



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSTGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**LA CITOGENETICA Y EL
INMUNOFENOTIPO COMO FACTORES
PRONÓSTICOS EN LA LEUCEMIA
MIELOIDE AGUDA (LMA)**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL
TITULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
INTERNA QUE PRESENTA:**

DRA. RUTH GUTIÉRREZ SERDÁN

ASESOR:

DR. JORGE CRUZ RICO





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos

A Dios

A mis padres y hermanos

A mis profesores

**LA CITOGENETICA Y EL INMUNOFENOTIPO COMO
FACTORES PRONÓSTICOS EN LA LEUCEMIA
MIELOIDE AGUDA (LMA)**

**Dr. Carlos Viveros Contreras
Jefe de Enseñanza**

**Dr. José Manuel Conde Mercado
Profesor titular del curso de
Medicina Interna**

**Dr. Jorge Cruz Rico
Asesor de tesis**

INDICE

1. Marco teórico.....	6
1.1 Generalidades.....	6
1.2 Fisiopatología.....	7
1.3 Cuadro Clínico.....	10
1.4 Diagnóstico.....	11
1.5 Clasificación.....	12
1.6 Factores Pronósticos.....	13
1.7 Tratamiento.....	15
2. Justificación.....	17
3. Objetivos.....	18
3.1 Objetivo Primario.....	18
3.2 Objetivo Secundario.....	18
4. Hipótesis.....	19
5. Materiales y Métodos.....	20
5.1 Diseño del Estudio.....	20
5.2 Variables.....	20
5.3 Plan de Análisis.....	21
5.3.1 Obtención de la Información.....	21
5.3.2 Análisis Estadístico.....	23
5.3.3 Criterios de Selección.....	23
5.3.4 Recolección de Datos.....	23
5.3.5 Población de estudio.....	23
6 Consideraciones Éticas.....	24

7	Resultados.....	25
8	Discusión.....	33
9	Conclusiones.....	36
10	Bibliografía.....	37
11	Anexos.....	40

LA CITOGENETICA Y EL INMUNOFENOTIPO COMO FACTORES PRONÓSTICOS EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

1. Marco Teórico

1.1 Generalidades

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracteriza por una proliferación incontrolada de células neoplásicas de precursores hematopoyéticos y una hematopoyesis inadecuada ocasionando neutropenia, anemia y trombocitopenia[1]. Se menciona que la incidencia global es de 3.4 casos/100 000 habitantes; 1.2 casos/100 000 habitantes de más de 30 años y más de 20 casos/100 000 habitantes a la edad de 80 años[2]. La mediana de edad es de 20 años sin embargo ha ido en aumento durante la década pasada.

Su etiología se desconoce, aunque existen factores asociados con el desarrollo de éstas, entre ellos, se encuentran los genéticos, como lo demuestran estudios donde los hermanos uni-vitelinos de pacientes afectados tienen más probabilidades de desarrollar una leucemia, y los factores externos en los cuales se encuentran involucrados las radiaciones y la exposición al bencol.

Los síntomas clínicos son resultado del fallo medular por la infiltración de las células blásticas, lo cual condiciona citopenias, un 80% de los pacientes presentan anemia de intensidad variable, trombocitopenia se presenta en 80-90%, la fiebre también es una característica frecuente y se relaciona principalmente con causa infecciosa, ya que el 30 a 50% de los pacientes presentan neutropenia, la cifra promedio de leucocitos al momento del diagnóstico es de 15 a $20 \times 10^9/L$ y en el 80% de los casos se observan blastos en sangre periférica, solo 10% de los paciente se puede presentar más de 100×10^9 leucocitos.[3] En un 10 a 25% de los casos hay presencia de linfadenopatias y visceromegalias. Se pueden encontrar manifestaciones extra linfáticas como afectación del sistema nervioso central e infiltración cutánea.[3]

Además de los datos clínicos para realizar el diagnóstico de la leucemia mieloide aguda debemos tener la medición de blastos igual o mayor al 20% en médula ósea o sangre periférica[1], y seguir una metodología, primero para diferenciarla de una leucemia linfocítica y de un síndrome mielodisplásico para lo cual se utiliza morfología óptica donde se realiza tinción de mieloperoxidasa y otras especiales (ANAE, PAS), así como realizar el estudio de citogenética e inmunológico (inmunofenotipo) con la finalidad de clasificarlas. La clasificación más utilizada es la de la FAB (French-American-British)[3] la cual se basa principalmente en el aspecto morfológico, sin embargo la clasificación actual es la de la OMS (Organización Mundial de la Salud)[4] cuya importancia radica en que se basa en la citogenética, y en algunos aspectos inmunológicos y

morfológicos. Todo con la finalidad de poder dar un tratamiento quimioterapéutico exitoso.[5]

1.2 Fisiopatología

Las leucemias mieloides agudas son proliferaciones malignas de células hematopoyéticas inmaduras de tipo blástico que tienen un origen clonal.[6]

En los últimos años se han hecho progresos importantes para poder elucidar los procesos moleculares que se encuentran presentes y son puntos importantes en el desarrollo de la leucemia mieloide aguda (LMA)[7].

Estos mecanismos básicamente conducen a la iniciación y progresión de la leucemia y están involucrados tanto la célula blástica (célula leucémica) y el micro ambiente de la médula ósea (micro ambiente hematopoyético).

Célula leucémica

Durante la década pasada los trabajos de Dikc y col., postularon la existencia de una célula blástica leucémica aunque el termino más apropiado es la célula leucémica iniciadora esta célula se define por marcadores de superficie CD34 y no CD38, la cual es capaz de causar muerte en ratones inmunocomprometidos.[6] Se postula que en la LMA como en la hematopoyesis normal existen subpoblaciones de células con capacidad de auto renovación y diferenciación aunque la mayoría tienen menor capacidad de diferenciación y existe una población de células quiescentes que tienen la capacidad de poblar de leucemia a los ratones inmunocomprometidos, estas células son clonas mutantes que tienen la capacidad de adquirir nuevas mutaciones lo cual les da la característica de evolución clonal.[7]

Todo esto favorece el desarrollo, progresión y resistencia de la enfermedad por los siguientes mecanismos

A) Proliferación inapropiada: señal de traducción aberrante

La proliferación anormal es resultado de la actividad de mutaciones que afectan a la vía de los receptores de tirosina cinasa (RTK) como BCR-ABL (breakpoint cluster region - V-abl Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1) (. FLT3 es un receptor de tirosina cinasa y juega un papel importante en la proliferación y supervivencia de la célula madre, mutaciones en FLT3 ocurren en 30-40% de las LAM. Las mutaciones en esta vía condicionan la activación constitutiva de la vía de señalización, lo cual confiere proliferación y supervivencia[7]. Otro ejemplo es la ganancia en mutaciones de KIT un miembro de la familia de receptores de tirosina cinasa tipo III, ocurren en aproximadamente 25-30% de las LAM, lo cual condiciona desregulaciones en la vía de señalización de NFkB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) lo cual afecta la apoptosis normal.[8] En base a todo esto se

sugiere que la activación por medio de receptores de tirosina cinasa es universal en el desarrollo de la leucemia mieloide. Los oncogenes RAS moléculas clave en las vías de traducción de señales mediante receptores de tirosina cinasa se encuentran activos en 25% de las leucemias agudas[8]. (Fig. 1)

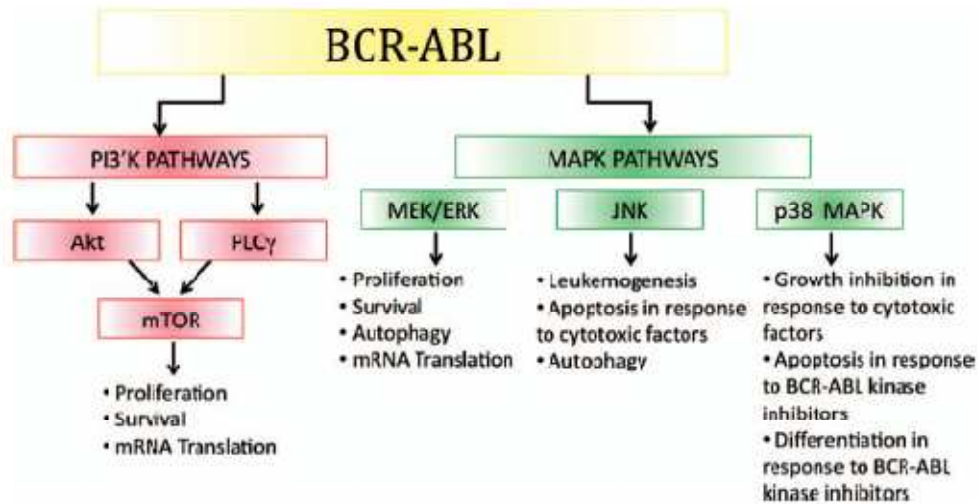


Fig.1

B) Inhibición de la diferenciación

En la LMA frecuentemente se encuentran translocaciones balanceadas lo cual condiciona fusión de dominios de unión los cuales activan genes activadores transcripcionales y represores lo cual condiciona inhibición de los genes del factor de transcripción original lo cual culmina en bloqueo de la diferenciación ejemplos:

- La translocación 8:21 que genera la proteína de fusión AML1 ETO (acute myeloid leukemia-1 transcription factor and the eight-twenty-one corepressor) el cual reprime la transcripción vía la unión AML1 también llamado RUNX1T1 (Runt-related transcription factor 1) al DNA
- El complejo CBFβ (Core-binding factor subunit beta) los cuales interfieren con la función de RARα (receptor alpha del ácido retinoico) y otro ejemplo es la sobreexpresión de genes HOX (subconjunto de familia de genes homobox [8](Fig. 2.)

