

11218

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**“LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN PACIENTES
MAYORES DE 60 AÑOS, CARACTERIZACION Y
EVOLUCION”**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA
P R E S E N T A :
DRA. HONORINA PARRA SANCHEZ

ASESOR: DR. J. JESUS MEDRANO CONTRERAS



IMSS

MEXICO, D.F. 2003/



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: 3 Suroeste, México D.F. **Unidad de adscripción** HE CMN Siglo XXI

AUTOR:

Apellido Paterno Parra **Apellido Materno** Sánchez **Nombre:** Honorina
Matrícula: 99230184 **Especialidad** Hematología **Fecha Grad.** 29 / 02 / 05

ASESOR:

Apellido Paterno: Meillón **Apellido Materno** García **Nombre** Luis Antonio
Matrícula 7346867 **Especialidad** Hematología

Apellido Paterno: Medrano **Apellido Materno** Contreras **Nombres:** J. Jesús

Matrícula 158/04 **Especialidad** Hematología **Registro**

Título de la tesis:

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS, CARACTERIZACIÓN Y EVOLUCIÓN.

Resumen:

La incidencia de leucemia mieloide aguda (LMA) se incrementa con la edad, entre 50 y 65% de todos los pacientes con LMA de novo son mayores de 60 años y presentan una menor tasa de respuesta completa (RC), sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG) en comparación con los pacientes mas jóvenes

OBJETIVO: Evaluar las características clínicas de 27 pacientes con LMA mayores de 60 años de edad, atendidos en el Hospital de Especialidades del CMNSXXI de enero del 2002 a mayo del 2004.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó pacientes mayores de 60 años de edad con LMA diagnosticada de enero del 2002 a mayo del 2004. Se determinaron sus características clínicas, bioquímicas, morfológicas, de inmunofenotipo y se analizaron los tratamientos empleados y la respuesta obtenida.

RESULTADOS: Se estudiaron 25 pacientes en un rango de edad de 60 a 83 años (media 69), predominó el sexo masculino (N=14, 60%) y 6 casos (26%) correspondieron a LMA secundaria. La comorbilidad en este grupo de pacientes consistió en diabetes mellitus (26%), hipertensión arterial (26%), cardiopatía isquémica (26%), hepatopatía (8.6%), y neumopatía (8.6%). El tiempo de evolución fue 2.6 meses, los síntomas al diagnóstico fueron: síndrome anémico 22(88%), pérdida de peso 12(48%), sangrado 13(52%), infecciones 11(44%) y los signos más frecuentes fueron: palidez 22(88%), púrpura 13 (52%), fiebre 12(48%), y linfadenopatías 9(36%). La cuenta de leucocitos fue de 47.3x10⁹/L (rango de 1-201.4), la Hb 7.5gr/dl (3.4-12), plaquetas 97.3x10⁹/L (7-208), DHL 885mg/dl (254-2540). Se documentó LMA-M2 en 8 casos, M4 en 6, M5 en 1, LMA-M3 1 caso y en 7 no se completo estudio. El tratamiento fue con base en el estado general del paciente y su reserva orgánica, con quimioterapia a dosis altas como inducción a la remisión (IR) en 6 casos (AraC, Idarrubicina, Mitoxantrona y VP-16) o tratamiento paliativo (TP) en 16 pacientes (AraC en bolos intravenosos a dosis baja, 6-Mercaptopurina, hidroxiurea, metotrexate, esteroide, hematínicos). Tres fallecieron en los tres primeros días de haberse realizado el diagnóstico. La supervivencia global con quimioterapia de IR fue de 307 días (rango de 49-699 días), y en el grupo de TP fue de 160 días (9-523). Solo tres pacientes sobrevivieron al termino del estudio.

Palabras clave: 1) _____ 2) _____
3) _____ 4) _____ Pags. _____ Ilus _____

Tipo de investigación CL

Tipo de Diseño CS

Tipo de Estudio TE



DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES.
JEFE DE DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI.

DR. LUIS ANTONIO MEILLON GARCIA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE HEMATOLOGÍA.
ASESOR DE TESIS.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

DR. J. JESUS MEDRANO CONTRERAS.
ASESOR DE TESIS.
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI.

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

AGRADECIMIENTO:

A Dios:

Por dejarme soñar y darme alas para alcanzar mis sueños

A MIS PADRES:

Amor por Amor.... el sacrificio, ya lo compensare

A MIS MAESTROS:

Dr. Chávez , Dra. Gómez, Dra. Guerrero, Dra. Gutiérrez, Dr. Gutiérrez, Dr. Medrano, Dr. Meillón, Dr. Nacho, Dr. Pérez, Dra. Sánchez, y Dr. Terreros por guiarme en mi formación como especialista.

A MIS COMPAÑEROS:

Samuel, Emma, Nancy, Alejandro, Carolina, Edgar, Javier, Lulú, Rubí y Paty por su amistad y a los residentes que me precedieron por compartirme sus conocimientos.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
JUSTIFICACIÓN.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
OBJETIVO.....	9
MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
RESULTADOS.....	18
DISCUSIÓN.....	22
CONCLUSIÓN.....	28
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29
APÉNDICES.....	37

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia cuya presentación se incrementa con la edad, su incidencia es de 0.5 a 2.7 por cada 100 mil habitantes en todas las edades y de 13.7 a 14.9 casos en mayores de 60 años.⁽¹⁻³⁾ Para efectos de tratamiento los pacientes suelen agruparse como adultos jóvenes y ancianos, sin embargo no existe un consenso para separarlos. En la mayoría de los estudios se define como "ancianos" a los pacientes cuya edad es superior a 55 o 60 años, esto obedece a que los pacientes con edad menor tienen mejores tasas de respuesta, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en comparación con los pacientes mayores de 55 años.⁽⁴⁻⁹⁾ Por ello se ha concluido que la edad es el factor pronóstico más importante en la respuesta al tratamiento. El poco éxito en el tratamiento de la leucemia aguda del anciano obedece a factores relacionados con las condiciones generales del paciente y a la biología misma de la enfermedad. Los pacientes ancianos pueden tener una condición física deteriorada como consecuencia de los hábitos de vida y las enfermedades crónicas las cuales son una causa frecuente de daño a órganos y sistemas. En este grupo la capacidad regenerativa de la médula ósea se encuentra disminuida y el uso de quimioterapia intensa puede producir alta toxicidad hematológica y no hematológica. Un estudio reciente informó que en los pacientes ambulatorios con ECOG <2 la posibilidad de fallecer en la fase de inducción era de 5 a 10% en menores de 60 años, incrementándose a un 10 a 20% en los pacientes mayores

de 60 años y a más del 30% en los mayores de 80 años. Por otro lado, los que tenían un estado funcional malo definido con un ECOG mayor de 3, la mortalidad alcanzaba el 40% en menores de 60 años y hasta el 60% en los mayores de 70 años.^(10,11)

