



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

“EXPRESIÓN DE LOS NIVELES DEL GEN CODIFICADOR
DEL TRANSPORTADOR EQUILIBRATIVO DE NUCLEÓSIDOS
HUMANO TIPO 1 Y DEL GEN QUE CODIFICA PARA LA ENZIMA
DEOXICITIDIN-KINASA, COMO FACTORES PRONÓSTICOS
Y DE RESPUESTA EN PACIENTES
CON LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE”

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

PRESENTA

DRA. CARMEN NOELIA CORRALES ALFARO

ASESOR: DRA. MYRNA GLORIA CANDELARIA HERNÁNDEZ

AGOSTO 2011





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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia
Subdirección de Educación Médica
Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Myrna Gloria Candelaria Hernández
Asesor de Tesis
Médico adscrito del Departamento de Hematología
Investigadora en Ciencias Médicas

AGRADECIMIENTOS

Agradecimiento a todas la personas que me han apoyado durante mi estancia en México, que han contribuido a mi desempeño personal y profesional:

A Dios que me ha dado la vida y acompañarme durante todos los momentos de la misma

A mi madre Ramona Alfaro Morales, quien desde la idea inicial de realizar estudios en hematología, me ha dado motivación y su apoyo incondicional

A mis hijos Xiomara y Fernando, quienes me han esperado estos años de estudios, siempre dándome motivación para ser cada día mejor

A mi tutora, Dra. Myrna Candelaria, quien me ha apoyado con mis proyectos

A la Sra. Olimpia Huicochea, quien durante estos 3 años, ha sido como una madre para mí

Al maestro, Dr. Juan Rafael Labardini, por su enseñanza y apoyo durante mi formación

A todos los pacientes que decidieron participar en este estudio, ya que son un pilar fundamental en nuestra formación

Al Gobierno de México, ya que a través de la Secretaría de Relaciones Exteriores se me otorgo beca para realizar estudios en Hematología

"EXPRESIÓN DE LOS NIVELES DEL GEN CODIFICADOR DEL TRANSPORTADOR EQUILIBRATIVO DE NUCLEÓSIDOS HUMANO TIPO 1 Y DEL GEN QUE CODIFICA PARA LA ENZIMA DEOXICITIDIN-KINASA, COMO FACTORES PRONÓSTICOS Y DE RESPUESTA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE"

ÍNDICE

ANTECEDENTES	1
OBJETIVOS	5
HIPÓTESIS	6
JUSTIFICACIÓN	7
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	8
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIÓN	26
REFERENCIAS	27
ANEXOS	30

ANTECEDENTES

Leucemia aguda mieloblástica

La leucemia aguda mieloblástica representa el 15 al 20 % de las leucemias agudas en niños, y el 80 % de las leucemias agudas del adulto en los Estados Unidos. La incidencia incrementa exponencialmente con la edad, presentándose en más del 55 % de los casos en mayores de 65 años, con una mayor predisposición por el sexo masculino.⁽¹¹⁾

En los Estados Unidos se reporta una incidencia de 3.6 por 100.000 habitantes por año, para el año 2009 se estimaron 12,810 nuevos casos de leucemia aguda mieloblástica (6,920 hombres y 5,890 mujeres), así como 9,000 muertes estimadas para el mismo año (5,170 hombres y 3,830 mujeres)^(1,2)

En México, en el registro de cáncer del INCan, del 2000 al 2004, se reportaron 95 casos de leucemia aguda mieloides, de los cuales 51 casos fueron del sexo masculino y 44 casos del sexo femenino. Representando el 0.4% de todas las neoplasias registradas, en el sexo masculino ocupó el 14to lugar en las neoplasias más frecuentes.⁽²¹⁾

De enero de 2007 a diciembre de 2009, se analizó una cohorte retrospectiva de pacientes atendidos en el INCan, un total de 60 pacientes con diagnóstico de LAM, con edad media de presentación: 32.8 años (\pm 16), 28 hombres (46,7%), 32 mujeres (53,3%). ECOG de 0-1: 25 pacientes (41%), 2: 21 pacientes (35%) y 3-4: 14 pacientes (23%). El 42% con cariotipo favorable y en el 30% (18) no fue valorable. Los subtipos de la FAB más frecuentes: LAM M4 en 20 pacientes (33%), M3 en 17 pacientes (28%) y M2 en 9 pacientes (15%)⁽⁶⁾

Esquema 7 + 3:

Desde 1960, el agente farmacológico utilizado para el tratamiento de la leucemia aguda mieloide ha sido la citarabina, tanto en fase de inducción, como en la fase de consolidación. En la inducción se utiliza el esquema 7 + 3, que consiste en infusión continua de citarabina por 7 días a dosis de 100 mg/m², en asociación al antracíclico daunorubicina en dosis de 60 mg/m² en infusión continua de 3 horas, por 3 dosis. Con este esquema, se induce una respuesta del 50 al 75%. ^(1, 4,22)

La citogenética, es el principal factor pronóstico en LAM, sin embargo la edad avanzada, el desempeño físico, la cuenta de leucocitos al diagnóstico, los subtipos M6 y M7 de la FAB, el antecedente de otras neoplasias hematológicas como mielodisplasia y neoplasias mieloproliferativas, y la presencia de características citogenéticas adversas pueden coexistir, lo que empeora el pronóstico de los pacientes. ⁽¹⁴⁾

Otros factores pronósticos incluyen mutaciones a nivel molecular, así encontramos factores favorables como mutación nucleofosmina 1(NPM1) y CEBPA, y mutaciones no favorables como FLT3 ITD, MLL, así como la sobreexpresión de ERG y BAALC. ⁽¹⁴⁾

Para pacientes quienes expresan CD33, está indicado el uso del anticuerpo monoclonal Gemtuzumab. ⁽¹⁴⁾

El esquema de inducción 7 + 3, es el utilizado de primera línea en pacientes con diagnóstico reciente de LAM en el INCan, sin embargo en pacientes mayores permanece la problemática, por el aumento innato en la resistencia a los fármacos, la presencia de factores pronósticos no favorables, la toxicidad de quimioterapia intensiva y las comorbilidades existentes. ^(6, 14,25)

Farmacogenética:

El estudio de la farmacogenética ha tomado importancia en los últimos años. La determinación de variantes genéticas que influyen en la expresión de genes implicados en el transporte, activación o metabolismo de fármacos ha permitido explicar diferencias de toxicidad y/o respuesta entre los individuos.

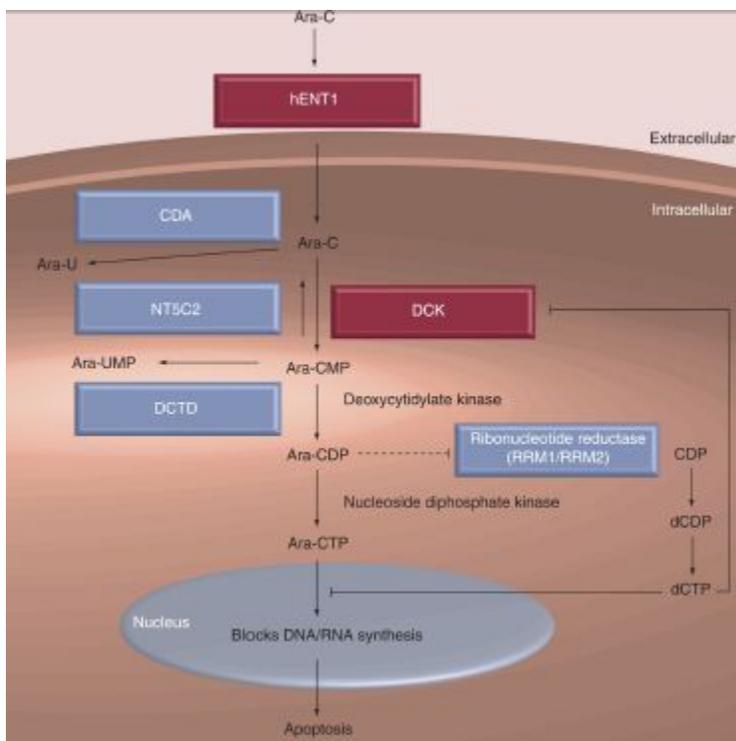
Metabolismo de citarabina:

La citarabina es un es un análogo de citosina, utilizado para el tratamiento de neoplasias hematológicas principalmente en leucemias agudas, tanto mieloides, como linfoides y linfoma del manto. ^(4,15)

Este antimetabolito es un pro-fármaco que requiere de transportarse al interior de la célula por el transportador equilibrativo de nucleósidos tipo 1 (hENT1) y subsecuente fosforilación intracelular por la deoxi-citidinkinasa (dCK), para formar el derivado monofosfato (dCMP), el cual se convierte a los metabolitos di- y trifosforilados (dCDP y dCTP). La citidindeaminasa (CDA) cataliza la degradación de citarabina.

La actividad antineoplásica de este antimetabolito se debe a diferentes acciones de inhibición en la síntesis del DNA: el metabolito trifosforilado (dCTP) inhibe a la DNA polimerasa y se incorpora al DNA, después de su incorporación la DNA polimerasa en la cadena de DNA, permite la terminación de la elongación de la cadena y evita la detección y reparación del DNA.

El metabolismo de la citarabina, puede ser resumido en la siguiente figura:



La deoxicitidin-kinasa (dCK), cataliza la fosforilación de 2´deoxicitidina a 5´monofosfato, también juega un papel en la fosforilación de 2´deoxiadenosina y 2´deoxiguanina.