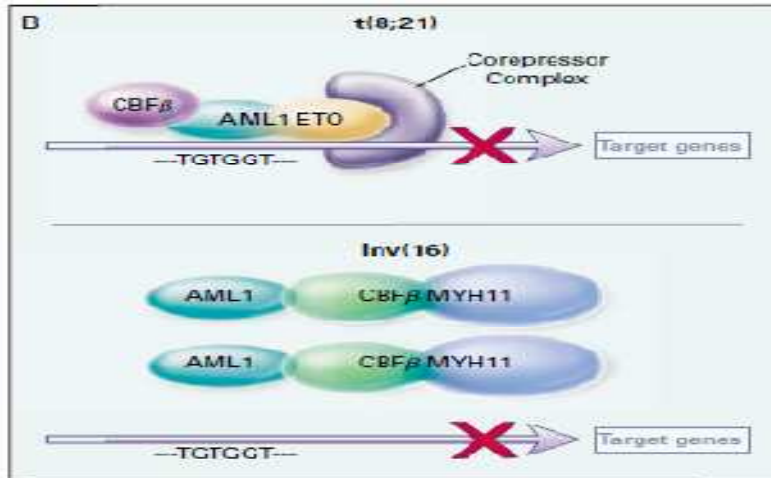


Fig. 2 NEJM, 1999. **341**: p. 1051-1062.

C) Escape de la apoptosis y pérdida del control del ciclo celular

Resistencia elevada a la señales de apoptosis es crítica en la LMA, todo esto es mediante la activación de vías de señalización como vía del inositol 3 fosfato activación de AKT (proteína cinasa B) y mTOR (mammalian target of rapamycin) que fosforilan factores de transcripción que dan por resultado la expresión de BCL-2 que es un regulador anti-apoptotico[7]. (Fig. 3)

En cuanto al ciclo celular hay disrupción de este por una pérdida de la actividad de los inhibidores de cinasa dependientes de ciclina.[6]

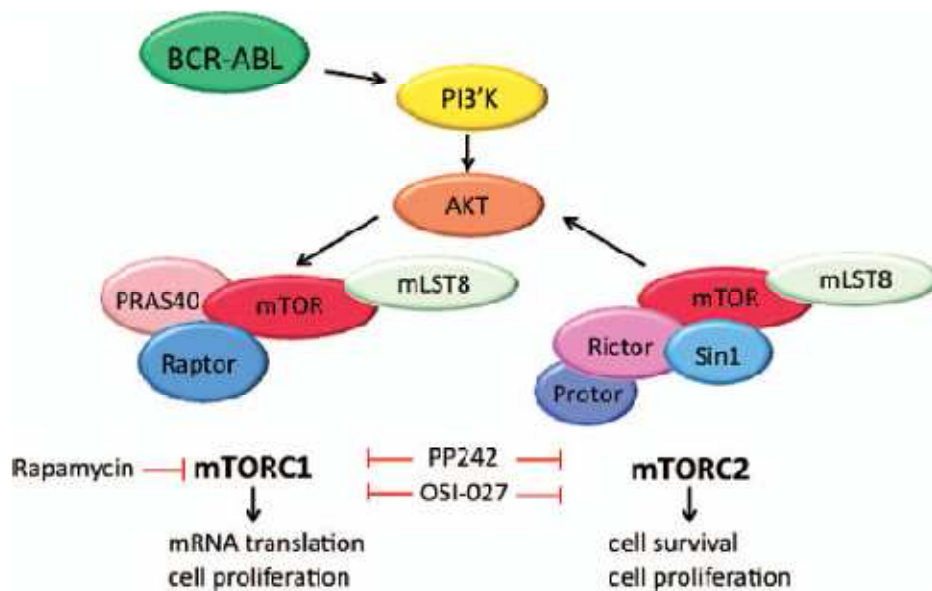


Fig. 3 Hematology - the European Hematology

Microambiente hematopoyético

Para comprender más claramente esta relación definiremos al micro ambiente hematopoyético normal (MH), como la entidad que regula la hematopoyesis mediante interacciones con la célula progenitora (stem cell), por medio de citocinas y los productos de biosíntesis del estroma. El micro ambiente hematopoyético está constituido de una población heterogénea de células hematopoyética y del estroma (fibroblastos, células endoteliales, adipocitos), sus productos de biosíntesis, lo cual conduce a la formación de la matriz extracelular.[8]

El crecimiento, diferenciación y supervivencia de la célula progenitora, es regulada por el micro ambiente hematopoyético por los siguientes mecanismos:

- Interacciones entre la stem cell y citocinas producidas por el estroma
- Interacciones mediante moléculas de adhesión
- Interacciones entre moléculas de adhesión de la célula hematopoyética y el estroma

En estas interacciones están implicadas integrinas, selectinas, sialomucinas (CD34), inmunoglobulinas, proteoglicanos de superficie CD49 y cadherinas[3]

Como resultado de estas interacciones posibles, la adquisición de una clona de células leucémicas mieloides y las relaciones de éstas y el MH, conlleva a tres posibles consecuencias para el desarrollo de la leucemia:

- Promoción del crecimiento de la célula leucémica:
 1. Inhibición de apoptosis
 2. Bloqueo de la diferenciación
 3. Estimulación de la proliferación
- Inhibición del crecimiento leucémico
- Inhibición del crecimiento del estroma

Una vez que estos mecanismos se llevan a cabo, se desarrolla la expansión clonal de estas células, teniendo como resultado la expresión clínica de la enfermedad, secundaria a la insuficiencia hematopoyética, la inhibición en la producción de las otras líneas celulares, dando como resultado citopenias, con o sin leucocitosis.

1.3 Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas y síntomas de la LMA son diversos y no específicos. Estas manifestaciones son atribuibles directamente a la infiltración de la médula ósea por células blasticas, dando como resultado falla medular lo cual condiciona citopenias[3]

Los pacientes acuden con síntomas generales como astenia, adinamia, palidez de tegumentos secundario a la anemia normocítica normocrómica que se presenta en el 80% de los paciente, trombocitopenia se presenta en 80-90% de los casos de los cuales 40-60% se presentan con signos de hemorragia, principalmente con cifras inferiores a 20 mil[9]. Otras causas de la diátesis hemorrágica es la coagulación intravascular diseminada, la cual es más frecuente en la variedad promielocítica, pero también se puede presentar M1, M2, M4 y M5[3].

La fiebre también es una característica frecuente y se relaciona principalmente con causa infecciosa, ya que el 30 a 50% de los pacientes presentan neutropenia.

La cifra promedio de leucocitos al momento del diagnóstico es de 15 a $20 \times 10^9/L$ y en el 80% de los casos se observan blastos en sangre periférica, solo 10% de los pacientes se puede presentar más de 100×10^9 leucocitos. Si la cuenta de leucocitos es mayor o igual a 100 mil/l, se puede presentar síntomas de hiper-leucocitosis.[3],[7] ,[9]

En un 10 a 25% de los casos hay presencia de linfadenopatias y visceromegalias (hepato-esplenomegalia)[3]

Además pueden presentar infiltración a sistema nervioso central y cutánea, en la piel se manifiesta como lesiones papulonodulares (leucemides) y su incidencia es de 10%, más frecuente en la LMA M4 y M5, en el 25 a 50% hay hipertrofia gingival en la variedad monocítica.[9]

También cursan con elevación de LDH y ácido úrico por el metabolismo de la célula leucémica.

1.4 Diagnóstico

Lo primero en realizar cuando se tiene un paciente con sospecha clínica y por laboratorio de Leucemia mieloide aguda, es realizar la identificación de mieloblastos en preparaciones de sangre periférica o médula ósea mediante la tinción de Wright Giemsa; las células blásticas son células grandes, de núcleo irregular, grande, con poco citoplasma y pueden presentar los cuerpos de Auer, así como realizar la cuenta de blastos que debe ser del 20% o más en médula ósea o sangre periférica, de acuerdo a la Organización mundial de la salud.[4]:[10]

Una vez diagnosticado que es una leucemia aguda se realiza la identificación del tipo de leucemia aguda si es Leucemia linfoblástica aguda (LLA) o LMA que se presenta, de acuerdo a las características morfológicas, inmunohistoquímicas y genéticas, realizando el inmunofenotipo y el estudio citogenética.

El inmunofenotipo es un método utilizado para diagnosticar y clasificar a las leucemias y complementa a la morfología, y se basa en que los mieloblastos expresan una variedad de antígenos de la serie mieloide, y se expresan de acuerdo al grado de maduración[11]. De acuerdo con el grupo Europeo de la clasificación inmunológica de las leucemias agudas (EGIL)[12], la LMA se define cuando hay expresión de dos o más de los siguientes marcadores: Mieloperoxidasa (MPO), CD13, CD33, CDw65, CD117, los cuales son considerados en conjunto como marcadores panmieloides.[12]

Otros marcadores que se pueden encontrar son CD14, CD15, CD41, CD61, de acuerdo al grado de maduración de la célula blastica[12].

