

11218



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

## FACULTAD DE MEDICINA

### DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G."  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

## FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA AGUDA EN RELACIÓN A SU RESPUESTA AL TRATAMIENTO (Reporte preliminar).

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA  
**ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA**  
**P R E S E N T A:**  
**DR. SAMUEL FRANCISCO CELESTINO MUÑOZ**



ASESORES: DR. JESÚS MEDRANO CONTRERAS  
DR. LUIS MEILLON GACÍA

DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA.

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI

MÉXICO, D.F.,

FEBRERO DEL 2005

m342306



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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: Celestino Materno: Muñiz Nombre: Samuel Francisco

Matrícula: 99370520 Especialidad: Hematología Fecha de graduación:     /    /    

Autor:

Apellido Paterno: Medrano Materno: Contreras Nombre: J Jesús

Matrícula: 10774483 Especialidad: Hematología Registro: 173/04

Apellido Paterno: Meillón Materno: García Nombre: Luis Antonio

Matrícula: 7346867 Especialidad: Hematología Registro: 173/04

Título de la tesis:

### **FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA AGUDA EN RELACIÓN A SU RESPUESTA AL TRATAMIENTO. (Reporte preliminar).**

#### **Resumen:**

La leucemia aguda (LA) es un grupo heterogéneo de padecimientos neoplásicos del tejido hematopoyético caracterizados por la proliferación desordenada de una clona de células sanguíneas inmaduras en la médula ósea.

OBJETIVO: Conocer la frecuencia de LA en nuestro hospital, características clínicas, tasa de remisión completa (RC), sobrevida global (SG), sobrevida libre de enfermedad (SLE) y factores clínicos o de laboratorio que afecten estas tres últimas.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio prospectivo, descriptivo y observacional que incluyó todos los pacientes adultos con LA de novo sin tratamiento previo que ingresaron al servicio de hematología del hospital de especialidades del CMN SXXI del 01 de marzo del 2003 al 31 de agosto del 2004. Se estudiaron a su ingreso manifestaciones clínicas, parámetros de laboratorio, diagnóstico inmunológico, morfológico y citogenético, tratamiento y respuesta, así como la influencia que sobre ésta última y sobre la SLE y SG pudiesen ejercer los factores analizados.

RESULTADOS: Se estudiaron 82 casos de leucemia aguda de novo en adultos, 39% de los cuales correspondieron a leucemia linfoblástica aguda (LLA), 61% a leucemia mieloide aguda (LMA), y 11 (22% de las LMA) tuvieron el diagnóstico de leucemia promielocítica aguda (LMAM3). En LMA la incidencia se incrementó progresivamente con la edad (edad media 50.2 años), con predominio masculino, la LLA y LMAM3 se presentaron en pacientes más jóvenes (edad media de 35.5 y 36.2 años respectivamente). Clínicamente observamos alteraciones relacionadas a falla medular en todos los subtipos, consistentes en anemia y trombocitopenia, así como fiebre, debida especialmente a infecciones. En LMA M3 predominó la hemorragia, y en LLA predominaron los datos de infiltración extramedular (hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía). Se les administró quimioterapia intensa a 28 pacientes de LMA, 7 de LMAM3 y 26 de LLA. La tasa de remisión completa fue de 67% en LMA, 85% en LMAM3 y 88% en LLA. La media de SLE fue de 203 días en LMA, 301 días en LMAM3, y 233 días para LLA. La media de SG fue de 244 días para LMA, 359 días para LMAM3 y 184 para LLA. Durante el periodo del estudio, de los pacientes con LMA fallecieron 7 asignados al grupo de quimioterapia intensa, 11 en los primeros días (aún sin tratamiento asignado de quimioterapia) y 8 que se habían asignado a tratamiento paliativo. De los pacientes con LMAM3 falleció uno con quimioterapia intensa, y 4 en los primeros días, sobrevivieron 6 al corte del estudio. En LLA fallecieron 3 pacientes con quimioterapia intensa, 4 en los primeros días y 2 en paliativo. La mortalidad en todos los subtipos fue mayor en los grupos de edad avanzada. La frecuencia de la leucemia aguda en nuestro hospital, sus características clínicas y respuesta al tratamiento no difirieron sustancialmente de lo informado en la literatura internacional. La edad fue el factor pronóstico más relevante para la SG y SLE. La administración de quimioterapia aparentemente mejora la sobrevida global, aunque la muestra de pacientes aún es insuficiente y el tiempo de seguimiento es corto para reconocer todos los factores pronósticos. El estudio continuará por lo que una vez que la muestra sea más amplia se podrá obtener un análisis estadístico más fidedigno.

#### **Palabras clave:**

1).- Leucemia aguda 2).- Leucemia mieloide aguda 3).- Leucemia linfoblástica aguda

4).- Leucemia promielocítica aguda 5).- Factores pronósticos Pags. 77 Ilustr. 4

(Anotar el número real de páginas en el rubro correspondiente sin las dedicatorias ni portada).

Para ser llenado por el jefe de Educación e Investigación médica:

Tipo de investigación: \_\_\_\_\_

Tipo de diseño: \_\_\_\_\_

Tipo de estudio: \_\_\_\_\_



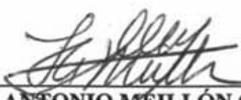
---

**DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES.**  
**JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN**  
**E INVESTIGACIÓN EN SALUD**  
**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SXXI.**



---

**DR. J. JESÚS MEDRANO CONTRERAS.**  
**ASESOR DE TESIS.**  
**MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA.**  
**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SXXI.**



---

**DR. LUIS ANTONIO MEILLÓN GARCÍA.**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE**  
**POSGRADO EN HEMATOLOGÍA.**  
**ASESOR DE TESIS.**  
**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SXXI.**

Antes de la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Samuel Celestino Muiré

FECHA: 29 marzo 05

FIRMA: 

## **Agradecimientos.**

**En primer lugar... a mis padres...  
quienes me otorgaron las mejores armas  
para realizar ilusiones ...  
sin quienes la vida no  
sería sino solo  
un proyecto  
inalcanzable.**

**A mis hermanos Mario y Bertha...  
y a su aún pequeña familia (los betos),  
la alegría de mi vida y  
un aliciente a seguir adelante.**

**A todos y cada uno de mis maestros de Hematología...  
los doctores Gabriel Chávez Sánchez, Cinthia S. Gómez Cortés,  
Susana Guerrero Rivera, Laura Gutiérrez Alamilla,  
Guillermo Gutiérrez Espíndola, Jesús Medrano Contreras,  
Luis Meillón García, Kevin Nacho Vargas,  
Fernando Pérez Rocha, Elizabeth Sánchez Valle y  
Eduardo Terreros Muñoz ...  
De quienes me llevo un especial recuerdo  
y eterno respeto,  
múltiples enseñanzas  
... y un ejemplo a seguir.**

**A mis compañeros residentes, por su amistad y su apoyo.**

**A mis estoicos pacientes...**

## ÍNDICE.

INTRODUCCIÓN .....	2
JUSTIFICACIÓN .....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	10
OBJETIVOS .....	11
MATERIAL Y MÉTODOS .....	11
DEFINICIÓN DE VARIABLES .....	14
PROCEDIMIENTOS .....	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	19
CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	19
RECURSOS PARA EL ESTUDIO .....	19
RESULTADOS .....	20
DISCUSIÓN .....	54
CONCLUSIONES .....	63
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	65
ANEXOS .....	68

# INTRODUCCIÓN.

## 1.- ANTECEDENTES:

La leucemia como tal, se identificó por primera vez en 1845, distinguiéndose desde entonces de otras neoplasias hematológicas, pero no fué sino hasta mediados del siglo XX cuando comenzaron a estudiarse y clasificarse sus diferentes formas y manifestaciones clínicas, diferenciándose desde entonces de acuerdo a sus características microscópicas en mieloide y linfoide. <sup>(1)</sup> A partir de entonces y con los conocimientos adquiridos basados en la observación clínica y la tecnología de cada época se han tratado de identificar los factores que pueden influir en la evolución esta enfermedad a fin de establecer un pronóstico e indicar el manejo más adecuado de acuerdo a éste.

La leucemia aguda es en realidad un grupo heterogeneo de padecimientos neoplásicos del tejido hematopoyético, que se caracterizan por la proliferación desordenada de una clona de células sanguíneas inmaduras en la médula osea. Ésto es debido a un defecto de los mecanismos de control negativo del crecimiento clonal, casi siempre por mutaciones en los genes reguladores lo que conduce a la sobreproducción sin sentido de células incapaces de madurar y funcionar normalmente. Es la enfermedad neoplásica más frecuente en la infancia y aunque en los adultos la incidencia es menor ésta se incrementa en los ancianos.

Su etiología es claramente multifactorial, aunque se han identificado algunas situaciones que pudieran probablemente inducir eventos iniciales o subsecuentes en la leucemogénesis, entre ellos la radiación ionizante, algunas alteraciones genéticas y agentes virales. En realidad hasta la fecha los factores de riesgo para la adquisición de leucemias son poco entendidos y las evidencias aún son insuficientes para explicar su variación epidemiológica y evolutiva.<sup>(2)</sup>

El diagnóstico de las leucemias agudas se elabora con base en el estudio morfológico, citoquímico, inmunológico y citogenético, en sangre periférica y en médula osea. En 1976 se estableció la clasificación internacional de las leucemias agudas conocida como FAB (Franco-Americano-Británica) apoyada en las características morfológicas de las células neoplásicas (Anexos 1 y 2)<sup>(4)(5)</sup>

Posteriormente el desarrollo de técnicas de tinción histoquímica, la caracterización inmunológica de los blastos leucémicos apoyada con las nuevas técnicas de citometría de flujo (Anexo 3) y la identificación y clasificación de alteraciones citogenéticas (Anexo 4) han permitido una mayor precisión en el diagnóstico. El estudio citogenético y en los últimos tiempos la caracterización de los microarreglos a nivel molecular han adquirido una particular relevancia en el pronóstico y seguimiento de las leucemias agudas tanto mieloblásticas como linfoblásticas que además sirven como marcadores de enfermedad mínima residual y se estudian ya como posibles blancos terapéuticos.

En las últimas décadas se han logrado grandes avances en el conocimiento de esta enfermedad, de tal manera que de ser una enfermedad considerada mortal por definición hace apenas dos décadas, con una posibilidad de sobrevivida a corto plazo menor al 10%, en la actualidad es posible alcanzar remisiones prolongadas hasta en el 50 % de los pacientes adultos, donde la mayoría tienen factores pronósticos adversos y hasta en el 90% de los niños<sup>(3)</sup> de donde se han originado en la mayoría de los estudios. Lo anterior es debido al perfeccionamiento en las técnicas de diagnóstico y al mejor entendimiento de los factores pronósticos, con la conformación de grupos de riesgo, el concepto de intensidad de dosis de quimioterapia, el descubrimiento de nuevos fármacos antineoplásicos, la profilaxis a sistema nervioso central, la posibilidad de realizar trasplante autólogo y alogénico de médula osea en grupos seleccionados y finalmente un mayor conocimiento en la prevención y manejo de las complicaciones.

Sin embargo, el progreso en los resultados del tratamiento no ha sido homogéneo, especialmente en los adultos, que influidos por distintos factores se han clasificado en grupos de riesgo (anexos 6 y 7), entre ellos destacan por su importancia y comunes a los subtipos de leucemia, la edad del paciente, su estado clínico general, el subtipo de leucemia y las alteraciones citogenéticas, <sup>(3, 12, 13, 14)</sup> y en últimas fechas el estudio de los microarreglos moleculares y la medición de la enfermedad mínima residual.<sup>26</sup>

El tratamiento inicial de la leucemia aguda se hace en varias fases, que son la inducción a la remisión, el tratamiento posremisión y el tratamiento de continuación. El objetivo de la quimioterapia de inducción a la remisión en leucemias agudas es alcanzar una reducción de la población de células neoplásicas de una población inicial de  $1 \times 10^{12}$  células, a niveles citológicamente no detectables de  $1 \times 10^9$  células con una rápida restauración de la función medular normal. El término de remisión completa se reserva para pacientes que presentan parámetros normales en sangre periférica y celularidad normal en la médula ósea con menos del 5% de blastos. A la fase de inducción a la remisión le siguen diversos ciclos de quimioterapia de consolidación intensiva o mantenimiento crónico con objeto de evitar una nueva proliferación de células neoplásicas y recaídas, así como de profilaxis a sistema nervioso central, especialmente en la leucemia linfoblástica aguda.

El objetivo de nuestro estudio será conocer la epidemiología de la leucemia aguda en nuestro centro, así como sus características clínicas, parámetros de laboratorio, diagnóstico inmunológico, morfológico, citogenético, tratamiento y respuesta, así como la influencia que sobre esta última y sobre la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global pudieran ejercer los factores analizados. A nivel Mexicano aún existen pocos estudios al respecto y han sido realizados principalmente en niños, cabe mencionar algunos estudios como el de Mejía-Arangue et al. acerca de la incidencia de leucemias agudas en niños (< 15 años) de la ciudad de México de 1982 a 1991 donde se observa un incremento en la incidencia de LLA sobre LMA que pudieran sugerir factores de riesgo diferentes.<sup>(6)</sup> Asimismo existen revisiones sobre epidemiología y supervivencia, como el realizado entre el CMN Ignacio García Téllez de

Mérida, Yucatán, donde se analizaron 108 casos de LMA (edad media de 9.2 años, sobrevida media de  $13.5 \pm 11.3$  meses), y 110 de LLA (edad media de  $22 \pm 9.58$  años, sobrevida media de  $16.8 \pm 12$  meses), demostró una sobrevida global de 35% en 6 años<sup>(7)</sup>. Existen también algunos estudios que demuestran determinados factores de riesgo para la evolución de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda donde se confirma el valor pronóstico de la malnutrición durante la fase de inducción a la remisión<sup>(8)</sup>, el valor predictivo en la sobrevida global en niños como la presencia o ausencia de CD10 (sin diferencia), el sexo (mejor sobrevida: femenino > masculino), la cuenta leucocitaria al diagnóstico, el nivel sérico de deshidrogenasa láctica (<300, mejor sobrevida), y la clasificación citomorfológica (L-1 a L-3)<sup>(9)</sup>, así como el nivel socioeconómico y cultural<sup>(10)</sup>. También se mencionan complicaciones como rabdomiolisis postquimioterapia, producida por una combinación de factores particularmente deshidratación debida a complicaciones gastrointestinales, infecciones y el uso de antibióticos.<sup>(11)</sup> Hay asimismo un consenso de acuerdo a la primera conferencia latinoamericana en la tipificación inmunológica de las leucemias, donde se propone un panel mínimo de anticuerpos recomendado por el consenso latinoamericano sin diferencia con un panel extenso,<sup>(15, 16)</sup>. Compararemos en este estudio los resultados obtenidos, de acuerdo a nuestro panel propio.

A continuación señalamos los puntos particulares de cada subtipo de leucemia en relación a su epidemiología, características clínicas y factores pronósticos reconocidos:

## 2.- CARACTERÍSTICAS PARTICULARES DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DEL ADULTO.

El porcentaje de remisión completa en la leucemia linfoblástica aguda varía del 68% al 91% y la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo es aproximadamente 25-41%. Se han identificado hasta la fecha los siguientes factores pronósticos que correlacionan con la duración media de la remisión y la supervivencia, estos son: la edad, el tiempo en alcanzar la remisión completa, la cuenta de leucocitos, el subtipo inmunológico, la citogenética, el nivel sérico de deshidrogenasa láctica (DHL), el grado de infiltración medular, la presencia de blastos circulantes, la infiltración al sistema nervioso central y otros que varían de acuerdo a los diferentes estudios. El Anexo 6 muestra los principales factores de mal pronóstico reconocidos hasta las pasadas dos décadas en la leucemia linfoblástica aguda del adulto.<sup>(3)</sup> Las alteraciones genéticas más frecuentes en la leucemia linfoblástica aguda del adulto son t(9;22)/BCR-ABL en el 20-30% de los casos y t(4;11)/ALL1-AF4 en el 6% de los casos, ambas se han asociado a un pronóstico desfavorable, el impacto pronóstico de otras alteraciones aún es poco claro. La CALGB ha sugerido la estratificación pronóstica en tres subgrupos: desfavorable, que incluye la t(9;22), la t(4;11), -7, +8, otro grupo en que el cariotipo es normal, y otro misceláneo (todas las demás alteraciones estructurales) con tasas de supervivencia libre de enfermedad de 11, 38 y 52% respectivamente<sup>26</sup>, sin embargo hay otras alteraciones citogenéticas y moleculares como las mutaciones en p53 y p15/16 que han sido reconocidas como factores pronósticos independientes. Los avances tecnológicos recientes han hecho posible detectar alteraciones genéticas más sutiles a nivel molecular, la descripción de estos microarreglos está contribuyendo a la identificación de nuevos factores pronósticos y posibles objetivos para terapias moleculares<sup>25</sup>.

Otro factor de pronóstico que se estudia actualmente es la medición de la enfermedad mínima residual, hoy en día considerado como el factor pronóstico más confiable y que correlaciona más firmemente con el riesgo de recaída<sup>28</sup>. Sin embargo la realización de estas dos últimas tecnologías aún no ha sido posible en la mayor parte de los centros hospitalarios.

### *3.- CARACTERÍSTICAS PARTICULARES DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DEL ADULTO.*

En las últimas dos décadas gracias a los avances científicos, se han logrado identificar una serie de factores que tienen un impacto variable en la consecución de la remisión completa, la duración media de ésta y la sobrevida, pero hasta ahora solamente tres de ellos han sido consistentemente informados por la mayoría de los investigadores, que son la edad, una fase preleucémica con una o más citopenias previas al diagnóstico de leucemia aguda y ciertas anomalías citogenéticas específicas al momento del diagnóstico. De estos factores, la citogenética se considera actualmente como el factor pronóstico independiente más importante. Otros factores de importancia son: la rapidez para lograr una remisión completa, ya sea el primero o hasta el segundo ciclo de quimioterapia y una cuenta de leucocitos aumentada.

De acuerdo a la alteración citogenética los pacientes de leucemia aguda se han clasificado en grupos de pronóstico favorable, intermedio o desfavorable (Anexo 7), pero además de esto, recientemente se ha demostrado que la expresión de ciertos genes puede identificar grupos biológicos de leucemia mieloide aguda que no podrían ser definidos precisamente por los esquemas de clasificación morfológica, inmunofenotípica, ni citogenética tradicional y que pueden ser útiles para incrementar la precisión diagnóstica, para clasificar en grupos de riesgo predictores de resultado como resistencia, falla al tratamiento, remisión completa y recaída y que podrían beneficiarse de terapéuticas específicas y dirigidas. Entre los marcadores moleculares con valor pronóstico que se han descrito se encuentra la presencia del gen FLT3<sup>26</sup>, que se ha reportado hasta en el 30-35% de los casos de leucemia mieloide aguda en el adulto, siendo el marcador más comúnmente encontrado en esta enfermedad y que codifica para el receptor hematopoyético FLT3, asociado a un incremento en el riesgo de recaída y una disminución en la sobrevida global.