Con respecto a las características biológicas de la enfermedad el principal factor que predice el resultado al tratamiento son las alteraciones citogenéticas.⁽¹²⁾ Actualmente se ha determinado que existen 3 subgrupos de riesgo citogenético: de pronóstico bueno, intermedio y malo. Los pacientes ancianos tienen una mayor incidencia de factores de mal pronóstico,⁽¹³⁻¹⁵⁾ en este grupo de pacientes la incidencia de LMA secundaria es mayor. Asimismo en la mayoría de estos casos la frecuencia de alteraciones citogenéticas de mal pronóstico es alta.⁽¹⁶⁾ La expresión de genes de resistencia a drogas es alta en los ancianos y se asocia a una pobre respuesta al tratamiento; destaca en este grupo el MDR-1 (gen de multiresistencia a drogas) que codifica la expresión de la P-glicoproteína (P-gp) la cual actúa como una bomba expulsando los fármacos del interior de la célula blástica.⁽¹⁷⁻²³⁾ La expresión de la P-gp se relaciona con cariotipos de mal pronóstico y con un incremento en la expresión de la molécula CD34 en la membrana celular que denota mayor inmadurez.⁽²⁴⁾ Otras proteínas que también se asocian con una mala respuesta al tratamiento son las proteínas de multiresistencia a drogas (MRP-1, MRP-2, MRP-3, MRP-5), la proteína de resistencia pulmonar (LRP) y el factor de crecimiento vascular (VEGF).⁽²⁵⁻²⁸⁾

A pesar del avance en el conocimiento de la biología de la enfermedad y su tratamiento hay una gran diferencia en los resultados entre los pacientes jóvenes y los ancianos. En estos últimos los resultados han sido poco favorables, discu-

tiéndose hasta la fecha la mejor opción terapéutica de acuerdo al estado funcional y clínico del paciente. La mayoría de los grupos nivel internacional han optado por el uso de quimioterapia a dosis altas, habitualmente ajustadas por su elevada toxicidad. ⁽²⁹⁾ Los esquemas habituales incluyen citarabina como parte fundamental del tratamiento a dosis de 100 mg/m² en infusión por 5 a 7 días, asociada a un antraciclico o a etoposido.

La mayoría de las series ha reportado tasas de remisión completa de 30 a 50% con una mortalidad de entre 15 a 30%, una supervivencia global promedio de 8 a 12 meses y una supervivencia a 5 años menor al 10%. ⁽³⁰⁻³⁶⁾ En algunos protocolos se incluyó en el manejo al factor estimulante de colonias de granulocito (FEC-G) para reducir la frecuencia de complicaciones infecciosas y la estancia hospitalaria. ⁽³⁷⁻³⁹⁾

Por otro lado existen grupos que apoyan tratamientos con quimioterapia a dosis bajas o solamente cuidados paliativos, algunos grupos han informado una supervivencia promedio de 6 a 8 meses con dosis bajas de citarabina de 10 a 20 mg subcutáneas cada día, por dos a tres semanas. Con manejo estrictamente paliativo otros grupos han reportado una supervivencia hasta de 6 meses, con un promedio menor de 3. ⁽⁴⁰⁻⁴²⁾

Actualmente se estudia la utilidad de nuevos fármacos como los análogos de ciclosporina A, el PCS 833, la talidomida, el gentuzumab azagomicina y el ATRA en el tratamiento de esta enfermedad. ⁽⁴³⁻⁴⁸⁾

JUSTIFICACIÓN

La incidencia de LMA se incrementa con la edad de tal forma que el grupo más afectado es el de los mayores de 60 años, en los cuales se presenta como una neoplasia agresiva con una alta morbi-mortalidad. La causa del poco éxito en el tratamiento de pacientes ancianos con leucemia aguda se atribuye a factores del propio paciente como los relacionadas a su estado físico que limitan la dosis de los agentes antineoplásicos por su elevada toxicidad; y los relacionados a la biología misma de la enfermedad que la hacen mas resistente al tratamiento.

A nivel nacional se ha prestado poca atención a este subgrupo de pacientes por lo que este estudio pretende describir las características clínicas y la evolución de un grupo de pacientes ancianos con leucemia mieloide aguda como base para el diseño de esquemas terapéuticos que ofrezcan mejores resultados.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cuales son las características clínicas, bioquímicas, inmunocitoquímicas y citogenéticas en los pacientes mayores de 60 años con LMA

Cual es la respuesta con las dos modalidades de tratamiento en este grupo de pacientes

OBJETIVOS

1,. Describir las características clínicas y bioquímicas de los pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de LMA.

2.- Evaluar la evolución clínica de pacientes mayores de 60 años con leucemia mieloide aguda, en términos de respuesta completa, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se efectuara un estudio retro-prospectivo, descriptivo, observacional.

POBLACIÓN O UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes mayores de 60 años de edad que ingresaron al servicio de hematología del HE CMN Siglo XXI con diagnóstico de LMA, de enero del 2002 a junio del 2004.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con diagnóstico de LMA

Pacientes con edad \geq 60 años

Ambos sexos

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Leucemia mieloide aguda secundaria a leucemia mieloide crónica.

VARIABLES

Independientes :

1. Edad
2. Clasificación de FAB
3. Enfermedad primaria o secundaria
4. Cariotipo
5. Inmunofenotipo
6. Síndrome anémico
7. Dolor óseo
8. Fiebre

9. Diaforesis
10. Adenomegalias
11. Esplenomegalia
12. Hepatomegalia
13. Hemoglobina
14. Leucocitos
15. Plaquetas
16. Deshidrogenasa láctica
17. Tratamiento

Dependientes:

1. Respuesta completa
2. Supervivencia libre de enfermedad
3. Supervivencia global

DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES

CARACTERISTICAS CLINICAS:

La edad se definirá como el número de años del nacimiento a la fecha de diagnóstico. Se tomara como punto de corte 60 años, para considerar pacientes ancianos.

El estado funcional se valorara con la escala de ECOG, considerando bueno cuando este sea igual o menor a 2 y malo cuando sea mayor de 2. (Anexo 6)

Se definirá anemia como Hemoglobina menor de 12gr/dl en mujeres y menor de 13 en varones, trombocitopenia cuando la cifra de plaquetas sea menor de $150 \times 10^9/L$, y como trombocitopenia grave si ésta es menor de 20000; se definirá leucocitosis como una cuenta de leucocitos mayor de $11.5 \times 10^9/L$ y leucopenia si es menor de $3.5 \times 10^9/L$.

Se considerara DHL normal si la cifra medida se encuentra entre 240-480 U/L.

La esplenomegalia se definirá como bazo palpable en la exploración física o bazo mayor de 12cm medido por Ultrasonido (USG). Hepatomegalia se definirá como hígado palpable a 2 cm o más por debajo del reborde costal o bien si se documenta por USG. Se definirá adenomegalias si existen ganglios de más de 1.5cm de diámetro.

MORFOLOGIA:

LMA: El diagnóstico de LMA se confirmará mediante estudio de medula ósea, y se definirá como más de 30% de blastos de aspecto mieloide. Se clasificará como LMA-M0 a LMA-M7 de acuerdo a los lineamientos de la FAB (APÉNDICE 1) y el inmunofenotipo y cariotipo convencional complementaran en algunos casos el diagnóstico.

CARIOTIPO:

El cariotipo tiene poca correlación con la clasificación morfológica de la FAB, sin embargo algunas alteraciones cromosómicas se relacionan con algunos subtipos morfológicos.

Alteración cromosómica	asociación morfológica
Trisomía 8	Variable
Monosomía 7	M2, M4; M5
Monosomía 5, del (5q)	M1, M2
T(8;21) (q22;q22)	M2 , * M4
T(15;17) (q21;q21)	M3 *
Inv (16) (p13;q22), del (16)	M4Eo ,* M2, M5
T(9;11) (p22;q23), del (11) (q22-23)	M5 ,* M4, M2
T(6;9) (q23;q34)	M1, M2, M4, basofilia en medula ósea
T(9;22) (q34;q11)	M1

- asociación mas frecuente

Su principal utilidad es de valor pronostico (APÉNDICE 2).