Otro método importante para el diagnóstico, y clasificación de la LMA es la citogenética. La citogenética convencional es un componente esencial en la evaluación de pacientes con LMA, ya que es reconocida como un desorden heterogéneo con diferentes alteraciones morfológicas y aberraciones cromosómicas en la célula leucémica, como son la t (8;21), inv(16), etc. Las anormalidades cromosómicas se detectan en 55%[13] de los adultos con LMA por lo cual se recomienda actualmente también realizar análisis molecular utilizando métodos con FISH (hibridación in situ por fluorescencia) con lo cual se detectan los rearrreglos genómicos como RUNX1T1, CBFβ-MYH11(Core-binding factor subunit beta - Myosin-11) y también realizar RT PCR (reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real) para detectar genes de fusión principalmente en casos en los que la morfología es difícil y la anormalidad citogenética no está presente.[14]

Teniendo la morfología, el inmunofenotipo y la citogenética se puede clasificar a las leucemias.

1.5 Clasificaciones

La clasificación que más goza de difusión y aceptación es la elaborada 1976 por el grupo cooperativo Franco- Americano-Británico (FAB), y con sus ampliaciones y modificaciones en 1991, esta clasificación únicamente se basa en la morfología (Tabla 1)[15]

TABLA 1. Clasificación de la FAB	
	Nomenclatura
M0	Mieloblastica aguda con mínima diferenciación
M1	Mieloblástica aguda sin maduración
M2	Mieloblástica aguda con maduración
M3	Promielocitica
M4	Mielomonocitica aguda
M5	Monoblastica aguda
M6	Eritroleucemia
M7	Megacarioblastica

Hay que tomar en cuenta que en esta clasificación para determinar el subtipo M7 y M0 se requiere la realización de técnicas inmunológicas de anticuerpos contra antígenos plaquetarios y mieloides así como la realización de mieloperoxidas plaquetaria, al realizar esta clasificación es importante se consignen si hay signos morfológicos de displasia.

La otra clasificación que actualmente es la más utilizada, es la de OMS la cual ha sufrido varias modificaciones con respecto a la primera vez que se publicó en 2001, esta clasificación se realizó en conjunto con la sociedad de hematopatología y la asociación europea de hematopatología, con la última versión revisada en 2008 para establecer la categoría de la LMA o subtipo se basa en la citogenética [5](Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de la OMS

LMA con anomalías genéticas recurrentes

- **Leucemia mieloide aguda con translocaciones balanceadas e inversiones**
- **Leucemia mieloide aguda con mutaciones genéticas**

LMA con cambios relacionados a mielodisplasia

LMA relacionada a tratamiento

LMA no especificada en otra categoría

Sarcoma mieloide

Síndromes mieloproliferativos relacionados con Síndrome Down

Neoplasia de células blásticas dendríticas

En esta clasificación se distinguen dos grupos principales: la LMA relacionada a los síndrome mielodisplásicos (SMD) y la LMA *de novo* que no se relaciona con SMD, lo cual nos indica diferentes mecanismos de leucemogénesis. Las principales diferencias entre la clasificación de la OMS y la FAB es el número de blastos para definir una LMA, ya que en la clasificación de la OMS es de 20% y que los casos de LMA se clasifican en un subgrupo de acuerdo a aspectos biológicos y clínicos.[4]

1.6 Factores Pronósticos

Una vez clasificado es importante para el tratamiento determinar el factor pronóstico de la LMA. Estos factores se pueden dividir en aquellos relacionados con las características generales y condición clínica del paciente y los relacionados con la característica particular de la clona de la LMA. Entre los factores relacionados con las características generales tenemos: La edad avanzada, diversos estudios han mostrado que los ancianos mayores de 60 años tiene un pronóstico desfavorable comparado con los jóvenes, aun así la edad por sí sola no es una razón para no ofrecer una terapia curativa ya que no

es el factor más importante para la mortalidad relacionada a tratamiento (MRT)[16] o resistencia a la misma, se debe tomar en cuenta las comorbilidades, en un estudio reciente en pacientes de más de 60 años que recibieron terapia de inducción se utilizó la escala de comorbilidades de trasplante de células hematopoyéticas (HCTCI) para predecir la frecuencia de muertes tempranas y la supervivencia global y se determinó que los pacientes con edad de 60 a 74 años, con ECOG menor o igual a 2, pueden recibir terapia de inducción con remisiones de 50% y muertes en aplasia en 15%, sin embargo faltan más estudios.[17]

En cuanto a los factores relacionados con la clona de la LMA se encuentra la cifra de leucocitos, la existencia de síndrome mielodisplásico previo, terapia citotóxica previa por otro desorden y siempre depende de la terapia empleada en el paciente (Tabla 3).[18]

Tabla 3. FACTORES PRONOSTICOS CLINICOS LMA	
FAVORABLE	DESFAVORABLE
LMA de novo	LMA secundaria
niños y adultos jóvenes	Edad avanzada (>60 años)
cifra de leucocitos normal	Leucocitosis (>50 mil/L)
M3,M4Eo	Mo,M5;M6,M7

Otros factores son las características citogenéticas y moleculares al diagnóstico (tabla 4).[19]

Actualmente se considera el factor pronóstico más importante al análisis de la citogenética, la caracterización de los pacientes con LMA de acuerdo al cariotipo es invaluable para el diagnóstico y permite entender mejor la fisiopatología de la enfermedad y es importante para la selección de la terapia por ejemplo, los pacientes con t(15;17) que es la leucemia promielocítica aguda (LPA) se benefician del uso de ATRA en combinación con quimioterapia, y no beneficia pacientes que no tienen esta translocación[15, 19]. Los pacientes por un número considerable de estudios se categorizan en 3 grupos de riesgo: favorable, intermedio y adverso en pacientes menores de 55 o 60 años[20];[21](tabla 5), como el estudio realizado en Inglaterra por el Medical Research Council (MRC) en los cuales los grupos de riesgo se identificaron en base a comparar el tipo de respuesta a la terapia de inducción y el seguimiento a largo plazo[21]. Los cariotipos complejos que ocurren solo en el 10 a 12% de los pacientes se asocian con un pronóstico muy pobre acorde con estos estudios. Otros factores de riesgo son: proteínas transportadoras de membranas que confieren resistencia a fármacos, mutaciones o sobre expresiones de genes específicos como *WT1* (Proteína del tumor de Wilms), *CEBPA* (CCAAT/enhancer-binding protein alpha), *BAX* (Bcl-2-associated X

protein) y la frecuencia de *BCL2* sobre *BAX*, *FLT3* (receptor-type tyrosine-protein kinase FLT3), *NPM1* (Nucleofosmina 1) el cual se puede identificar aun cuando la citogenética sea normal y se le puede dar un pronóstico diferente ya estos pacientes tiene remisiones completas y supervivencias libres de enfermedad mayores[22]. En base en esto y en diversos estudios se considera a la citogenética importante para determinar el tipo de respuesta inicial a la terapia, la duración de la remisión y la supervivencia global.[23] En base a estos estudios se generan mejor estrategias para dar un tratamiento adecuado.

Tabla 4. Grupo de riesgo por Citogenética	
Grupo Citogenética	Característica
Favorable	t(8;21) inv.(16)
Intermedio	t(16;16) Cariotipo normal t(9;11) Anormalidades citogenéticas no clasificadas como favorables o adversas
Adverso	Inv.(3)(q21q26) t(3;3)(q21;q26) -5 -7

El inmunofenotipo también es útil para clasificar y pronostica la enfermedad, aunque hay menos estudios realizados en este aspecto, y aun son contradictorios,. Considerándose que algunos de estos marcadores pueden ser factores pronósticos, entre los cuales se tiene la expresión de CD34+ que confiere mal pronóstico como el realizado por Claudiu Plesa en Leukemia Unit, Edouard Herriot Hospital, la expresión de CD7 se asocia que estas leucemias tengan menor probabilidad de tener Remisiones Completas (RC) (p 0.044) y que los que expresan el fenotipo pan mieloide tiene mejor pronóstico, con altas RC p 0.0001 y diferencia significativa en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad con p 0.02 y supervivencia global de 0.008 con respecto a los que no expresan el fenotipo panmieloide. [24], pacientes con Cd33+ tienen una Supervivencia global de 25% a 5 años comparado con 0% de pacientes CD33- con p 0.021 y CD7 no tiene impacto, aunque hay estudios que si lo demuestran Aunque aún no existe suficiente evidencia, por lo que se requieren más estudios, respecto a este aspecto, para correlacionar el inmunofenotipo y la citogenética.[25]

1.7 Tratamiento

El objetivo del tratamiento es inducir remisiones completas y prevenir las recaídas, en todas consiste de una fase de inducción que consta de 2 a 3

fármacos, se utiliza uno o dos ciclos, posteriormente la consolidación, y por último la intensificación.