La dCK es importante en la activación de agentes antitumorales y antivirales como arabinósido de citosina, fludarabina, 2´3´dideoxicitidina y 2- clorodoxiadenosina. Las líneas celulares con menor actividad de la dCK son resistentes a los análogos nucleósidos, mientras que las que tienen actividad incrementada se han asociado con incremento a estos agentes. ^(7,13)

Así mismo se ha demostrado una correlación lineal entre los niveles del mRNA, expresión de dCK y su actividad enzimática. ⁽¹⁶⁾

Estudios *in vitro* han demostrado que las concentraciones intracelulares de ara-C son más altas en células sensibles a la citarabina, que en las resistentes, así mismo las concentraciones intracelulares se relacionan positivamente con la respuesta clínica, lo cual puede explicarse por el aumento en la captación intracelular, en función de la expresión del transportador equilibrativo de nucleósidos humano tipo 1 (hENT) ^(7, 13,20).

Los pacientes que presentan células resistentes a la citarabina, tienen una reducción en su forma metabólica activa, pero los mecanismos responsables de esta reducción están siendo estudiados. ⁽²⁰⁾

El mecanismo primario de resistencia a la citarabina, se da por los niveles intracelulares insuficientes de su metabolito activo, que puede deberse a:

- Captación celular insuficiente de citarabina, debido a niveles bajos y/o disminución en la actividad del hENT1.
- Reducción en los niveles de enzimas encargadas de su activación, primariamente de deoxi-citidinkinasa.
- Incremento en los niveles de enzimas inactivadoras, como 5´nucleotidasa (NT5C2) y CDA.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar los niveles de expresión del gen que codifica el transportador equilibrativo de nucleósidos tipo 1 (hENT1) y del gen que codifica la enzima deoxicitidinKinasa (dCK), como factores pronósticos de respuesta en pacientes con leucemia aguda mieloblástica atendidos en el Instituto nacional de cancerología de México.

Objetivos específicos:

1. Evaluar los niveles de expresión de hENT1 en pacientes con LAM de recién diagnóstico.
2. Evaluar los niveles de expresión del gen que codifica la enzima dCK en pacientes con leucemia aguda mieloide de recién diagnóstico.
3. Determinar las características clínicas, citogenéticas y desenlace clínico de pacientes con LAM.
4. Estimar los efectos adversos hematológicos y no hematológicos.
5. Correlacionar los niveles de expresión de hENT1 y dCK con los efectos adversos, respuesta al tratamiento y supervivencia global.

HIPOTESIS O LINEAMIENTOS

Los niveles de expresión de hENT1 y dCK correlacionan con la respuesta y/o supervivencia global en pacientes con Leucemia aguda mieloide atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología

Hipótesis alterna (Ho):

Los niveles de expresión de hENT1 y dCK no correlacionan con la respuesta y/o supervivencia global en pacientes con Leucemia aguda mieloide atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología

JUSTIFICACIÓN

La determinación de variantes genéticas en la expresión del hENT1, así como de la actividad de deoxi-citidinkinasa, implicados en el transporte, activación y/o metabolismo de citarabina, permitirá explicar las diferencias en cuanto toxicidad, respuesta a la misma, supervivencia global y podrá ayudarnos a identificar pacientes en que se pueda modificar la dosis del fármaco, sin comprometer su eficacia.

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

1. Universo de estudio y tamaño de muestra:

- Se incluyó a pacientes del Instituto Nacional de Cancerología, con diagnóstico de leucemia aguda mieloblástica, que recibieron tratamiento con el esquema 7 +3.

2. Diseño de estudio:

Estudio piloto, prospectivo, abierto, exploratorio, no comparativo.

3. Criterios de inclusión:

- Aceptación del paciente para participar voluntariamente en este estudio (Firma del consentimiento informado) (**Anexo1**)
- Pacientes con diagnóstico de leucemia aguda mieloblástica de recién diagnóstico, que acudan al Instituto Nacional de Cancerología.
- Edad: De 15 a 65 años.
- Desempeño físico ≤ 2 .
- Función renal y hepática normal.
- Candidatos a recibir tratamiento con 7 + 3.
- Ausencia de tratamiento previo.

4. Criterios de exclusión:

- Imposibilidad de seguimiento del paciente.

6. Análisis de la muestra:

Se colectó una muestra de 15 ml sangre periférica en tubo heparinizado, el primer día del primer ciclo de quimioterapia. Se realizó extracción de RNA por métodos convencionales, posteriormente se sintetizó cDNA y éste se amplificó por PCR, de acuerdo con métodos ya estandarizados en nuestro laboratorio, que se resumen en:

- a) Extracción de RNA: se realizó extracción de RNA utilizando el Kit de extracción de RNA "TriReagent RNA extraction kit"(Gibco BRL Grand Island, New York, de acuerdo con las instrucciones del fabricante.
- b) Síntesis de cDNA: Para la síntesis de cDNA, se utilizaron 5 ug de RNA total y se tratarán con Dnase. La transcripción por RT se realizó utilizando el kit de RNA PCR Core Kit Gene Amp^R Applied Biosystems Roche, en un ciclo bajo las siguientes condiciones: 15 min 42°C, 5 min a 99 °C, 5 min a 5°C.y a continuación se realizó RT-PCR.
- c) Amplificación por PCR.

- a. Los fragmentos del gene hENT1 (transportador de nucleósido equilibrativo tipo 1, se amplificaron usando los siguientes oligonucleótidos:

SE: 5'GCAAAGGAGAGGAGCCAAGA-3'

AS: 5'CCCAACCAGTCAAAGATATTG-3'

La amplificación por técnica de PCR se realizó en un volumen total de 25 µl, que contenía 30 ng de DNA genómico, 2 pmol/µl de cada oligonucleótido, 200 µM de dNTPs, 0.25 U de Taq polimerasa y buffer para PCR10x (15mM MgCl₂, Perkin Elmer).

Esta amplificación se inició con desnaturalización a 94° C durante 5 minutos, seguido de 35 ciclos con: 94°C por 35 segundos, 59 °C por 35 segundos, 72°C por 45 segundos.

La extensión final se realizó a 72°C por 7 minutos.

Posteriormente los productos se evaluaron en geles de agarosa. Los niveles de expresión se compararon con la expresión de un gen constitutivo (G3PDH).

- a. Los fragmentos del gene que codifica para la enzima dCK se amplificaron usando los siguientes oligonucleótidos:

SE: 5'-CGATCTGTGTATAGTGACAG-3'

AS: 5'GTTGGTTTTTCAGTGTCCCTATG-3'

La amplificación por técnica de PCR se realizó en un volumen total de 25 µl, que contenía 30 ng de DNA genómico, 2 pmol/µl de cada oligonucleótido, 200 µM de dNTPs, 0.25 U de Taq polimerasa y buffer para PCR10x (15mM MgCl₂, Perkin Elmer).

Esta amplificación se inició con desnaturalización a 94° C durante 5 minutos, seguido de 35 ciclos con: 94°C por 35 segundos, 59 °C por 35 segundos, 72°C por 45 segundos. La extensión final se realizó a 72°C por 7 minutos.

Posteriormente los productos fueron evaluados en geles de agarosa. Los niveles de expresión se compararon con la expresión de un gen constitutivo (G3PDH).

7. Variables clínicas.

Se evaluaron las siguientes variables clínicas: edad, sexo, ECOG, historia médica y demográfica, análisis de comorbilidades.

Evaluación al diagnóstico de biometría hemática completa, con conteo diferencial, aspirado de médula ósea, biopsia de hueso de médula, inmunofenotipo de leucemia, citogenética, así como perfil viral para hepatitis y VIH, y determinación de F.E.V.I. Estos parámetros se realizan de manera rutinaria, en todos los pacientes con leucemia aguda mieloblástica, previo al inicio de tratamiento.

8. Esquema de quimioterapia.

Los pacientes recibieron quimioterapia de inducción con el esquema 7+3, seguido del esquema 5 +2 y posteriormente, con 3 ó 4 ciclos de consolidación con dosis altas de citarabina, así como trasplante de médula ósea, según sus factores de riesgo, como lo requirieran, aún en ausencia de su participación en este protocolo.

Inducción:

- Esquema 7 +3:
 - Citarabina (100 mg/m^2) diluidos en 500 ml de solución salina al 0.9% en infusión continua IV de 24 horas (Día +1 al +7).
 - Daunorubicina (60 mg/m^2) diluidos en 500 ml de solución glucosada al 5% en infusión continua IV, de 3 horas (Día 1 al día +3).
- Esquema 5 + 2:
 - Citarabina (100 mg/m^2) diluidos en 500 ml de solución salina al 0.9%, en infusión continua IV de 24 horas (Día 1 al día + 5).
 - Daunorubicina (60 mg/m^2) diluidos en 500 ml de solución glucosada al 5 % en infusión continua IV de 3 horas (Día 1 al día + 2).

Consolidación:

- Dosis altas de citarabina:
 - Citarabina (3 g/m^2) diluidos en 500 ml de solución salina al 0.9% en infusión continua de 3 horas, cada 12 horas (Día +1, día +3 y día +5).
 - Dexametasona 2 gotas oftálmicas cada 8 horas, a partir del día +1 de quimioterapia.

9. Evaluación de respuesta.

Todos los pacientes fueron evaluables para respuesta, por criterios internacionales, a través de aspirado de médula ósea y biometría hemática (Internacional Working Group [IWG] para leucemia aguda y/o del panel internacional de expertos del grupo LeukemiaNet

Remisión completa (RC) requiere de todos los siguientes criterios:

- Aspirado de médula ósea: menos del 5 % de blastos, ausencia de blastos con cuerpos de Auer
- Biometría hemática: Cuenta absoluta de neutrófilos $> 1000/\text{mm}^3$, cuenta de plaquetas $> 100,000 /\text{mm}^3$ y ausencia de blastos.
- Independencia de transfusión de glóbulos rojos.
- Ausencia de enfermedad extramedular.