Otras alteraciones descritas recientemente como de pronóstico desfavorable son la duplicación del gen MLL, mutaciones en p53, expresión de BCL2, WT1, EVI-1, mutaciones en el gen c-kit<sup>26</sup>, y la mutación C/EBP alfa, ésta última considerada de buen pronóstico<sup>29</sup>.

Otro factor pronóstico actualmente reconocido es la medición de la enfermedad mínima residual posquimioterapia, lo cual puede identificar los pacientes que se encuentran en mayor riesgo de recaída. Desde luego tanto la identificación de microarreglos como la medición de la enfermedad mínima residual aún no se realiza en todos los centros hospitalarios<sup>27</sup>.

#### *4.- CARACTERÍSTICAS PARTICULARES DE LA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA DEL ADULTO.*

Es una enfermedad biológicamente diferente, con manifestaciones clínicas, morfológicas y citogenéticas características. Su pronóstico ha cambiado notablemente desde el advenimiento de un medicamento específico, el ácido transretinoico (ATRA), utilizado por primera vez en 1986 en China y que induce la remisión en estos pacientes hasta en un 80-95% acelerando la diferenciación terminal de los promielocitos malignos a neutrófilos maduros favoreciendo la apoptosis y la remisión completa sin hipoplasia medular, tanto en pacientes nuevos como en aquellos previamente tratados. La resistencia primaria es rara. Es obligada la consolidación de la remisión con quimioterapia (generalmente daunorrubicina o idarubicina) para alcanzar la remisión molecular. Con base en lo anterior actualmente se considera el subtipo de leucemia más curable, consiguiéndose una supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 70 a 80%. A nivel internacional se ha identificado como principal factor adverso para este subtipo de leucemia una cuenta elevada de leucocitos al diagnóstico, los grupos de estudio PETHEMA y GIMEMA han separado los pacientes en 3 grupos de riesgo: riesgo bajo (cuenta leucocitaria menor a 1000, cuenta plaquetaria mayor a 40 000), intermedio (cuenta leucocitaria menor a 10 000 y plaquetas menores a 40 000), y alto (leucocitos mayores a 10 000). Asimismo la leucemia

promielocítica aguda es el subtipo en el que la monitorización molecular después de la remisión completa ha probado ser mas útil, pocos pacientes que son negativos a enfermedad mínima residual con PCR recaen a diferencia de los que persisten con PML/RARalfa, que tienen un riesgo de recaída de 25%<sup>27</sup>. La RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction) ha demostrado ser el método más efectivo para determinar la enfermedad mínima residual en pacientes con leucemia promielocítica aguda en aparente remisión completa. Aproximadamente 95% de los pacientes muestran una medición negativa después de la quimioterapia de consolidación, desde luego una medición de PCR negativa no garantiza la ausencia de recaída<sup>26</sup>.

## **JUSTIFICACIÓN.**

Uno de los aspectos que más nos llama la atención y que es el principal motivo de este estudio es que en nuestro país existen aún pocos informes sobre este tema y la mayoría se refieren a grupos pediátricos, de tal forma que es difícil tener una idea clara de las características clínicas, factores pronósticos y más aún de la tasa de éxito del tratamiento de pacientes adultos con leucemia aguda. Esta preocupación surge también del hecho de que mientras en los países desarrollados se obtienen notables progresos en la sobrevida de estos pacientes algunos reportes en países pobres son francamente alarmantes y prácticamente con éxito nulo.

Dado que actualmente nuestro conocimiento acerca de la epidemiología de la leucemia aguda y de sus características en nuestro medio es limitado, se ha planteado el presente trabajo, que pretende ser un esfuerzo serio para conocer las características epidemiológicas, clínicas, de su biología, complicaciones y tasa de éxitos y fracasos en el manejo de una población grande de pacientes adultos con leucemia aguda como la que tenemos en nuestro hospital.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

- 1.- ¿Cuál es la frecuencia de la leucemia aguda en el hospital de especialidades del CMN SXXI?
- 2.- ¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes adultos con leucemia aguda que ingresan al servicio de hematología del hospital de especialidades del CMN Siglo XXI del IMSS?
- 3.- ¿Cuál es la tasa de remisión completa y su duración, sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad en los pacientes con leucemia aguda mieloide y linfoide?.
- 4.- ¿Existen factores clínicos o de laboratorio que se asocian a la respuesta al tratamiento?.

## **OBJETIVOS.**

- 1.- Conocer la frecuencia de la leucemia aguda en nuestro hospital, que por la cantidad y procedencia de los pacientes nos puede dar una visión de lo que sucede en todo nuestro país.
- 2.- Describir las características clínicas de los pacientes adultos con leucemia aguda tratados en el servicio de hematología del hospital de especialidades del CMNSXXI.
- 3.- Conocer la tasa de remisión completa, sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad.
- 4.- Describir que factores clínicos o de laboratorio afectan la respuesta al tratamiento.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

Se efectuó un trabajo prospectivo, descriptivo y observacional.

*UNIVERSO DE TRABAJO:* Pacientes de ambos sexos, adultos, que ingresaron al servicio de hematología del hospital de especialidades del CMN SXXI y cuyo diagnóstico haya sido el de leucemia aguda, de novo del 01 de marzo del 2003 al 31 de agosto del 2004.

### *CRITERIOS DE INCLUSIÓN:*

- 1.- Pacientes adultos, mayores de 16 años.
- 2.- Con diagnóstico de novo de leucemia aguda.
- 3.- Sin tratamiento previo con quimioterapia intensa (excepto citorreducción)
- 4.- Ambos sexos.

### *CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:*

- 1.- Pacientes con tratamiento con quimioterapia intensa previo a su ingreso.
- 2.- Pacientes con leucemia aguda secundaria a síndrome mielodisplásico o mieloproliferativo.
- 3.- Edad menor a 16 años.

### *VARIABLES:*

#### Independientes:

- 1.- Tipo de leucemia aguda, subtipo de la FAB.

(Mieloide: M1 a M7, linfoblástica: L1 a L3).

- 2.- Edad. (<30 años, >30 años, >60 años).

- 3.- Sexo. (masculino o femenino).

- 4.- Enfermedad primaria o secundaria.

- 5.- Inmunofenotipo.

(Linfoblástica aguda: PreB CALLA negativo, preB común, preB, B madura).

(Mieloblástica aguda: M1 a M5).

- 6.- Cariotipo.

- 7.- Signos y síntomas:

a).- Síndrome anémico (+ ó -).

b).- Dolor oseó (+ ó -).

c).- Fiebre (+ ó -).

d).- Diaforesis (+ ó -).

e).- Hemorragia (+ ó -).

f).- Infección (+ ó -).

g).- Linfadenopatía (+ ó -).

- h).- Masa mediastinal (+ ó -).
- i).- Hepatomegalia (+ ó -).
- j).- Esplenomegalia (+ ó -).
- k).- Afección a sistema nervioso central (+ ó -).

8.- Exámenes de laboratorio.

- a).- Hemoglobina.
- b).- Cuenta plaquetaria.
- c).- Leucocitosis.
- d).- Deshidrogenasa láctica.
- e).- Creatinina.
- f).- Albúmina.
- g).- ALT.
- h).- AST.

9.- Tratamiento.

- a).- Tratamiento con quimioterapia intensa.
- b).- Tratamiento de citorreducción.
- c).- Tratamiento paliativo.

Dependientes:

1.- Evaluación de la respuesta.

- a).- Remisión completa.
- b).- Falla de tratamiento.
- c).- Sobrevida libre de enfermedad.
- d).- Sobrevida global.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES.

- 1.- *DIAGNÓSTICO*: El diagnóstico de leucemia aguda se llevó a cabo en frotis de médula osea teñido con Wright-Giemsa con > 20% de blastos. Se clasificaron de acuerdo a los lineamientos de la FAB (Anexo 1 y 2), para definir los subtipos, y se complementó con tinciones de histoquímica (Anexo 5). Finalmente se realizó el estudio citogenético por bandeo (Anexo 4) e inmunofenotipo (Anexo 3) para apoyar el diagnóstico.
- 2.- *EDAD*: Se denominó leucemia aguda del adulto siempre y cuando la edad del paciente sobrepasara los 16 años de edad. Se dividieron 3 grupos de edad, adultos menores a 30 años, de 30 a 60 años y edad avanzada como mayor a 60 años.
- 3.- *SEXO*: Dos grupos, masculino y femenino.
- 4.- *ENFERMEDAD PRIMARIA*: Si no existió una condición reconocida de asociación causal.  
*ENFERMEDAD SECUNDARIA*: Cuando se halla precedente de una enfermedad hematológica previa como anemia aplásica, mielodisplasia, síndrome mieloproliferativo o cuando se tenga el antecedente de tratamiento citotóxico por neoplasias no hematológicas o exposición a radioterapia.
- 5.- *EVALUACIÓN DEL CARIOTIPO*: Se evaluaron cambios en número y estructura, la frecuencia de las alteraciones y su relación con el subtipo de leucemia (Anexo 4), así como su relación con el grupo pronóstico (Anexo 7).
- 6.- *EVALUACIÓN DEL INMUNOFENOTIPO*: Nos permitió confirmar el diagnóstico de leucemia aguda y establecer el linaje (Anexo 7), así como confirmar su valor pronóstico.<sup>(23)</sup>

7.- **SIGNOS Y SÍNTOMAS:** Se evaluaron con base en la presencia (+) ó ausencia (-) del signo o síntoma.

- a).- *Síndrome anémico (+ ó -)*. Manifestaciones propias de la anemia, como palidez, síntomas generales (astenia, disnea de esfuerzo, ortopnea, fatiga muscular a pequeños esfuerzos, manifestaciones cardiorespiratorias (taquicardia, disnea de pequeños esfuerzos, hasta taquipnea), manifestaciones neuromusculares (cambios de conducta, cefalea, vértigo, trastornos visuales, insomnio, desorientación) o manifestaciones gastrointestinales (anorexia, náusea). Se definirá como la presencia de uno o mas de los signos anteriores en presencia de anemia y sin otra causa identificable.
- b).- *Dolor óseo (+ ó -)*. Presencia o ausencia de este síntoma.
- c).- *Fiebre (+ ó -)*. Definida como una temperatura oral o axilar en una única toma de 38.3°C o una temperatura de 38°C durante más de una hora.
- d).- *Diaforesis (+ ó -)*. Presencia o ausencia del síntoma.
- e).- *Hemorragia (+ ó -)*. Presencia o ausencia.
- f).- *Infección (+ ó -)*. Identificable clínicamente o por laboratorio (cultivo), definida como presencia o ausencia y su localización anatómica.
- g).- *Linfadenopatía (+ ó -)*. Aumento patológico del tamaño o alteración de la consistencia de los ganglios linfáticos mayor a 1.5 cm de diámetro o conglomerados ganglionares.
- h).- *Masa mediastinal (+ ó -)*. Ensanchamiento mediastinal identificado por radiología (radiografía de tórax o tomografía axial computarizada).
- i).- *Hepatomegalia (+ ó -)*. Descrita por exploración física, por ultrasonido o tomografía axial computarizada.
- j).- *Esplenomegalia (+ ó -)*. Bazo palpable a la exploración física o su crecimiento identificado por tomografía axial computarizada o ultrasonido, con un diámetro longitudinal mayor a 12 cm o con un volumen mayor a 229 cm<sup>3</sup>.

k).- *Afección a sistema nervioso central (+ ó -)*. Sintomatología de afección meníngea o identificación de infiltración a sistema nervioso central por estudio de líquido cefalorraquídeo. Se define como la presencia o ausencia de ésta.

#### 8.- EXÁMENES DE LABORATORIO.

- a).- *Hemoglobina*: en unidades de g/dl. Se dividirán dos categorías independientemente del sexo en Hb > 10g/dl y Hb < 10 g/dl.
- b).- *Cuenta plaquetaria*: en unidades de plaquetas/microlitro. Dos categorías de estudio: >25 000 plaq/microlitro y < 25 000 p.laquetas/microlitro.
- c).- *Leucocitosis*: en unidades de leucocitos/microlitro. Tres categorías de estudio: > 30 000 leuc/microlitro, de 30 000 a 100 000 leuc/microlitro y < 30 000 leucocitos/microlitro.
- d).- *Deshidrogenasa láctica*: en unidades/litro. Valores de referencia de 240 a 480. Dos categorías: normal (240-480 u/litro) e incrementada (>480 u/litro).
- e).- *Creatinina*: en mg/dl. Valores de referencia de 0.4 a 1.2. Dos categorías: normal (0.4-1.2) e incrementada (>1.2 mg/dl).
- f).- *Albúmina*: en g/dl. Valores de referencia de 3.4 a 4.8. Dos categorías: normal (3.4 a 4.8) y disminuída (<3.4g/dl).
- g).- *ALT*: en unidades/litro. Valores de referencia de 2 a 41. Dos categorías: normal (2-41) e incrementada (>41u/l).
- h).- *AST*: en unidades/litro. Valores de referencia de 2 a 38. Dos categorías: normal (2-38) e incrementada (>38 u/l).

#### 9.- TRATAMIENTO.

- a).- *Tratamiento con quimioterapia intensa*: Tratamiento con quimioterapia a una dosis cuyo objetivo es buscar la remisión completa de la enfermedad y la prolongación de ésta el mayor

tiempo posible.

- b).- *Tratamiento de citorreducción*: Tratamiento que incluye dosis bajas de quimioterapia e hidratación, cuyo objetivo es únicamente el disminuir la cantidad de células leucémicas de forma paulatina en presencia de hiperleucocitosis antes de instituir la quimioterapia intensa, con el fin de evitar complicaciones como el síndrome de lisis tumoral o leucostasis.
- c).- *Tratamiento paliativo*: Tratamiento de soporte, cuyo objetivo ya no es la obtención de la remisión completa, sino el mantenimiento del paciente en las mejores condiciones generales posibles, que puede incluir quimioterapia a dosis bajas, apoyo transfusional, soporte nutricional y manejo y prevención de las complicaciones infecciosas.

#### 10.- *EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA*:

*Remisión completa*: cuenta de blastos en la médula osea menor del 5%, celularidad del 20%, neutrófilos mayores de  $1500/\text{mm}^3$ , después de 1 a 2 ciclos de quimioterapia.

*Falla del tratamiento*: Ausencia de remisión completa después de 1 a 2 ciclos de quimioterapia ya sea de quimioterapia intensa o bien si el paciente fallece durante la quimioterapia o antes de su recuperación medular.

*Supervivencia libre de enfermedad*: Tiempo de duración de la remisión completa después de haber recibido 1 o 2 ciclos de quimioterapia hasta la recaída o fallecimiento por otras causas en remisión completa.

*Supervivencia global*: Sobrevida a partir de que se recibió quimioterapia intensa o paliativa hasta su defunción.

## PROCEDIMIENTOS.

Se revisaron los expedientes de los pacientes con el diagnóstico de leucemia aguda que han ingresaron al servicio Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI desde marzo del 01 de marzo del 2003 hasta el 31 de agosto del 2004, información que fué vertida en una hoja de recolección de datos diseñada para tal propósito. (Ver anexo 8)

Se recolectó en la hoja de datos la siguiente información al ingreso del paciente al hospital:

- *Antecedentes:* Heredofamiliares: neoplasias hematológicas y no hematológicas; Personales no patológicos: origen, residencia, ocupación, nivel socioeconómico, urbano/rural, escolaridad, contacto con mielotóxicos, radiaciones, quimioterapia; Personales patológicos: enfermedades crónico-degenerativas.
- *Características clínicas al diagnóstico:* sintomatología, tiempo de evolución del padecimiento, examen físico, signos vitales, temperatura corporal, datos de infección o infiltración extramedular.
- *Exámenes de laboratorio y gabinete:* Hemoglobina (en mg/dl), hematocrito, VCM, HCM, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, basófilos, eosinófilos, monocitos, plaquetas, tiempos de coagulación (TP, TTPa, TT), dímero D, productos de degradación de fibrina/fibrinógeno, lisis de euglobulinas, glucosa, urea, creatinina, colesterol, albúmina, bilirrubina total, directa e indirecta, DHL, transaminasas, ácido úrico, depuración de creatinina, serología viral (VHB, VHC, VIH).
- *Inmunofenotipo y cariotipo.*

*Se calcularon medidas de tendencia central para los datos obtenidos:*

Tasa de respuesta completa, supervivencia libre de enfermedad, y supervivencia global en días y realizaremos curvas de supervivencia.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se realizó un análisis descriptivo de frecuencia expresada en porcentajes, media y desviación estándar y a fin de identificar los factores pronósticos se analizaron los datos con tablas de contingencia por pruebas de  $\chi^2$  y exacta de Fisher, posteriormente curvas de supervivencia y pruebas de regresión logística.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

El estudio fué unicamente observacional y descriptivo, verificándose la evolución en base a la revisión de expedientes, no se modificó en ningún momento el tratamiento del paciente con base a este trabajo, por lo que no consideramos algún problema ético en especial.

## **RECURSOS PARA EL ESTUDIO.**

*Recursos humanos:* Las personas señaladas al inicio.

*Recursos institucionales:* Archivo clínico.

*Recursos materiales:* Expediente clínico de cada paciente.

No requirió recursos financieros, ni apoyo externos a la institución.

## RESULTADOS.

Se estudiaron 82 casos de leucemia aguda de novo en adultos, que ingresaron al servicio de hematología del hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del 01 de marzo del 2003 al 31 de agosto del 2004. La edad media fué de 44.4 años, con un intervalo de 16 a 83 años, de los cuales 29 (35.4%) fueron mujeres y 53 (64.6%) fueron hombres. 32 (39%) de los casos correspondieron a leucemia linfoblástica aguda y 50 (61%) a leucemia mieloide aguda. Se identificaron 11(22%) casos de leucemia promielocítica aguda (Leucemia mieloide aguda M3) que posteriormente fueron analizados por separado como es costumbre en la literatura dado su diferente comportamiento clínico con respecto a las otras leucemias mieloides. Finalmente los resultados se estudiaron de acuerdo al subtipo de la siguiente forma:

### 1.- CASOS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA. (LMA).

#### *1.1.- Características clínicas al diagnóstico.*

Se identificaron 50 pacientes que corresponden al 61% del total de leucemias agudas. Fueron de sexo masculino 35 casos (70%) y femenino 15 casos (30%). Se observó una edad media de presentación de 50.26 años con un intervalo de 16 a 83 años, 11 (22%) fueron menores a 30 años, 19 (38%) correspondieron al grupo de edad de 30 a 60 años, y 20 (40%) fueron mayores de 60 años.