Exceptuando la LMA con t(15;17) O Leucemia promielocítica aguda (LPA) en la cual el tratamiento es diferente, durante los pasados 35 años, una serie de estudios han establecido que el régimen de inducción a la remisión es la combinación de citarabina en infusión continua por 7 días y antracíclico por 3 días, conocido como esquema 7+3[26], con lo cual se obtiene en el 60-80% de los pacientes jóvenes una remisión completa (RC), sin embargo solo el 20 al 30% de los paciente logran una supervivencia libre de enfermedad por un tiempo prolongado[27]. La mayoría de los pacientes mueren por persistencia de la enfermedad o recaída. La supervivencia global (SG) en menores de 55 años es 37% y en pacientes mayores de 55 años es menor a 10%[28]. Por lo cual se han realizados otras intervención como dosis altas de citarabina (DAAC), combinaciones de nuevos agentes sin embargo ninguna de estas intervenciones ha sido superior. En cuanto a la terapia post remisión esta se adecua de acuerdo al riesgo, en pacientes de riesgo favorable se considera utilizar dosis altas de citarabina[28], en riesgo intermedio se han utilizado dosis altas de citarabina por los diversos grupos cooperativos sin embargo no han sido satisfactorios los resultados por lo cual una opción actual es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico (alo-CPH) de donador relacionado y en riesgo alto la opción de tratamiento post-remisión es el alo-CPH con lo cual la SG es de 44% versus 15%[29]. En pacientes de 60 a 75 años la opción de tratamiento consiste en el régimen estándar si el ECOG es menor de 2 y no hay comorbilidades con RC de 50% y la opción de administrar esté tratamiento se basa en el factor de riesgo por citogenética, teniendo que en riesgos adversos la SG es menor de 5%[16]. Sin embargo en cuanto al tratamiento post-remisión no existe aún algún consenso y en paciente mayores de 75 años se considera un tratamiento paliativo.

En cuanto a la LPA el tratamiento de elección es un derivado de la vitamina A; ácido *all-trans* retinoico (ATRA), el cual tiene la habilidad de inducir diferenciación en pacientes con LPA y es la primera LMA tratada con un agente específico para la mutación genética. En todos los estudios actuales el régimen de inducción es el mismo simplemente se modifica la terapia de consolidación y esta se ve influida por la citogenética.

2. Justificación

El conocer los factores pronósticos de paciente con leucemia mieloide aguda contribuirá a caracterizar la enfermedad en la población del hospital Juárez de México; así como permitirá categorizar a cada paciente en un grupo de riesgo determinado para brindarle un tratamiento más efectivo y/o buscar nuevas terapias o uso de trasplante de médula ósea.

Además de permitir detectar si los factores pronóstico de nuestra población son similares a los reportes internacionales.

3. Objetivos

3.1 Objetivo General

- Determinar si los estudios de citogenética e inmunofenotipo son factores pronósticos fundamentales en el estudio de los pacientes con leucemia mieloide aguda

3.2 Objetivos particulares

- Describir las características de los pacientes con leucemia mieloide aguda del Hospital Juárez de México
- Clasificar a los pacientes en un determinado grupo de riesgo de acuerdo a la citogenética
- Clasificar a los pacientes de acuerdo al inmunofenotipo
- Factibilidad para utilizar los criterios de la OMS (2008) en la clasificación de los pacientes con LMA

4. Hipótesis

4.1 Hipótesis verdadera

- La citogenética y el inmunofenotipo son factores pronósticos independientes en la leucemia mieloide aguda

4.2 Hipótesis nula

- La citogenética y el inmunofenotipo no son factores que independientes en la leucemia mieloide aguda

5. Materiales y Métodos

5.1 Diseño del estudio

Estudio retrospectivo, longitudinal de 1º de enero 2005 al 31 de enero del 2009, observacional, clínico.

5.2 Variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE
Edad	Cuantitativa continua
Grupo de Edad	Cualitativa nominal
Genero	Cualitativa nominal
Temperatura	Cuantitativa continua
Infección	Cualitativa nominal
Infiltración SNC	Cualitativa nominal
Infiltración piel	Cualitativa nominal
Síndrome infiltrativo	Cualitativa nominal
Síndrome anémico	Cualitativa nominal
Síndrome hemorrágico	Cualitativa nominal
Clasificación FAB	Cualitativa nominal
Leucocitos	Cuantitativa continua
Leucocitos mayor a 50 mil	Cuantitativa discreta
Hiperleucocitosis	Cuantitativa discreta

Hemoglobina	Cuantitativa continua
Neutrófilos	Cuantitativa continua
% Blastos en sangre periférica	Cuantitativa discreta
% Blastos en médula ósea	Cuantitativa discreta
% Blastos al día 21	Cuantitativa discreta
Citogenética	Cualitativa nominal
Grupo de riesgo citogenético	Cualitativa ordinal
Respuesta a tratamiento	Cualitativa nominal

5.3 Plan de análisis

5.3.1 Obtención de información

Se revisaron expedientes de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda pertenecientes al servicio de hematología del Hospital Juárez de México del 1° de enero del 2005 al 31 de enero 2009, para recolección de información se elaboró un cuestionario (ver anexo)

A todos los pacientes que ingresaron en este estudio, se les realizó una biometría hemática completa con frotis de sangre periférica, la cual se llevo a cabo en el laboratorio clínico del hospital Juárez de México, se tomaron en cuenta los leucocitos, blastos, plaquetas, así como la Hemoglobina inicial.

Así mismo se obtuvo una muestra de médula ósea, a la cual se le realizó diversos estudios:

- Tinción de Wright Giemsa, mieloperoxidasa, para poder clasificar a la LMA de acuerdo los criterios de la FAB, y se realizar la cuenta de blastos. En algunas situaciones se utilizó tinción de PAS y ANAE.
- CITOGENETICA: Se realizó citogenética convencional con bandas G la cual se realizó en el laboratorio Genética de la división de Investigación del Hospital Juárez de México y como mínimo se analizaron 20 metafases de acuerdo a las recomendaciones internacionales[30]
- INMUNIFENOTIPO: El Inmunofenotipo se realizó mediante citometría de flujo en sangre periférica o médula ósea, utilizando el siguiente panel de

anticuerpos⁹CD45,CD34,CD10,CD19,CD20,CD22,CD79a,CD2,CD3,CD5,CD7,CD13,CD33,CD15,CD14,CD64,CD117 y MPO monoclonales dirigidos contra antígenos de superficie que se expresan en la serie mieloide y el punto de corte utilizado para considerarlo positivo fue la expresión en el 20% de las células. Considerándose LMA cuando la expresión de 2 o más de los siguientes marcadores: MPO, CD13,CD33,CDw65 y CD117 y la expresión de estos 5 se consideró fenotipo panmieloide.[12]

Tratamiento

El esquema de tratamiento utilizado para la inducción fue el esquema 7+3 que consiste en citarabina 100mg/m² en infusión continua los días 1 a 7 y daunorrubicina 45mg/m² en infusión los días 1 al 3, a los que no lograron remisión completa se les repitió el esquema de 7+3 o el esquema de 5+2. El esquema de consolidación consistió en dosis altas de citarabina

La respuesta fue evaluada entre el día +21 y +28, los criterios de respuesta utilizados son los del grupo internacional de trabajo del 2003 (Cheson)[31] y que se ejemplifican en la tabla 5.

El tratamiento de soporte brindado a los pacientes consistió durante el diagnóstico y tratamiento apoyo transfusional basado en concentrados eritrocitarios y aféresis plaquetarias, así como tratamiento psicológico

Tabla 5. Respuesta a Tratamiento

Categoría	Definición
Remisión completa (RC)	Blastos en MO <5%, ausencia de cuerpos de Auer, no enfermedad extra medular , cuenta de neutrófilos> 1x10 ⁹ /μl, cuenta plaquetaria >100x10 ⁹ /l, no requerir de transfusión de CE
RC sin recuperación completa	Todos los criterios excepto neutropenia o trombocitopenia
Remisión parcia (RP)	Porcentaje de blastos en médula ósea de 5 a 25%
RC citogenética	Cariotipo normal al tiempo de RC
Enfermedad refractaria	Falla a lograr RC y aquellos pacientes que sobrevivieron más de 7 días al tratamiento inicial y evidencia de blastos
Muerte en aplasia	Muertes que ocurrieron al completar la terapia de la terapia inicial sin evidencia de persistencia dela enfermedad
Recaída	Más de 5% de blastos o aparición de blastos en SP después de alcanzar RC

5.3.2 Análisis Estadístico

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 17, se analizaron diversas variables, utilizándose medianas e intervalos para variables continuas y las variables categóricas con frecuencias. Para la supervivencia global (SG) se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier y esta se midió desde el diagnóstico de LMA hasta la muerte por cualquier causa o fecha de último seguimiento y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) desde la Remisión completa hasta la recaída o último seguimiento, se realizó regresión de Cox para evaluar los factores de riesgo considerándose estadísticamente cuando la p fuese menos de 0.05.

5.3.3 Criterios de selección

a) Criterios de inclusión

Pacientes de ambos sexos, mayores de 15 años que ingresen durante el periodo de 1º de enero del 2005 al 31 de diciembre 2009 en el servicio de Hematología del hospital Juárez México, y a los que se les diagnóstico como pacientes con leucemia mieloide *de novo*, sin importar patologías concomitantes.

b) Criterios de exclusión

Se excluirán pacientes que no inicien el tratamiento por defunción.