La remisión parcial (RP) requiere de todos los siguientes criterios: incluye todos los criterios de RC, pero disminución en el porcentaje de blastos de 5 a 25 %, y disminución del porcentaje de blastos mayor del 50% del conteo pretratamiento.

La definición de mejoría hematológica (MH) requiere de todos los siguientes criterios:

- Aspirado de médula ósea:
 - 5-19 % de blastos y una reducción mayor al 50 % a partir de la cifra basal.
- Biometría hemática:
 - Cuenta absoluta de neutrófilos 500- 1000/ mm^3
 - Incremento de Hb $> 2 \text{ g/dL}$ (Si la Hb pretratamiento es $< 11 \text{ g/dL}$)
 - Cuenta de plaquetas 30,000/ mm^3 .

Respuesta citogenética completa: requiere la reversión a un cariotipo normal al tiempo de la RC, en caso de presentar un cariotipo anormal al diagnóstico, basado en la evaluación de 20 metafases de células de médula ósea.

Falla al tratamiento:

- Enfermedad persistente: falla en alcanzar la remisión completa o remisión parcial, incluye pacientes después de 7 días posterior finalizar el tratamiento inicial, con evidencia de persistencia de la leucemia en la examinación de sangre periférica y/o médula ósea.
- Muerte en aplasia: Muerte que ocurre ≥ 7 días, después de completar el tratamiento inicial, con citopenia y/o médula ósea aplásica o hipoplásica, sin evidencia de persistencia de la enfermedad.
- Muerte de causa no determinada: muerte que ocurre antes de completar la terapia o antes de los 7 días, después de finalizarla, sin blastos en sangre periférica.
- Recaída: presencia de más del 5% de blastos en médula ósea, o reaparición de blastos en sangre en sangre, o desarrollo de enfermedad extramedular.

Evaluación de la toxicidad:

Se evaluó durante el tiempo de hospitalización en la fase de inducción, así como en cada una de las consultas subsecuentes del paciente, con base en los criterios del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos. (**Anexo 2**)

Análisis estadístico:

Todos los datos reportados como línea de base (datos demográficos, historia médica relevante, examen clínico, diagnóstico, mediciones basales de eficacia, etc.) se resumieron de la siguiente manera: para las variables cuantitativas se calculó la mediana, para las variables de naturaleza cualitativa se elaboraron tablas de frecuencias.

Las variables de Seguridad: fueron monitorizados los datos clínicos y de laboratorio, la toxicidad aguda y sub-aguda (**Criterios NCI, anexo 2**) y los eventos adversos que se presentaron. Los eventos adversos se listaron y se construyó una tabla de frecuencia para identificar su incidencia; se analizaron por subgrupos en función de los niveles de expresión de los genes que codifican para el transportador de nucleósido equilibrativo humano tipo 1 (hENT1) y la enzima DCK.

La toxicidad fue evaluada de la siguiente forma: para variables cuantitativas se calculó el promedio y se comparó el basal y post-tratamiento por "T" de student pareada. Las variables cualitativas y de laboratorio fueron evaluadas por categorías de acuerdo con los criterios del NCI (**Anexo 2**) y se compararon en cada cohorte las medianas pre y post-tratamiento con U-Mann Whitney.

Las variables clínicas, la expresión de los niveles de hENT1 y de dCK se analizaron con regresión de Cox, para determinar los factores que influyeron en la respuesta, toxicidad y supervivencia. Se realizaron curvas de supervivencia global, por el método de Kaplan y Meier. Los factores que influyeron en la respuesta y supervivencia se definieron por análisis uni- y multivariado.

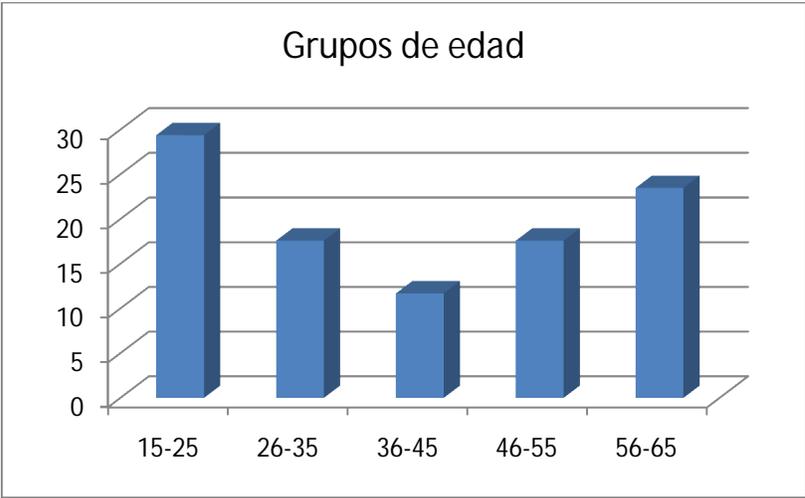
RESULTADOS

De noviembre del 2010 a junio del 2011, se incluyeron un total de 17 pacientes con diagnóstico reciente de leucemia aguda mieloide, que cumplieran con los requisitos de ingreso, de los cuáles el 58.8%(n=10) corresponden al género masculino y el 41.2%(n=7) al género femenino. En cuanto a la edad, la mediana de presentación fue de 36 años. Tabla1 y Gráfico 1. En cuanto al desempeño físico se presentaron con ECOG de 0 a 1, el 41.2% de los pacientes (n=7) y ECOG de 2 el 58.8%(n=10). El 41.2%(n=7) con un riesgo citogenético desfavorable, el 35.3 %(n=6) con riesgo citogenético favorable, el 17.6% (n=3) con riesgo intermedio y en un 5.9%(n=1) no fue evaluable. Tabla 1.

Tabla 1. Características basales de pacientes con leucemia aguda mieloide (n=17)

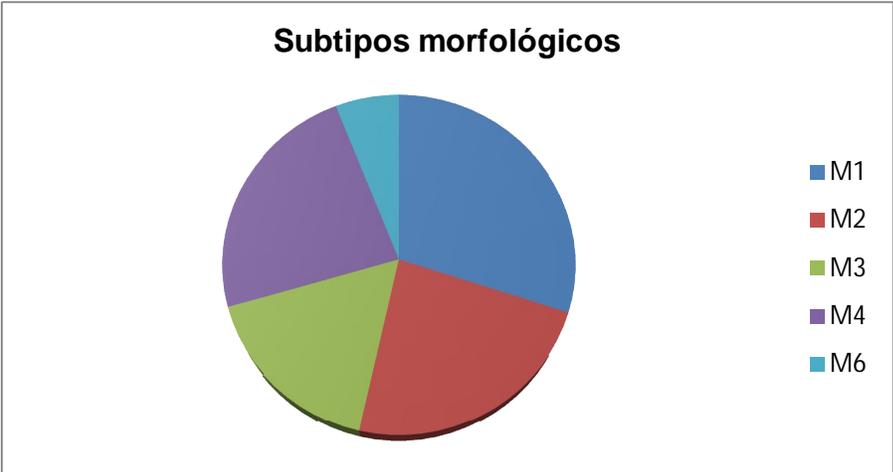
Características	Número (%)
Género	
Masculino	10(58.8%)
Femenino	7(41.2%)
Edad	
Mediana (Rango)	36 años (15-72)
ECOG	
0-1	7(41.2%)
2	10(58.8%)
Riesgo citogenético	
Favorable	6(35.3%)
Intermedio	3(17.6%)
Desfavorable	7(41.2%)
No valorable	1(5.9%)

Gráfico 1. Grupos de edad



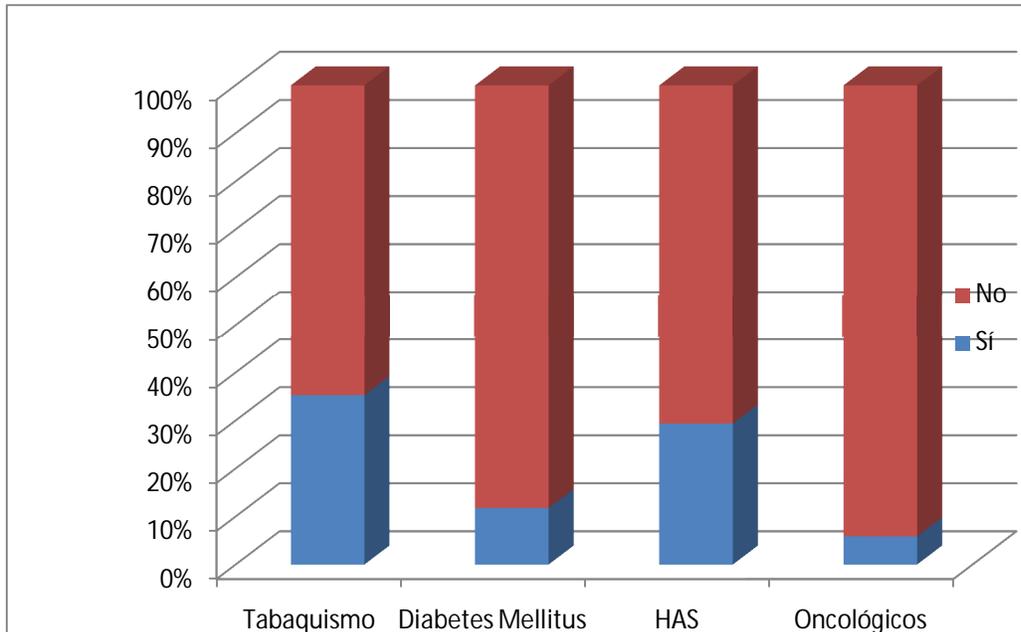
Con respecto a los subtipos morfológicos de la FAB: M1:30%, M2:23.5%, M4:23.5%, M3:17% y M6 en un 6%. Gráfico 2