5 (10%) de los pacientes refirieron antecedentes heredofamiliares de neoplasias hematológicas, 8 (16%) refirieron heredofamiliares de otras neoplasias no hematológicas, 8 (16%) contacto con mielotóxicos y 12 (24%) refirieron padecimientos crónico degenerativos subyacentes. (tabla 1.1). El 70% de los pacientes procedía del Distrito Federal, el 16% del estado de Morelos, 4% de Querétaro, 4% de Chiapas, 4% de Guerrero y 2% del estado de Hidalgo.

En cuanto a la sintomatología, el tiempo de evolución promedio fué de 52 días, con un intervalo de 3 a 189 días, los datos mas frecuentemente registrados fueron el síndrome anémico en el 72% de los casos, púrpura en 50%, hemorragias en 40%, y fiebre en 40%. Los procesos hemorrágicos se relacionaron a trombocitopenia menor a 25 000 en el 70% de los casos. La fiebre se relacionó a procesos infecciosos activos en el 60% de los casos, de los cuales predominó la neumonía en 8 de 17 casos, 4 casos de faringitis y un caso de cada uno de las siguientes entidades: neumonía mas infección de vías urinarias bajas, absceso glúteo, candidiasis esofágica, caries y una localizada en cavidad oral. En el 40% de los casos no se documentó algún proceso infeccioso localizado a pesar de la fiebre. En la exploración física los hallazgos mas frecuentes fueron hepatomegalia (34%), esplenomegalia (32%) y linfadenopatía (24%). No se observó ningún caso de masa mediastinal ni infiltración a sistema nervioso central al diagnóstico. (tabla 1.2).

Con respecto a los exámenes de laboratorio en los leucocitos se obtuvo una media de 44 814 por microlitro, 10 pacientes tuvieron una cifra de leucocitos disminuída (<5 000), 7 pacientes tuvieron leucocitos normales (5 000- 10 000) y 33 pacientes tuvieron leucocitosis mayor de 10 000. Cabe señalar que 9 pacientes tuvieron leucocitosis extrema mayor de 100 000. Asimismo destaca la presencia de trombocitopenia en el 98% de los casos, con una media de 37 172 plaquetas por microlitro, de los cuales el 50% tenía menos de 25 000 plaquetas y el 48% mayor a esta cifra. En cuanto a la hemoglobina se observó una media de 8.4gr/dl, con un intervalo de 3.4 a 15.4 gr/dl, menor a 10 mg/dl de Hb en 37 pacientes (75.5%) y mayor de 10 gr/dl en 13 pacientes (24.5%). Otros parámetros relevantes son la DHL que se encontró elevada en el 82% de los casos, con una media de 1097u/l, con un intervalo de 254 a 5580u/l. (tabla 1.3). Contamos con tiempos de coagulación en 45 pacientes al momento del diagnóstico, de los cuales en 25 pacientes se encontraban alargados (9 promielocíticas y 16 del resto de subtipos), se encontraban 20 dentro de límites normales (2 promielocíticas, 18 del resto de subtipos).

Tabla 1.1- Características generales de los casos de leucemia mieloide aguda.

	No. de casos.	Masculino	Femenino	Edad media de presentación	Tiempo de medio de evolución de síntomas al diagnóstico
LMA	50(61%)	35(70%)	15(30%)	50.26	52
M1	1 (2%)	1(100%)	0	21	21
M2	12 (24%)	9(75%)	3(25%)	63.5	60.25
M3	11 (22%)	7(63.6%)	4(36.4%)	36.27	32.74
M4	14 (28%)	7(50%)	7(50%)	44.79	47.43
M5	7 (14%)	6(85.7)	1(14.3%)	61	61.75
M6	1 (2%)	1(100%)	0	75	125
Sin subtipo	3 (6%)	3(100%)	0	73	67.67
Sarcoma granulocítico	1 (2%)	1(100%)	0	26	91

Tabla 1.2.- Hallazgos clínicos en los casos de leucemia mieloide aguda.

	Sd anémico	Dolor óseo	Fiebre	Diaforesis	Hemorragia	Púrpura	Infecciones	Linfadenopatía	Masa mediastinal	Hepato-megalia	Esplenomegalia
LMA	36(72%)	8(16%)	20(40%)	10(20%)	20(40%)	25(50%)	17(34%)	12(24%)	0	17(34%)	16(32%)
M1	1 (100%)	0	1 (100%)	0	0	1 (100%)	0	0	0	0	0
M2	5 (41.7%)	4 (33.3%)	3 (25%)	1 (8.3%)	5 (41.7%)	8(66.7%)	2(16.7%)	4 (33.3%)	0	6 (50%)	5(41.7%)
M3	9 (81%)	1 (9.1%)	6 (54.5%)	2 (18.2%)	8 (72.7%)	9 (81.8%)	3 (27.3%)	1 (9.1%)	0	0	1(9.1%)
M4	12 (85.7%)	1 (7.1%)	5 (35.7%)	4 (28.6%)	4 (28.6%)	5 (35.7%)	7 (50%)	4(28.3%)	0	7(50%)	8 (57.1%)
M5	6 (85.7%)	2 (28.6%)	4 (57.1%)	3 (42.9%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	4 (57.1%)	3(42.9%)	0	3(42.9%)	2(28.6%)
M6	1 (100%)	0	0	0	1(100%)	0	1(100%)	0	0	0	0
Sin subtipo	2(66%)	2(66%)	1 (33%)	0	1(33.3%)	1(33.3%)	0	0	0	0	0
Sarcoma granulocítico	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 1.3.- Exámenes de laboratorio en los casos de leucemia mieloide aguda.

		Leucemia mieloide aguda.								
		General	M1	M2	M3	M4	M5	M6	Sin subtipo	Sa granulocítico
Hb	>10mg/dl	12 (24.5%)	0	5 (41.7%)	2 (18.2%)	3 (21.4%)	1 (14.3%)	0	0	1 (100%)
	<10mg/dl	37 (75.5%)	1 (100%)	7 (58.3%)	9 (81.8%)	11 (78.6%)	6 (85.7%)	1 (100%)	2 (100%)	0
plaq	>25 000	24 (50%)	1 (100%)	5 (41.7%)	3 (27.4%)	10 (71.4%)	3 (42.9%)	1 (100%)	0	1 (100%)
	<25 000	24 (50%)	0	6 (50%)	8 (72.7%)	4 (28.6%)	4 (57.1%)	0	2 (100%)	0
Leuc	<30 000	28 (57.1%)	1 (100%)	4 (33.3%)	9 (81.8%)	7 (50%)	5 (71.4%)	0	1 (50%)	1 (100%)
	30 000 a 100 000	12 (24.5%)	0	5 (41.7%)	1 (9.1%)	4 (28.6)	2 (28.6%)	1 (100%)	1 (50%)	0
	>100 000	9 (18%)	0	3 (25%)	1 (9.1%)	3 (21.4%)	0	0	0	0
DHL	< 480 u/litro	8 (17.4%)	0	3 (25%)	1 (10%)	1 (92.3%)	1 (14.3%)	0	1 (50%)	1 (100%)
	> 480 u/litro	38 (82.6%)	1 (100%)	8 (66.7%)	9 (90%)	12 (7.7%)	6 (85.7%)	1 (100%)	1 (50%)	0
Creat	< 1.2 mg/dl	36 (76.6%)	1 (100%)	8 (66.7%)	11 (100%)	7 (53.8%)	6 (85.7%)	1 (100%)	1 (50%)	1 (100%)
	> 1.2 mg/dl	11 (23.4%)	0	3 (25%)	0	6 (46.2%)	1 (14.3%)	0	1 (50%)	0
Alb	< 4.8 u/l	32 (100%)	1 (100%)	8 (66.7%)	5 (45.5%)	10 (100%)	6 (100%)	1 (100%)	0	1 (100%)
	> 4.8 u/l	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ALT	< 41 u/l	32 (74.4%)	1 (100%)	8 (80%)	7 (70%)	10 (83.3%)	4 (66.7%)	0	2 (100%)	0
	> 41 u/l	11 (25.6%)	0	2 (20%)	3 (30%)	2 (16.7%)	2 (33.3%)	1 (100%)	0	1 (100%)
AST	< 38 u/l	31 (72.1)	0	9 (75%)	7 (70%)	8 (66.7%)	4 (66.7%)	1 (100%)	2 (100%)	0
	> 38 u/l	12 (27.9)	1 (100%)	1 (8.3%)	3 (30%)	4 (33.3%)	2 (33.3%)	0	0	1 (100%)

Desde el punto de vista morfológico, de acuerdo a la clasificación de la FAB, un caso correspondió a M1 (2%), 12 (24%) a M2, 11 (22%) a M3, 14 (28%) a M4, 7 (14%) a M5, 1 (2%) a M6, en 3 (6%) no se registró el subtipo y un caso correspondió a un sarcoma granulocítico primario de testículo.

En mas de la mitad de los casos se logró confirmar el diagnóstico mediante inmunofenotipo al obtener positividad en los marcadores característicos como fueron CD13 (100%), MPO (88.2%), CD 117 (88.2%), CD33 (72.2%), CD14 (42.9%) y CD15 (10.3%). Se observaron marcadores de inmadurez (CD34) en 15 casos de 36 (41.7%), megacariocíticos solamente un paciente, un paciente con CD10 positivo y 3 pacientes con CD22 positivo, no cumpliéndose en ningún caso criterios para considerarse leucemia bifenotípica. (tabla 1.4)

Se realizó cariotipo en 23 pacientes de 50, mostrando 4 un cariotipo característico de riesgo habitual (17%), 11 de riesgo intermedio (47%) y 8 desfavorables (34.7%). Predominó el cariotipo normal con 7 casos (30%). El resto de los cariotipos mostró: hiperdiploidía en 4 casos, inv16q(p13, q22) en 2 casos (8.6%), PML/RAR alfa en 3 casos (8.6%), PML/RAR alfa + BCR3 en un caso (4.3%), éstos 4 últimos cariotipos relacionados con el subtipo M3. Asimismo se registró un caso de cada una de las siguientes alteraciones: Del(11)(11q23), Del(17q) mas inv(20q) mas +21, Del (5q), Dup(8q22), hipodiploidía y t(4:14)(q26;q32).

*Tabla 1.4.- Porcentaje de positividad en marcadores inmunológicos en leucemia mieloide aguda.*

Se considera el marcaje de un antígeno positivo si el 20% o mas de las células lo expresan.

	No. de casos estudiados.	% de positividad.	
		< 20%	> 20%
CD34	36	21 (58.3%)	15 (41.7%)
TdT	3	3 (100%)	0
HLA DR	2	0	2 (100%)
MPO	34	4 (11.8%)	30 (88.2%)
CD11	34	10 (29.4%)	24 (70.6%)
CD13	36	0	36 (100%)
CD14	35	20 (57.1%)	15 (42.9%)
CD15	29	26 (89.7%)	3 (10.3%)
CD33	36	10 (27.8%)	26 (72.2%)
CD117	34	4 (11.8%)	30 (88.2%)
CD41	31	30 (96.8%)	1 (3.2%)
CD3	31	31 (100%)	0
CD5	17	17 (100%)	0
CD7	18	18 (100%)	0
CD10	2	1 (50%)	1 (50%)
CD19	25	25 (100%)	0
CD20	6	6 (100%)	0
CD22	30	27 (90%)	3 (10%)
IgM	1	1 (100%)	0
Glicoforina A	2	0	2 (100%)
CD79a	28	28 (100%)	0

### *1.2.- Tratamiento.*

De los 50 pacientes con leucemia mieloide aguda solamente 28 (56%) recibieron tratamiento con quimioterapia intensa y se logró remisión completa en 19 casos (67.8%). La quimioterapia intensa consistió en ATRA/idaurubicina que se le administró a 7 pacientes de leucemia promielocítica de los cuales los 6 alcanzaron la remisión completa. A los restantes 21 pacientes correspondientes a los subtipos M1, M2, M4, M6, M6 y un caso de sarcoma granulocítico se les administró quimioterapia de la siguiente manera: a 16 pacientes se les administró un esquema 7/3 con Citarabina e idarrubicina, de los cuales 9 alcanzaron la remisión completa con el primer ciclo y 2 tuvieron que recibir otro ciclo mas consistente en citarabina y mitoxantrona 7/3 con lo que finalmente lograron la remisión completa. A un paciente se le administró un esquema 7/3 Citarabina y Daunorrubicina, con lo que alcanzó la remisión completa al primer ciclo. Otros esquemas administrados fueron: 7/3 con citarabina y mitoxantrona en un paciente, 2/2 con Citarabina y Etopósido en otro paciente y 5/3 con Citarabina e idarrubicina en otros dos pacientes, pero ninguno de estos últimos cuatro pacientes logró la remisión completa. En 2 pacientes a los que se les dió quimioterapia intensa con un esquema 7/3 con citarabina e idarrubicina aún no se documentaba ni remisión ni falla a la fecha de corte del estudio. De acuerdo a la edad, de los pacientes que recibieron quimioterapia intensa 10 eran menores a 30 años y se obtuvo remisión completa en 9, 14 se encontraban en un rango de edad de 30 a 60 años y se obtuvo remisión completa en 8, y 4 mayores a 60 años de los cuales se obtuvo remisión en dos.(*tabla 1.5*)

22 pacientes no recibieron quimioterapia intensa de los cuales 10 pacientes se llevaron a tratamiento paliativo desde el diagnóstico, uno de ellos estaba incluido en el grupo de edad de 30 a 60 años y 9 fueron mayores de 60, siendo la edad el principal criterio para incluir a protocolos de tratamiento paliativo. 11 pacientes fallecieron en los primeros días de ingreso (media de 3.6 días, con un intervalo de 1 a 9 días) a consecuencia de complicaciones de su enfermedad, antes de poder asignarlos a cualquier tratamiento farmacológico paliativo o de quimioterapia intensa. En un paciente no contamos con datos.

Se documentó falla a tratamiento en 7 pacientes y de ellos 3 pacientes (10%) fallecieron en la fase de inducción a la remisión.

A 9 pacientes se les administró quimioterapia de citorreducción previa de los cuales 4 tenían una cifra de leucocitos mayor a 100 000 por microlitro, 4 entre 30 000 y 100 000 y 1 menor a 30 000. Se emplearon varios esquemas que incluían Citarabina vía subcutánea en dosis que variaban de 20 a 100 mg cada 12 a 24 horas en 5 pacientes, combinaciones de citarabina y dexametasona en 3 pacientes y en un paciente una combinación de Citarabina 20 mg SC al día, más 6-Mercaptopurina 50mg/día por 5 días y Metotrexate 15 mg IV dosis única.

Durante el periodo del estudio y hasta el cierre de la obtención de datos se observó recaída de la enfermedad en dos pacientes, un paciente menor a 30 años, y un paciente mayor a 60 años.

*Tabla 1.5.- Tratamiento administrado y respuesta en relación al subtipo de leucemia.*

	n	Tipo de tratamiento		Sin tratamiento **	Respuesta ***			
		QT intensa	Paliativo		Remisión	Falla	Recaída	Muerte
LMA	50*	28	10	11	19	7	2	26
M1	1	1	0	0	0	0	0	0
M2	12	6	3	3	3	3	1	7
M3	11	7	0	4	6	1	0	5
M4	14	8	5	1	6	1	1	7
M5	7	4	1	2	3	1	0	5
M6	1	1	0	0	0	1	0	0
Sin subtipo	3	0	1	1	0	0	0	2
Sarcoma granulocítico	1	1	0	0	1	0	0	0

\* De un paciente no se cuenta con la información.

\*\* Fallecieron en los primeros días a su ingreso al hospital por lo que no se incluyeron a ningún protocolo de quimioterapia intensa ni paliativo.

\*\*\* En 2 pacientes no se había documentado aún la respuesta al corte del estudio.

### *1.3.- Sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.*

La sobrevida global fué muy heterogénea ya que algunos pacientes fallecieron en los primeros días de su internamiento, mientras que otros pasaron a tratamiento paliativo y otros más si recibieron tratamiento con quimioterapia intensa. La sobrevida global media en todos los pacientes fué de 121.6 días. De los 11 pacientes que fallecieron en los primeros días sin haber alcanzado aún a recibir tratamiento, la sobrevida global fué de solo 3.6 días con un intervalo de 1 a 9 días. De los 10 pacientes que se llevaron a tratamiento paliativo la sobrevida global fué de 108.3 días con un intervalo de 18 a 334 días.

En los 28 pacientes que si recibieron quimioterapia intensa la sobrevida global fué de 180.6 días (intervalo de 21 a 547). En total 19 pacientes si lograron la remisión completa y alcanzando una sobrevida global media de 244 días con un intervalo de 34 a 458 días y una sobrevida libre de enfermedad de 203.9 días (intervalo de 26 a 510). Cabe señalar que todos estos datos se consideraron al momento del corte del estudio que fué durante un periodo de 18 meses.

#### 1.4.- Análisis de factores pronósticos.

A fin de identificar los factores pronósticos independientes que pudiesen modificar la respuesta al tratamiento y la sobrevida en estos pacientes se analizaron cada una de las variables independientes, incluyendo las manifestaciones clínicas, parámetros de laboratorio, diagnóstico inmunológico y morfológico, estudio citogenético y tratamiento empleado. La influencia de cada uno de estos factores se evaluó con tablas de contingencia por pruebas de  $\chi^2$  y exacta de Fisher en base a un evento final que fueron las variables de remisión completa, falla, recaída y muerte, posteriormente en las variables estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) se realizaron pruebas de regresión logística de Cox, obteniéndose los siguientes resultados: (tabla 1.5)

##### Remisión completa.

Se analizaron los datos con tablas de contingencia por pruebas de  $\chi^2$  y exacta de Fisher, encontrándose en éste método diferencia para edad ( $p=0.038$ ), sexo ( $p=0.059$ ), nivel de leucocitos ( $p=0.040$ ), creatinina ( $p=0.033$ ) y la administración de quimioterapia intensa ( $p=0.000$ ), sin embargo al analizarse por regresión logística de Cox no se encontró diferencia estadísticamente significativa para estas variables.

##### Falla al tratamiento.

En las pruebas de  $\chi^2$  y exacta de Fisher, no identificamos diferencias estadísticamente significativas.

### Sobrevida libre de enfermedad.

En las pruebas de  $\chi^2$  y exacta de Fisher, se identificó diferencia en la edad que posteriormente se pudo confirmar en las pruebas de regresión logística de Cox ( $p=0.050$ ) notoriamente menor en los pacientes mayores de 60 años y que disminuye progresivamente conforme la edad se incrementa.. (Figura 1.1).

### Sobrevida global.

En las pruebas de  $\chi^2$  y exacta de Fisher, se identificó cierta diferencia para la edad, cariotipo y linfadenopatías que posteriormente se pudo confirmar mediante las pruebas de regresión logística. ( $p=0.038$ ,  $0.022$  y  $0.009$  respectivamente) (Figura 1.2)

Tabla 1.5.- Relación entre variables, respuesta a tratamiento y sobrevida en Leucemia mieloide aguda.