INMUNOFENOTIPO:

El inmunofenotipo se realiza por técnicas de inmunocitoquímica; los componentes celulares son identificados a través de anticuerpos monoclonales que posterior-

mente son cuantificados por fluorocolorimetría. El análisis se realiza por citometría de flujo con alta sensibilidad y especificidad. El inmunofenotipo es útil para clasificar a las leucemias según la FAB (APENDICE 3) . (56,57,58,59,60).

HISTOQUIMICA:

La mieloperoxidasa (MPO) es el antígeno mas específico para las leucemias de linaje mielóide, le siguen CD117, CD13 y CD33. Para definir el linaje de una célula se requiere que las células analizadas sean positivas para dichos marcadores . El grupo Europeo para la caracterización inmunológica de las leucemias (EGIL) propone el siguiente panel de anticuerpos para identificar el linaje mielóide: MPO, CD117, CD13, CD33 CDw65, CD14, CD15. (APENDICE 4)

La LMA se clasificara como secundaria si existe el antecedente de una enfermedad hematológica como anemia aplásica, mielodisplasia o síndrome mieloproliferativo, o bien, si hay antecedente de exposición a quimioterapia o radioterapia.

CLASIFICACION DEL TRATAMIENTO

QUIMIOTERAPIA INTENSA

Tratamiento con quimioterapia a dosis altas se definirá como una combinación de agentes antineoplásicos administrados a dosis inmunosupresoras con el fin de inducir remisión completa de la enfermedad independientemente de si se

administraron o no esquemas de consolidación. Las drogas que deberá incluir son la citarabina, asociada a antraciclicos, etoposido o mitoxantrona.

TRATAMIENTO PALIATIVO:

El tratamiento con fines paliativos incluirá tratamiento de soporte, con o sin quimioterapia a dosis bajas con el objetivo de reducir la carga tumoral y por consiguiente sus manifestaciones clínicas o bien retardar la progresión de la enfermedad y por lo tanto mejorar la calidad de vida. Incluirá fármacos como la citarabina a dosis bajas administrada en bolos intravenosos o de aplicación subcutánea por periodos cortos, 6-mercaptopurina, ciclofosfamida, esteroides e hidrea, además del soporte transfusional de acuerdo a los requerimientos de cada paciente.

EVOLUCION:

REMISION COMPLETA: Cuenta de blastos en la medula ósea menor del 5%, celularidad mayor del 20%, neutrofilos mayores de 1500 m³ y cuenta de plaquetas mayor de 100 000 m³ después de 1 o 2 ciclos de quimioterapia.

FALLA DEL TRATAMIENTO: Ausencia de remisión completa después de 1 o 2 ciclos de quimioterapia .

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD: Duración de la remisión completa después de haber recibido 1 o 2 ciclos de quimioterapia hasta documentar la

recaída o hasta la defunción por causas no relacionadas a la leucemia con remisión completa de la enfermedad.

SUPERVIVENCIA GLOBAL: Tiempo transcurrido del diagnóstico a la defunción.

PROCEDIMIENTOS:

Se revisaran los expedientes de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda que ingresaron al servicio de enero del 2002 a mayo del 2004. Los datos serán recolectados por el médico residente a cargo del proyecto y se consignaran en la hoja diseñada para tal motivo. APENDICE 5,

El residente a cargo del estudio, recopilara la siguiente información en la hoja de datos:

1. Cuadro clínico al momento del diagnóstico: tiempo de evolución, ECOG, síndrome anémico, síndrome purpúrico, diaforesis, fiebre, esplenomegalia, hepatomegalia, adenomegalias, infección, comorbilidad.
2. Estudios paraclínicos: Se consignaran lo resultados de hemoglobina, leucocitos, plaquetas, deshidrogenasa láctica, creatinina, pruebas de función hepática, radiografía de tórax, ultrasonido de hígado, aspirado de médula ósea con el porcentaje de blastos, inmunofenotipo y cariotipo,
3. Tratamiento administrado: tratamiento con quimioterapia a dosis altas o tratamiento paliativo.

Se valoraran la respuesta completa, la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global . Se calcularan medidas de tendencia central para los datos obtenidos y se realizaran curvas de supervivencia.

4. El estado clínico se determinara de acuerdo al ECOG (Apendice 6).

Los resultados se presentaran en forma de tesis en el mes de septiembre del 2004 para fines de titulación.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO:

Recursos humanos: Las personas señaladas al inicio

Recursos institucionales: Archivo clínico

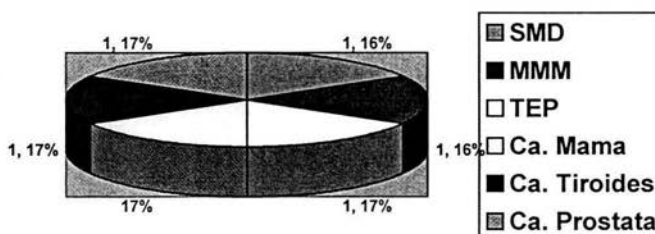
Recursos materiales: Expediente clínico de cada paciente

ANALISIS ESTADISTICO:

Se calcularán medidas de tendencia central, expresada en porcentajes, promedio, frecuencia y curvas de supervivencia.

RESULTADOS

De mayo del 2002 a febrero del 2004 se diagnosticaron 25 casos de leucemia mieloide aguda en pacientes mayores de 60 años, la edad media fue de 71.4 años (rango de 60-83 años), 14 hombres y 11 mujeres. Con respecto al estado general, cuatro pacientes tenían un ECOG de 1, siete de 2, siete de 3, cuatro de 4 y en tres pacientes no fue consignado. Seis casos (24%) fueron catalogados como leucemia secundaria.

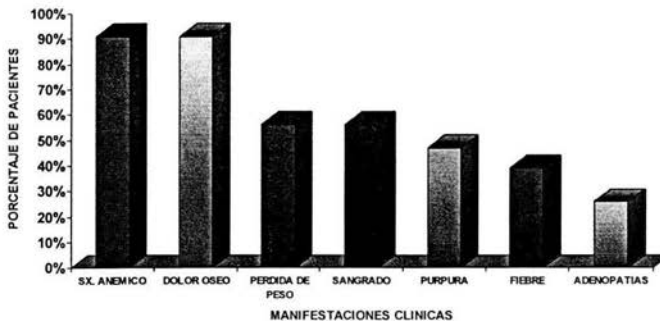


Los pacientes incluidos tenían diagnósticos previos de diabetes mellitus (26%), hipertensión arterial (26%), cardiopatía isquémica (26%), hepatopatía (8.6%), y de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (8.6%). El tiempo de transcurrido desde el inicio de la sintomatología hasta la realización del diagnóstico fue de 78 días en promedio (rango de 7-365), los síntomas principales fueron: síndrome anémico en

22 pacientes (88%), dolor óseo en 19(76%), pérdida de peso en 12(48%), sangrado en 13 (52%) e infecciones en 11 pacientes (44%), con 6 casos (24%) de neumonía.

Los signos que observamos con mayor frecuencia en el momento del ingreso fueron la palidez en 22 casos (88%), púrpura en 13(52%), fiebre en 12(48%) y adenopatías en 9 casos(36%).