Gráfico 2. Clasificación morfológica según la FAB (%)



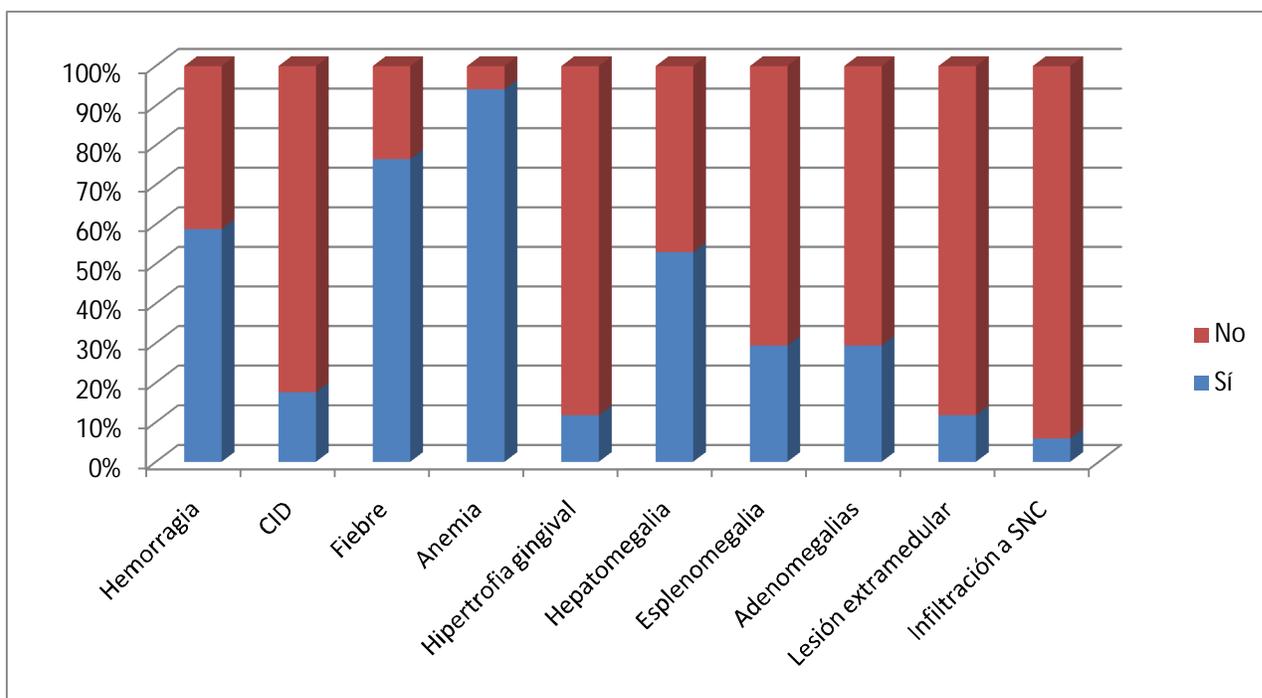
En cuanto a los antecedentes personales de importancia el 35.3 %(n=6) con tabaquismo, el 11.8% (n=2) con Diabetes Mellitus, el 29.4%(n=5) con Hipertensión arterial sistémica y sólo el 5.9 %(n=1) con enfermedad oncológica previa. Gráfico 3

Gráfico 3. Antecedentes personales de pacientes con LAM



Con respecto a las principales síntomas y signos de presentación de leucemia aguda el 58.8% de los pacientes cursó con manifestaciones hemorrágicas, el 17.6% con datos de coagulopatía intravascular diseminada, el 76.5 % con fiebre, el 94.1 % con síndrome anémico, sólo el 11.8 % presentó hipertrofia gingival, el 52.9% con hepatomegalia, el 29.4% con esplenomegalia, el 29.4% con adenomegalias, el 11.8% presentó lesión extramedular y un 5.9% concomitó con infiltración a sistema nervioso central. Gráfico 4.

Gráfico 4. Presentación clínica de pacientes con leucemia aguda mieloblástica



En cuanto a los parámetros bioquímicos, sólo el 35.3 % de los pacientes se presentó con leucocitosis mayor de 10.000/mm³, el 41.2% con hemoglobina entre 8 a 10 g/dL, el 88.3 % con trombocitopenia menor de 100.000/mm³, el 70.6% con aumento en DHL, el 64.7% con hipoalbuminemia y con respecto al porcentaje de blastos y/o promielocitos en médula ósea el 70.6% de los pacientes se presentó con más del 50%.

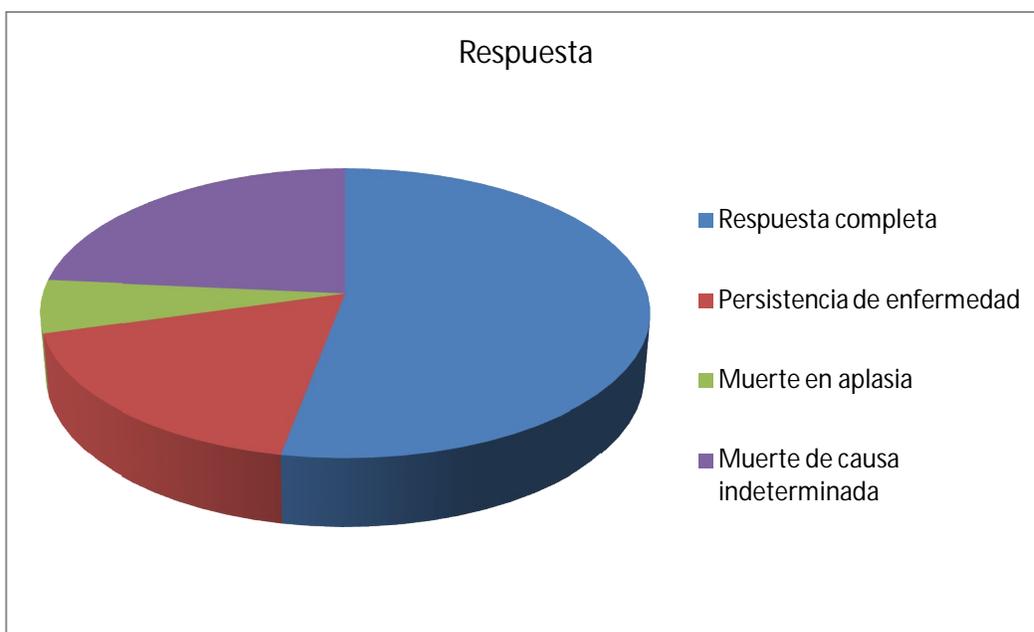
Respuesta al tratamiento de inducción:

De los 17 pacientes incluidos, el 76.5 % recibió esquema 7+3, el 11.2% recibió esquema 7+3 en combinación con ATRA y el 11.2 % no quimioterapia.

Con respecto a la respuesta obtenida el 52.9%(n=9) entró en remisión completa, el 17.6%(n=3) presentó persistencia de la enfermedad, el 5.9 %(n=1) falleció en aplasia y el 23.5% (n=4) con muerte de causa indeterminada. Gráfico 5.

Un paciente se sometió a trasplante de médula ósea, por ser leucemia de riesgo citogenético pobre y ser una neoplasia secundaria.

Gráfico 5. Respuesta al tratamiento



Se realizó análisis de regresión de Cox para evaluar los factores que influyeron en la respuesta al tratamiento, de los cuales solamente el porcentaje de blastos al diagnóstico, los niveles de expresión de hENT1 y dCK fueron estadísticamente significativos. Tabla 2

Tabla 2. Análisis de regresión de Cox para evaluar factores que influyeron en la respuesta al tratamiento

Características	n (%)	Significancia
Leucocitos		
Mediana (Rango)	(1000- 389700)	N.S
< 10.000/mm ³	11(64.7%)	
≥ 10.000/mm ³	6 (35.3%)	
Hemoglobina (g/dL)		
< 8 g/dL	4(23.5%)	N.S
8-10 g/dL	7(41.2%)	
>10 g/dL	6(35.3%)	
Plaquetas		
< 30.000/mm ³	8(29.4%)	N.S
30.000- 50.000/mm ³	5(29.4%)	
51.000- 99.000/mm ³	2(11.8%)	
>100.000/mm ³	2(11.8%)	
DHL		
Normal	5(29.4%)	N.S
Aumentada	12(70.6%)	
Albúmina (g/dL)		
<2.5 g/dL	1(5.9%)	N.S
2.5- 3.5 g/dL	10(58.8%)	
3.6- 4.6 g/dL	6(35.3%)	
Blastos y/o Promielocitos (%)		
20-39%	2(11.8%)	0.012
40-49 %	3(17.6%)	
>50 %	12(70.6%)	
Niveles de hENT1		
Normales	10(58.8%)	0.012
Disminuidos	7(41.1%)	
Niveles de dCK		
Normales	5(29.4%)	0.04
Disminuidos	12(70.6%)	