		Frecuencia	QT inten	Remisión completa	Falla al tratamiento	SLE	SG	Recaída	Muerte
Subtipo	M1	1	1	0 $p=0.497$	0 $p=0.281$	0	71	0 $p=0.967$	0 $p=0.663$
	M2	12	6	3	3	34	105	1	7
	M3	11	7	6	1	175	211	0	5
	M4	14	8	6	1	94	169	1	7
	M5	7	4	3	1	26	69	0	5
	M6	1	1	0	1	0	21	0	0
	Sarc granuloc	1	1	1	0	0	48	0	0
	Sin subtipo	3	0	0	0	0	21	0	2
Edad.	< 30 años	11	10	9 $p=0.001$	0 $p=0.117$	152	195	1 $p=0.454$	2 $p=0.002$
	30 a 60 años.	19	14	8	5	100	153	0	8
	> 60 años.	20	4	2	2	14	82	1	16
Sexo	Masc	35	18	10 $p=0.059$	6 $p=0.414$	49	85	1 $p=0.523$	20 $p=0.358$
	Fem	15	10	9	1	146	247	1	6
Sd anémico	+	36	21	15 $p=0.741$	5 $p=0.1000$	88	153	2 $p=1.000$	20 $p=0.747$
	-	13	7	4	2	50	86	0	6
Dolor oseo	+	8	3	2 $p=0.458$	1 $p=1.000$	50	144	1 $p=0.303$	5 $p=0.706$
	-	41	25	17	6	84	133	1	21
Fiebre	+	20	12	8 $p=1.000$	2 $p=0.685$	91	136	2 $p=0.162$	12 $p=0.562$
	-	29	16	11	5	69	134	0	14
Diaforesis	+	10	7	5 $p=0.480$	1 $p=1.000$	92	167	2 $p=0.138$	5 $p=1.000$
	-	39	21	14	6	75	127	0	21
Hemorragias	+	20	11	6 $p=0.377$	5 $p=0.105$	79	142	1 $p=1.000$	13 $p=0.245$
	-	28	17	13	2	78	130	1	13
Púrpura	+	25	13	7 $p=0.148$	5 $p=0.417$	68	134	1 $p=1.000$	16 $p=0.256$
	-	23	15	12	2	89	136	1	10
Infecciones	+	17	10	7 $p=1.000$	2 $p=1.000$	69	139	2 $p=0.116$	10 $p=0.764$
	-	31	18	12	5	83	133	0	16
Linfadenopatía	+	12	7	4 $p=0.743$	3 $p=0.340$	82	152	2 $p=0.056$	10 $p=0.021$
	-	36	21	15	4	77	129	0	16
Masa mediastinal	+	0	0	0*	0*	—	—	0*	0*
	-	48	28	19	7	78	135	2	26
Hepatomegalia	+	17	7	4 $p=0.135$	2 $p=1.000$	50	117	2 $p=0.116$	12 $p=0.132$
	-	31	21	15	5	93	145	0	14
Esplenomegalia	+	16	8	3 $p=0.063$	4 $p=0.195$	92	161	2 $p=0.102$	11 $p=0.143$
	-	32	20	16	3	72	122	0	15

		<i>Frecuencia</i>	<i>QT inten</i>	<i>Remisión completa</i>	<i>Falla al tratamiento</i>	<i>SLE</i>	<i>SG</i>	<i>Recáida</i>	<i>Muerte.</i>
Hb	<10mg/dl	37	21	13 <i>p=0.498</i>	6 <i>p=0.665</i>	89	150	1 <i>p=0.434</i>	22 <i>p=0.183</i>
	>10mg/dl	11	7	6	1	46	89	1	4
Plaq	<25 000	24	14	10 <i>p=0.1.000</i>	4 <i>p=1.000</i>	86	139	2 <i>p=0.489</i>	16 <i>p=0.248</i>
	>25 000	23	14	9	3	74	131	0	10
Leuc	<30 000	27	19	15 <i>p=0.040</i>	3 <i>p=0.475</i>	97	163	1 <i>p=0.435</i>	13 <i>p=0.253</i>
	30 000 a 100 000	12	6	3	3	70	121	0	6
	>100 000	9	3	1	1	30	66	1	7
DHL	< 480 u/litro	8	4	4 <i>p=0.693</i>	0 <i>p=0.571</i>	0	53	0 <i>p=1.000</i>	3 <i>p=0.451</i>
	> 480 u/litro	37	22	14	6	85	146	2	21
Creat	< 1.2 mg/dl	35	24	17 <i>p=0.033</i>	6 <i>p=1.000</i>	98	155	2 <i>p=1.000</i>	17 <i>p=0.179</i>
	> 1.2 mg/dl	11	3	1	1	17	80	0	8
Alb	< 4.8 u/l	32	20	14 *	4*	78	150	2 *	13 *
	> 4.8 u/l	—	—	—	—	—	—	—	—
ALT	< 41 u/l	32	17	12 <i>p=0.728</i>	3 <i>p=0.589</i>	69	135	1 <i>p=0.451</i>	17 <i>p=0.736</i>
	> 41 u/l	11	7	5	2	91	143	1	5
AST	< 38 u/l	31	19	13 <i>p=0.735</i>	5 <i>p=0.300</i>	86	149	1 <i>p=0.485</i>	14 <i>p=0.310</i>
	> 38 u/l	12	5	4	0	45	107	1	8

Figura 1.1.- Sobrevida libre de enfermedad de acuerdo al grupo de edad en pacientes con leucemia mieloide aguda.

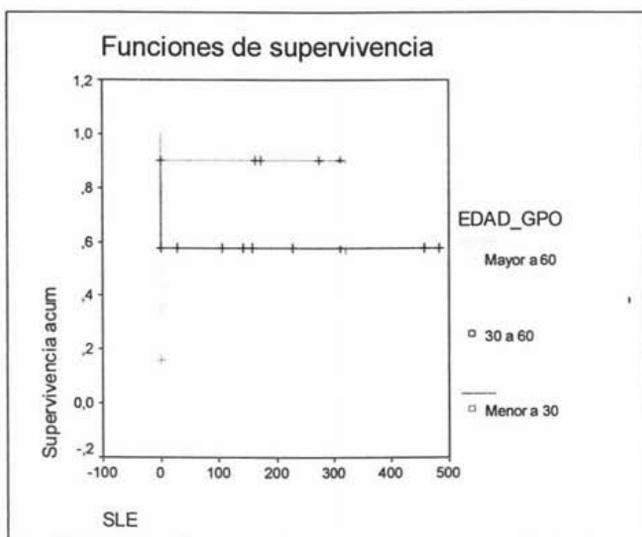
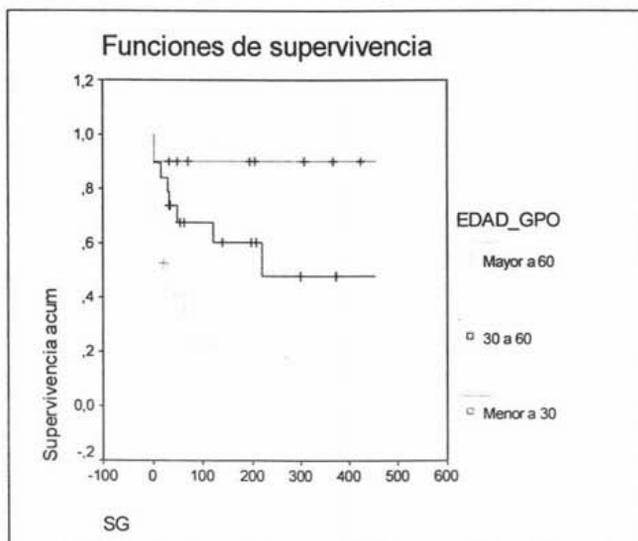


Figura 1.2.- Sobrevida global de acuerdo al grupo de edad en pacientes con leucemia mieloide aguda.



### *1.5.- Mortalidad.*

Durante el periodo del estudio y posterior al seguimiento de 18 meses, han fallecido 26 pacientes (52%), las causas de su muerte fueron principalmente infecciosas en 13 casos (50%), hemorragias en 9 casos (34.6%) y 4 pacientes (15.3%) fallecieron por otras causas. De las complicaciones infecciosas se documentó infección pulmonar en 5 casos, en 7 casos se evidenciaron datos de choque séptico y en un caso se documentó aspergillosis pulmonar. De los pacientes que fallecieron por hemorragia, ésta fué localizada en sistema nervioso central en 6 casos y en pulmón en 3 casos. Otras causas de muerte referidas fueron: leucostasis con una cuenta leucocitaria mayor a 170 000 en un paciente, otro mas con trombosis mesentérica, uno por descontrol metabólico y en otro caso no se documentó la causa por que falleció en su domicilio.

De los pacientes que fallecieron, 7 pertenecieron al grupo al que se le había administrado quimioterapia intensa, 8 del grupo de tratamiento paliativo y 11 fallecieron en los primeros días, antes de que se hubiese administrado quimioterapia intensa o tratamiento paliativo.

Continuaron vivos a la fecha de corte del estudio 24 pacientes, de los cuales 21 correspondieron al grupo al que se le administró quimioterapia intensa y 2 de los asignados a tratamiento paliativo. De un paciente no se obtuvieron datos por haberse extraviado el expediente.

## 2.- CASOS DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA (LMA M3).

### 2.1.- Características clínicas al diagnóstico.

Se identificaron 11 casos, 22% del total de leucemias mieloides agudas, 7 (63.6) pacientes correspondieron al sexo masculino y 4 (36.4) al femenino. Con una edad media de presentación de 36.27 años, con un intervalo de 16 a 64 años, 3 pacientes fueron menores a 30 años, 7 pacientes se encontraron en un rango de edad de 30 a 60 años, y 1 paciente fue mayor de 60 años.

Ninguno de los pacientes refirieron antecedentes heredofamiliares de neoplasias hematológicas, contacto con mielotóxicos o padecimientos crónico degenerativos, únicamente 2 pacientes (18%) refirieron heredofamiliares de otras neoplasias no hematológicas. (tabla 2.1) El 63.6% de los pacientes procedía del Distrito Federal, 18.2% de Querétaro, y 18.2% del estado de Morelos. (tabla 2.1)

Observamos un tiempo medio de evolución de los síntomas de 32 días con un intervalo de 10 a 105 días. Fue notoria la presencia de síndrome purpúrico en 9 casos (81%) caracterizado por petequias y equimosis cutáneas, y además de hemorragia franca en 7 de ellos, relacionada especialmente a tiempos de coagulación alargados y trombocitopenia, los sitios de sangrado fueron además de la piel, dos casos de gingivorragia, un caso de sangrado transvaginal, un caso de rectorragia, 3 casos de hemorragia de sistema nervioso central, y uno además con datos de hemorragia pulmonar. También presentaron síndrome anémico el 81% de los pacientes y fiebre el 54.5% que se relacionó a algún proceso infeccioso localizado únicamente en el 33.3% de los casos. 3 pacientes presentaban alguna infección al momento del diagnóstico, consistente en un caso de neumonía en un paciente mayor a 60 años, una faringitis y una caries en un paciente menor a 30 años. Ningún paciente presentó hepatomegalia y únicamente en uno había esplenomegalia. No se observó ningún caso de masa mediastinal ni infiltración a sistema nervioso central. (tabla 2.2)

Con respecto a los exámenes de laboratorio observamos lo siguiente: la cuenta leucocitaria tuvo una media de 21 344, con un intervalo de 900 a 115 000 leucocitos, 4 pacientes tuvieron una cifra de leucocitos disminuída (< 5000), un paciente tuvo una cifra normal de leucocitos (5000 a 10 000) y 6 pacientes tuvieron leucocitosis mayor de 10 000. Únicamente un paciente presentó una cifra mayor a 100 000. Observamos trombocitopenia en el 100 % de los casos, con una media de 17 027, con un intervalo de 5000 a 47 0000, y el 82% de los pacientes tenía menos de 25 000 plaquetas/dl. Destaca asimismo la presencia de anemia con una media de Hb de 8.13 (intervalo de 5.5 a 11.3 mg/dl), con el 81.8% menor a 10mg/dl. Nueve pacientes presentaron tiempos de coagulación alargados al diagnóstico y 2 en límites normales, en 8 pacientes contamos con pruebas de coagulación completas con tiempos de trombina, niveles de fibrinógeno, dímero D y lisis de euglobulinas, de éstos en 7 se observó alargamiento de TP y TTP, en 3 de TT, se observó un rango de niveles de fibrinógeno entre 112 y 407, en los 8 se observó positividad para dímero D, y lisis de euglobulinas menor a 120 minutos en dos casos. Entre otros datos relevantes destaca la DHL que se observó mayor a 480 u/litro en el 90% de los casos, con una media de 901.8 con un intervalo de 340 a 2184u/l. (ver tabla 1.3)

*Tabla 2.1- Características generales de los casos de leucemia promielocítica aguda en comparación con otras variedades de leucemia mieloide aguda.*

	No. de casos.	Masculino	Femenino	Edad media de presentación	Tiempo de medio de evolución de síntomas al diagnóstico
<i>LMA</i>	50(61%)	35(70%)	15(30%)	50.26	52
<i>M3</i>	11 (22%)	7(63.6%)	4(36.4%)	36.27	32.74

Tabla 2.2.- Hallazgos clínicos en los casos de leucemia promielocítica aguda en comparación con otras variedades de leucemia mieloide aguda.

	Sd anémico	Dolor osteo	Fiebre	Diáforesis	Hemorragia	Púrpura	Infecciones	Linfadenopatía	Masa mediastinal	Hepato-megalia	Esplenomegalia
LMA	36(72%)	8(16%)	20(40%)	10(20%)	20(40%)	25(50%)	17(34%)	12(24%)	0	17(34%)	16(32%)
M3	9 (81%)	1 (9.1%)	6 (54.5%)	2 (18.2%)	8 (72.7%)	9 (81.8%)	3 (27.3%)	1 (9.1%)	0	0	1(9.1%)

En 7 de los 11 pacientes se realizó estudio inmunofenotípico, marcando notablemente antígenos de estirpe mieloide con MPO positivo en 85.7% de los casos, CD13 en el 100% y en menor cuantía CD 33 con 71.4%, y CD 117 con 85.7%. No hubo positividad para marcadores de otra línea y no se realizó HLADR.

Se realizó cariotipo en 2 casos, reportándose ambos normales. Asimismo en 4 pacientes se realizó estudio de rearrreglo molecular por PCR todos ellos con rearrreglo PML/RAR alfa, y en uno de ellos también molécula BCR3.

Tabla 1.4.- Porcentaje de positividad en marcadores inmunológicos en leucemia mieloide aguda.

Se considera el marcaje de un antígeno positivo si el 20% o más de las células lo expresan.

	No. de casos estudiados.	% de positividad	
		< 20%	> 20%
CD34	7	7 (100%)	0
TdT	---	---	---
HLA DR	---	---	---
MPO	7	1 (14.2%)	6 (85.7%)
CD11	7	5 (71.4%)	2 (28.5%)
CD13	7	0	7 (100%)
CD14	7	6 (85.7%)	1 (14.2%)
CD15	5	5 (100%)	0
CD33	7	2 (28.5%)	5 (71.4%)
CD117	7	1 (14.2%)	6 (85.7%)
CD41	7	7 (100%)	0
CD3	7	7 (100%)	0
CD5	7	7 (100%)	0
CD7	3	3 (100%)	0
CD10	1	1 (100%)	0
CD19	5	5 (100%)	0
CD20	2	2 (100%)	0
CD22	6	6 (100%)	0
IgM	---	---	---
Glicoforina A	---	---	---
CD79a	6	6 (100%)	0

## 2.2.- Tratamiento.

De los 11 casos de leucemia promielocítica aguda, a 7 (63%) se les dió tratamiento con quimioterapia intensa. En 6 casos se consiguió la remisión completa (85.7%), encontrándose dos en el grupo de pacientes menores a 30 años y 4 en el grupo de 30 a 60 años. Hasta la fecha de corte del estudio todos estos pacientes se habían mantenido en remisión. El esquema de AIDA de quimioterapia intensa que se empleó en este tipo de leucemia consiste en ATRA (ácido holo-transretinoico) a  $45\text{mg}/\text{m}^2$  de superficie corporal por 45 días e idarrubicina a  $12\text{ mg}/\text{m}^2$  de superficie corporal por 4 días en su fase de inducción a la remisión, posteriormente tres ciclos de consolidación con Idarrubicina a  $7\text{mg}/\text{m}^2$  de superficie corporal y posteriormente mantenimiento durante dos años con ciclos de cada 3 meses con ATRA a  $45\text{mg}/\text{m}^2$  de superficie corporal al día por 15 días, metotrexate  $15\text{mg}/\text{m}^2$  semanal por vía intramuscular y mercaptopurina  $50\text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ .

En dos de los pacientes que recibieron quimioterapia intensa se presentaron datos de síndrome de ATRA, de forma que en uno de ellos se suspendió este medicamento y se continuó el tratamiento con Citarabina e Idarrubicina, falleciendo finalmente durante el transcurso de la inducción a la remisión de hemorragia pulmonar y coagulación intravascular diseminada sin alcanzar la remisión, éste paciente se consideró como falla al tratamiento. En 6 pacientes se observaron datos claros de coagulación intravascular diseminada. Otras complicaciones presentadas durante la inducción a la remisión fueron hepatotoxicidad por idarrubicina en dos pacientes, fiebre y neutropenia en 4 pacientes, moniliasis oral e infección de vías respiratorias altas en un paciente y un caso de absceso escrotal.

No se había manifestado recaída en ningún paciente hasta el final de la recolección de datos. Finalmente en 5 pacientes se han administrado ya 3 ciclos de consolidación con idarrubicina y se encuentran en esquema de mantenimiento.

En 4 pacientes no se administró quimioterapia intensa, ya que fallecieron en los primeros días de su ingreso (media de sobrevida de 3.6 días con un intervalo de 1 a 4 días). (tabla 2.4)

Tabla 2.4.- Tratamiento administrado y respuesta en relación al subtipo de leucemia en comparación con otras variedades de leucemia mieloide aguda.

	n	Tipo de tratamiento		Sin tratamiento **	Respuesta ***			
		QT intensa	Paliativo		Remisión	Falla	Recaída	Muerte
LMA	50*	28	10	11	19	7	2	26
M3	11	7	0	4	6	1	0	5

\* De un paciente no se cuenta con la información.

\*\* Fallecieron en los primeros días a su ingreso al hospital por lo que no se incluyeron a ningún protocolo de quimioterapia intensa ni paliativo.

\*\*\* En 2 pacientes no se había documentado aún la respuesta al corte del estudio.

### 2.3.- Sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

La sobrevida global media en nuestra serie de pacientes a la fecha de corte fué de 359 días, con un intervalo de 210 a 547 días.

Con respecto a la sobrevida libre de enfermedad observamos una media de 301 días, con un intervalo de 141 a 516 días. A la fecha de corte del estudio, 6 de los 7 pacientes que recibieron quimioterapia intensa y que habían alcanzado la remisión completa se encontraban vivos y ninguno había presentado recaída.