Pacientes que ingresaran con diagnóstico de LMA en recaída referidos de otra institución

5.3.4. Recolección de datos

Se revisaron expedientes de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda del servicio de Hematología durante el periodo de 1º de enero 2005 al 31º enero 2009, concentrados en el archivo clínico.

5.3.5 Población de estudio

Todos los pacientes con diagnóstico de Leucemia mieloide aguda del 1º de enero 2005 al 31º enero 2009.

6. Consideraciones éticas

La presente investigación es observacional y descriptiva, no represento ningún riesgo para la población en estudio, sin embargo como es de carácter oficial se mantuvo confidencialidad de los pacientes

7. Resultados

Características de los pacientes

Durante el periodo de estudio se identificaron 29 pacientes con diagnóstico de *novo* de LMA, 17 (58.6%) del sexo masculino y 12 (41.4%) del sexo femenino. La mediana de edad fue de 43 años (18-80). Las características generales se ejemplifican en el cuadro 1.

Cuadro 1. Características generales del grupo de estudio n=29

Característica	Número (%)	Intervalo
Sexo		
• Masculino	17 (58.6)	
• Femenino	12 (41.4)	
Mediana de edad(años)	40	18 – 80
• ≥ 60 años	6 (20.6)	
Leucocitos (x10³/L)	20	1 - 184
• > 50x10 ³ /L	10 (34.5)	
Blastos MO (%)	60	2-100
Blastos SP (%)	16	0-99
Plaquetas (x10⁹/L)	18	2-254
Hb (g/dl)	6.3	4.1 – 11
Síndrome Anémico	26 (89.7)	
Síndrome Hemorrágico	22 (75.9)	
Síndrome Infiltrativo	14 (48.2)	
Síndrome Febril	24(82.8)	
Complicaciones post-quimioterapia		
Neutropenia y fiebre	20 (80)	
Hemorragia	4 (16)	
Clasificación de la FAB		2
M0	2	
M1	13	
M2	4	
M4	2	
M5	2	
M6	2	
M7	2	
LAM secundaria		

MO: Médula ósea, SP: sangre periférica, FAB: Grupo Corporativo Franco American

Cuadro 2. Valores estadísticos de las variables clínicas

	Edad	Leucocitos (10 ³ /L)	Neutrófilos totales	Hb (mg/dl)	Plaquetas	% Blastos MO	% Blastos MO
Media	43	38707	3933	6.7	38517	37	57
Mediana	40	20000	2000	6.3	18000	60	19
Moda	18 ^a	2000	2000	7	5000	30 ^a	10
δ	17	52296	9402	2	61109	27	35
Máximo	80	184000	50400	11	254000	100	99
Mínimo	18	1000	44	4.1	2000	2	0

a. Múltiples modas, SP sangre periférica, MO médula ósea

La mediana en la cifra de neutrófilos al día 21 fue de 2750 (240-6552) y de plaquetas de 100,000 (50,000 a 250,000).

Citogenética

Se realizó estudio de citogenética a 27 pacientes, en los otros dos pacientes no se obtuvo muestras, de los cuales el porcentaje de citogenética exitosa, definida como la presencia de metafases analizables fue de 68% (20/29). De estas 40%(8/20) correspondieron a citogenética de riesgo favorable, 20% (4/20) a riesgo intermedio y 40% (8/20).

Cuadro. 3

Grupo de Riesgo	Resultado de la citogenética. (No. De pacientes)
Favorable	T (8:16) (5) Inv (16) (3)
Intermedio	Cariotipo Normal (3)
Adverso	Cariotipo complejo (7) -7 (1)

Inmunofenotipo

En 44% (13/29) de los pacientes hubo disponible inmunofenotipo con la siguiente expresión: 69% (9/13) CD13, 69% (9/13) 69%, CD33 38%(5/29), CD117 30%(4/13) y 15.3%(2/13) pacientes hubo expresión aberrante de CD5 y en 15.3%(2/13) la expresión aberrante fue de CD7. Al determinar si la expresión de estos antígenos le confiere al tipo de leucemia un factor de mal pronóstico no hubo correlación significativa con p que oscilaron entre 0.077 a 0.98. Al realizar correlación entre la expresión de los Antígenos y alguna otra variable solo hubo correlación entre la expresión de CD33 y presentar menos de 50 mil leucocitos al diagnóstico con una p 0.032. Respecto a otras variables y la expresión de los antígenos no existió correlación.

Tratamiento

De los 29 pacientes, cuatro no recibieron tratamiento debido a que fallecieron antes de iniciar tratamiento: Dos por hemorragia al sistema nervioso central, uno por neumonía adquirida en la comunidad y choque séptico; uno por coagulación intravascular diseminada. El riesgo de estos cuatro pacientes correspondió a: Uno riesgo favorable, uno riesgo intermedio y 2 riesgos citogenética no evaluable porque no se obtuvieron metafases sin embargo estos dos casos debutaron con hiperleucocitosis (leucocitos mayores a 100,000) por ende su riesgo se consideró adverso. Estos cuatro casos no se incluyeron en el análisis estadístico

De los 25 pacientes que recibieron tratamiento al momento del cierre del estudio el 92% recibieron tratamiento con 7+3 y 8 % tratamiento paliativo.

De estos 25 pacientes el 52% al cierre del estudio habían fallecido, las causas de defunción fueron: Infección en 10 casos, Coagulación intravascular diseminada en 2 casos y hemorragia a SNC en 1 caso.

Se dio tratamiento de inducción con quimioterapia "7+3" a 23 pacientes, con una respuesta global de 69.56% con la siguiente distribución: respuesta global de 12 (52.17%) pacientes alcanzaron RC con el primer ciclo de quimioterapia, 4 (17.39%) lograron RP.

En la siguiente tabla se ejemplifica la respuesta a tratamiento de acuerdo al grupo de riesgo

Cuadro 4. Respuesta a Tratamiento por grupo de riesgo

Riesgo citogenético	Remisión completa (RC)	Remisión Parcial (RP)	Sin Respuesta (SR)
Favorable	8 pacientes	0 pacientes	0
Intermedio	3 pacientes	1 paciente	0
Adverso	1 paciente	1 paciente	6 pacientes

Recibieron un segundo esquema de tratamiento a la inducción 5 pacientes, obteniéndose en 2 pacientes RC. Los esquemas de inducción fueron en 3 pacientes "5+2" y en otros 2 "7+3".

De los pacientes que recibieron tratamiento el 24% (seis pacientes) tuvieron recaída con una mediana de días para la recaída de 468 días (92 a 1615 días). Los tratamientos utilizados en la recaída fueron: en 3 pacientes 7+3 y en dos dosis altas de citarabina y en un paciente por la edad se optó por tratamiento paliativo.

Supervivencia Global (SG)

La mediana de SG de los pacientes fue de 563 días (IC 1-1635 días) (fig.1) y la mediana de SLE fue de 468 días (92-1615 días). (fig. 2))

Fig.1 Supervivencia Global (SG) del grupo de estudio en días. Mediana 563 días

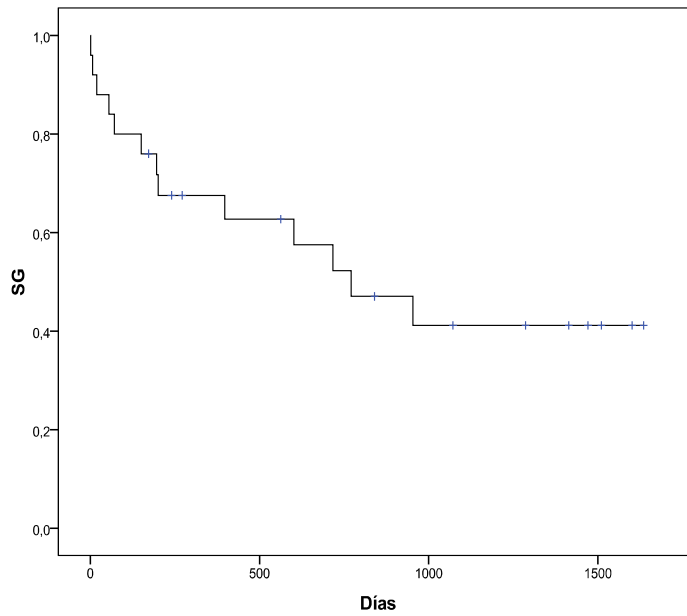
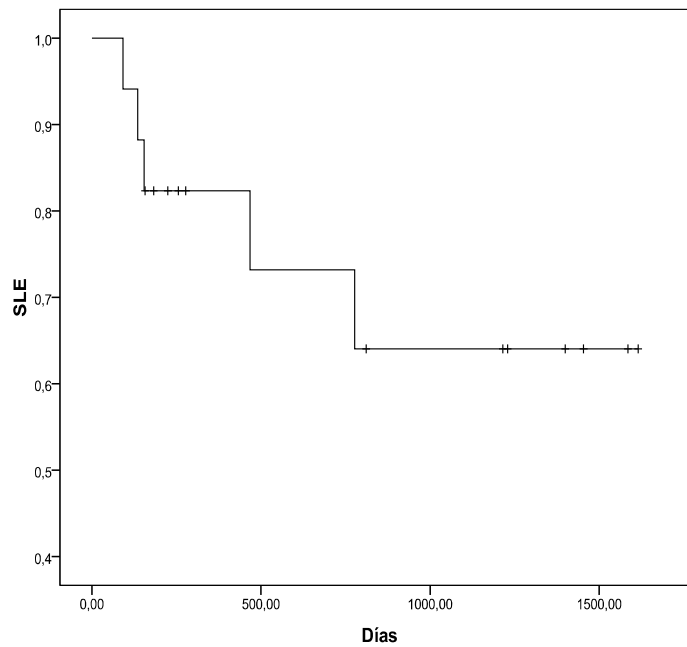


Fig.2 .Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) en el grupo estudio



De los 23 pacientes que recibieron tratamiento, 6 pacientes murieron en aplasia post-quimioterapia de inducción y no se pudo evaluar la respuesta a

tratamiento y las causas de muerte fueron: 3 Choque séptico refractario secundario a Neumonía intrahospitalaria, 1 sepsis sin identificarse sitio de infección y 2 colitis neutropénica.