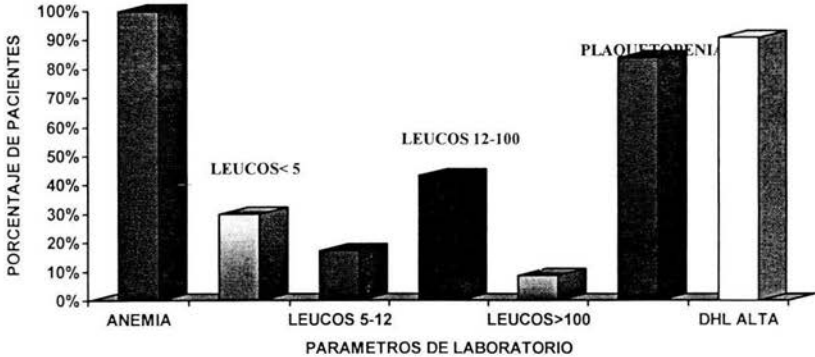
FRECUENCIA DE MANIFESTACIONES CLINICAS



En los exámenes de laboratorio iniciales la cuenta promedio de leucocitos fue de $47.3 \times 10^9/L$ (rango de 1-201.4), hemoglobina de 7.5gr/dl (3.4-12), plaquetas de $49.7 \times 10^9/L$ (7-203), y la DHL de 885U/L (254-2540). El inmunofenotipo fue compatible con el diagnóstico de LMA-M2 en nueve casos, LMA-M4 en siete, LMA-M5 en 1, LMA-M3 en 1 caso y en el resto no se realizó el estudio. Once pacientes expresaron la molécula CD34.

La aspartatoaminotransferasa y alaninoaminotransferasa hepáticas se reportaron elevadas (2 ó mas veces el valor normal) solamente en un caso. La creatinina sérica fue mayor de 1.5mg/dl en 6 casos (24%); La radiografía de tórax mostró datos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en seis pacientes. El ultrasonido reporto hepatomegalia en siete pacientes y esplenomegalia en cuatro. La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo fue medida por ecocardiograma en quince pacientes y se encontró menor del 50% en seis de ellos.

FRECUENCIA DE ALTERACIONES EN LAS PRUEBAS DE LABORATORIO



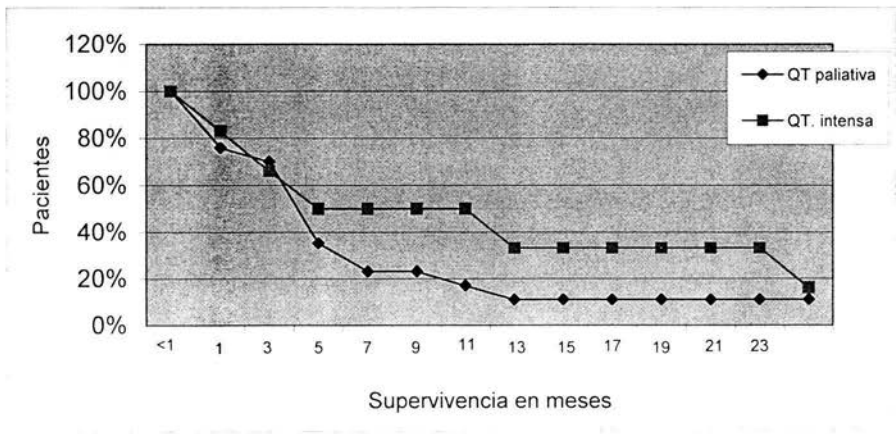
El estudio citogenético se realizó solamente en cinco casos, de los cuales se reportaron cuatro normales y uno con hiperdiploidia con duplicación del cromosoma 14.

El tratamiento se otorgó a criterio del medico tratante considerando el estado general del paciente y su reserva orgánica. A seis pacientes (24%) se les

administró quimioterapia a dosis altas (AraC, Idarrubicina, Mitoxantrona y VP-16) logrando remisión completa en cuatro de ellos (16%), otros 16 pacientes (64%) recibieron tratamiento paliativo (AraC en bolos, 6-mercaptopurina, hidroxiurea, ciclos de PAO, POMM, esteroide y hematínicos) y los tres restantes fallecieron en los primeros 3 días sin asignarse a un tratamiento específico (quimioterapia o paliativo).

La sobrevida global en el grupo de quimioterapia de IR fue de 307 días (rango de 49-699 días), y en el grupo de tratamiento paliativo fue de 160 días (9-523). Tres pacientes sobrevivieron al término del estudio, uno recibió el esquema de quimioterapia 7/3 AraC/Ida (sobrevida global de 150 días) y los otros dos recibieron tratamiento paliativo. (sobrevida global de 390 y 240 días).

Supervivencia en ambos grupos de tratamiento



La causa de muerte se documentó en 19 pacientes, 10(40%) fallecieron de infección, de los cuales ocho fueron a nivel de pulmonar. Dos pacientes fallecieron

por sepsis sin foco infeccioso identificado. Los eventos hemorrágicos se presentaron en 5 casos (20%), dos hemorragias de sistema nervioso central, 2 de pulmón y 1 caso de hemorragia de tubo digestivo alto como y en los cuatro pacientes restantes por otras causas.

DISCUSION

El tratamiento de la LMA en pacientes ancianos continúa siendo un reto importante en la labor del hematólogo en los últimos años. El concepto de "anciano" es algo también claramente por definir ya que en la mayoría de los estudios se refieren a pacientes mayores de 60 años, aunque en algunos otros la edad se reduce incluso a 55 años. Al considerar en nuestro estudio a pacientes mayores de 60 años nos hemos querido ajustar a la edad que se ha referido en la literatura con una clara diferencia en las tasas de RC y SG con respecto a los menores.

Las principales características en nuestros pacientes en términos clínicos y hematológicos no difieren sustancialmente de los reportes de la literatura. Sin embargo observamos una proporción menor de ancianos con diagnóstico de leuce-mia mieloide aguda (45%) que lo observado por otros autores (60%)³⁵, siendo una patología que predomina en el sexo masculino con una relación 1.4 a 1. Al momento del diagnóstico el estado clínico del paciente se encontró deteriorado en la mayoría con un ECOG mayor de 2, ésto se debe probablemente tanto a un retraso en la búsqueda de atención médica como a la comorbilidad que

fue observada con mayor frecuencia en nuestro grupo (43.2%), con respecto a lo que se había informado previamente en la literatura internacional (8.7-18.3%)³² Este factor es el que más impactó sobre nuestros resultados, ya que aquellos pacientes que tuvieron ECOG menor de 2 alcanzaron una SG de 341 días a diferencia de los de ECOG mayor en los que se redujo la supervivencia a 143 días.

Diferentes autores han informado que la LMA-M2 y la LMA-M4 son las variedades más frecuentes de la FAB, nosotros encontramos una similitud con predominio de la variedad LMA-M2 seguida de la M4 y en este último caso encontramos una estrecha relación con la existencia de leucemia secundaria, la cual también ha sido reportada previamente.

La frecuencia de factores de pronósticos adversos en nuestra población es alta, en este estudio la frecuencia de leucemia secundaria alcanzó un 24% de los casos, cifra similar al 21% reportado previamente,³⁸ y una tercera parte de los casos expresó CD34 a diferencia del 57% que se había reportado por otros grupos como el del Hospital de la Fe en España.³¹

En estudios recientes, la citogenética ha emergido como uno de los factores pronósticos más importantes³⁰, desafortunadamente en nuestra serie, el estudio citogenético estuvo disponible solamente en el 25% de los casos y en todos ellos se observaron anomalías citogenéticas de riesgo intermedio a diferencia de las alteraciones en los Cromosomas 7, 5 y 11q que son las más frecuentes en este grupo de edad y son reconocidas como factores de mal pronóstico.