Tabla 2.5.- Relación entre variables, respuesta a tratamiento y sobrevida en Leucemia promielocítica aguda.

		Frecuencia	QT inten	Remisión completa	Falla al tratamiento	SLE	SG	Muerte
Edad.	< 30 años	3	2	2 p=0.378	0 p=0.730	103	135	1 p=0.378
	30 a 60 años.	7	5	4	1	231	274	3
	> 60 años.	1	0	0	0	0	3	1
Sexo	Masc	7	3	2 p=0.194	1 p=1.000	113	133	5 p=0.194
	Fem	4	4	4	0	284	347	0
Sd anémico	+	9	6	5 p=1.000	1 p=1.000	163	200	4 p=1.000
	-	2	1	1	0	228	260	1
Dolor osoo	+	1	0	0 p=0.364	0 p=1.000	0	4	1 p=1.000
	-	10	7	6	1	193	232	4
Fiebre	+	6	4	3 p=1.000	1 p=1.000	184	216	3 p=1.000
	-	5	3	3	0	165	206	2
Diaforesis	+	2	1	1 p=1.000	0 p=1.000	155	187	1 p=1.000
	-	9	6	5	1	180	216	4
Hemorragias	+	8	5	4 p=1.000	1 p=1.000	145	180	4 p=1.000
	-	3	2	2	0	256	295	1
Púrpura	+	9	6	5 p=1.000	1 p=1.000	163	200	4 p=1.000
	-	2	1	1	0	228	259	1
Infecciones	+	3	2	2 p=1.000	1 p=0.273	152	184	1 p=1.000
	-	8	5	4	0	184	221	4
Linfadenopatía	+	1	0	0 p=0.364	0 p=1.000	0	2	1 p=0.364
	-	10	7	6	1	193	232	4
Masa mediastinal	+	0	0	0 *	0 *	---	---	0 *
	-	11	7	6	1	175	211	5
Hepato megalia	+	0	0	0 *	0 *	---	---	0 *
	-	11	7	6	0	175	211	5
Espleno megalia	+	1	1	0 p=0.455	0 p=1.000	484	515	1 p=0.455
	-	10	6	6	1	144	181	4

		Frecuencia	QT intens	Remisión completa	Falla al tratamiento	SLE	SG	Muerte.
Hb	<10mg/dl	9	7	6 $p=0.109$	0 $p=0.182$	214	257	2 $p=0.109$
	>10mg/dl	2	0	0	1	0	3	3
Plaq	<25 000	8	5	4 $p=1.000$	1 $p=1.000$	145	179	4 $p=1.000$
	>25 000	3	2	2	0	256	295	1
Leuc	<30 000	9	7	6 $p=0.231$	1 $p=0.885$	214	257	3 $p=0.231$
	30 000 a 100 000	1	0	0	0	0	4	1
	>100 000	1	0	0	0	0	4	1
DHL	< 480 u/litro	1	1	1 $p=1.000$	0 $p=1.000$	0	34	0 $p=1.000$
	> 480 u/litro	9	5	5	1	160	197	4
Creat	< 1.2 mg/dl	11	7	6 *	1 *	175	211	5 *
	> 1.2 mg/dl	0	---	0	0	---	---	0
Alb	< 4.8 u/l	5	4	4 *	---	152	197	1 *
	> 4.8 u/l	6	---	0	---	---	---	0
ALT	< 41 u/l	7	4	4 $p=1.000$	---	109	141	3 $p=1.000$
	> 41 u/l	3	2	2	---	228	272	1
AST	< 38 u/l	7	5	5 $p=0.500$	---	174	215	2 $p=0.500$
	> 38 u/l	3	1	1	---	75	102	2

#### 2.4.- *Análisis de factores pronósticos.*

A fin de reconocer los factores pronósticos independientes que pudiesen modificar la respuesta al tratamiento y la sobrevida en estos pacientes se analizaron cada una de las variables independientes incluyendo manifestaciones clínicas, parámetros de laboratorio, diagnóstico inmunológico y morfológico, estudio citogenético y tratamiento empleado. La influencia de cada uno de estos factores se evaluó con tablas de contingencia por pruebas de  $\chi^2$  y exacta de Fisher en base a un evento final, como fueron las variables remisión completa, falla, recaída y muerte. Con base en ésto obtuvimos los siguientes resultados: para la remisión completa observamos como un factor estadísticamente significativo únicamente a la variable de administración o no de quimioterapia intensa ( $p=0.003$ ), no encontrándose ninguna otra diferencia significativa en el análisis univariado de los otros factores. Cabe señalar que con 11 pacientes la muestra aún es pequeña para realizar pruebas de regresión logística y es difícil encontrar diferencias estadísticamente significativas, razón por lo que únicamente se realizó estadística descriptiva. (tabla 2.5)

#### 2.5.- *Mortalidad.*

En total fallecieron 5 pacientes durante el periodo de estudio. 4 pacientes murieron en los primeros días, sin haberse incluido aún a protocolo de tratamiento con quimioterapia intensa ni paliativo, con una media de evolución de 45.50 días y un intervalo de 20 a 105 días, de ellos 3 pacientes menores a 60 años de hemorragia cerebral y uno mayor a 60 años con neumonía, choque séptico y coagulación intravascular diseminada y con respecto al grupo de edad uno era menor a 30 años, 2 del grupo de edad de 30 a 60 años y uno mayor a 60 años.

Únicamente falleció un paciente al que se le administró quimioterapia intensa, de 30 años de edad, con datos de síndrome de ATRA y coagulación intravascular diseminada y que finalmente falleció por hemorragia pulmonar durante la fase de inducción a la remisión.

### 3.- CASOS DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.(LLA).

#### 3.1.- Características clínicas al diagnóstico.

Se identificaron 32 casos que corresponden al 39% del total de leucemias agudas, 18 pacientes (56.3%) correspondieron al sexo masculino y 14 al femenino (43.8%). Se observó una edad media de presentación de 35.59 años con un intervalo de 16 a 81 años, 15 (46.9%) pacientes menores de 30 años, 12 (37.5%) pacientes de 30 a 60 años, y 5 (15.6%) pacientes mayores de 60 años. (tabla 3.1).

Tres de los pacientes (9.4%) tenían antecedentes heredofamiliares de neoplasias hematológicas, 5 (15.6%) refirieron heredofamiliares de otras neoplasias no hematológicas, 10 (31.3%) contacto con mielotóxicos y 4 (12.5%) padecimientos crónico degenerativos subyacentes. El 62.5% de los pacientes procedía del Distrito Federal, el 15.6% del estado de Guerrero, 9.4% de Chiapas, 3.1 % de Hidalgo, 3.1% de Tamaulipas, 3.1% del Estado de México, y 3.1% del estado de Morelos. (tabla 3.1)

En cuanto a la sintomatología se observó un tiempo promedio de evolución de la sintomatología fué de 47 días, con un intervalo de 7 a 89 días. Con respecto al cuadro clínico destaca el síndrome anémico en un 59.4% de los casos. Presentaron fiebre 12 pacientes (40.6%) pero unicamente en 5 (40%) de los pacientes que presentaron fiebre se documentó un proceso infeccioso localizado. En 6 pacientes (18.7%) se localizó un proceso infeccioso, correspondiendo a neumonía 2 casos, infección de vias respiratorias altas un caso, sinusitis un caso, absceso perianal un caso y dental 1 caso. A la exploración física observamos linfadenopatía en el 71.9% de los casos, hepatomegalia en el 59.4% y esplenomegalia en el 56.3%. Ningún paciente presentó masa mediastinal. Unicamente en un paciente se documentó infiltración asintomática en sistema nervioso central al momento del diagnóstico.(tabla 3.2)

Con respecto a los exámenes de laboratorio la cuenta de leucocitos tuvo una media de 18 950 por microlitro, 26 pacientes tuvieron una cifra menor a 30 000, 5 de 30 000 a 100 000 y uno mayor a 100 000. (tabla 3.3) La media de Hb fué de 8.6, con un intervalo de 3.4 a 16mg/dl, el 66.6% de los pacientes presentaron una Hb menor a 10mg/dl y el 33.4% de los pacientes con Hb mayor a 10 mg/dl. Con respecto a la cifra de plaquetas se observó una media de 63 500 plaq/microlitro, 28 pacientes (87.5%) presentaron trombocitopenia y el 40% de los pacientes presentaron trombocitopenia menor a 25 000, con una media de 63 500. Destaca asimismo la presencia de transaminasemia al diagnóstico, de los 16 pacientes con AST mayor a 38 u/l el 62% y el 53% con ALT elevada presentaba hepatomegalia. En el 82% de los pacientes se encontró DHL alta, mayor a 480u/litro, con una media de 1666u/litro, relacionada especialmente a la actividad clínica de la enfermedad, el 100% de los pacientes con dolor oseó y diaforesis presentasron DHL alta.

*Tabla 3.1- Características generales de los casos de leucemia linfoblástica aguda.*

	No. de casos.	Masculino	Femenino	Edad media de presentación	Tiempo de medio de evolución de síntomas al diagnóstico
LLA	32(39%)	18(56.3%)	14(43.8%)	35.59	47.63
L2	24(75%)	14(58.3%)	10(41.7%)	30.17	46.64
L3	5(15.6%)	4(80%)	1(20%)	53.8	70
Sin subtipo	3(9.3%)	0	3(100%)	48.67	18.32

Tabla 3.2.- Hallazgos clínicos en los casos de leucemia linfoblástica aguda.

	Sd anémico	Dolor óseo	Fiebre	Diaforesis	Hemorragia	Púrpura	Infecciones	Linfadenopatía	Masa mediastinal	Hepatomegalia	Esplenomegalia
LLA	19(59.4%)	12(37.5%)	13(40.6%)	8(25.4%)	10(31.3%)	14(43.8%)	6(18.8%)	23(71.9%)	0	19(59.4%)	18(56.3%)
L2	16(67.7%)	8(33.3%)	10(41.7%)	6(25%)	9(37.5%)	10(41.7%)	4(16.7%)	19(79.2%)	0	16(66.7%)	16(66.7%)
L3	2(40%)	3(60%)	3(60%)	2(40%)	1(20%)	2(40%)	2(40%)	2(40%)	0	1(20%)	0
Sin subtipo	1(33%)	1(33%)	0	0	0	2(66.7%)	0	2(66.7%)	0	2(66.7%)	2(66.7%)

Tabla 3.3.- Exámenes de laboratorio en los casos de leucemia linfoblástica aguda.

		Subtipo de leucemia linfoblástica aguda			
		General	L2	L3	Sin subtipo
Hb	>10mg/dl	11 (34.4%)	7 (29.2%)	3 (60%)	1 (33.3%)
	<10mg/dl	21 (65.6%)	17 (70.8%)	2 (40%)	2 (66.7%)
plaq	>25 000	19 (59.4%)	13 (45.8%)	3 (60%)	3 (100%)
	<25 000	13 (40.6%)	11 (54.2%)	2 (40%)	0
Leuc	<30 000	26 (81.3%)	19 (79.2%)	5 (100%)	2 (66.7%)
	30 000 a 100 000	5 (15.6%)	5 (20.8%)	0	0
	>100 000	1 (3.1%)	0	0	1 (33.3%)
DHL	> 480 u/litro	25 (83.3%)	18 (78.3%)	4 (100%)	3 (100%)
	< 480 u/litro	5 (16.7%)	5 (21.7%)	0	0
Creat	< 1.2 mg/dl	29 (93.5%)	22 (95.7%)	4 (80%)	3 (100%)
	> 1.2 mg/dl	2 (6.5%)	1 (4.3%)	1 (20%)	0
Alb	< 4.8 u/l	19 (100%)	16 (100%)	2 (100%)	1 (100%)
	> 4.8 u/l	0	0	0	0
ALT	< 41 u/l	16 (55.2%)	13 (56.5%)	3 (75%)	0
	> 41 u/l	13 (44.8%)	10 (43.5%)	1 (25%)	2 (100%)
AST	< 38 u/l	11 (40.7%)	9 (42.9%)	1 (25%)	1 (50%)
	> 38 u/l	16 (59.3%)	12 (57.1%)	3 (75%)	1 (50%)

Tabla 3.4.- Relación de reportes de estudios citogenéticos y moleculares realizados en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

Resultado reportado		frecuencia y porcentaje.
Normal		7 (33%)
Filadelfia		4 (19%)
Alteraciones numéricas	Hiperdiploidia	3 (14.2%)
	Hiperdiploidia > 50 cromosomas, p190 y p210 positivas, BCR/ABL negativo	1 (4.7%)
	Hiperdiploidia mas trisomías inespecificas	1 (4.7%)
	Dup(6p)	1 (4.7%)
	Hipodiploidia	3 (14.2%)
	Del(14)(q34)	1 (4.7%)

Desde el punto de vista morfológico de acuerdo a la clasificación de la FAB, 24 (75%) correspondieron a L2 y 5(15.6%) fueron L3, en 3 casos no se registró el subtipo.

En 26 pacientes (81%) se realizó inmunofenotipo, que demostró una frecuencia de subtipos de 1 pre-B temprana (3.1%), 21 pre-B común (65.6%) y 4 subtipo B madura (12.5%), en 6 pacientes no se realizó.

En 21 pacientes de 32 (65.6%) se realizó cariotipo, siendo 11 de riesgo estándar (34.4%) y 10 de pronóstico desfavorable (31.3%). No se detectaron alteraciones en 7 casos, se identificó cromosoma Filadelfia o rearrreglo molecular BCR/ABL en 4 casos, y alteraciones numéricas en 10 casos, correspondiendo 5 casos a hiperdiploidías, un caso de Dup(6p), 3 casos a hipodiploidías y uno a Del(14)(q34). (ver tabla 3.4).

### 3.2.- Tratamiento.

Del total de casos de leucemia linfoblástica a 26 (81.25%) se les dió tratamiento con quimioterapia intensa, a 4 casos (12.5%) se les dió quimioterapia de citorreducción previa y 2 pacientes (6.25%) se llevaron a tratamiento paliativo desde el diagnóstico.

De los pacientes que recibieron quimioterapia intensa, a 13 pacientes se les administró esquema de OPA-L y a 13 pacientes se les administró esquema de HyperCVAD. Se logró remisión completa en 23 casos, se confirmó recaída en 3 pacientes y fallecieron 4 pacientes de este grupo. Con respecto al grupo de edad, se les dió quimioterapia intensa a 15 pacientes menores a treinta años, obteniendo remisión en 14, a 10 pacientes en el grupo de edad de 30 a 60 años de los que se obtuvo remisión en nueve, y a un paciente mayor de 60 años en quien no se obtuvo remisión.

De los pacientes a los que se les administró OPA-L, esquema consistente en Vincristina 1.4mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal los días 1-7-14-21-28-35 y 42 del ciclo, prednisona 60mg/m<sup>2</sup> via oral cada 24 horas por 42 días, daunorrubicina 45mg/m<sup>2</sup> de SC intravenoso los días 1-21 y 42 y L-asparaginasa 7000 u/m<sup>2</sup> de superficie corporal subcutánea los días 1 al 7, se logró remisión completa en 11 casos (84.6%) y falleció uno durante la inducción. Se presentaron como complicaciones: un absceso perianal, dos casos de fiebre y neutropenia, 4 casos de coagulación intravascular diseminada de los cuales una paciente presentó un evento vascular cerebral hemorrágico. Se observó elevación de amilasa y lipasa y datos de pancreatitis en dos pacientes, así como procesos infecciosos localizados en tres pacientes, un absceso perianal, una celulitis en miembro torácico izquierdo y un caso de colitis neutropénica. Dentro del límite de tiempo del estudio 7 pacientes se alcanzaron a llevar a ciclos bimensuales rotatorios de mantenimiento.

A 13 pacientes les administró esquema de HyperCVAD que es un esquema compuesto de 4 ciclos, cada ciclo con fases A y B; la fase A consistente en Ciclofosfamida 300mg/m<sup>2</sup> de SC cada 12 horas por 6 dosis, daunorrubicina 45mg/m<sup>2</sup> en el día 4 del ciclo, vincristina 2 mg en

bolo IV los días 4 y 11 y Dexametasona 40 mg IV los días 1 a 4 y 11 a 14, y la fase B consistente en metotrexate 1 gr/m<sup>2</sup> en infusión de 24 horas, el día 1, y citarabina 3 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal cada 12 horas, en los días 2 y 3. En todos los ciclos se administró profilaxis a sistema nervioso central con citarabina y metotrexate. Con este esquema se logró remisión completa en 12 casos (92.3%), y fallecieron dos, uno en la inducción a la remisión y el otro durante el seguimiento en remisión completa. Siete pacientes presentaron como complicación fiebre y neutropenia, y uno una fisura anal. Dentro del límite de tiempo del estudio 4 pacientes completaron los cuatro ciclos con sus fases A y B y se llevaron a ciclos bimensuales rotatorios de mantenimiento, el resto aún se encuentra completando el esquema de tratamiento.

6 pacientes no recibieron quimioterapia intensa, de los cuales 2 se pasaron a tratamiento paliativo desde el diagnóstico, uno con un ciclo de PAO y otro con un ciclo de POMM, ambos mayores a 70 años, y ambos fallecieron con fiebre, neutropenia, neumonía y choque séptico. Otra paciente recibió citorreducción con Dexametasona y falleció antes de recibir quimioterapia intensa con fiebre, neutropenia y choque séptico. Dos pacientes uno de 81 años y otro de 75 años fallecieron antes de iniciar cualquier tratamiento tras un día de internamiento, uno de leucostasis pulmonar y otro con choque séptico e infección pulmonar y otro paciente con variedad L3 falleció por neumonía en el hospital de oncología sin haber recibido un tratamiento específico de quimioterapia.

Durante el periodo de estudio recayeron tres pacientes, dos que habían recibido esquema de OPA-L y uno que recibió HyperCVAD, a los tres se les administró nuevamente inducción a la remisión, se alcanzó ésta y hasta la fecha continúan vivos.

Tabla 3.5.- Tratamiento administrado y número de pacientes que obtuvieron respuesta en relación al subtipo de leucemia.

	n	Tipo de tratamiento		Sin tratamiento **	Respuesta ***			
		QT intensa	Paliativo		Remisión	Falla	Recaída	Muerte
LLA	32	26	2	4	23	3	3	9
L2	24	23	1	3	21	2	3	4
L3	5	2	1	1	1	1	0	3
Sin subtipo	3	1	0	0	1	0	0	2

\* De un paciente no se cuenta con la información.

\*\* Fallecieron en los primeros días a su ingreso al hospital por lo que no se incluyeron a ningún protocolo de quimioterapia intensa ni paliativo.

\*\*\* En 2 pacientes no se había documentado aún la respuesta al corte del estudio.