La frecuencia de neutropenia post-inducción se presentó en el 90% de los pacientes y la fiebre y neutropenia se presentó en el 80% de los casos

De los 23 pacientes con quimioterapia de inducción; recibieron tratamiento de consolidación el 73.9% de los casos. Los tratamientos de consolidación consistieron: "5+2" más 2 dosis de dosis altas de citarabina (DAAC) en 7 pacientes y 10 pacientes con DAAC. Ninguno de los pacientes falleció en aplasia post-consolidación, pero 4 pacientes tuvieron recaída.

Factores pronósticos

Se realizó análisis univariado tomando en cuenta las siguientes variables: edad, grupo de edad (≥ 60 ó < 60 años), género, cuenta de leucocitos (mayor de 50 mil), citogenética, requerir un segundo esquema de inducción a la remisión, número de consolidaciones y se encontró que los factores que influyeron positivamente en la SLE fueron edad < 60 años, la citogenética, el porcentaje de blastos al día 21. En la SG los factores que influyeron fueron anemia, grupo de leucocitos, la citogenética, la cuenta de blastos al día 21, el tipo de respuesta a tratamiento. Al realizar el análisis multivariado los factores que continuaron influyendo en la SLE fueron: la edad < 60 años y la citogenética; en cuanto a la SG los factores fueron la citogenética y la respuesta a tratamiento. (Cuadro 5 y 6).

Cuadro 5. Análisis Univariado y multivariado (Regresión de Cox) de factores relacionados con Supervivencia Global (SG)

Característica	Análisis Univariado		Análisis Multivariado	
	p	HR(IC)	p	HR (IC)
Edad ≥ 60 años	0.062	3.0(0.89-10)		
Leucocitos $\geq 50 \times 10^3/L$	0.229	1.9 (0.6-6.0)		
Anemia	0.020	0.18(0.03-0.9)	0.08	0.23(0.2-2.25)
Blastos $> 5\%$ al día 21	0.024	1.0(1.0-1.038)	0.07	1.0(0.98-1.2)
Citogenética Adversa	0.004	4.8(1.3-18.25)	0.005	6.9(1.1-43.6)
Respuesta a Tratamiento	0.005	0.26(0.12-0.59)	0.05	0.67(0.1-4.2)

Tx: Tratamiento, HR Hazard ratio (razón de riesgo), IC (intervalo de confianza)

Cuadro 6. Análisis Univariado y multivariado (Regresión de Cox) de los factores relacionados con la Supervivencia libre de Enfermedad (SLE)

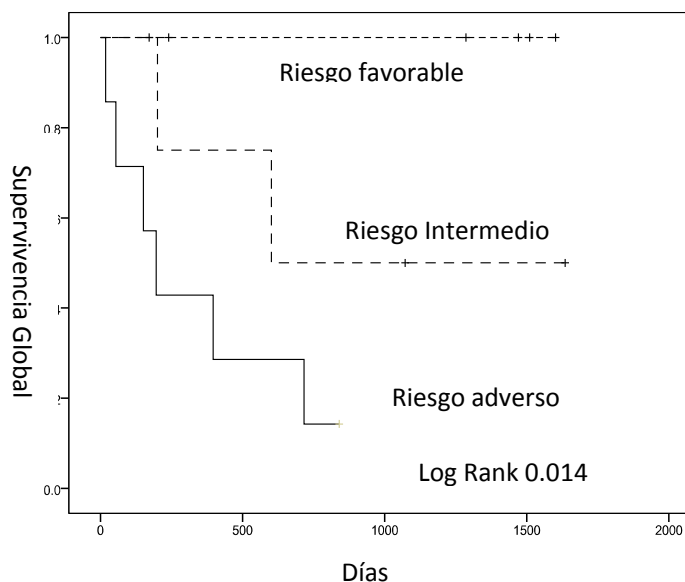
Característica	Análisis Univariado		Análisis Multivariado	
	p	HR(IC)	p	HR (IC)
Edad ≥ 60 años	0.011	1.14(0.9-1.32)	0.035	1.18(0.1-1.38)
Leucocitos < 50x10 ³ /L	0.243	2.8 (0.45-17)		
Anemia	0.053	0.13(0.01-1,47)		
Blastos > 5% al día 21	0.27	3.4(0.3-38)		
Citogenética Adversa	0.019	4.5(1.0-19)	0.016	3.4(0.36-38)
Clasificación de la FAB	0.49	0.8 (0.46-1,45)		
Respuesta a Tx	0.266	0.45(0.11-1.89)		

Tx: Tratamiento, HR Hazard ratio (razón de riesgo), IC (intervalo de confianza)

Supervivencia Global (SG) de acuerdo a grupo de citogenética y respuesta a tratamiento

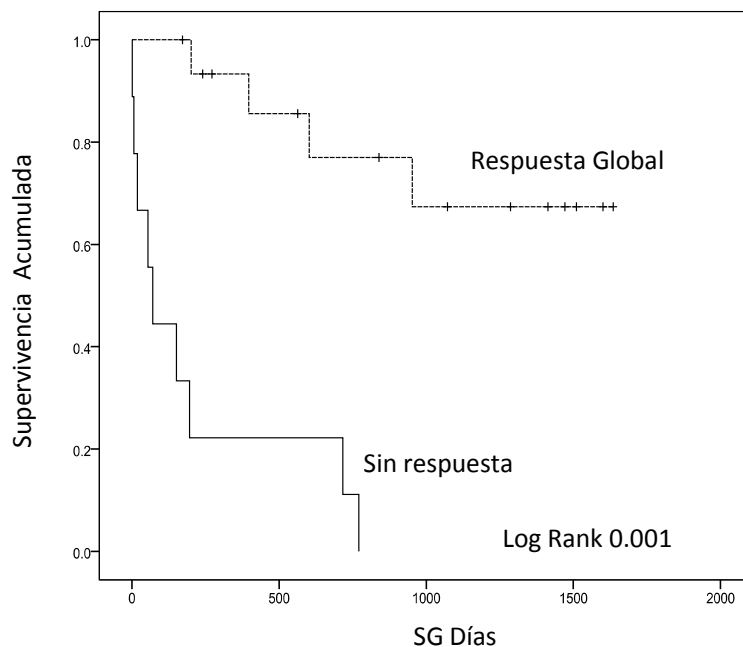
Se comparó la SG de acuerdo al grupo de citogenética teniendo que los pacientes con riesgo citogenético favorable la SG fue mayor que los de riesgo intermedio y a su vez estos su SG fue mayor que los de riesgo adverso con p 0.014. (Fig.3)

Fig 3. Supervivencia Global (SG) de acuerdo a riesgo



Se comparó también la SG de acuerdo al tipo de respuesta teniendo diferencia estadística significativa (p0.001) (Fig. 4)

Fig. 4. Supervivencia Global (SG) de acuerdo a Respuesta a Tratamiento



Supervivencia Libre de enfermedad de acuerdo a citogenética y respuesta a tratamiento

Se comparó la SLE de acuerdo al grupo de citogenética y se encontró que los pacientes con riesgo favorable al cierre del estudio no tuvieron recaída a diferencia de los otros dos grupos, teniendo diferencia no significativa en los tres grupos de riesgo con p 0.063. (Fig.5)