La anemia, la leucocitosis y la trombocitopenia fueron las alteraciones hematológicas más frecuentes; pero solamente la leucocitosis impactó

adversamente sobre la supervivencia global. En cinco pacientes observamos una leucocitosis extrema ($>100 \times 10^9/L$) en los cuales la supervivencia global se vio reducida considerablemente a 85.4 días en promedio. Cabe mencionar que 2 de los pacientes que vivieron solamente 3 días tenían una leucocitosis extrema. La DHL está elevada en casi todos los pacientes ancianos con leucemia mieloide aguda. En la siguiente tabla (**Tabla 1**) se resume la respuesta con tratamiento de acuerdo a las características clínicas y a factores de la enfermedad como expresión de CD34.

Tabla 1

Respuesta al tratamiento de 25 pacientes de acuerdo a sus características clínicas y factores relacionados con la enfermedad			
	Total de pacientes	Remisión completa No (%)	Supervivencia Global días
LMA 1a	19	3 (15)	164
LMA 2a	6	1 (16)	212
ECOG			
<2	4	2 (25)	341
≥ 2	18	2 (11)	143
LEUCOCITOS			
Leucopenia	5	1 (20)	272
Normales	2	1 (50)	191
Leucocitosis	18	2 (11)	147
HEMOGLOBINA			
<10	20	2 (10)	175
>10	5	2 (40)	180
PLAQUETAS			
Bajas	22	4 (18)	175
Normales	3	0 (-)	180
CD34			
Positivo	11	2 (18)	157
Negativo	7	1 (14)	120

Por muchos años, la edad ha sido reconocida como el factor pronóstico adverso más importante para la respuesta al tratamiento y la supervivencia en leucemia mieloide aguda. Los protocolos de quimioterapia clásicos en pacientes jóvenes cuando son aplicados a pacientes ancianos conllevan una alta mortalidad que se atribuye a la peor respuesta del organismo a la toxicidad de los agentes antineoplásicos. Nosotros hemos aplicado quimioterapia con AraC a $100\text{mgM}^2\text{SC}$ por un mínimo de 5 días, asociado generalmente a mitoxantrona o a etoposido por 2 días debido a la experiencia y a reportes previos de tolerancia adecuada con estos fármacos.

En nuestro estudio solamente seis pacientes fueron elegibles para este esquema de tratamiento, de ellos, cuatro alcanzaron respuesta completa (66%), mientras que la reportada por el Grupo Cooperativo Belga-Holandés de Hemato.Oncología y la Organización Europea para la Investigación y el tratamiento del Cáncer entre otros grupos fue de 37.5% a 84%,^{31, 38,40} **Tabla 2**, en estos estudios se utilizó AraC 100 o 200mgm^2 en infusión de 24 horas por 7 días asociado a daunorrubicina $30\text{mgm}^2\text{SC}$ por 2 días o mitoxantrona $8\text{mgm}^2\text{SC}$ por 3 días, o idarrubicina $12\text{mgm}^2\text{SC}$ o rubidazona, con estos esquemas se reporta una supervivencia global de 6 a 12 meses, similar a la de 10 meses observada en nuestra serie, exceptuando un paciente que alcanzó 23 meses de supervivencia. Los pacientes tratados con esta modalidad en nuestro servicio tuvieron complicaciones en la fase de mielosupresión, principalmente de tipo infeccioso pero con una tasa de mortalidad en la fase de inducción a la remisión de cero, a diferencia de las tasas de mortalidad de 10%- 60% que se habían reportado en la

literatura internacional^{37,31,32,, 33,35,36}. Aunque estos resultados deben ser tomados con reserva debido al pequeño tamaño de la muestra.

Tabla 2.

Autor/año	quimioterapia	pacientes	Edad	RC (%)	mortalidad	Sobrevida
Anderson 2002 ⁽³⁰⁾	Mitoxantrona 10mgm2 5d + VP 16 100mgm2 5d Cítarabina 100mgm2 7d + Daunorrubicina 45mgm2 3d	167	-	56 (34%)	23%	6 meses
		162	-	69 (43%)	18%	9 meses
Oberg 2002 ⁽³¹⁾	Tioguanida 100mgm2 7d + cítarabina 100 mgm2 7d + Daunorrubicina 60 mgm2 3d	43	69 años	22 (51%)	7%	11.6 meses
		47	71 años	22 (47%)	17%	10.7meses
Lowenberg 1998 ⁽³²⁾	Cítarabina 100mgm2 7d + Daunorrubicina 30mgm2 3d cítarabina + Mitoxantrona 8mgm2 3d	242	68 años	92 (38%)	14%	8 meses y 6% 5 años
		247	68 años	114 (46%)	21%	8.2 meses y 9% 5 años
Lowenberg 1997 ⁽³⁸⁾	Cítarabina 200mgm2 7d + Daunorrubicina 30mgm2 3 d Cítarabina + Daunorrubicina + FEC-G	161	68 años	86 (55%)	14%	22% a 2 años
		157	68 años	88 (56%)	13%	22% a 2 años
Stone 1995 ⁽³⁹⁾	Cítarabina 200mgm2 7d + Daunorrubicina 45 mgm2 3 d Cítarabina + Daunorrubicina + FEC-G	195	68 años	105 (54%)	20%	9.4 meses
		193	70 años	98 (51%)	16%	9.4 meses
CMNSXXI	Arac 100mgm2 por 5-7 d Mitoxantrona 8mgm2 por 2 días ó etoposido	6	>60	66%	0%	10 meses

El uso de AraC a dosis bajas (10-20mg/m²/día) es considerado por algunos autores como tratamiento paliativo, aunque Tilly et al. han comunicado resultados muy positivos con este protocolo de tratamiento con un índice de RC de 27.8%⁴⁰

En nuestro grupo se administró tratamiento paliativo en la mayor parte de los pacientes, los cuales alcanzaron una supervivencia global de 5 meses, pero no se documentó la remisión completa de la enfermedad. Además, no podemos comparar los resultados con los publicados en otros trabajos debido a que en todos ellos los pacientes tratados tenían un buen estado general y se les había descartado algún daño orgánico, a diferencia de nuestro grupo en el que la quimioterapia a dosis bajas se indicó en pacientes con ECOG alto y/o falla de algún órgano.

Las complicaciones más frecuentes durante el periodo de mielosupresión fueron la infección en 2 casos, con un caso documentado de aspergilosis sinusal y 2 casos de neumonía, pero en ningún caso fueron causas de mortalidad. Cabe señalar que posterior al ciclo de inducción a la remisión, solo un paciente continuó con esquemas de quimioterapia de consolidación, el resto, debido a que presentaron toxicidad importante durante la fase de inducción a la remisión no fueron candidatos para recibir otra dosis alta de antineoplásicos. Finalmente todos los pacientes presentaron recaída de la enfermedad y fallecieron por causas inherentes a la leucemia.

Probablemente la disparidad de resultados hallados en nuestro trabajo con respecto a otros autores radique en el carácter de Centro de Referencia de nuestro Hospital y/o al número pequeño de pacientes que se incluyeron en nuestro estudio.

CONCLUSIONES

La leucemia mieloide aguda en pacientes mayores de 60 años es de mal pronóstico, se presenta con un cuadro grave e incluso fatal al diagnóstico. La frecuencia de factores de mal pronóstico es alta y la respuesta obtenida con el tratamiento es pobre con tasas de supervivencia bajas.

El tratamiento debe ser individualizado. por lo tanto es imperativo realizar un estudio minucioso de extensión y de reserva orgánica para una adecuada elección de aquellos pacientes que pueden beneficiarse de quimioterapia intensa.