### 3.3.- Sobrevida libre de enfermedad, sobrevida global y mortalidad.

En nuestra serie de pacientes observamos una sobrevida global media de 177.1 días, con un intervalo de 1 a 545 días. En los pacientes que recibieron quimioterapia intensa la sobrevida global fué de 233.3 días con un intervalo de 32 a 545 días y una sobrevida libre de enfermedad de 184.5 días con un intervalo de 7 a 506 días. Cabe señalar que dos pacientes no fueron evaluables para sobrevida libre de enfermedad ya que uno fué referido a su hospital general de zona después de haber alcanzado la remisión completa y uno se agregó un día antes del corte del estudio. Se analizaron por separado de acuerdo al tipo de quimioterapia recibida: los pacientes que recibieron esquema de HyperCVAD tuvieron una sobrevida global de 207.2 días con un intervalo de 52 a 545 días y una sobrevida libre de enfermedad de 168.2 días con un intervalo de 7 a 506 días. En los pacientes que recibieron esquema de OPA-L la sobrevida global fué de 261 días con un intervalo de 99 a 519 días, y la sobrevida libre de enfermedad fué de 206.3 días (89 a 493 días). La sobrevida global de los 3 pacientes que se incluyeron a protocolos de tratamiento paliativo tuvo una media de solo 29.5 días con un intervalo de 12 a 55 días. Hasta la fecha del corte continuaban vivos 23 pacientes, 11 pacientes que habían recibido esquema de HyperCVAD y 12 de OPA-L.

Tabla 3.6.- Relación entre variables, respuesta a tratamiento y sobrevida en Leucemia linfoblástica aguda.

		Frec	QT inten	Remisión completa	Falla al tratamiento	SLE (días)	SG (días)	Recaida	Muerte
Subtipo FAB	Sin subtipo	3	1	1 $p=0.007$	0 $p=0.485$	1	0	0 $p=0.576$	2 $p=0.052$
	L2	24	23	21	2	142	221	3	4
	L3	5	2	1	1	45	44	0	3
Subtipo inmunofenotipo	No realizado	6	1	1 $p=0.007$	0 $p=0.633$	18	53	0 $p=0.629$	4 $p=0.062$
	PreB temprana	1	1	1	0	506	545	0	0
	PreB común	21	21	19	2	119	203	3	3
	B madura	4	3	2	1	96	128	0	2
Edad.	< 30 años	15	15	14 $p=0.000$	1 $p=0.681$	174	270	3 $p=0.153$	1 $p=0.000$
	30 a 60 años.	12	10	9	1	74	124	0	3
	> 60 años.	5	1	0	1	0	22	0	5
Sexo	Masc	18	15	13 $p=1.000$	2 $p=1.000$	142	222	2 $p=1.000$	4 $p=0.433$
	Fem	14	11	10	1	68	118	1	5
Sd anémico	+	19	17	16 $p=0.206$	1 $p=0.543$	153	223	1 $p=0.552$	5 $p=1.000$
	-	13	9	7	2	45	108	2	4
Dolor oseo	+	12	9	8 $p=1.000$	1 $p=1.000$	90	144	1 $p=1.000$	4 $p=0.683$
	-	20	17	15	2	121	196	2	5
Fiebre	+	13	10	8 $p=0.676$	2 $p=0.543$	136	209	2 $p=0.552$	5 $p=0.433$
	-	19	16	15	1	91	154	1	4
Diaforesis	+	8	6	4 $p=0.335$	2 $p=0.120$	62	134	0 $p=0.555$	3 $p=0.660$
	-	24	20	19	1	125	190	3	6
Hemorragias	+	10	9	8 $p=1.000$	1 $p=1.000$	185	249	0 $p=0.534$	3 $p=1.000$
	-	22	17	15	2	75	143	3	6
Púrpura	+	14	11	9 $p=0.412$	2 $p=0.576$	89	156	1 $p=1.000$	5 $p=0.433$
	-	18	15	14	1	125	192	2	4
Infecciones	+	6	4	3 $p=0.583$	1 $p=0.422$	92	168	1 $p=0.476$	2 $p=1.000$
	-	26	22	20	2	113	178	2	7
Linfadenopatía	+	23	20	18 $p=0.185$	2 $p=1.000$	119	181	1 $p=0.184$	5 $p=0.385$
	-	9	6	5	1	86	163	2	4
Masa mediastinal	+	0	0	0*	0*	—	—	0*	0*
	-	32	26	23	3	109	176	3	9
Hepatomegalia	+	19	18	16 $p=0.206$	3 $p=0.418$	122	189	2 $p=1.000$	3 $p=0.114$
	-	13	8	7	3	90	158	1	6
Esplenomegalia	+	18	17	15 $p=0.228$	2 $p=1.000$	102	193	3 $p=0.238$	3 $p=0.223$
	-	14	9	8	1	119	155	0	6
Infiltración SNC	+	1	1	1 $p=1.000$	0 $p=1.000$	373	403	0 $p=1.000$	0 $p=1.000$
	-	31	25	22	3	101	169	3	9

		<i>Frec</i>	<i>QT intensa</i>	<i>Remisión completa</i>	<i>Falla al tratamiento</i>	<i>SLE</i>	<i>SG</i>	<i>Recaída</i>	<i>Muerte.</i>
Hb	<10mg/dl	21	18	17 <i>p=0.381</i>	1 <i>p=0.237</i>	117	197	2 <i>p=1.000</i>	6 <i>p=1.000</i>
	>10mg/dl	11	8	6	2	94	137	1	3
Plaq	<25 000	13	11	9 <i>p=0.689</i>	2 <i>p=0.558</i>	85	143	0 <i>p=0.253</i>	5 <i>p=0.433</i>
	>25 000	19	15	14	1	126	199	3	4
Leuc	<30 000	26	21	19 <i>p=0.223</i>	2 <i>p=0.671</i>	108	166	1 <i>p=0.038</i>	7 <i>p=0.265</i>
	30 000 a 100 000	5	5	4	1	137	265	2	1
	>100 000	1	0	0	0	0	1	0	1
DHL	< 480 u/litro	5	5	4 <i>p=1.000</i>	1 <i>p=0.446</i>	155	282	1 <i>p=0.433</i>	1 <i>p=1.000</i>
	> 480 u/litro	25	20	18	2	109	163	2	6
Creat	< 1.2 mg/dl	29	23	21 <i>p=0.469</i>	2 <i>p=0.193</i>	115	174	2 <i>p=1.000</i>	8 <i>p=0.517</i>
	> 1.2 mg/dl	2	2	1	1	56	127	0	1
Alb	< 4.8 u/l	19	15	13 *	2 *	84	150	1 *	5 *
	> 4.8 u/l	—	—	—	—	—	—	—	—
ALT	< 41 u/l	16	15	13 <i>p=0.418</i>	2 <i>p=1.000</i>	124	200	2 <i>p=0.488</i>	3 <i>p=0.231</i>
	> 41 u/l	13	9	8	1	112	153	0	5
AST	< 38 u/l	11	10	9 <i>p=1.000</i>	1 <i>p=1.000</i>	117	191	1 <i>p=1.000</i>	2 <i>p=0.658</i>
	> 38 u/l	16	13	11	2	129	177	1	5
Cariotipo	No realizado	11	5	4 <i>p=0.011</i>	1 <i>p=0.997</i>	40	81	0 <i>p=0.291</i>	5 <i>p=0.232</i>
	Estándar	11	11	10	1	147	219	1	3
	Desfavorable	10	10	9	1	145	234	2	1

### 3.4.- Análisis de factores pronósticos.

A fin de identificar los factores pronósticos independientes que pudiesen modificar la respuesta al tratamiento y la sobrevida en estos pacientes se analizaron cada una de las variables independientes, incluyendo las manifestaciones clínicas, parámetros de laboratorio, diagnóstico inmunológico y morfológico, estudio citogenético y tratamiento empleado. La influencia de cada uno de estos factores se evaluó con tablas de contingencia por pruebas de  $\chi^2$  y exacta de Fisher en base a un evento final que fueron las variables de remisión completa, falla, recaída y muerte, posteriormente en las variables estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) se realizaron pruebas de regresión logística de Cox, obteniéndose los siguientes resultados (tabla 3.6)

#### Remisión completa.

Por pruebas de  $\chi^2$  y exacta de Fisher se encontró cierta diferencia para edad ( $p=0.000$ ), subtipo tanto inmunológico (preB común) como morfológico (L2) ( $p=0.007$ ), cariotipo de riesgo estándar ( $p=0.011$ ) y la administración de quimioterapia intensa ( $p=0.000$ ), sin embargo al analizarse por regresión logística de Cox no se encontró diferencia estadísticamente significativa y aún la muestra es pequeña.

#### Falla al tratamiento.

En las pruebas de  $\chi^2$  y exacta de Fisher, no se identificó ninguna variable estadísticamente significativa.

#### Sobrevida libre de enfermedad.

En las pruebas de  $\chi^2$  y exacta de Fisher, se identificó cierta diferencia en la edad, subtipo, la presencia de hepatomegalia y la administración de quimioterapia intensa, de acuerdo al

análisis por regresión de Cox no afectan sobrevida, aún la muestra es pequeña, por lo que nos quedamos con el análisis univariado.(Figura 3.1)

### Sobrevida global.

En las pruebas de  $\chi^2$  y exacta de Fisher y por regresión de Cox se encontró diferencia significativa de acuerdo a la edad. ( $P=0.016$ ) (Figura 3.2)

### 3.5.- Mortalidad.

Durante el periodo del estudio fallecieron en 9 pacientes. 7 de causas infecciosas, 6 por choque séptico, uno de neumonía, uno con síndrome de lisis tumoral y uno con leucostasis pulmonar.

Fallecieron asimismo 3 pacientes de los que habían sido asignados al grupo de quimioterapia intensa, dos pacientes durante la fase de inducción, uno que había sido asignado al grupo de OPA-L y otro en el de HyperCVAD, posteriormente durante el seguimiento falleció un paciente en remisión completa que correspondía al grupo de HyperCVAD. La causa fué lisis tumoral en un paciente y choque séptico en 2 pacientes.

Figura 3.1.- Sobrevida libre de enfermedad de acuerdo al grupo de edad en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

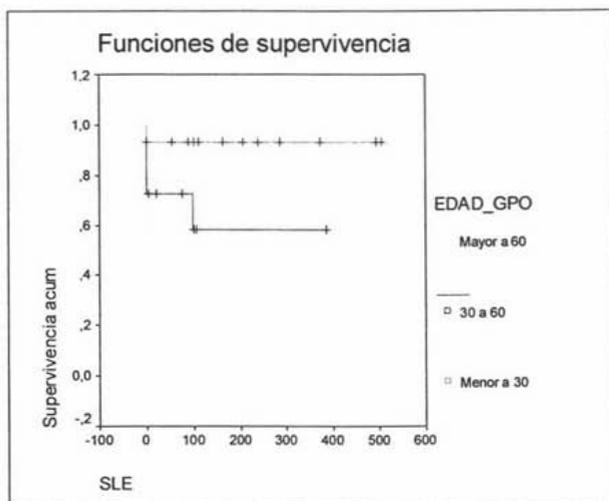
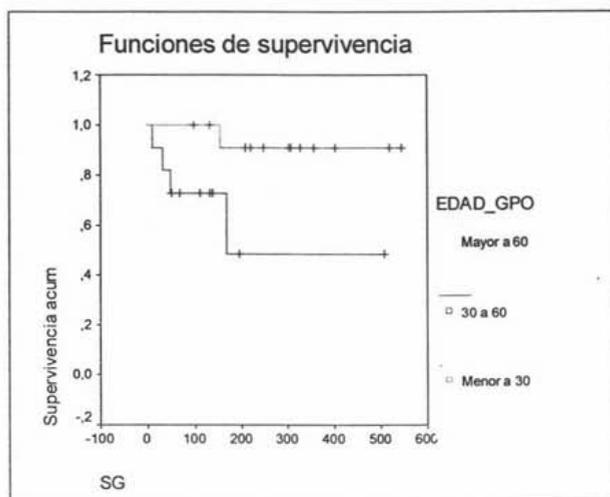


Figura 3.2.- Sobrevida global de acuerdo al grupo de edad en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.



## DISCUSIÓN.

El primer objetivo de este estudio fué conocer la epidemiología de la leucemia aguda en nuestro hospital, que al ser considerado un hospital de concentración puede reflejar la epidemiología nacional de esta enfermedad, observando efectivamente una mayor incidencia en el adulto de leucemia aguda tipo mielóide en el 61% de nuestros pacientes.

### *Leucemia mielóide aguda.*

Desde el punto de vista epidemiológico observamos una incidencia de 61%, menor a la reportada en la literatura internacional con respecto a su proporción en la totalidad de leucemias agudas que es del 80%, y en cambio si se observó una proporción mayor de leucemias linfoblásticas que la esperada. Con respecto a los subtipos notamos diferencia en la proporción de subtipos morfológicos, con un mayor porcentaje del subtipo M3, lo cual se ha informado también para la población hispana de los Estados Unidos, a diferencia de otros grupos étnicos. Efectivamente se trata de una enfermedad de adultos mayores y ancianos, con una incidencia que aumentó progresivamente con la edad, de hecho el 40% de estos pacientes fué mayor a 60 años y con un predominio en el sexo masculino, similar a lo reportado en la literatura. Con respecto a la procedencia geográfica de los pacientes, mayoritariamente del Distrito Federal y el estado de Morelos ha dependido básicamente de la zona geográfica de influencia asignada a nuestro centro médico.

Clinicamente observamos alteraciones relacionadas a falla medular en la mayoría de los pacientes, manifestadas como síndrome anémico y diátesis hemorrágica, desde púrpura hasta hemorragias, relacionadas a cifras bajas de plaquetas y tiempos de coagulación alargados que observamos en la mayor parte de los casos, especialmente en la variedad M3. La fiebre fué también una característica clínica frecuente y suele deberse a una etiología infecciosa.

En general el diagnóstico de la leucemia mieloide aguda se realiza con base con las características morfológicas, pero cuando el diagnóstico es poco claro el estudio del inmunofenotipo puede ser extraordinariamente útil, en este estudio se realizó el inmunofenotipo en mas de la mitad de los casos, en el 100% de los casos observamos cuando menos un marcador mieloide (CD13) y en mas del 80% se observaron antígenos para MPO y CD 117. Aunque en 3 pacientes se observó marcaje para CD22 que es de origen linfoide ningún caso reunió criterios para leucemia bifenotípica, cabe señalar que hasta en un 30% de los casos puede un linaje mieloide o linfoide coexpresar simultaneamente marcadores de otra linea celular, catalogándose como infidelidad de linea.

En la actualidad es bien sabido que mas del 60% de los pacientes con leucemia mieloide aguda se asocian a la presencia de una anormalidad cromosómica e inclusive se correlacionan con el subtipo morfológico y el pronóstico. En nuestro estudio desafortunadamente no hemos contado con cariotipo en todos los pacientes, unicamente se ha realizado en 23 pacientes de los 50, especialmente en los pacientes mas jóvenes. El 30% de nuestros pacientes presentaron un cariotipo normal. La presencia del rearrreglo PML/RAR alfa, patognomónica de la leucemia promielocítica aguda, se presentó en 4 pacientes que morfológicamente se habían diagnosticado como ésta. La literatura internacional menciona una frecuencia del 5% en inv(16), nosotros tuvimos dos casos (8.6%); una frecuencia del 6% en algunas series de la traslocación 11q23 que generalmente se relaciona a la variedad M5, nuestro caso fué una M2. Dos casos de inv(16), relacionada generalmente a la variedad M4, en nuestros pacientes se observó en un caso de M2 y un caso de M4. Asimismo se registró un caso de cada una de las siguientes alteraciones: Del(17q) mas inv(20q) mas +21, Del (5q), Dup(8q22), hipodiploidía y t(4:14)(q26;q32), mas inespecíficas pero con significado pronóstico de acuerdo a la literatura.

El primer objetivo del tratamiento de la leucemia mieloide aguda es la obtención de la remisión completa, en esta situación no existe evidencia clínica ni morfológica de la enfermedad y los parámetros hemoperiféricos son normales. El tratamiento utilizado para

alcanzar la remisión completa se denomina quimioterapia de inducción a la remisión e incluye habitualmente 2 o 3 fármacos y se suelen administrar uno o dos ciclos. Las pautas de quimioterapia de inducción a la remisión incluyen en la actualidad Citarabina (Ara-C) y habitualmente un fármaco de la familia de las antraciclinas, con esta combinación habitualmente se obtiene una tasa de remisión completa que se sitúa en 60-70%<sup>24</sup> para el conjunto de pacientes y que es un 15% inferior si solo se tienen en cuenta los pacientes de más de 65 años. En nuestra serie de pacientes obtuvimos una tasa de remisión completa global de 67.8% y de acuerdo a la edad y decreció la tasa de remisión conforme esta aumentaba, de forma que en mayores de 60 años se obtuvo únicamente en el 50%. No hubo diferencia con lo reportado en otros estudios.

Los principales factores pronósticos que influyen en los resultados del tratamiento de la leucemia mieloide aguda son la edad de los pacientes, el que se trate de una leucemia de novo o por el contrario secundaria, la cifra de leucocitos al diagnóstico y la presencia de ciertas alteraciones citogenéticas. Por lo anterior, en nuestra serie evaluamos la influencia pronóstica de cada uno de los factores clínicos, de laboratorio, de diagnóstico inmunológico, citogenética, y tratamiento administrado. Observamos como factores estadísticamente significativos para obtener la remisión completa la menor edad ( $p=0.038$ ), el sexo masculino ( $p=0.059$ ), nivel de leucocitos menor a 30 000 ( $p=0.040$ ), creatinina menor a 1.2 ( $p=0.033$ ) y la administración de quimioterapia intensa ( $p=0.000$ ), sin embargo al analizarse por regresión logística de Cox no se encontró diferencia estadísticamente significativa para estas variables, sin embargo ha de tomarse en cuenta la diferencia para un posterior análisis con un mayor número de pacientes donde probablemente se pudiera evidenciar mejor la diferencia o desaparecer. Para la falla al tratamiento no encontramos variables estadísticamente significativas. Para la sobrevida libre de enfermedad en las pruebas de análisis univariado se identificó diferencia con la edad que se confirmó posteriormente por las pruebas de regresión logística ( $p=0.050$ ) notoriamente menor en los pacientes mayores de 60 años y que disminuye progresivamente conforme la edad se incrementa, factor ya claramente reconocido como adverso para el pronóstico en estos pacientes. Y para la

sobrevida global se identificó diferencia para la edad ( $p=0.038$ ) y linfadenopatías.(0.009). Cabe señalar que ante la diferencia pronóstica de la edad será conveniente que una vez que tengamos un mayor número de pacientes en el estudio se divida completamente por grupos de edad el análisis de cada factor, en este momento hemos analizado de forma global porque aún los grupos son pequeños y no es factible evidenciar las diferencias mas sutiles en cada una de las variables analizadas, especialmente en los factores ya reconocidos en series mas grandes, como el cariotipo. Asimismo observamos diferencia en la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad con la administración de quimioterapia, es decir desde una media de sobrevida de 108 días en los pacientes con tratamiento paliativo hasta 180 días en los pacientes con quimioterapia intensa, es importante recordar que el seguimiento que hemos tenido en este grupo de pacientes es aún de solamente 18 meses, que se trata de un corte preliminar pero que será conveniente continuar por cuando menos tres años a fin de poder evaluar adecuadamente estas dos variables y poder dilucidar que efectivamente la administración de quimioterapia pueda afectar de forma significativa la sobrevida. Actualmente se han descrito marcadores moleculares con valor pronóstico como el gen FLT3, la duplicación del gen MLL, mutaciones en p53, expresión de BCL2, WT1, EVI-1, mutaciones en el gen c-kit<sup>26</sup>, y la mutación C/EBP alfa, ésta última considerada de buen pronóstico<sup>29</sup>, así como la medición de la enfermedad mínima residual, considerada como factor pronóstico para la recaída, sin embargo aún no ha sido posible realizarlos en nuestro centro.