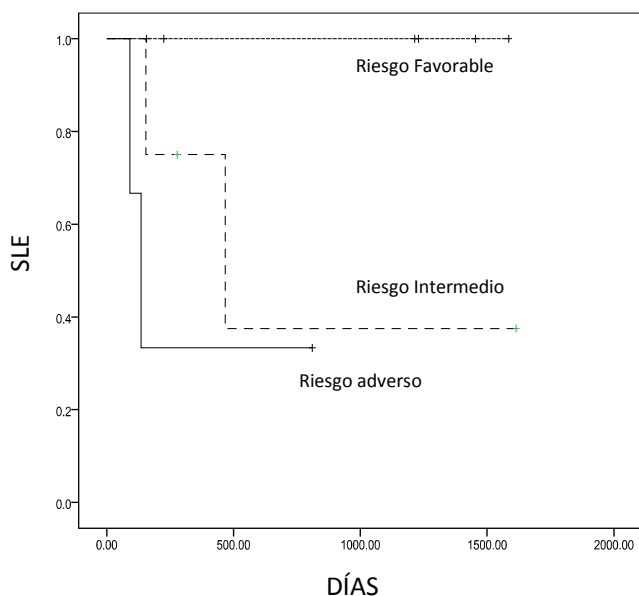
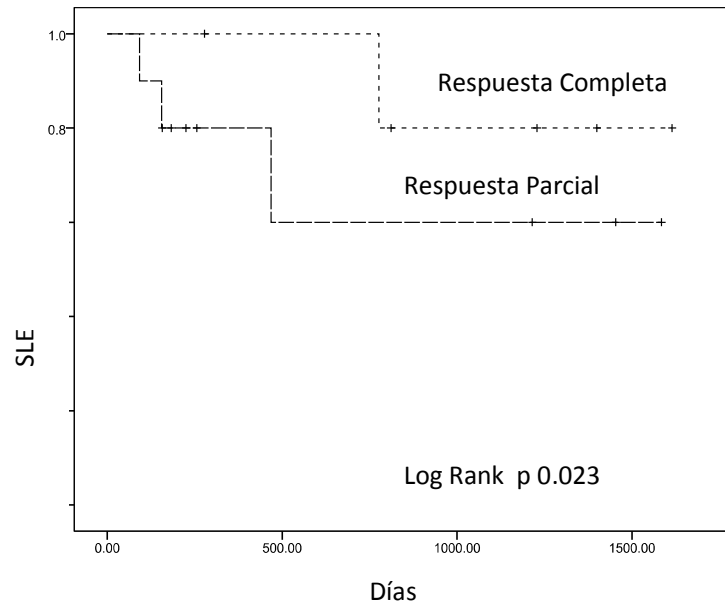


Fig.5 Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) de acuerdo a grupo de riesgo

Supervivencia libre de enfermedad de acuerdo al tipo de respuesta, se comparó la respuesta completa (RC) vs respuesta parcial (RP), teniendo que en los pacientes con RC la SLE fue mayor con p 0.023. (Fig. 6)

Fig. 6 Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) de acuerdo a Respuesta a Tratamiento



Clasificación de acuerdo a la OMS:

Con los resultados de la citogenética y algunos aspectos morfológicos, los pacientes con diagnóstico de LMA pudieron incluirse en alguno de los subgrupos como se muestra en el cuadro 7.

Cuadro 7. Clasificación de la OMS

Grupo	No de Pacientes
LMA con anomalías citogenéticas recurrentes	5 pacientes con t(8;21) 3 inv. (16)
LMA relacionada a terapia	1
LMA sin otra especificación	
LMA con mínima diferenciación	2
LMA sin maduración	4
LMA con maduración	9
LMA monoblastica/monocitica	2
LMA eritroide	1
LMA megacarioblastica	2

8 Discusión

En el presente estudio se encontró que la mediana de edad de los pacientes fue de 43 años a diferencia de lo que se ha publicado internacionalmente donde se menciona que la edad es de 65 años, reportan que el 66% de los casos ocurre después de los 60 años, esto puede deberse a diferencias genéticas y factores ambientales[18]. No existió diferencia en cuanto a género como se ha encontrado en otras publicaciones.[10]

La edad se encontró como un factor pronóstico para la SLE siendo la edad mayor de 60 años de mal pronóstico sin embargo en cuanto a la SG esto no fue significativo con $p=0.062$ probablemente por la escasa cantidad de pacientes mayores de 60 años, Esta asociación de la edad como factor pronóstico puede estar relacionado por la presencia de otras comorbilidades (cardiopatías, neumopatías, complicaciones por diabetes) ya que ECOG de 2 o más limitan el dar tratamiento estándar de inducción[16] y por la presencia de un mayor porcentaje de riesgo citogenético adverso.

En cuanto a otros factores clínicos como la leucocitosis mayor de 50 mil, anemia, % blastos, encontramos que no fue estadísticamente significativa en el análisis multivariado, aunque hay una tendencia a influir de forma negativa en la SLE y SG al tener alguno de estos factores, por ende aún podemos considerarlos como pronósticos, cuando no tenemos un resultado de citogenética o de otros estudios moleculares.[11][18]

Se encontró una frecuencia de CD5 y CD7 aberrantes de 15.3% sin embargo no se encontró asociación con la respuesta a tratamiento, la presencia de CD34 no se pudo correlacionar como factor pronóstico con la SLE y la SG como se ha reportado en otros estudios[24], nosotros no encontramos al realizar análisis estadístico que la presencia de alguno de los marcadores de superficie tuviera alguna implicación pronóstica en la LAM lo cual es similar a otros estudios, sin embargo por el número limitado de casos no podemos excluir que alguno de estos marcadores se relacione como factor pronóstico por ende se deben realizar más estudios.

Se obtuvieron resultado de estudio de citogenética en 68% de los pacientes lo cual es comparable con otros estudios, en los cuales el éxito de citogenética es de 55%[15]

La citogenética se pudo correlacionar como el factor pronóstico independiente y principal para determinar la respuesta a tratamiento, como podemos ver en cuanto al tipo de respuesta y el número de casos que respondieron, ya que los de riesgo citogenético favorable respondió el 100% a diferencia de los de riesgo adverso en el que solo respondió el 24%, aunque la desventaja es que en el 32% de los casos se desconoce el riesgo citogenético y esto de algunas manera puede modificar esta relación

Nuestros pacientes con riesgo citogenético intermedio tuvieron cariotipo normal y en general la Supervivencia global es parecida a lo reportado en la literatura sin embargo tenemos que realizar otros estudios moleculares ya que actualmente se sabe que mutaciones detectadas por PCR y/o FISH pueden cambiar de grupo de riesgo a nuestros pacientes y por ende modificar las

respuesta a tratamiento e influir en la SG y SLE, debido a que existen mutaciones puntuales que dan cariotipos normales

El porcentaje de remisión completa fue de 52% con el esquema "7+3" lo cual con cuerda con lo reportado para este esquema de inducción que va del 50 al 70% [27]y hubo un paciente mayor de 60 años que recibió quimioterapia de inducción con "7+3" el cual logro RC sin embargo tuvo una recaída temprana. El 36% fue refractario al primer ciclo de quimioterapia y se relaciona con el riesgo citogenético.[27]

La incidencia de muerte en aplasia medular post-quimioterapia fue del 24% y la causa de muerte fue sepsis, aunque la terapia antimicrobiana sigue los estándares internacionales es frecuente que estos pacientes no respondan de forma adecuada ya que la neutropenia es el factor que predispone a sepsis severa[18]La presencia de infecciones graves durante la inducción se relaciona con una prolongación en el tiempo de aplicación de quimioterapia entre la inducción y la consolidación lo cual podría explicar la recaída en estos pacientes sin embargo es importante realizar más estudios. No hubo muerte por hemorragia y esto es similar a lo publicado en la literatura lo cual indica que la terapia de soporte con concentrados eritrocitarios y aféresis plaquetarias es adecuada..

La SG a 2 años fue de 40% [33] [34]y que va acorde a lo reportado en la literatura y puede deberse a que la mayoría de nuestra población fue menor de 60 años y recibieron la terapéutica estándar[32]. Al igual que en la literatura esto se ve influido por la citogenética de riesgo y la respuesta a tratamiento posterior a la quimioterapia de inducción.

La SLE a 2 años fue de 24% [29] y los factores que influyeron negativamente fueron el grupo de edad mayor de 60 años y el pronóstico dado por la citogenética, esto puede deberse a que pacientes mayores de 60 años no recibieron tratamiento estándar y algunos de ellos al diagnóstico presentan mayor número de factores de mal pronóstico clínico

En cuanto al subtipo de la FAB como factor pronóstico se ha mencionado que la morfología M2 se relaciona con la t (8; 21) y que es de riesgo favorable sin embargo en nuestro análisis de SG y SLE no fue significativo estadísticamente aunque se encontró una tendencia (p.0.06) esto puede ser ya que algunos de los casos la citogenético no fue evaluable en estos pacientes.

En cuanto a otros factores pronósticos en la supervivencia también influyeron el número de consolidaciones aplicadas con p 0.05, la única terapia de consolidación recibida fue quimioterapia y por ende no se puede comparar con otro régimen terapéutico como el propuesto por el grupo GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche d'Adulto)[33] el cual reporta un beneficio en cuanto a la SLE y SG al utilizar trasplante de células hematopoyéticas autólogo (TCH) vs DAAC, sin embargo hay otros estudio que muestran que no hay diferencia significativa entre quimioterapia de consolidación vs TCH autólogo, por ende es importante clasificar en un grupo de riesgo a los pacientes para brindarles la mejor opción terapéutica y recordar que los estudios

demuestranque es mejor dar dosis altas de citarabina como consolidación de acuerdo al riesgo.[29]

Todos nuestros pacientes se pudieron incluir en algún tipo de la clasifican de la OMS lo cual es debido a que contamos con la herramientas tanto para la morfología como realizar inmunofenotipo y citogenética. Sin embargo debemos también utilizar otras herramientas moleculares para que la mayoría de nuestros pacientes no quede en el rubro de LMA no clasificable en los grupos anteriores. Con esto es tendremos una definición biológica relevante basada no solamente en la citogenética y morfología sino además en la clínica y otras propiedades biológicas únicas de nuestros pacientes.