DHL: Deshidrogenasa láctica

N.S: No significancia

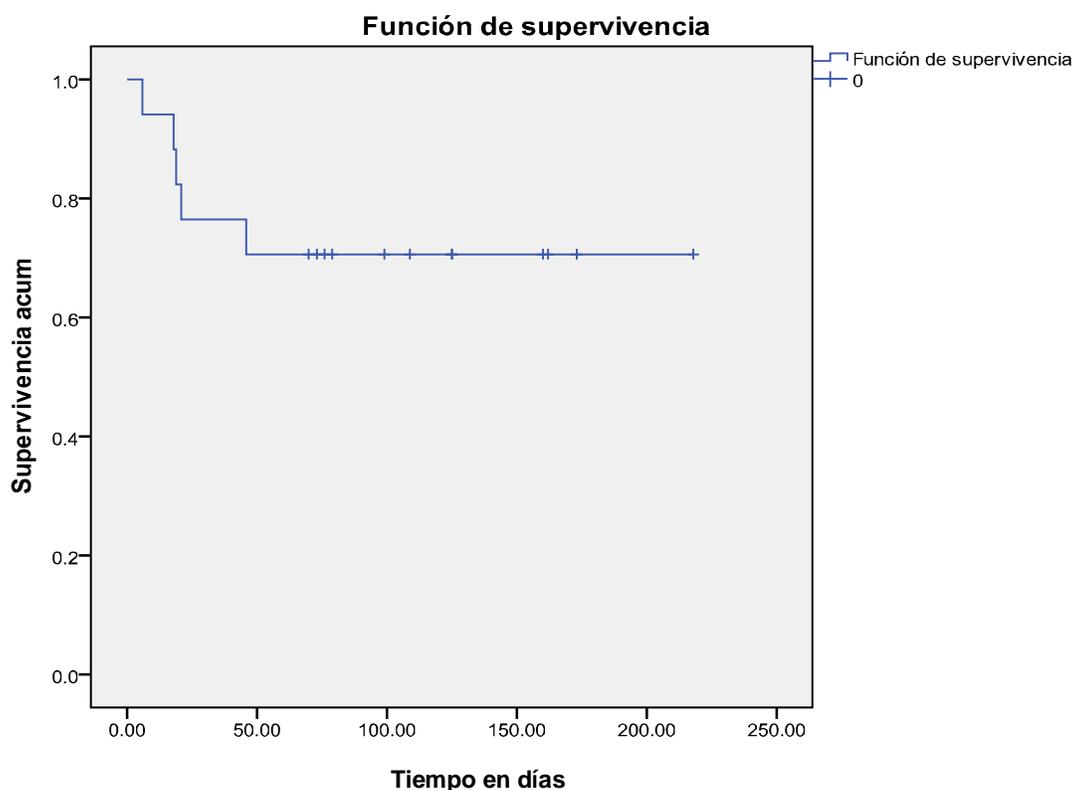
hENT1: Transportador equilibrativo de nucleósidos humano tipo 1

dCK: Deoxi-citidinkinasa

Supervivencia

De 15 pacientes que recibieron esquema de quimioterapia, la supervivencia estimada a 8 meses (250 días) fue de 70%, (95% IC, 117.7- 202.9 días). Gráfico 6.

Gráfico 6. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global



Se realizó análisis de regresión de Cox para evaluar los factores que influyeran (Edad, tipo de leucemia, riesgo citogenético, expresión de hENT1, expresión de dCK) en la supervivencia global, de los cuales ninguno tuvo significancia estadística.

Toxicidad

Con respecto a la toxicidad, 15 de 17 pacientes fueron evaluables para la misma. Todos los pacientes (100 %) experimentaron toxicidad hematológica mayor a grado 3. Con respecto a toxicidad gastrointestinal la mayoría fue menor a grado 3 (86.6%), en cuanto a procesos infecciosos el 94.1% presentó fiebre con neutropenia, el 58.8%(n=10) presentó neumonía, el 29.4% (n=5) absceso en región perianal y un 11.8%(n=2) desarrolló colitis neutropénica, un 23.5% (n=4) cursó con elevación de transaminasas grado 1 a 2, no se presentó ningún caso de toxicidad cutánea, ni toxicidad neurológica. Tabla 3

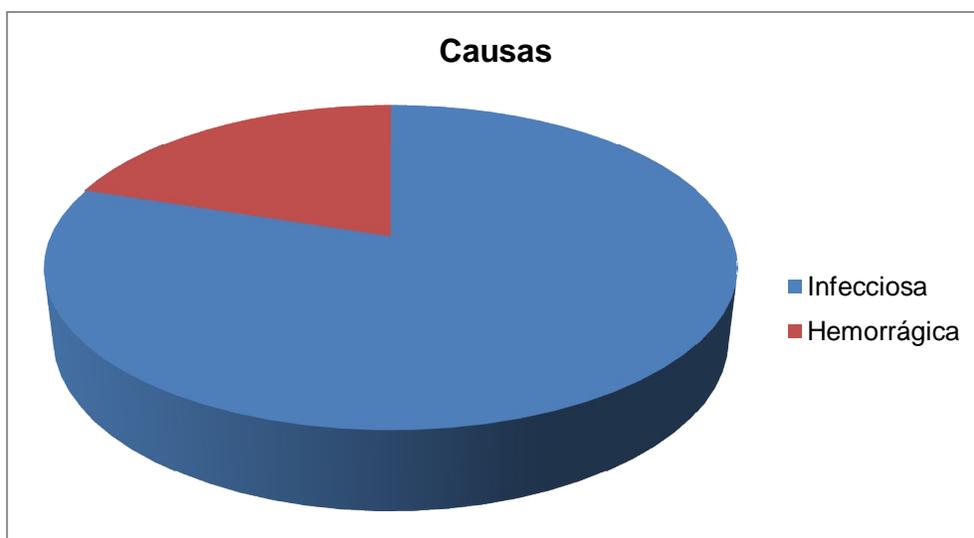
Tabla 3. Toxicidades hematológica y no hematológica

Evento	Menor a Grado 3	Mayor a Grado 3
Trombocitopenia		15(100%)
Leucopenia		15(100%)
Neutropenia		15(100%)
Anemia		15(100%)
Neutropenia febril		15(100%)
Elevación de transaminasas	15(100%)	
Náuseas	13(86.6%)	2(13.4%)
Vómitos	13(86.6%)	2(13.4%)
Diarrea	14(93.3%)	1(6.7%)

Mortalidad durante la inducción

Hasta la fecha de este análisis se encuentran vivos el 70.6% de los pacientes, 5 pacientes fallecieron, 2/5 no recibió algún esquema de quimioterapia, sólo apoyo transfusional y antibióticos, Con respecto a las causas de defunción el 80%(n=4) fue por proceso infeccioso y un 20%(n=1) por hemorragia en sistema nervioso central.

Gráfico 7. Causas de mortalidad durante la inducción



DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio prospectivo de 17 pacientes con diagnóstico reciente de Leucemia aguda mieloide atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología nos lleva a discutir varios puntos de importancia:

En relación al género se observó una tendencia de presentación más frecuente en género masculino, similar a lo encontrado en otros reportes, pero diferente a lo reportado en otros estudios retrospectivos de este Instituto donde se observó mayor prevalencia en el género femenino.⁽⁶⁾

En cuanto a la mediana de edad (36 años) es similar a la reportada en población mexicana ^(6,23), pero difiere a la reportada en población europea y de Estados Unidos, en donde la leucemia aguda mieloblástica es más frecuente en mayores de 60 años.^(1, 9,11)

El diagnóstico morfológico de los pacientes mostró mayor incidencia de subtipo M1 (30%), M2 y M4 (23.5%) y M3 en un 17%, similar a lo reportado a nivel mundial, sin embargo hay tendencia a un aumento en incidencia de M3 en la población mexicana ^(6,25)

En nuestro estudio el 41.2% (n=7) presentó riesgo citogenético desfavorable, sin embargo no fue significativamente estadístico, lo que puede estar en relación al tamaño de la muestra, ya que en diferentes estudios a nivel mundial se ha documentado la citogenética como uno de los factores de mayor importancia ^(1,6, 9,25)

De los antecedentes de importancia, ninguno tuvo significancia estadística y sólo un paciente desarrollo LAM como segunda neoplasia.

Con respecto a las manifestaciones clínicas la mayoría de los pacientes se presentó con síndrome anémico(94.1%), manifestaciones hemorrágicas (58.8%), de los cuales en un 17.6% se documentó coagulopatía intravascular diseminada (CID) en correlación con los subtipos morfológicos M3 y M4, así como fiebre(76.5%), manifestaciones principales de pacientes con leucemia aguda, cabe mencionar que un 29.4 % de los pacientes presentó adenopatías, signo que se observa más frecuentemente en leucemias agudas linfoides.⁽¹⁸⁾

La respuesta al tratamiento de inducción con el esquema 7+3, fue de 52.9% para respuesta completa, similar a lo reportado en la literatura internacional, con respuestas completas que oscilan entre el 50 al 70% ^(1, 5,24)

La expresión de hENT1 y dCK se correlacionó con el tipo de respuesta, obteniendo mejor respuesta aquellos pacientes que expresaban hENT1 y dCK en valores normales, con significancia estadística ($p=.012$ y $p= 0.04$ respectivamente), se han realizado estudios para identificar variables genéticas que son importantes en la resistencia y susceptibilidad a la ara-C, principalmente en la vía farmacogenética en variantes de expresión genética en líneas celulares blásticas, demostrando correlación entre la expresión de hENT1 y la captación del fármaco. Otros estudios en donde se determina la actividad pretratamiento de dCK en tumores sólidos en crecimiento en ratones han demostrado que los niveles de dCK predicen respuesta a gemcitabine, cuyos metabolitos tienen estructura química es similar a citarabina. ^(13,16)

La supervivencia a 8 meses fue del 70.6%, sin embargo no hubo correlación entre la sobrevida global y la expresión de hENT1 y dCK, no se puede hacer correlación con otros estudios reportados ya que el seguimiento de los mismos es por un período mayor, estos resultados pueden estar en relación al tamaño de la muestra (n=17)

Con respecto a los grados de toxicidad, con este esquema se observó mayor toxicidad hematológica, esto similar a lo reportado en otros estudios ⁽⁴⁾, sin embargo no hubo significancia estadística al correlacionar los grados de toxicidad con la expresión de hENT1 y dCK.