Considerando los factores pronósticos adversos que se conjuntan en este grupo de edad, en el futuro deberán diseñarse esquemas de quimioterapia basados en parámetros de toxicidad/eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gulub T. The genetics of LMA: an update. In Hematology: American Society of Hematology Education Program Book 1999: 102-111.
2. Brinker H. Population-based age and sex specific incidence rates in the four main types of leukemia. Scand J hematol 1982; 29: 241-249.
3. Sekeres MA, Stone RM. The challenge of acute myeloid leukemia in older patient. Curr Opin Oncol 2002; 14(1): 24-30.
4. Estey EH. How I treat older patient with LMA. Blood 2000; 96(5): 1670-1673.
5. Bishop JF, Matthews JP, Young GA. A randomized study of a High-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. Blood 1996; 87(5): 1710-1717.
6. Buchner T, Hiddemann W, Wormann B. Double induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standart-dose with daunorubicin and 6-thioguanine. A randomized trial by the german AML cooperative group. Blood 1999; 93: 4116-4124.
7. Sanz MA, Martín G, Rayon C. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation result in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RAR α -positive acute promyelocytic leukemia. Blood 1999; 94(9): 3015-3021.
8. Rowe JM. Treatment of acute myelogenous leukemia in older adults. Leukemia 2000; 14: 480-487.
9. Champlin RE, Gajewsky JL, Golde DW. Treatment of acute myelogenous leukemia in the elderly. Sem Oncol 1989; 16(1): 51-56.

10. Estey EH. Prognostic factors in acute myelogenous leukemia., *Leukemia* 2001; 15: 670-672.
11. Estey EH. Therapeutic options for acute myelogenous leukemia. *Cancer* 2001; 92: 1059-1073.
12. Grimwade D, Walker H, Olivere F. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: Analysis of 1,612 patients entered into the MRC 10 trial. *Blood* 1998; 92(7): 2322-2333.
13. Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J. Acute leukemia myeloid in the elderly: Assessment of the multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standart chemotherapy. A southwest Oncology Group Study. *Blood* 1997; 89(9): 3323-3329.
14. Hiddeman W, Kern W, Schoch C. Management of acute myeloid leukemia in elderly patient. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3659-3576.
15. Mauritzson N, Johansson B, Albin M. Survival time in a population-based series of adult acute myeloid leukemia: the prognostic impact of Karyotype during the time period 1976-1993. *Leukemia* 2000; 14: 1039-1043.
16. Estey E, Thall P, Beran M. effect of diagnosis (refractory anemia with excess blast, refractory anemia with excess blast in transformation, or acute myeloid leukemia) on outcome of AML type chemotherapy. *Blood* 1997; 90(8): 2969-2977.
17. Pastan I, Gottesman M. Multiple-drugs resistance in human cancer. *N Engl J Med* 1987; 316: 1388.

18. Van der Kol DM, de Vries EGE, van Putten WLJ. Pgp and MDR1 activities in relation to treatment outcome in acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3205-3214.
19. Leith CP, Kopecky KJ, Chen IM. Frequency and clinical significance of the expression of the multidrug resistance proteins MDR1/P-glycoprotein, MDR1 and LRP in acute myeloid leukemia. A Southwest Oncology Group Study. *Blood* 1999; 94: 1086-1099.
20. Del Poeta G, Stasi R, Aronica G. Clinical relevance of P-glycoprotein in the novo acute myeloid leukemia. *Blood* 1996; 87(5): 1997-2004.
21. Campos L, Guyotat D, Archimbaud E. Clinical significance of multidrug resistance P-glycoprotein expression on acute nonlymphoblastic leukemia cell at diagnosis. *Blood* 1992; 79(2): 473-476.
22. List AF, Spiers CM, Cline A. Expression of the multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in myelodysplasia is associated with a stem cell phenotype. *Br J Hematol* 1991; 78: 28-34.
23. Lowenberg B. Managing therapy in older patient with acute myeloid leukemia. *Sem Hematol* 2001; 38(3) supp 6: 10-16.
24. Guerci A, Merlin JL, Missoum N. Predictive value for treatment outcome in acute myeloid leukemia of cellular daunorubicin accumulation and P-glycoprotein expression simultaneously determined by flow cytometry. *Blood* 1995; 85(8): 2147-2153.
25. Norgaard JM, Olensen G, Kristensen JS. Leukemia cell drugs resistance and prognostic factor in AML. *Eur J Hematol* 1999; 63: 219-224.

26. Laupeze B, Amiot L, Drenau B. High multidrug resistance protein activity in acute myeloid leukemias is associated with poor response to chemotherapy and reduced patient survival. *Br J hematol* 2002; 116: 834-838.
27. Van der Kolk, de Vries EGE, Noordhoek L. Activity and expression of the multidrug resistance protein P-glycoprotein, MRP1, MRP2, MRP3 and MRP5 in the novo and relapse acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2001; 15: 1544-1553.
28. Aguayo A, Estey E, Kantarjian H. Cellular vascular endothelial growth factor is a predictor of outcome in the patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1999; 94(11): 3717-3721.
29. Herzig R. High-dose arac-C in older adults with acute leukemia. *Leukemia* 1996, 10 supp. 1: s10-s11.
30. Anderson JE, Kopecky KJ, Willman CL. Outcome after induction chemotherapy for older patient is not improved with mitoxantrone and etopósido compared to cytarabine and daunorubicin: a southwest oncology group study. *Blood* 2002; 100(12): 3869-3876.
31. Oberg G, Killander A, Bjoreman A. Long term follow-up of patient >60 yr old with acute myeloid leukaemia treated with intensive chemotherapy. A randomized trial of aclarubicin vs. daunorubicin in combination with cytosine arabinoside and thioguanine. *Eur J Heamatol* 2002; 68: 376-381.
32. Lowenberg B, Suciú S, Archimbaud E. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy. The value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report of the leukemia cooperative

- group of the European organization for the research and treatment of cancer and the Dutch-Belgian hemato-oncology cooperative Hovon group randomized phase III study AML-9. *J Clin Oncol* 1998;16(3): 872-881.
33. Herzig RH. High-dose arac-C in older adult with acute leukemia. *Leukemia* 1996; 10 supp 1: s10-s11.
34. Lowenberg B, Zittoun R, Kerkhofs H. On the value of the intensive remission-induction chemotherapy in elderly patient of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European organization for research and the treatment of cancer leukemia group. *J Clin Oncol* 1989; 7(9): 1268-1274.
35. Baudard M, Marie JP, Cadiou M. Acute myelogenous leukemia in the elderly: retrospective study of the 235 consecutive patients. *Br J Heamatol* 1994; 86: 82-91.
36. Yoshida S, Kuriyama K, Miyazaky Y. De novo acute myeloid leukemia in the elderly; a consistent fraction of the long-term survivor by standart-dose chemotherapy. *Leuk Res* 2001; 25: 33-38.
37. Lopez A, De la Rubia J, Martin G. Recent improvements in outcome for elderly patient with de novo acute myeloblastic leukemia. *Leukemia research* 2001; 25: 685-692.
38. Lowenberg B, Suciú S, Archimbaud E. Use of recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor during and after remission induction chemotherapy in patient aged 61 years and older with acute myeloid leukemia: a final report of AML-11; a phase III randomized study of the leukemia cooperative group of European organization for the research and

