeloid Leukemia Receiving Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *The oncologist*. 2019;24:1141-7.

148. Andrea Santolaria AP, Pau Montesinos, Miguel A. Sanz. Acute Promyelocytic Leukemia during Pregnancy: A Systematic Review of the Literature. *Cancers*. 2020;12:1-12.

149. Hartmut Döhner EHE, Sergio Amadori, Frederick R. Appelbaum, Thomas Büchner, Alan K. Burnett, Hervé Dombret, Pierre Fenaux, David Grimwade, Richard A. Larson, Francesco Lo-Coco, Tomoki Naoe, Dietger Niederwieser, Gert J. Ossenkoppele, Miguel A. Sanz, Jorge Sierra, Martin S. Tallman, Bob Löwenberg, Clara D. Bloomfield. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *BLOOD*. 2010;115:453-74.

150. Ariella Cássia de Moura MTD, Gislaine Borba Oliveira Duarte, Irene Lorand-Metze, Cármino Antônio de Souza,, Pagnano KBB. Management of chronic myeloid leukemia during pregnancy: a retrospective analysis at a single center. *Hematology, transfusion and cell therapy*. 2019;41:125-8.