CONCLUSIÓN

Actualmente se han identificado diferentes variables de importancia pronóstica en pacientes con leucemia aguda mieloide como la edad, cuenta de leucocitos al diagnóstico, antecedentes de enfermedades hematológicas y respuesta a la quimioterapia de inducción. En la última década la citogenética y algunas alteraciones genéticas como FLT3-ITD, sobreexpresión de ERG, mutaciones de nucleofosmina y del CEBPA han demostrado ser una de los factores pronósticos más importantes.

Sin embargo observamos que las respuestas completas al tratamiento estándar con el esquema 7 +3 son de un 50 a un 70% de los casos. En este esquema el principal fármaco, así como en la fase de consolidación es la citarabina, en dosis estándar y dosis altas respectivamente.

En este estudio se demuestra la correlación entre los tipos de respuesta a la quimioterapia citarabina y la expresión de hENT1 y dCK, no así en la supervivencia global, lo que puede estar en relación al tamaño de la muestra, por lo que considero necesario continuar con este estudio para incluir un mayor número de pacientes. De confirmar estos hallazgos considero necesario la realización obligatoria en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda mieloide, para optimizar el tipo de tratamiento en los mismos.

REFERENCIAS

1. Bello C, Yu D, Komrokji R. Outcomes after induction Chemotherapy in Patients With Acute Myeloid Leukemia arising from Myelodysplastic Syndrome. *Cancer*. 2011.
2. Bruce D. Cheson, John M. Bennett, Hagop Kantarjian, Antonio Pinto, Charles A. Schiffer, Stephen D. Nimer, Bob Löwenberg, Miroslav Beran, Theo M. de Witte, Richard M. Stone, Moshe Mittelman, Guillermo F. Sanz, Pierre W. Wijermans, Steven Gore, and Peter Greenberg. Report of an international group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2000; 96: 3671 – 3674
3. Cancer Facts & Figures. American Cancer Society. 2009.
4. Candelaria M, Taja-Chayeb L, Arce-Salinas C, Vidal-Millan S, Serrano-Olvera A, Dueñas-González A. Genetic determinants of Cancer Drug efficacy and toxicity. Practical considerations and perspectives. *Anticancer Drugs*. 2005; 16: 923-33.
5. Castaigne S. Randomized comparison of double induction and timed-sequential induction to a “3 + 7” induction in adults with AML: long-term analysis of the Acute Leukemia French Association (ALFA) 9000 study. *Blood*, 2004 volume 104, number 8.
6. Corrales-Alfaro C, Cervera-Ceballos E, Espinoza-Zamora JR, Ramírez-Ibargüen AF, López-Navarro OG, Labardini-Méndez JR. Leucemia aguda mieloblástica (LAM); características clínicas, bioquímicas y factores asociados a mortalidad en pacientes mexicanos del Instituto Nacional de Cancerología (INCan), AMEH, 2011
7. Chen E, Johnson E. Characterization of the Deoxycytidine Kinase Promoter in Human Lymphoblast Cell Lines. *J Clin Invest*. 1995; 95: 1660-1668.
8. Döhner H et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 21 January 2010 volume 115, number 3.
9. Fey M. Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21: v158-v161, 2010.

10. Gandhi V, Plunkett W. Modulatory activity of 2',2'-difluorodeoxycytidine on the phosphorylation and cytotoxicity of arabinosyl nucleosides. *Cancer Res.* 1990; 50:3675-3680. Huang P, Chubb S.
11. Hamadani M. Remission induction, consolidation and novel agents indevelopment for adults with acute myeloid leukaemia. *HematolOncol* 2010; 28: 3–12.
12. Harousseau J. A randomized phase 3 study of tipifarnib compared with best supportive care, including hydroxyurea, in the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia in patients 70 years or older. *Blood* 2009, volume 114, number 6.
13. Hatford CM, Duan S, Delaney SM, Shuangli M, Kistner EO, Lamba JK, Huang RS, Dolan ME. Population-specific genetic variants important in susceptibility to cytarabine arabinoside cytotoxicity. *Blood.* 2009; 113: 2145-2153
14. Hertel LW. Action of 2', 2'-difluorodeoxycytidine on DNA synthesis. *Cancer Res.* 1991; 51: 6110-6117.
15. Kolitz J. Current therapeutic strategies for acute myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology*, 134, 555–572.
16. Kroep JR, Loves WJP, van der Wilt CI, Alvarez E, Talianidis I, Boven E, et. al. Pretreatment Deoxycytidine Kinase Levels Predict in Vivo Gemcitabine Sensitivity. *Mol. Cancer Ther.* 2002; 1: 371-376.
17. Lamba J. Genetic factors influencing cytarabine therapy. *Pharmacogenomics.* 2009, 10(10): 1657–1674.
18. Lichtman M, Beutler E. *Williams Hematology*, 7th Ed, 2007.
19. Maring J. Genetic factors influencing Pyrimidine antagonist chemotherapy. *The Pharmacogenomics Journal* (2005) 5, 226–243.
20. Rathe S. Deoxycytidine kinase is downregulated in Ara-C-resistant acute myeloid leukemia murine cell lines. *Leukemia* (2010) 24, 1513–154.
21. Rizo et al. Registro Hospitalario de Cáncer: Compendio de Cáncer, 2000 – 2004. *Cancerología* 2 (2007): 203-287.
22. Robak T, Wierzbowska A. Current and emerging therapies for acute myeloid leukemia. *Clin Ther.* 2009; 31 Pt 2:2349-70.

23. Swerdlow S. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2008.
24. Yates J. Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: a CALGB study. *Blood* 1982 60:454 – 462.
25. Valero L. Importancia clínica y pronóstica de la citogenética normal en pacientes con leucemia aguda mieloblástica. Tesis para obtener el Título de Especialista en Hematología, INCa, 2008.

ANEXOS

ANEXO 1.
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

- TITULO DEL ESTUDIO.

Expresión de los niveles del gen codificador del transportador equilibrativo de nucleósidos humano tipo 1 y del gen que codifica para la enzima deoxicitidin-kinasa, como factores pronósticos y de respuesta en pacientes con leucemia aguda mieloide.

- I. LA JUSTIFICACION Y EL OBJETIVO DEL ESTUDIO.

Lo/la invitamos a que participe en un estudio de investigación. Los médicos del Instituto Nacional de Cancerología están interesados en estudiar la influencia de algunos genes en la respuesta y posibilidad de toxicidad secundaria a un medicamento (quimioterapia citarabina), que son requeridos para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda mieloblástica. El objetivo de este estudio es determinar algunos genes que pudieran influir en la respuesta a su tratamiento.

En este estudio no se administrarán medicamentos en experimentación. Usted recibirá el tratamiento indicado por su médico. Usted y su familia deben hacer todas las preguntas que deseen antes de que usted decida participar en este estudio. Asegúrese de obtener toda la información que necesita antes de tomar la decisión.

- II. LOS PROCEDIMIENTOS MÉDICOS QUE SE REALIZARÁN AL SUJETO DURANTE EL ESTUDIO, ESPECIALMENTE LOS INVASORES.

En este estudio se le realizará una punción venosa, para obtener una muestra de aproximadamente 15 ml (3 cucharaditas), a partir de la cual se obtendrá material genético para evaluar las posibles variaciones que pudieran influir en la respuesta a la quimioterapia que su médico le indique. Posteriormente, el grupo de

investigadores tendremos acceso a su expediente clínico, para registrar la respuesta al tratamiento y los efectos secundarios y grado de los mismos que presente.

El material genético será utilizado exclusivamente para fines de esta investigación. En caso de que futuras investigaciones requieran del uso de esta muestra, se le informará y solamente podrá utilizarse si usted acepta participar y firmar un nuevo consentimiento informado.

¿POR QUÉ SE ME SELECCIONÓ?

Se le invita a participar porque usted recibirá un tratamiento que incluye el medicamento llamado citarabina, que es necesario para el tratamiento de su enfermedad.

¿EN QUÉ CONSISTIRÁ MI PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO?

Si usted acepta participar se le realizará una punción venosa para obtener una muestra de 15 ml a partir de la cual se obtendrá RNA para evaluar las posibles variaciones en genes que influyen en la respuesta y desarrollo de toxicidad por citarabina.

- **LAS RESPONSABILIDADES DEL SUJETO.**

Al aceptar participar en este estudio, se le solicita atentamente asistir a sus consultas en las fechas que le indique su médico, para poder evaluar la respuesta al tratamiento. También le pedimos informar a su hematólogo tratante de cualquier malestar que presente durante su tratamiento. Si usted se muda o no regresa a la clínica, podrán tratar de llamarlo(la) para dar con usted y averiguar cómo se encuentra.