- treatment of cancer and the Dutch Belgian hemato-oncology cooperative group. *Blood* 1997; 90(8): 2952-2961.
39. Stone RM, Berg DT, George SL. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after initial chemotherapy for elderly patient with primary acute myelogenous leukemia. *N Eng J Med* 1995; 332(25): 1671-1677.
 40. Tilly H, Castaigne S, Bordessoule D. Low-dose cytarabine vs. intensive chemotherapy in the treatment of acute nonlimphocytic leukemia in the elderly. *J Clin Oncol* 1990, 8(2): 272-279.
 41. Worsley A, Mufti G, Copplestone J. Very-low-dose cytarabina for myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia in the elderly. *Lancet* 1986, 1(8487):966.
 42. Rodríguez JN, Fernández-Jurado A, Martino ML. Leucemia mieloide aguda en mayores de 70 años. Experiencia utilizando tratamiento con Ara-C a bajas dosis. *Sangre* 1998, 43(1): 35-39.
 43. Slyck EJ, Rebuck JW, Waddell CC. Smoldering acute granulocytic leukemia. *Arch Intern Med* 1983; 143: 37-40.
 44. Dorr R, Karanes C, Spier C. Phase I/II study of the P-glicoprotein modulator PSC 833 in patient with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2001; 19(6): 1589-1599.
 45. Baer MR, George SL, Dodge RK. Phase III of the multidrug resistance modulator PCS 833 in previously untreated patient 60 years of age and older with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B Study 9720. *Blood* 2002; 100(4): 1224-1232.

46. Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patient with CD33 positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 2001; 19(13): 3244-3254.
47. Steins MB, Padro T, Bieker R. Efficacy and safety of thalidomide in patient with acute myeloid leukemia. *Blood* 2002; 99(3): 834-839.
48. Pan XQ, Zheng X, Shi G. Strategy for the treatment of acute myelogenous leukemia based on folate receptor B-targeted liposomal doxorubicin combined with receptor induction using all-trans retinoic acid. *Blood* 2002; 100(2): 594-602.
49. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT. Proposals for the classification of the acute leukaemias. *Br J Haematol* 1976; 33: 451-458
50. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid Leukemia. A report for the French-American-British group. *Ann Intern Med* 1985; 103: 620-625
51. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocytic lineage (M7). *Ann Intern Med* 1985; 103: 460-462
52. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT. Proposal for recognition of minimally differentiated acute myeloid leukemia (AML-M0). *Br J Haematol* 1991; 78: 325-329
53. Bowman GP, Neame PB, Soamboonsrup P. The contribution of cytochemistry and immunophenotyping to the reproducibility of the FAB classification in acute leukemia. *Blood* 1986; 68: 900-905

54. Wintrobe's. Clinical Hematology. Lee RG, Foerster J, Lukens J. 10a. ed., Ed. Williams and Wilkins, 1999: pp. 2209-2240
55. Hematología Clínica. Sans-Sabrafen 4ª. Ed., Ed. Alcourt, 2002: pp. 36-65.
56. Bene MC, Bernier M, Castoldi G. Impact of immunophenotyping on management of acute leukemias. *Haematologica* 1999; 84(11): 1024-1034
57. Bene MC, Castoldi G, Knapp W. Proposal for the immunological classification of acute leukemias. *Leukemia* 1995; 9: 1783-1786
58. Nguyen PL, Olszak I, Harris NL. Myeloperoxidase detection by three-color flow cytometry and enzyme cytochemistry in the classification of the acute leukemia. *Am J Clin Pathol* 1998; 110: 163-169
59. Nomdedeu JF, Mateu R, Altes A. Enhanced myeloid specificity of CD117 compared with CD13 and CD33. *Leukemia Res* 1999; 341-347
60. Legrand O, Perrot JY, Baudard M. The immunophenotype of 177 adults with acute myeloid leukemia: proposal of a prognostic score. *Blood* 2000; 96(3): 870-877.
61. Mrozek K, Heinonen K, De la Chapelle A. Clinical significance of the cytogenetics myeloid leukemia. *Semin Oncol* 1997; 24(1): 17-31
62. Leblanc T, Berger R. Molecular cytogenetics of acute myelogenous leukemias. *Eur J Hematol* 1997; 59: 1-13
63. Grimwade D, Walker H, Oliver F. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1612 patient entered into the MRC 10 trial. *Blood* 1998; 92(7): 2322-2333.

APENDICE 1
 CLASIFICACION MORFOLÓGICA PARA LMA DE ACUERDO CON LA FAB

SUBTIPO	CARACTERÍSTICA MORFOLÓGICA
M0 * con mínima diferenciación	>30% de mieloblastos sin gránulos
M1 sin maduración	>30% de mieloblastos con o sin gránulos, < 10% muestra maduración mas haya de la etapa de blasto
M2 con maduración	>30% de mieloblastos con gránulos, promielocitos o células maduras >10%, células monocíticas <20%
M3 promielocítica	>30% de mieloblastos y promielocitos con prominentes gránulos
M3v promielocítica microgranular	>30% de blastos y promielocitos con núcleo reniforme bilobulado, multilobulado o convoluto
M4 Mielomonocítica	mieloblastos, monoblastos y promielocitos >30%, células monocíticas >20%
M4 Eosinofilia	igual que la previa, pero con >5% de Eosinofilos en medula ósea
M5a monoblastica sin diferenciación	>80% de células monocíticas, >80% son monoblastos
M5b monoblastica con diferenciación	>80% de células monocíticas, con monoblastos, promonocitos y monocitos
M6 eritroleucemia	precursores eritroides megaloblásticos >50%, con mieloblastos >30%
M7 ** megacarioblastica	>30% de megacarioblastos de morfología linfoide

* el diagnostico se establece por inmunofenotipo con la expresión de CD13, 33 ó MPO

** el diagnostico se establece por inmunofenotipo que expresa antígenos para gp1b, IIb ó IIIa (CD41, CD42, CD61) (49,50,51, 52).

APENDICE 2

ESTRATIFICACION DE GRUPOS DE RIESGO DE ACUERDO AL CARIOTIPO

Grupo de riesgo	Anormalidad	Comentario
Favorable	t(8;21) t(15;17) inv (16) t(16;16)	Sola o en conjunto con otras anomalías
Intermedio	normal +8 +21 +22 del (7q) del (9q) anormalidad 11q23 cualquier otra anomalía estructural o numérica	Anomalías citogenéticas no clasificadas como favorables o adversas No asociadas a cambios citogenéticos favorables o adversos adicionales
Malo	-5 -7 del (5q) Anomalías del 3q Complejo *	Solas o en conjunto con otras anomalías de riesgo intermedio o adverso

* clona con mas de 3 anomalías distintas (61,63,64)

APENDICE 3

CLASIFICACION INMUNOLOGICA DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS

LEUCEMIAS MIELOBLÁSTICAS

- LINAJE MIELOIDE	MPO+, CD117+, CD13+, CD33+, CDw65+, CD14+, CD15+
* LMA M0	solo definida por dos marcadores mieloides
- LINAJE ERITROIDE	
* Inmadura	no clasificable por marcadores
* madura	glicoforina A+
- LINAJE MEGACARIOCITICO	
*	CD41+ Y CD61+ Ó CD42+

El marcaje de un antígeno como positivo se da si el 20% o más de las células lo expresan

Para definir un linaje positivo se requiere por lo menos 2 o más antígenos de línea mieloides, linfocitos B ó T

Muchos casos pueden expresar marcadores de inmaduros o no específicos como CD34, HLA-DR, TdT, CD56 y PgP (MDR-1)

Algunas ocasiones (hasta 30%) puede un linaje mieloides o linfocitos co-expresar simultáneamente marcadores de otra línea celular. Ellos se catalogan como infidelidad de línea (LMA-Ly+ ó LLA-My+), excepto en los casos que se reúnan criterios para leucemia bifenotípica.