#### *Leucemia promielocítica aguda.*

La literatura internacional menciona que la leucemia promielocítica tiene una incidencia de 10 a 15% de las leucemias mieloides agudas de novo, en particular la incidencia es mayor en los pacientes de origen hispano en los Estados Unidos, donde se ha informado una incidencia de 20 a 30%<sup>26</sup>. En nuestra serie de pacientes fué observada en el 22% de los casos de leucemia mieloide aguda y el 13% del total de leucemias agudas, lo anterior evidencia una mayor incidencia con respecto a lo mencionado en la literatura internacional en pacientes no

hispanos. Observamos este subtipo especialmente en pacientes jóvenes, encontrándose la mayoría de los casos en los grupos de edad menores a 60 años, a diferencia del resto de las leucemias mieloides donde se observó una mayor edad. La mayor parte de nuestros pacientes provenía del Distrito Federal, y el resto de Querétaro y Morelos, en razón a la zonificación de las áreas de atención de nuestro hospital.

Desde sus primeras descripciones la leucemia promielocítica aguda ha sido reconocida por sus particulares características morfológicas y la presencia de un síndrome hemorrágico potencialmente devastador relacionado a coagulación intravascular diseminada y fibrinólisis anormal. En nuestra serie de pacientes fué el síntoma predominante, con síndrome purpúrico en más del 80% de los casos y la hemorragia como causa de muerte en 3 de los 4 pacientes fallecidos relacionados a coagulopatía por consumo, fibrinólisis anormal y trombocitopenia. El inmunofenotipo de la leucemia promielocítica es muy distintivo, caracterizado por la positividad a CD33, CD13 y CD9 y la ausencia de HLA-DR<sup>1</sup>, en 7 de los 11 pacientes pudimos demostrar CD13 en el 100% de los casos y en menor cuantía CD33, desafortunadamente no contamos con HLA-DR. Con respecto al estudio citogenético en 4 pacientes pudimos demostrar la presencia de rearreglo PML/RAR alfa patognomónico de este subtipo de leucemia.

La leucemia promielocítica se distingue por su buena respuesta a los esquemas de tratamiento que contenían antraciclina y hoy en día la disponibilidad de terapia de diferenciación con ATRA (ácido holo-trans retinoico) y la caracterización de su anormalidad genética característica t(15:17) o su alteración molecular PML/RAR alfa han producido un notable progreso en los resultados obtenidos. En nuestro caso obtuvimos remisión completa en 6 de los 7 de los pacientes (85%) a los que fué posible instituirles el tratamiento con ATRA e idarrubicina, cercana a la referida en la literatura internacional que es del 80 al 90%<sup>24</sup>. Asimismo ha sido notorio que una vez que el paciente ha alcanzado la remisión completa la sobrevida es mucho mejor que en cualquier otro tipo de leucemia. Esta mejoría en los resultados obtenidos a nivel internacional ha llevado a muchos investigadores a buscar factores pronósticos independientes para la sobrevida en estos pacientes, reportándose en múltiples estudios una cuenta alta de leucocitos al diagnóstico como el principal factor

pronóstico adverso. Al evaluarse la influencia pronóstica de cada uno de los factores clínicos, de laboratorio, de diagnóstico inmunológico, citogenética, y tratamiento administrado observamos como un factor estadísticamente significativo unicamente la administración o no de quimioterapia intensa, obviamente al no administrarla el paciente no entraba en remisión completa, de momento no obtuvimos ningún otro factor determinante y la cifra de leucocitos no ha sido relevante desde el punto de vista estadístico para la remisión completa, falla a tratamiento, sobrevida global ni sobrevida libre de enfermedad en nuestra serie de pacientes, claro que la muestra aún ha sido pequeña y no es posible encontrar más diferencias, este reporte aún es preliminar por lo que una vez que la muestra sea mas amplia se podrá obtener un análisis estadístico mas fidedigno. Con respecto a los factores pronósticos mas recientemente reconocidos, especialmente la medición de la enfermedad mínima residual aún no ha sido posible realizar en nuestro centro hospitalario.

#### *Leucemia linfoblástica aguda.*

La leucemia linfoblástica aguda es generalmente percibida como una enfermedad de la infancia pero a nivel internacional la leucemia linfoblástica representa el 15 a 20% de las leucemias agudas del adulto, en nuestro estudio se observó un incidencia de 39%, practicamente sin diferencia en el sexo, y si observándose en pacientes mas jóvenes que la variedad mieloide, de hecho el 46.9% de nuestros pacientes fué menor a 30 años. Aparte de la sintomatología inespecifica como el síndrome anémico, común a todas las leucemias agudas y reflejo de falla medular secundaria a infiltración leucémica, el examen clínico demostró en la mayoría de nuestros pacientes datos de infiltración extramedular, especialmente linfadenopatía, hepatomegalia y esplenomegalia, así como transaminasemia y DHL alta. Se reportó unicamente un caso de infiltración meníngea al diagnóstico (3%), incidencia menor a lo reportado en la literatura que es del 5 a 10%. La variedad inmunofenotípica de PreB común fué la de mayor incidencia, la literatura menciona que ocupa el 50% y en nuestro estudio representó el 65.6%. La variedad morfológica L2 de

acuerdo a la clasificación de la FAB tiene una incidencia de algo mas del 60% de las leucemias linfoblásticas en el adulto, en nuestro estudio representó el 75% de las leucemias linfoblásticas, la variedad L3 ocupa alrededor del 5% y en nuestro estudio encontramos el 15.6%, la L1 el 28%, pero en nuestra serie no se presentó ningún caso. La literatura internacional menciona una frecuencia de presentación del fenotipo T de 22%, sin embargo durante el periodo del estudio no se presentó ningún caso.

Las alteraciones cromosómicas se detectan en mas de dos tercios de los casos con técnicas convencionales e incluso en el 80% si se emplea la técnica de bandeo de alta resolución. Se realizó cariotipo en 21 de los 32 pacientes, y efectivamente como informa la literatura internacional, las alteraciones numéricas fueron las mas frecuentemente encontradas, hiper e hipodiploidias, una deleción y una duplicación. Se menciona que la presencia de Cromosoma Filadelfia se detecta hasta en el 25% de los casos de la leucemia linfoblástica aguda en el adulto, nosotros encontramos tanto la alteración citogenética como la alteración molecular característica en 4 casos, que representó el 19% del total de estudios citogenéticos realizados, cercano a la cifra reportada internacionalmente. (*Anexo 4*). El objetivo de la quimioterapia de inducción a la remisión es conseguir la remisión completa, es decir, un estado en que el enfermo se halla en buen estado general, los recuentos hemoperiféricos son normales y no se encuentra infiltración por linfoblastos con técnicas convencionales. En nuestra serie usamos dos esquemas de inducción a la remisión, el esquema de OPA-L e HyperCVAD, con el primer esquema se espera obtener una tasa de remisión completa de 70 a 85%, y en un intento de aumentarla se agrega Metotrexate y citarabina en el HyperCVAD y una mortalidad en la inducción de 10%, que varia notablemente con la edad, siendo de 5% en adultos jóvenes y 20 a 30% en pacientes mayores de 60 años. En nuestra serie se obtuvo una tasa de remisión completa en general de 88%, similar a la reportada en la literatura, y una mortalidad de 15% en general de los pacientes que se les dió quimioterapia intensa, 30% en esquema de OPA-L Y 7% en esquema de HyperCVAD, aunque no estadisticamente significativo. Tuvimos una mortalidad de 38%, en los pacientes a los que se les administró quimioterapia intensa que se incrementó con respecto a la edad y la causa de muerte mas común fueron los procesos infecciosos, que en nuestra serie fué de 88%. Actualmente se

reconocen los siguientes factores pronósticos que correlacionan con la duración media de la remisión y la sobrevida: edad, tiempo en alcanzar la remisión completa, cuenta de leucocitos, subtipo inmunológico, cariotipo, deshidrogenasa láctica, grado de infiltración medular, blastos circulantes y la infiltración a sistema nervioso central. Por lo anterior, en nuestra serie evaluamos la influencia pronóstica de cada uno de los factores clínicos, de laboratorio, de diagnóstico inmunológico, citogenética, y tratamiento administrado. Observamos como factores estadísticamente significativos para obtener la remisión completa la administración o no de quimioterapia intensa ( $p=0.000$ ), obviamente al no administrarla el paciente no entraba en remisión completa, una menor edad es claramente significativa en el análisis para obtener remisión completa ( $p=0.000$ ), el subtipo L2 de FAB ( $p=0.007$ ), el subtipo inmunofenotípico preB común ( $p=0.007$ ), y el cariotip de riesgo habitual ( $p=0.011$ ) sin embargo las pruebas de regresión logística no mostraron diferencia estadísticamente significativa por lo que la muestra aún es pequeña, lo anterior es similar a lo considerado en la literatura. En el análisis univariado no se identificó ninguna variable estadísticamente significativa para falla a tratamiento. Para la sobrevida libre de enfermedad se identificó cierta diferencia para edad, el subtipo, la presencia de hepatomegalia y la administración de quimioterapia intensa, aunque de acuerdo al análisis de regresión logística no afectan la sobrevida, concluimos que la muestra aún es pequeña y no es posible encontrar más diferencias. Con respecto a la sobrevida global sí encontramos diferencia significativa para la edad ( $p=0.016$ ) tanto en las tablas de contingencia como para las pruebas de regresión logística y siendo ésta factor el mas relevante y coincidente con la literatura internacional. También encontramos una mejoría muy aparente entre la sobrevida global de los pacientes que recibieron quimioterapia intensa con respecto a los de tratamiento paliativo, aunque este reporte aún es preliminar y es difícil evaluar la sobrevida aún con el tiempo de seguimiento de 18 meses que apenas hemos completado, por lo que una vez que la muestra de pacientes sea mayor y el seguimiento por mas tiempo probablemente obtendremos evidencia de los otros factores que afectan la sobrevida y la respuesta a tratamiento. En la actualidad se han descrito otros factores pronósticos<sup>30</sup>, como microarreglos y alteraciones moleculares de significado pronóstico independiente como las mutaciones en p53 y p15/16 que se han

considerado posibles objetivos para terapias moleculares<sup>25</sup>. Otro factor de pronóstico que se estudia actualmente es la medición de la enfermedad mínima residual, hoy en día considerado como el factor pronóstico más confiable y que correlaciona firmemente con el riesgo de recaída<sup>28</sup>. Sin embargo la realización de estas dos últimas tecnologías aún no ha sido posible en la mayor parte de los centros hospitalarios.

## CONCLUSIONES.

1).- La frecuencia de la leucemia aguda en nuestro hospital así como las características clínicas de nuestros pacientes no difieren sustancialmente de lo informado en la literatura internacional, sin embargo contamos aparentemente con una mayor incidencia de leucemias linfoblásticas en el adulto y leucemias promielocíticas con respecto a lo reportado. La incidencia de ésta última es similar a la referida en la población hispana de los Estados Unidos.

2).- En relación a la obtención de la remisión completa, el resultado es comparable a lo informado en la literatura internacional, tanto de forma global como de acuerdo a los grupos de edad. Se obtuvieron unas tasas de remisión completa de 67% para leucemia mieloide aguda, de 85% para leucemia promielocítica aguda y de 88% para leucemia linfoblástica aguda.

3).- En relación a los factores pronósticos, en la leucemia mieloide aguda la edad avanzada es el factor pronóstico adverso mas relevante para la respuesta al tratamiento, la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad. Otros factores que parecieron afectar positivamente la obtención de remisión completa en nuestra serie de pacientes son el sexo masculino, la cuenta leucocitaria menor a 30 000, la creatinina menor a 1.2 y de forma negativa la presencia de esplenomegalia. También observamos una aparente influencia positiva desde el punto de vista estadístico para la sobrevida global cuando se administró quimioterapia intensa y cuando existían linfadenopatía. Con respecto a la leucemia promielocítica aguda no logramos encontrar en nuestro estudio ningún factor que influyera

la sobrevida global, la sobrevida libre de enfermedad o la respuesta al tratamiento; aunque consideramos que el número de casos y el tiempo de seguimiento aún es insuficiente. En leucemia linfoblástica aguda fué también la edad avanzada un factor pronóstico adverso para sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad y respuesta al tratamiento. Para la sobrevida global parece haber relación también con la presencia de linfadenopatías. Con respecto los factores que favorecen la obtención de remisión completa, en nuestro estudio fueron estadísticamente significativos la edad menor a 30 años, el subtipo L2 de la FAB, el subtipo inmunológico preB común, el cariotipo de riesgo habitual y la administración de quimioterapia intensa. No se reportaron variables estadísticamente significativas para falla a tratamiento.

4).- En este momento es difícil reconocer todos los factores pronósticos, ya que aún es pequeño el número de pacientes y es corto el tiempo de seguimiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1.- Henderson ES. Leukemia. 7th edition. 2002. Pag 131-144.
- 2.- Beutler E. Lichtman M. Coller B et al. William's Hematology. 6th edition. 2001. Chapter 93 and 97.
- 3.- Cortés J. Kantarjian H. Acute lymphoblastic leukemia, a comprehensive review with emphasis on biology and therapy. Cancer 1995; 76:2393-417.
- 4.- Gralnick H. et al. Clasificación de aguda leucemia. Ann Intern Med 87;740-753, 1977
- 5.- Bennett JM. Catovsky D. Daniel MT et al. Proposed revise criteria for the clasificación of aguda myeloid leucemia. A report of the French-American-British cooperative group. Ann Intern Med 103;626-629, 1985.
- 6.- Mejía-Arangure. Fajardo-Gutiérrez. Bernáldez-Rios et al. Incidencia de las leucemias agudas en niños de la ciudad de México, de 1982 a 1991. Salud Pública de México 2000; 42(5): 431-437.
- 7.- Durán-Nah J. Cetina Ortiz M. Investigación epidemiológica análisis de sobrevida de pacientes. Rev Biomed 2000; 11(1).
- 8.- Mejía-Aranguré. Fajardo-Gutiérrez, Reyes-Ruiz, et al. Malnutrition in Childhood Lymphoblastic Leukemia: A predictor of early mortality during the induction-to-remission phase of the treatment. Arch Med Res 1999; 30: 150-153.
- 9.- Rivera-Luna R. Cardenas-Cardos R. Leal-Leal et al. B-Lineage aguda lymphoblastic leucemia of childhood. An institutional experience. Arch Med Res 1997; 28:233
- 10.- Verduzco-Rodríguez. Ibarra-Colado. Tratamiento de leucemia aguda linfoblástica en niños de escasos recursos en un hospital comunitario del estado de Veracruz. Rev Invest Clin 1998; 50: 477-81.
- 11.- Morales-Polanco M. Jiménez-Balderas FJ. Butrón L. et al. Rhabdomyolisis in patients with aguda lymphoblastic leucemia. Arch Med Res 1997; 28: 377-381.
- 12.- Hoelzer D. Thiel E. Löffler H. et al. Prognostic factor in a multicenter study for

- treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1998; 71: 123-31.
- 13.- Kantarjian HM. Walters RS. Keating MJ et al. Results of the vincristine, doxorubicin and dexamethasone regimen in adults with standard and high-risk acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1990; 8: 994-1004.
- 14.- Gaynor J. Chapman D. Little C. et al. A cause-specific hazard rate analysis of prognostic factors among 199 adults with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1014-30.
- 15.- Piedras J. Barrales-Benítez O. López-Karpovitch X. Clasificación de las leucemias agudas de acuerdo con el consenso de la primera conferencia latinoamericana en la tipificación inmunológica de las leucemias. *Rev de Invest Clin* 2000; 52(5): 524-528.
- 16.- Ruiz-Argüelles A. Duque R. Orfao A. Primera conferencia latinoamericana de consenso en la tipificación inmunológica de leucemias. *Rev Invest Clin* 1997; 49: 317-22.
- 17.- Piedras J. López-Karpovitch X. Cárdenas M. Inmunofenotipos celulares en 97 adultos con leucemia aguda. *Rev Invest Clin* 1997; 49: 457-64.
- 18.- Traweek ST. Immunophenotypic analysis of acute leukemia. *Am J Clin Pathol* 1993; 99: 504-12.
- 19.- 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.
- 20.- Lee RG. Foerster J. Lukens J. Wintrobe's clinical Hematology. 10 ed. 1999. pag. 2209-2240.
- 21.- Sans-Sabrafen. Hematología clínica. 4a. Ed. Alcourt. 2002. Pag 36-65. Pag 345-365.
- 22.- Mrozek K. Heinonen K. De la Chapelle A. Clinical significance of cytogenetics in acute myeloid leukemia. *Semin Oncol* 1997; 24(1): 17-31.
- 23.- Bene MC. Bernier M. Castoldi G. Impact of immunophenotyping on management of acute leukemias. *Haematologica* 84(11). 1999.
- 24.- American Society of Hematology. Educational Book 2001. Pag. 62-64.
- 25.- American Society of Hematology. Educational Book 2002. Pag. 90-93, 165-168.
- 26.- American Society of Hematology. Educational Book 2003. Pag. 85-86, 90-97.
- 27.- American Society of Hematology. Educational Book 2004. Pag. 99, 100, 124, 125.

- 28.- Plasschaert SL. Kamps WA. Vellenga E. Prognosis in childhood and adult acute lymphoblastic leukemia: a question of maturation?. *Cancer treatment reviews* (2004) 30, 37-51.
- 29.- Valk PJ. Verhaak RG. Beijten MA et al. Prognostically useful gene-expression profiles in acute myeloid leukemia. *N Eng J Med* 2004; 350: 1617-28.
- 30.- Pui C-H. Reilling MV. Pharm D. Review Article. Mechanisms of disease. Acute lymphoblastic leukemia. *New Eng J Med* 2004; 350: 1535-48.