- **III. LOS BENEFICIOS ESPERABLES, Y UNA MENCIÓN CATEGÓRICA DE QUE NO SE ESPERAN BENEFICIOS CLÍNICOS PARA EL SUJETO, CUANDO SEA EL CASO.**

Usted no tendrá un beneficio directo por su participación, pero los resultados de esta evaluación probablemente permitirán en un futuro seleccionar a los pacientes con mayor respuesta al tratamiento que va a recibir.

- **IV. GASTOS ADICIONALES, COMPENSACIONES Y PAGO POR LESIONES RELACIONADAS CON EL ESTUDIO.**

A usted no se le cobrará ningún costo por la toma de muestra y procesamiento de la misma. No recibirá ninguna remuneración por su participación, ni pago por indemnizaciones.

El tratamiento que el médico indique para su enfermedad, estará a su cargo. Esta investigación no pagará por su tratamiento u otros estudios de laboratorio que requiera para su atención.

- **V. QUE EL CONSENTIMIENTO IMPLICA PERMITIR EL ACCESO A SU EXPEDIENTE MÉDICO A TERCEROS, CON UNA INDICACIÓN DE LOS MISMOS (QUE DEBERÁ INCLUIR AL COMITÉ). QUE TAL ACCESO SE REALIZARÁ CON RESPETO A SU PRIVACIDAD, Y QUE NO SE PUBLICARÁ SU IDENTIDAD, EN TANTO EN CUANTO LO PERMITA LA LEY.**

La información reunida para el estudio será confidencial. El grupo de investigadores tendrá acceso a su expediente clínico y los resultados serán capturados en una base de datos, donde usted no podrá ser identificado.

Podremos publicar los resultados del estudio o presentarlos en reuniones profesionales, pero su nombre no se divulgará, ni se mencionará en ningún informe o publicación. No es posible que terceras personas, amigos, o allegados suyos sepan de su enfermedad y conozcan otras cosas únicas acerca de su edad, sexo o enfermedad que pudieran identificarlo a usted en una publicación.

- **VI. QUE RECIBIRÁ OPORTUNAMENTE CUALQUIER INFORMACIÓN NUEVA QUE PUDIERA AFECTAR A SU DESEO DE PERMANECER EN EL ESTUDIO.**

Los resultados obtenidos de este análisis no tendrán influencia alguna en el tratamiento que su médico le asigne, no se conoce si éstos podrán tener alguna aplicación posterior, por lo que usted no será informado de estos resultados.

- **VII. LAS PERSONAS A CONTACTAR EN CASO DE TENER PREGUNTAS SOBRE EL ESTUDIO, CON SU NOMBRE COMPLETO Y TELÉFONO DE CONTACTO.**

Cualquier pregunta que usted pueda tener acerca de cualquier aspecto del estudio, ahora o en cualquier momento en el futuro. Le alentamos a que obtenga respuestas a todas sus preguntas comunicándose con la Dra. Myrna Gloria Candelaria Hernandez, al 56-28-04-79, investigadora principal.

Es posible que quiera que un amigo o familiar lea el formulario y hable con el médico del estudio junto con usted. Usted puede también hablar con su médico personal acerca de lo que debe hacer. Hablar de las cosas puede ayudarle a tomar la decisión correcta.

- **VIII. LAS PERSONAS (Y SUS TELÉFONOS) A CONTACTAR EN CASO DE TENER PREGUNTAS ACERCA DE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN EL ESTUDIO, O EN CASO DE CREER QUE HA SUFRIDO UNA LESIÓN COMO RESULTADO DE SU PARTICIPACIÓN. ESTAS PERSONAS SERÁN MIEMBROS DEL COMITÉ Y SU IDENTIDAD SE COMUNICARÁ A LA COMUNIDAD DE INVESTIGADORES PARA QUE PUEDAN TENERLO EN CUENTA A LA HORA DE REDACTAR LOS CONSENTIMIENTOS.**

Para información acerca de los derechos de los sujetos de investigación, usted puede comunicarse con el Secretario Técnico del Comité de Ética, Dra. Mary Cruz Pérez Amador, al teléfono 56.28-04-00, extensión 338.

- **IX. LA DURACIÓN ESPERADA DE LA PARTICIPACIÓN DE CADA SUJETO.**

Si usted decide participar, se revisará su expediente durante 12 meses para conocer el estado de su enfermedad.

- **X. EL NÚMERO DE SUJETOS A INCLUIR EN TODO EL ESTUDIO Y EN EL CENTRO DEL INVESTIGADOR.**

Se incluirán aproximadamente 30-35 pacientes en esta Institución.

- **XI. UNA MENCIÓN EXPLÍCITA Y BIEN DIFERENCIADA QUE INDIQUE QUE LA PARTICIPACIÓN ES TOTALMENTE VOLUNTARIA Y QUE EL SUJETO PUEDE:**

Su participación es completamente voluntaria. Usted puede optar por no participar, y puede retirar su consentimiento en cualquier momento. Es decir, si una vez tomada la muestra de sangre usted decide que no se analice, ésta no se procesará. Su decisión acerca de la participación no afectará a la atención que recibe en el hospital, ahora o en el futuro. Sin embargo, aún si usted se retira del estudio, los médicos del estudio agradecerían poder examinar sus registros médicos en el futuro para ver cómo le ha ido a usted, pero usted puede también negarse a que se haga ésto. Si usted cambia de parecer, se le atenderá igual que a cualquier paciente.

Le agradecemos su consideración. Si está dispuesto(a) a participar en esta investigación, por favor, firme a continuación.

Autorización:

Yo, _____, he leído todo lo antes mencionado, se me han contestado mis preguntas y, por voluntad propia, doy mi consentimiento a participar en este estudio de investigación, en el entendido de que el mismo incluye un examen por el personal de investigación de mis registros médicos para anotar mi diagnóstico definitivo y resultado del tratamiento. Este consentimiento seguirá en vigor hasta la recopilación completa de los datos del estudio, a menos que yo retire mi consentimiento. Mi firma a continuación indica que he recibido una copia de este formulario de consentimiento.

Nombre y (Firma del Participante)

(Fecha)

Dirección

Teléfono

INVESTIGADOR:

Nombre y firma de la persona que obtiene el consentimiento (Fecha)

TESTIGOS

Nombre y (Firma del testigo 1) (Fecha)

Dirección Teléfono

Parentesco con el paciente.

Nombre y (Firma del testigo 2) (Fecha)

Dirección Teléfono

Parentesco con el paciente.

ANEXO 2

CRITERIOS DE TOXICIDAD, DE ACUERDO CON EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCER DE ESTADOS UNIDOS.

CTC Versión 2.0: Ene. 30, 1998

SANGRE/MÉDULA ÓSEA					
Toxicidad	0	1	2	3	4
Conteo de células en la médula ósea	Normal para la edad	Ligeramente hipocelular o 25% de reducción del número de células normal para la edad	Moderadamente hipocelular o >25-≤50% de reducción del número de células para la edad o >2 pero <4 semanas para la recuperación del conteo celular normal de la médula ósea	Severamente hipocelular o >50-≤75% de reducción en la cantidad normal de células para la edad o 4-6 semanas para la recuperación de la cantidad celular normal de la médula ósea	Aplasia o >6 semanas para la recuperación del conteo celular normal de la médula ósea
Rangos normales:	90% cantidad celular promedio				
Niños (≤ 18 años)	60-70% cantidad celular promedio				
Adultos jóvenes (19-59)	50% cantidad celular				
adultos mayores (≥60 años)					
Nota: La clasificación de acuerdo al conteo celular de la médula ósea sólo para los cambios relativos al tratamiento, no a la enfermedad.					

CRITERIOS COMUNES DE TOXICIDAD (CTC)

Grado de toxicidad	0	1	2	3	4
Conteo de CD4	WNL	< LLN – 500/mm ³	200 – < 500/mm ³	50 – < 200/mm ³	<50/mm ³
Haptoglobina	Normal	Disminuida	-	ausente	-
Hemoglobina (Hb)	WNL	<LLN – 10.0 g/dl < LLN – 100 g/L < LLN – 6.2 mmol/L	8.0 - <10.0 gd/dl 80 - <100 g/L 4.9 - < 6.2 mmol/L	6.5 - < 8.0 gd/dl 65 – 80 g/L 4.0 - < 4.9 mmol/L	< 6.5 g/dl < 65 g/L < 4.0 mmol/L
Hemólisis (v.g. anemia hemolítica inmune, hemólisis relativa a la droga, otras)	Ninguna	Sólo evidencia de laboratorio de hemólisis [v.g. examen de esquistocitos en las anti-globulinas directas (DAT, Coomb)]	Evidencia de destrucción de glóbulos rojos y disminución de ≥2gm en hemoglobina, no es necesaria la transfusión	Se requiere de transfusión y/o intervención médica (v.g. esteroides)	Consecuencias catastróficas de la hemólisis (v.g. insuficiencia renal, hipotensión, broncoespasmo, esplenectomía de emergencia)
Considerar también Haptoglobina, Hgb.					
Leucocitos (WBC total)	WNL	< LLN – 3.0 x 10 ⁹ /L < LLN – 3,000/mm ³	≥2.0 – <3.0 x 10 ⁹ /L ≥ 2,000 - <3,000/mm ³	≥1.0 – <2.0 x 10 ⁹ /L ≥ 1,000 - <2,000/mm ³	< 1.0 x 10 ⁹ /L <1,000/mm ³
Linfopenia	WNL	< LLN – 1.0 x 10 ⁹ /L < LLN – 1,000/mm ³	≥0.5 – <1.0 x 10 ⁹ /L ≥ 500 - <1,000/mm ³	<0.5 x 10 ⁹ /L <500/mm ³	-
Neutrófilos / granulocitos (ANC/AGC)	WNL	≥1.5 - < 2.0 x 10 ⁹ /L ≥1,500 – <2,000/mm ³	≥1.0 - < 1.5 x 10 ⁹ /L ≥1,000 – <1,500/mm ³	≥0.5 - < 1.0 x 10 ⁹ /L ≥ 500 – <1,000/mm ³	< 10.0 x 10 ⁹ /L < 500/mm ³
Plaquetas	WNL	< LLN - < 75.0 x 10 ⁹ /L < LLN – 75,000/mm ³	≥50.0 - < 75.0 x 10 ⁹ /L ≥50,000 - < 75,000/mm ³	≥10.0 - < 50.0 x 10 ⁹ /L ≥10,000 - < 50,000/mm ³	< 10.0 x 10 ⁹ /L < 50,000/mm ³