INMUNOFENOTIPO DE LEUCEMIAS MIELOBLASTICAS

	MPO	CD13/33	CD14	CD15	Glicoforina A	CD42,61,41	HLA-DR	CD34
M0	+	±	-	-	-	-	+	+
M1	+	+	-	-	-	-	+	+
M2	+/++	+	-	-	-	-	-	+
M3	+++	+	-	+	-	-	-	±
M4	+	+	+	+	-	-	±	±
M5	-	+	+	-	-	-	+	-
M6	-	+	-	-	+	-	+	-
M7	-	±	-	-	-	+	+	-

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

APENDICE 4

UTILIDAD DE LA CITOQUIMICA EN EL DIAGNOSTICO DE LMA Y LLA

CARACTERÍSTICA CITOQUÍMICA *

SUBTIPO	MPO ¹	SN-b ²	CAE ³	EI ⁴	EI + F ⁵	PAS ⁶ **	FA ⁷
MIELOIDES							
M0 con mínima diferenciación	-	-	-	-	-	-	-
M1 sin maduración	+	+	±	-	-	±	-
M2 con maduración	+	+	±	-	-	±	-
M3 promielocítica	+	+	+	-	-	±	-
M4 mielomonocítica	+	+	+	+	+	±	-
M5 monocítica	-	-	-	+	+	-	-
M6 eritroleucemia	+	+	-	+	-	±	-
M7 megacariocítica	-	-	-	+	+	±	-
LINFOIDES							
L1	-	-	-	± en T	± en T	+ ^m	+ en T
L2	-	-	-	± en T	± en T	+ ^m	+ en T
L3	-	-	-	-	-	-	-

+ positiva, - negativa, ± positiva o negativa, +^m positiva en gránulos ó mazacotes

1-mieloperoxidasa, 2-sudan negro b, 3-cloroacetato-esterasa, 4.-esterasa-inespecífica, 5-esterasa inespecífica inhibida con fluoruro, 6-ácido periyodico de Schiff, 7.-fosfatasa ácida

* en todos los casos la positividad se expresa por >3% de células positivas

** en todos los casos, la reacción es difusa. (53,54,55)

LA HISTOQUÍMICA PARA EL DIAGNOSTICO DE LEUCEMIAS AGUDAS

La citoquímica es el complemento para la clasificación FAB; ella pone de manifiesto la composición química de la célula y es un nexo de unión entre la morfología y la bioquímica al conjugar forma y función. Algunas reacciones histoquímicas han resistido mejor que otras el paso del tiempo; a continuación se describen algunas de las vigentes que son más útiles para el estudio de las leucemias agudas.

La mieloperoxidasa (MPO) fue la primera citoquímica utilizada y en la actualidad es el mejor marcador mielóide. La MPO se hace evidente al actuar sobre peróxido de hidrógeno liberando átomos y radicales libres que oxidan a la metidina y pone de manifiesto gránulos café oscuro. La tinción es positiva en todas las células mieloides desde el mieloblasto hasta el neutrófilo; y es negativa en las células monocitoide, eritroide, linfoide, megacariocítica y células plasmáticas.

La reacción de sudan negro-B (SN-B) es paralela a la MPO; este colorante se incorpora a la membrana e identifica fosfolípidos, esteroides y grasa neutra. Al igual que la MPO identifica células mieloides desde el mieloblasto hasta el neutrófilo y es negativa en monocitos, eritrocitos, linfocitos, megacariocitos y células plasmáticas. En algunas ocasiones puede ser más sensible a la MPO tiñendo de forma débil células MPO negativas.

La tinción de esterasa es útil para distinguir entre células mieloides y monocitos. La naftol-cloroacetato-esterasa está presente en serie mielóide (esterasa específica), pero no es monocitos, por lo tanto puede ser paralela su actividad positiva junto con MPO y SN-b, todas ellas de escasa actividad en monocitos. Las esterases inespecíficas (naftol AS-D-acetato, naftol-acetato, naftil-butarato esterasa) están presentes en todas las etapas de maduración monocítica y en menor proporción en células eritroides, células T, megacariocitos y en un bajo porcentaje de células mieloides como los promielocitos (30%).

En los monocitos la tinción es difusa en el citoplasma, mientras que en células T y megacariocitos la tinción suele ser perinuclear en relación al aparato de golgi. La inhibición con fluoruro es positiva en monocitos, débilmente positiva en células T y megacariocitos; negativa en células eritroides y promielocitos.

El ácido periódico Schiff (PAS) hace evidente el glucógeno celular. En las células linfoides este componente es abundante en los linfoblastos inmaduros y negativos en linfocitos maduros. Un patrón granular mas intenso se observa en los linfoblastos L2 y L1 y suele ser negativo en los L3. En los eritroblastos de la eritroleucemia también es granular y un patrón difuso se observa los mieloblastos.

APENDICE 5

HOJA DE RECOLECCION DE INFORMACION
SERVICIO DE HEMATOLOGIA
PROTOCOLO LMA EN MAYORES DE 60 AÑOS

NOMBRE: _____ AFILIACIÓN: _____
EDAD: _____ SEXO: _____
CAMA: _____
FECHA DE INGRESO: _____ FECHA DE DIAGNOSTICO: _____
LMA PRIMARIA: _____ LMA SEC:(SMD, RADIACIONES, CITOSTATICOS): _____
AHF RELEVANTES: _____ APP RELEVANTES _____
CLINICA: ECOG-DUBROD: _____
Tempo de evolución _____ perdida de peso _____ diaforesis _____ fiebre _____ infecciones _____
Síndrome anémico _____ sangrados _____ dolor óseo _____
EF: palidez _____ sangrados _____ alt _____ neurológicas _____ FO _____ encías _____
purpura _____ adenopatias _____ hepatomegalia _____ esplenomegalia _____ Otros: _____
LAB: Hb _____ leucos _____ PTL _____ VCM _____ % blastos _____ creatinina _____
Bilirrubinas _____ proteinas _____ albumina _____ TGO _____ TGP _____ GGT _____ TP _____ TTP _____
Rx torax _____ USG abdomen _____
DCr _____ FEVI _____ PFR _____
AMO _____ HISTOQUÍMICA _____
FENOTIPO _____
CARIOTIPO _____ MDR _____
CONCLUSIÓN DIAGNOSTICA _____
LMA ALTO RIESGO _____ LMA BAJO RIESGO _____
TRATAMIENTO: _____
QUIMIOTERAPIA: _____ NO. CICLOS IR _____
CONSOLID _____
MANTENIMIENTO _____
COMPLICACIONES _____
PALIATIVO CON _____
CITORREDUCCIÓN _____
FRECUENCIA DE APOYO TRANSFUSIONAL: PG _____ PTL _____ OTROS _____
NUMERO DE HOSPITALIZACIONES _____
MOTIVO _____
RESPUESTA COMPLETA: SI _____ NO _____ DURACIÓN _____
SOBREVIDA GLOBAL: _____
FECHA DE FALLECIMIENTO _____ CAUSA _____

APÉNDICE 6

ESCALA DE DESEMPEÑO FÍSICO DE ACUERDO AL ECOG

Grado	Escala
0	Totalmente activo, sin restricciones para realizar cualquier actividad
1	Ambulatorio, en condiciones de efectuar trabajos sedentarios. No puede realizar actividad física intensa
2	Ambulatorio, no se encuentra en condiciones de realizar ningún trabajo
3	Puede cuidarse a sí mismo; permanece sentado o en cama más del 50% del día
4	Paciente incapacitado de cuidarse a sí mismo; permanece en cama o sentado el 100% del día
5	Muerto