## ANEXOS.

### Anexo 1. Clasificación FAB de la leucemia linfoblástica aguda.<sup>(4)(5)</sup>

L-1	MPO negativa, predominio de células pequeñas; cromatina homogénea, borde nuclear regular a veces hendido, nucleolos poco aparentes. N/C alta. TdT positiva.
L-2	MPO negativa, población celular heterogénea con predominio de células grandes, borde nuclear irregular, cromatina heterogénea, y uno o más nucleolos evidentes. N/C baja. TdT positiva.
L-3	Tipo Burkitt. MPO negativa. Población homogénea de blastos grandes, núcleo regular con uno o más nucleolos prominentes, abundante citoplasma y vacuolización importante.

MPO: mieloperoxidasa; TdT: deoxinucleotidil transferasa terminal; N/C: relación nucleo/citoplasmática.

### Anexo 2. Clasificación FAB de la leucemia mieloide aguda.<sup>(4)(5)</sup>

M-0	Sin diferenciación.
M-1	>30% de blastos, con >3% MPO positiva, cuerpos de Auer ocasionales, escasa maduración de mieloblastos, pueden ser NASD negativos.
M-2	>30% de blastos (>3% MPO positiva), >10% de granulocitos maduros y < 20% de monocitos. Cuerpos de Auer frecuentes, algunos blastos con NASD positivos.
M-3	(leucemia promielocítica), MPO positiva, predominio de promielocitos anormales con abundante granulación y varios cuerpos de Auer. Variante hipogranular: ausencia de granulación característica pero con cuerpos de Auer y MPO positiva.
M-4	(Mielomonoblástica). MPO positiva. Blastos semejantes a la M-2 pero con más de 20% de promonocitos. NSE positiva.
M-5	(Monoblástica). Predominio de monoblastos (M5a) o promonocitos (M5b) con abundante citoplasma y núcleo excéntrico e irregular. NSE positiva. NASD puede ser positiva y MPO en < 3%.
M-6	(Eritroleucemia). Presencia de mieloblastos y precursores eritroides displásicos, frecuentemente PAS positivos.
M-7	(Megacarioblástica). Puede confundirse con L-2 ó M-1; son necesarios marcadores monoclonales para su identificación.

MPO: Mieloperoxidasa; NASD: naftol AS-D cloroacetato esterasa; NSE: esterasa inespecífica. PAS: ácido peryódico de Shiff.

Anexo 3.- Clasificación inmunológica de las leucemias agudas. (20, 21)

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.	
LINAJE B. Pro-B o pre-B temprana. Pre-B calla positivo. Pre-B. Madura.	(CD 79a+, CD 19+, CD22+) CD79a+ y CD19+ ó CD22+ CD79a+ y CD19+ ó CD22+ y CD10+ CD79a+ y CD19+ ó CD22+ y cu+ CD79a+ y CD19+ ó CD22+ y slg+
LINAJE T. Pro-T. Pre-T. Cortical. Madura.	(CD3+) CD3+ y CD7+ CD3+ y CD7+ ó CD2+ ó CD5+ CD3+ y CD1+ CD3+
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA.	
LINAJE MIELOIDE. (Ver cuadro abajo).  LMA M0  LINAJE ERITROIDE. Inmadura. Madura.  LINAJE MEGACARIOCÍTICO.	MPO+, CD117+, CD13+, CD33+, CDw65+, CD14+, CD15+  solo definida por dos marcadores mieloides.  No clasificable por marcadores. Glicoforina A+.  CD41+, y CD61+ ó CD42+.
<p>El marcaje de un antígeno positivo se da si el 20% o mas de las células lo expresan. Para definir un linaje positivo se requiere por lo menos de 2 o más antígenos de línea mieloides, o linfóide B ó T. Muchos casos pueden expresar marcadores de inmadurez o no específicos como CD34, HLA-DR, TdT, CD 56 y PgP (MDR-1). Algunas ocasiones (hasta 30%) puede un linaje mieloides o linfóide coexpresar 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.</p>	

Características específicas en inmnofenotipo e histoquímica de serie mieloides.

	MPO	CD13/33	CD14	CD15	Glicoforina A	CD 42, 61, 41.	HLA-DR.	CD34.
M0	+	±	-	-	-	-	+	0
M1	+	+	-	-	-	-	+	+
M2	+/++	+	-	-	-	-	-	+
M3	+++	+	-	+	-	-	-	±
M4	+	+	+	+	-	-	±	±
M5	-	+	+	-	-	-	+	-
M6	-	+	-	-	+	-	+	-
M7	-	±	-	-	-	+	+	-

Anexo 4.- Citogenética.

Anormalidades cromosómicas más frecuentes en leucemias agudas mieloides.<sup>(21)</sup>

Clasificación FAB.	Anomalia citogenética.
M0	-7, 7q-, -5, 5q-, +13, +8, +4, inv(3), cariotipos complejos.
M1	t(9;22)(q34;q11), inv(3)(q21-q26), t(3;3)(q21-q26).
M2	t(8;21)(q22;q22), t(6;9)(p23;q24), 12p-, -Y.
M3	t(15;17)(q22;q12 ó 21), t(11;17)(q23;q25), t(15;17)(q32;q12), +8, i(17q).
M4	+4, +8, anomalías #8 y 12, inv(16)(p13;q22), t(16;16), t(6;9)(q23-q34), -7, inv(3)
M5	11q(23), t(6;11), t(9;11)(p21;q23), t(8;16)(p11;p13), t(10;11), t(11;9).
M6	-5, -7, +8, cariotipos complejos (MAKA), anomalia en 1p, t(3;5)(q21;q25).
M7	t(1;22)(p13;q13), +8, inv(3), 3q26, -7, -5, +21.

Anomalías citogenéticas más frecuentes en la leucemia aguda linfocítica.<sup>(21)</sup>

Anomalia.	Frecuencia aproximada (%).	
	Niños.	Adultos.
Hiperdiploidia.	30-40	20
Hiperdiploidia superior a 50	20-25	5-10
Hipodiploidia	5	5-10
t(9;12)	3-4	25
t(1;19)	6	rara.
t(4;11)	2-3	5-10
t(8;14)(q24;q32)/t(2;8), t(8;22).	1-2	5-10
t(11;14), t(10;14)/t(1;14), t(8;14), inv(14).	2-3	1-2
del(9p)	5-10	-
del(6q)	10	1-2
12p12	10	-

Anexo 5.- Citoquímica en el diagnóstico de leucemia aguda. (19, 20, 21)

Subtipo.	Característica citoquímica.*						
	Mielope roxidasa	Sudán negro b	Cloroaceta to esterasa.	Esterasa inespecific a.	Esterasa inespecific a inhibida con fluoruro.	Ácido peryódico de Schiff (PAS).	Fosfatasa ácida.**
<b>MIELOIDE .</b>							
M0 Con mínima diferenciación.	-	-	-	-	-	-	-
M1 Sin maduración.	+	+	±	-	-	±	-
M2 Con maduración.	+	+	±	-	-	±	-
M3 Promielocítica.	+	+	+	-	-	±	-
M4 Mielomonocític a	+	+	+	+	+	±	-
M5 Monocítica.	-	-	-	+	+	-	-
M6 Eritroleucemia.	+	+	-	+	-	±	-
M7 Megacariocítica	-	-	-	+	+	±	-
<b>LINFOIDE .</b>							
L1	-	-	-	± en T	± en T	+ <sup>m</sup>	+ en T
L2	-	-	-	± en T	± en T	+ <sup>m</sup>	+ en T
L3	-	-	-	-	-	-	-
+ positiva, - negativa, " positiva o negativa, +m positiva en gránulos. * En todos los casos la positividad se expresa por > 3% de células positivas. ** En todos los casos la reacción es difusa.							

Anexo 6.- Factores pronósticos y formación de grupos de riesgo en leucemia aguda linfoblástica de acuerdo a distintos autores.

Categoría de riesgo.	Hoelzer et al <sup>(12)</sup>	Kantarjian et al <sup>(13)</sup>	Gaynor et al. <sup>(14)</sup>
<i>Riesgo estándar.</i> % de todos los pacientes. (%) Sobrevida libre de enfermedad a largo plazo (%)	27 62	28 70	40 61
<i>Riesgo intermedio.</i> % de todos los pacientes. (%) Sobrevida libre de enfermedad a largo plazo (%)			22 43
<i>Riesgo alto.</i> % de todos los pacientes. (%) Sobrevida libre de enfermedad a largo plazo (%)	73 28	72 27	38 20
<i>Características que confieren un riesgo alto a la enfermedad.</i>	Leucocitosis >30 x 10 <sup>9</sup> /l Edad > 35 años. Célula LLA nula. RC > 4 semanas.	Leucocitosis >5 x 10 <sup>9</sup> /l Célula LLA tipo B. Filadelfia positivo. RC después de 2 cursos o más de inducción.	Leucocitosis >20 x 10 <sup>9</sup> /l Edad > 60 años. Célula LLA nula o B. RC > 5 semanas. Filadelfia positivo.
<i>LLA: leucemia linfoblástica aguda. RC: Respuesta completa.</i>			

Anexo 7.- Factores pronósticos y formación de grupos de riesgo en leucemia mieloide aguda.

Factores pronósticos en la leucemia mieloide aguda.	
Favorable.	Desfavorable.
Leucemia mieloide aguda primaria. Niños y adultos jóvenes. Cifra de leucocitos normales. M3, M4Eo CD2 positivo o CD19 positivo. Remisión completa con un ciclo de quimioterapia. ≤20% de blastos en médula osea tras un ciclo de quimioterapia.	Leucemia mieloide aguda secundaria. Adultos de edad avanzada (>60 años). Leucocitosis intensa (>50 a 100 000 leuc/dl). M0, M5, M6, M7. CD7 positivo, CD34 positivo, glucoproteína P. Expresión aumentada de MDR. Remisión completa con > 2 ciclos de quimioterapia. >20 % de blastos en médula osea tras un ciclo de quimioterapia.

Estratificación de grupos de riesgo de acuerdo al cariotipo.<sup>(22)</sup>

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) anomalía 11q23 Cualquier otra anomalía estructural o numérica.	Anomalías citogenéticas no clasificadas como favorables o adversas. No asociadas a cambios citogenéticos favorables o adversos adicionales.
Desfavorable	-5 -7 del(5q) anomalías del 3q Cariotipo complejo (con más de 3 anomalías distintas).	Solas o en conjunto con otras anomalías de riesgo intermedio o adverso.

*Anexo 13.- Marcadores moleculares adicionales a la citogenética con significado pronóstico independiente para la duración de la remisión y la sobrevida en leucemia mieloide aguda en adultos.<sup>26</sup>*

<b>Marcador.</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>	<b>Predictor de recaída</b>	<b>Sobrevida.</b>	<b>Referencia.</b>
Mutación p53	9/200	4.5	-----	<i>Desfavorable.</i>	<i>Nakano et al.</i>
Alta expresión de ARNm de BCL2 y WT1.	35/98	36	<i>Desfavorable.</i>	<i>Desfavorable.</i>	<i>Karakas et al.</i>
Duplicación parcial de MLL	18/221*	8	<i>Desfavorable.</i>	<i>No significativo.</i>	<i>Döhner et al.</i>
Alta expresión de ARNm de EVII.	32/319	10	<i>Desfavorable.</i>	<i>Desfavorable.</i>	<i>Van Waalwijk et al.</i>
Mutación de C/EBP alfa.	15/135	11	<i>Favorable.</i>	<i>Favorable.</i>	<i>Preudhomme et al.</i>
	12/277	4.3	<i>Favorable.</i>	<i>Favorable.</i>	<i>Van Waalwijk et al.</i>
Mutación de c-KIT.	34/110**	31	<i>Desfavorable.</i>	<i>No significativo.</i>	<i>Care et al.</i>
* Solamente en citogenética normal. ** LMA con t(8;21) e inv(16) solamente.					

Anexo 8.- Hoja de recolección de datos.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS. Fecha de ingreso: \_\_\_\_\_ FOLIO: \_\_\_\_\_  
 NOMBRE: \_\_\_\_\_ Filiación: \_\_\_\_\_ FOLIO: \_\_\_\_\_

Antecedentes:

AHF.- Neoplasias hematológicas \_\_\_\_\_

No hematológicas \_\_\_\_\_

APNP.- Originario: \_\_\_\_\_ Residente \_\_\_\_\_ Ocupación: \_\_\_\_\_ Nivel

socioeconómico: \_\_\_\_\_ Urbano/rural \_\_\_\_\_ Escolaridad: \_\_\_\_\_ Contacto

con mielotóxicos: \_\_\_\_\_ Benceno \_\_\_\_\_ Solventes \_\_\_\_\_ Pesticidas \_\_\_\_\_ Electromagnéticos \_\_\_\_\_

radiaciones \_\_\_\_\_ Quimioterapia: \_\_\_\_\_ Otros: \_\_\_\_\_

Alcohol \_\_\_\_\_ Toxicomanías \_\_\_\_\_

APP.- Crónico degenerativas: DM \_\_\_\_\_ HAS \_\_\_\_\_ Cardiológico: \_\_\_\_\_ Nefropatía \_\_\_\_\_

Hepatopatía \_\_\_\_\_ Neumopatía \_\_\_\_\_

Síntomas al diagnóstico: Tiempo de evolución del padecimiento: \_\_\_\_\_

Astenia: \_\_\_\_\_ Adinamia: \_\_\_\_\_ Pérdida de peso: \_\_\_\_\_ Hiporexia: \_\_\_\_\_ Cefalea: \_\_\_\_\_

Mialgias: \_\_\_\_\_ Artralgias: \_\_\_\_\_ Dolor oseo: \_\_\_\_\_ Disnea: \_\_\_\_\_ Infecciones: \_\_\_\_\_

Sangrados: \_\_\_\_\_

Exámen físico al diagnóstico: Adenopatías: \_\_\_\_\_

Palidez: \_\_\_\_\_ Sangrados: \_\_\_\_\_ sitio \_\_\_\_\_ Púrpura: \_\_\_\_\_

Hepatomegalia: \_\_\_\_\_ cm \_\_\_\_\_ Esplenomegalia: \_\_\_\_\_ cm \_\_\_\_\_ Dolor oseo: \_\_\_\_\_ Fiebre: \_\_\_\_\_

Infección: \_\_\_\_\_ sitio \_\_\_\_\_

Otros: \_\_\_\_\_

Laboratorio y gabinete:

Hb	Gluc.		VHB.	
Hto	Urea.		VHC.	
VCM	Creat.		VIH.	
HCM	Coolest.			
Leuc	HDL.			
Neutr	LDL.			
Linf	Alb.			
Basof	BT.			
Eos	BD.			
Mono	BI.			
Plaq	DHL.			
TP	AST.			
TTP	ALT.			
TT	gGT.			
DD	Ac. Úrico			
PDF				
Lisis de euglob	Fibrinógeno.			

Diagnóstico: \_\_\_\_\_

NOMBRE: \_\_\_\_\_ Filiación: \_\_\_\_\_ FOLIO: \_\_\_\_\_

**GABINETE:**

Rx. de tórax: \_\_\_\_\_ ¿Ensanchamiento mediastinal? \_\_\_\_\_

Ultrasonido abdominal: \_\_\_\_\_ Hígado (cm) \_\_\_\_\_ Bazo (cm) \_\_\_\_\_

FEVI (%) \_\_\_\_\_ Pruebas de función respiratoria \_\_\_\_\_

Frotis de sangre periférica: \_\_\_\_\_ % blastos \_\_\_\_\_

AMO.- Celularidad \_\_\_\_\_ % blastos y caract. \_\_\_\_\_ Auer \_\_\_\_\_ Vacuolas \_\_\_\_\_

Biopsia de hueso \_\_\_\_\_

Histoquímica:

PAS \_\_\_\_\_ MPO \_\_\_\_\_ Sudán negro \_\_\_\_\_

Esterasa \_\_\_\_\_ Esterasa con inhibición con fluoruro \_\_\_\_\_

**INMUNOFENOTIPO:**

CD34		CD3	
TdT		CD5	
HLA DR		CD7	
MPO		CD10	
CD11		CD19	
CD13		CD20	
CD14		CD22	
CD15		IgM	
CD33		Glicoforina A	
CD117		MDR-1	
CD41			
CD79			

Diagnóstico por inmunofenotipo: \_\_\_\_\_

**CARIOTIPO:**

Número de metafases \_\_\_\_\_ Alteradas: \_\_\_\_\_ Normales: \_\_\_\_\_

Otros: \_\_\_\_\_

NOMBRE: \_\_\_\_\_ Filiación: \_\_\_\_\_ FOLIO: \_\_\_\_\_

**TRATAMIENTO:**

**INDUCCIÓN A LA REMISIÓN...**

*Citorreducción inicial con:* \_\_\_\_\_

Quimioterapia usada: \_\_\_\_\_

Uso de FEC-G \_\_\_\_\_ Días de estancia \_\_\_\_\_ ¿remisión completa? \_\_\_\_\_

Punción lumbar \_ ¿infiltración a SNC? \_\_\_\_\_

¿Catéter?: \_\_\_\_\_

Complicaciones: \_\_\_\_\_

**1a. CONSOLIDACIÓN.**

Fecha: \_\_\_\_\_

Quimioterapia usada: \_\_\_\_\_

Uso de FEC-G \_\_\_\_\_ Días de estancia \_\_\_\_\_ ¿remisión completa? \_\_\_\_\_

Punción lumbar \_ ¿infiltración a SNC? \_\_\_\_\_

¿Catéter?: \_\_\_\_\_

Complicaciones: \_\_\_\_\_

**2a. CONSOLIDACIÓN.**

Fecha: \_\_\_\_\_

Quimioterapia usada: \_\_\_\_\_

Uso de FEC-G \_\_\_\_\_ Días de estancia \_\_\_\_\_ ¿remisión completa? \_\_\_\_\_

Punción lumbar \_ ¿infiltración a SNC? \_\_\_\_\_

¿Catéter?: \_\_\_\_\_

Complicaciones: \_\_\_\_\_

**3a. CONSOLIDACIÓN.**

Fecha: \_\_\_\_\_

Quimioterapia usada: \_\_\_\_\_

Uso de FEC-G \_\_\_\_\_ Días de estancia \_\_\_\_\_ ¿remisión completa? \_\_\_\_\_

Punción lumbar \_ ¿infiltración a SNC? \_\_\_\_\_

¿Catéter?: \_\_\_\_\_

Complicaciones: \_\_\_\_\_

**4a. CONSOLIDACIÓN.**

Fecha: \_\_\_\_\_

Quimioterapia usada: \_\_\_\_\_

Uso de FEC-G \_\_\_\_\_ Días de estancia \_\_\_\_\_ ¿remisión completa? \_\_\_\_\_

Punción lumbar \_ ¿infiltración a SNC? \_\_\_\_\_

¿Catéter?: \_\_\_\_\_

Complicaciones: \_\_\_\_\_

**A LA FECHA DE CORTE DEL ESTUDIO (31 ago 2004).-**

**SOBREVIDA GLOBAL:** (días) \_\_\_\_\_

**SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD:** (días) \_\_\_\_\_