CRITERIOS COMUNES DE TOXICIDAD (CTC)

Grado de toxicidad	0	1	2	3	4
Transfusión: Paquetes globulares También considerar Hemoglobina.	Ninguna	-	-	Sí	-
Sangre/ Médula ósea –Otros (Especificar, _____)	Ninguno	Leve	Moderado	Severo	Que amenaza la vida o inhabilitante

CRITERIOS COMUNES DE TOXICIDAD (CTC)

Grado de toxicidad	0	1	2	3	4
Hemorragia/sangrado con trombocitopenia grado 3 o 4 Considerar también Plaquetas, hemoglobina, Plaquetas de transfusión, pRBCs de transfusión. Nota: Esta toxicidad debe ser clasificada para cualquier sangrado con trombocitopenia grado 3 o 4. Clasificar también el sitio o el tipo de hemorragia/sangrado. Si el sitio no se encuentra listado, clasificar como Otros en la categoría HEMORRAGIA.	Ninguna	Leve sin transfusión		Requiere transfusión	Sangrado catastrófico que requiere de intervención mayor no-electiva
Hemorragia/sangrado sin trombocitopenia grado 3 o 4 Considerar también Plaquetas, hemoglobina, Plaquetas de transfusión, pRBCs de transfusión. Nota: El Sangrado en la ausencia de trombocitopenia grado 3 o 4 se clasifica aquí sólo si el sitio o el tipo específicos de sangrado no se encuentran listados en ninguna otra parte en la categoría HEMORRAGIA. Clasificar también como Otros en la categoría HEMORRAGIA.	Ninguna	Leve sin transfusión		Requiere transfusión	Sangrado catastrófico que requiere de intervención mayor no-electiva
Hemorragia/sangrado en el CNS	Ninguna	-	-	Sangrado detectado en la CT u otro escaneo sin consecuencia clínica	Derrame hemorrágico o evento vascular hemorrágico (CVA) con signos y síntomas neurológicos
Epistaxis	Ninguna	Leve sin transfusión	-	Que requiere transfusión	Sangrado catastrófico que requiere de intervención mayor no-electiva
Hematemesis	Ninguna	Leve sin transfusión	-	Que requiere transfusión	Sangrado catastrófico que requiere de intervención mayor no-electiva

CRITERIOS COMUNES DE TOXICIDAD (CTC)

Grado de Toxicidad	0	1	2	3	4
Hematuria (En ausencia de sangrado vaginal)	Ninguna	Sólo microscópica	Sangrado total intermitente, sin coágulos	Sangrado total persistente o coágulos; puede requerir cateterización o instrumentación o transfusión	Cirugía abierta o necrosis o ulceración profunda de la vejiga
Hemoptisis	Ninguna	Leve sin transfusión	-	Que requiere transfusión	Sangrado catastrófico que requiere de intervención mayor no-electiva
Hemorragia/sangrado asociado con cirugía	Ninguna	Leve sin transfusión	-	Que requiere transfusión	Sangrado catastrófico que requiere de intervención mayor no-electiva
Nota: La pérdida de sangre esperada al momento de la cirugía no se clasifica como toxicidad.					
Melena/sangrado GI	Ninguna	Leve sin transfusión	-	Que requiere transfusión	Sangrado catastrófico que requiere de intervención mayor no-electiva
Petequia/púrpura (hemorragia/sangrado dentro de la piel o mucosa)	Ninguna	Petequia de la piel poco común	Petequia o púrpura en áreas dependientes de la piel	Petequia o púrpura generalizada de la piel o petequia en cualquier mucosa	-
Sangrado rectal/ hematoquecia	Ninguno	Leve sin transfusión ni medicación	Persistente, que requiere medicación (v.g. esteroides en supositorios) y/o	Que requiere transfusión	Sangrado catastrófico que requiere de intervención mayor no-electiva

CRITERIOS COMUNES DE TOXICIDAD (CTC)

Grado de toxicidad	0	1	2	3	4
Sangrado rectal/ hematoquecia (cont.)			interrupción del tratamiento de radioterapia		
Sangrado vaginal	Ninguno	Manchado, requiriendo <2 toallas sanitarias por día	Que requiere ≥ 2 toallas sanitarias por día, pero no requiere transfusión	Que requiere transfusión	Sangrado catastrófico que requiere de intervención mayor no-electiva
Hemorragia- Otros (Especificar, _____)	Ninguna	Leve sin transfusión	-	Que requiere transfusión	Sangrado catastrófico que requiere de intervención mayor no-electiva
HEPATICOS					
Fosfatasa alcalina	WNL	>ULN-2.5 x ULN	>2.5 – 5.0 x ULN	>5.0 –20.0 x ULN	>20.0 x ULN
GGT (Glutamyltranspeptidasa)	WNL	>ULN-2.5 x ULN	>2.5 – 5.0 x ULN	>5.0 –20.0 x ULN	>20.0 x ULN
Aumento del volumen hepático	Ausente	-	-	Presente	-
Nota: Clasificar el aumento del volumen hepático sólo para cambios relativos a la VOD u otra toxicidad relacionada con el tratamiento					
Hipoalbuminemia	WNL	<LLN – 3g/dl	≥ 2 - <3g/dl	<2 g/dl	-
Disfunción/ insuficiencia hepática (clínica)	Normal	-	-	Asterixis	Encefalopatía o coma
Nota: La hepatitis viral documentada se clasifica dentro de la categoría INFECCION					
Flujo en la vena portal	Normal	-	Flujo disminuido de la vena portal	Flujo reverso /retrógrado de la vena portal	-
SGOT (AST) (Transaminasa sérica glutámico oxalacética)	WNL	>ULN – 2.5 x ULN	>2.5 – 5.0 x ULN	>5.0 –20.0 x ULN	>20.0 x ULN

CRITERIOS COMUNES DE TOXICIDAD (CTC)

Grado de toxicidad	0	1	2	3	4
SGPT (ALT) (Transaminasa sérica glutámico pirúvica)	WNL	>ULN – 2.5 x ULN	>2.5 – 5.0 x ULN	>5.0 – 20.0 x ULN	>20.0 x ULN
Hepáticos – Otros (Especificar, _____)	Ninguno	Leve	Moderado	Severo	Que amenaza la vida o inhabilitante
INFECCION/NEUTROPENIA FEBRIL					
Infección relacionada con el catéter	Ninguna	Leve, sin tratamiento activo	Infección moderada, localizada, que requiere tratamiento oral o local	Infección severa, sistémica que requiere antibióticos i.v. o tratamiento fungicida u hospitalización	Sepsis que pone la vida en peligro (v.g. shock séptico)
Neutropenia febril (fiebre de origen desconocido sin infección clínica o microbiológicamente documentada) (ANC < 1.0 x 10 ⁹ /L, fiebre ≥38.5°C) Nota: La hipotermia en lugar de fiebre puede estar asociada con neutropenia y se clasifica aquí.	Ninguna	-	-	Presente	Sepsis que pone la vida en peligro (v.g. shock séptico)
Infección (clínica o microbiológicamente documentada) con neutropenia grado 3 o 4 (ANC < 1.0 x 10 ⁹ /L) Nota: La hipotermia en lugar de la fiebre puede estar asociada con neutropenia y no se clasifica aquí. En la ausencia de infección documentada con neutropenia grado 3 o 4, clasificar como Neutropenia febril.	Ninguna	-	-	Presente	Sepsis que pone la vida en peligro (v.g. shock séptico)
Infección con ANC desconocido	Ninguna	-	-	Presente	Sepsis que pone la vida en peligro (v.g. shock séptico)
Nota: Este criterio de toxicidad se usa en los raros casos en los que el ANC es desconocido.					

CRITERIOS COMUNES DE TOXICIDAD (CTC)

Grado de toxicidad	0	1	2	3	4
Infección sin neutropenia	Ninguna	Leve, sin tratamiento activo	Infección moderada, localizada, que requiere tratamiento oral o local	Infección severa, sistémica que requiere antibióticos i.v. o tratamiento fungicida u hospitalización	Sepsis que pone la vida en peligro (v.g. shock séptico)
Infección/Neutropenia Febril - Otros (Especificar, _____)	Ninguno	Leve	Moderado	Severo	Que amenaza la vida o inhabilitante
Herida - infecciosa se clasifica dentro de la categoría DERMATOLOGIA/PIEL					
LINFÁTICO					
Linfático	Normal	Linfedema leve	Linfedema moderado que requiere compresión; linfoquiste	Linfedema severo que limita la función; linfoquiste que requiere cirugía	Linfedema severo que limita la función y con ulceración
Linfático - Otros (Especificar, _____)	Ninguno	Leve	Moderado	Severo	Que amenaza la vida o inhabilitante