9 Conclusiones

La Leucemia mieloide aguda (LAM) es un grupo heterogéneo de enfermedades cuya supervivencia global y SLE continua siendo aun en nuestros días pobres , ya que con la terapia estándar de tratamiento que es el esquema 7+3 la SG va del 40 al 50% y la SLE del 20 al 30%, sin embargo con la actual información obtenida de que la citogenética es fundamental en el protocolo de estudios de los pacientes esta tendencia cambiara al realizar esquemas de tratamiento dirigidos de acuerdo al grupo pronóstico, por ende es importante continuar impulsando el estudio de citogenética en nuestros pacientes ya que nos permitirá generar directrices adecuadas en el tratamiento y poder implementar estrategias que influyen en la respuesta como el trasplante células hematopoyéticas que en nuestro país es aun un gran campo de estudio.

En cuanto al inmunofenotipo aunque no se encontró que confiera un mal pronóstico a nuestros pacientes es importante seguir realizándolo ya actualmente existen estudios para determinar su valor para detectar enfermedad mínima residual además es una herramienta muy importante para confirmar diagnóstico cuando la morfología es dudosa

Así como también pugnar porque se utilicen otras herramientas moleculares para poder caracterizar bien a la Leucemia mieloide aguda en cada uno de nuestros pacientes

Debemos considerar que los factores clínicos como la cifra de leucocitos al diagnóstico clasificación FAB no son factores independientes para determinar el pronóstico de los pacientes, aunque nos dan una idea de cómo el paciente evolucionara cuando la citogenética no es aplicable, por eso es válido tenerlos presentes

En cuanto a la edad *per se* no influye como factor pronóstico elevado pero se asocia con una supervivencia menor y una respuesta desfavorable a tratamiento por las comorbilidades (cardiopatía, neumopatía) que estos pacientes presentan al diagnóstico y factores intrínsecos de la leucemia en estos casos, por ello pacientes de edad avanzada con ECOG menor de 2 pudiéramos ingresarlos a terapias curativa

10. Bibliografía

1. McCulloch, E.A., *Stem Cells in normal and Leukemic Hemopoiesis (Henry Stratton Lecture)* 1982. *Blood*, 1983. **62**(1): p. 1 - 13.
2. Howlader, N., et al. *Nationale Cancer Institute*. 2002.
3. Hoffman, R., et al., *Hematology. Basic Priinciples and Practice*. 2009, Philadelpha: Churchil Livingstone ELSEVIER.
4. Swerdlow, S.H., E. Campo, and N.L. Harris, *WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. 2008, Lyon: IARCPress.
5. Vardiman , J.W., et al., *The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasm and acute leukemia: rationale and important changes*. *Blood*, 2009. **114**: p. 937-951.
6. *Hematology - the European Hematology Association Education Program*. 2006, Amsterdan: EHA.
7. Appelbaum, F.R., et al., *Acute Myeloid Leukemia*. *Hematology*, 2001: p. 62-86.
8. Kennedy, B.F. and J.A. Hope, *Modeling the initiation and progression of human acute leukemia in mice*. *Science*, 2007: p. 317-333.
9. Jeha, S. and F. Giles, *Acute Myeloid Leukemia*. 2007, USA: American Society of Hematology.
10. Löwenberg, B., J.R. Bawning, and A. Bunett, *Acute Myeloid Leukemia*. *NEJM*, 1999. **341**: p. 1051-1062.
11. Craig, F.E. and K.A. Foon, *Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms*. *Blood*, 2008. **111**: p. 3941-3967.
12. Bene, M.C., G. Castoldi, and W. Knapp, *Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL)*. *Leukemia*, 1995. **9**: p. 1783-1786.
13. Mrozek, K., et al., *Clinical significance of cytogenetics in Acute Myeloid leukemia*. *Semin Oncol*, 1997. **24**: p. 17-31.
14. Mrózek, K., N.A. Heerema, and C.D. Bloomfield, *Cytogenetics in acute leukemia*. *Blood Reviews*, 2004. **18**: p. 115-136.
15. Grimwade, D., *The clinical significance of cytogenetic abnormalities in acute myeloid leukaemia*. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 2001. **14**: p. 497-529.
16. Farag, S.S., et al., *Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461*. *Blood*, 63-73. **108**: p. 2006.
17. Giles, F.J., G. Borhakur, and F. Ravandi, *The haematopoietic cell transplantation comorbidity index scoc myeloid leukaemiaiving induction therapy for acute is predictive of early death and survival in patients over 60 year of age rev.Br J Haematol*, 2007. **136**(4): p. 624-627.
18. Lobato Mendizabal, E., G. Ruiz Argüelles, and G. Almaguer, *Tratamiento a largo plazo y factores pronósticos en leucemia mieloide aguda mielobástica del adulto. Experiencia del grupo INNSZ (Puebla-Monterrey-México)*. *Rev Invest Clin*, 1991 **43**: p. 215-222.
19. Grimwade, D., et al., *The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties*. *Blood*, 1998. **92**: p. 2322-2333.

20. Slovak, M.L., et al., *Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study*. Blood, 2000. **96**: p. 4075-4083.
21. Byrd, J.C., et al., *Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461)*. Blood, 2002. **100**: p. 4325-4336.
22. Döhner, K., et al., *Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations*. Blood, 2005. **106**: p. 3740-3746.
23. Wahlin, A., et al., *Prognostic significance of risk group stratification in elderly patients with acute myeloid leukaemia*. British Journal of Haematology, 2001. **115**: p. 25-33.
24. Legrand, O., et al., *The immunophenotype of 177 adults with acute myeloid leukemia: proposal of a prognostic score*. Blood, 2000. **96**: p. 870-877.
25. Griffin, J., R. Davis, and D. Nelson, *Use of surface marker analysis to predict outcome of adult acute myeloblastic leukemia*. Blood, 1986 **68**: p. 1232-1241.
26. Yates, J., H. Wallace, and R. Ellison, *Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NCS-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia*. Cancer Chemother Rev, 1973. **57**: p. 485.
27. Yates, J., et al., *Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: a CALGB study*. Blood, 1982. **60**: p. 454-462.
28. Byrd, John C, et al., *Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CALGB 8461*. J Clin Oncol, 2004. **22**: p. 1087-1094.
29. Tallman, M.S., D.G. Gilliland, and G.M. Rowe, *Drug Therapy for Acute Leukemiaute Myeloid*. Blood, 2005. **106**: p. 1154-1163.
30. Shaffer, L.G. and N. Tommerup *ISCN 2005: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. 2005, Basel, Switzerland: S. Karger.
31. Cheson, B.D., et al., *Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukem*. J Clin Oncol, 2003. **21**: p. 4642-4649.
32. Harousseau, J., J. Cahn, and B. Pignon, *Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia*. Blood, 1997. **90**: p. 2978-2986.
33. Cassileh, P., D. Harrington, and F. Appellbaum, *Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission*. N Engl J Med, 1998. **339**: p. 1649-1656.
34. Berman, E., Heller, G. et.al. (1991) *Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine*

arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. Blood 1991, 77; 1666-1674

11. Anexos

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha de recolección: _____

Expediente

Paciente _____ Edad ____ Sexo: F M. Ocupación _____

Lugar de Origen _____

Fecha de diagnóstico _____

Variables al diagnóstico: Marcar con una cruz cuando estén presentes

Anemia ()

Adenopatías ()

Manifestaciones SNC ()

Pérdida de peso ()

Hepatomegalia ()

Manifestaciones Piel ()

Fiebre ()

Esplenomegalia ()

Infiltración gingival ()

Infección ()

Si hay infección (sitio) _____

Cifras de:

Hb (g/dl) _____ Hto _____

Leucocitos _____ (%) menos de 50 mil ____ más de 50 mil.

Blasto sangre periférica (%) _____ Cuerpos de auer: (si) (no).

Plaquetas _____ neutrófilos _____ linfocitos _____

Aspirado de médula ósea (fecha de realización _____)

AMO _____ BAMO _____

Celularidad (%) _____ Blastos (%) _____ megacariocitos (%) _____

Tinciones especiales (si) (no) Cual ? PAS _____ ANAE _____ Hierro _____ MPO _____

Resultado de:

Citogenética _____

Inmunofenotipo _____

Se realizó punción lumbar: si No resultado _____

Apoyo transfusional: (Marcar con una cruz)

Concentrados eritrocitarios () Cantidad _____ Aferesis plaquetaria () Cantidad _____

PFC () _____ Crioprecipitados () _____

Tratamiento de inducción Si No

Fecha de inicio y termino	Tratamiento de Inducción	Respuesta

Aspirado de médula ósea al día 21 y/o al 28_(Fecha de realización _____) resultado:

Celularidad_____ megacariocitos_____ Blastos_____

Biometría Hemática (BH)(días 21 a 28):

Hb_____ Hto___ Leucocitos_____ neutrofilos_____ linfocitos_____ monocitos_____
plaquetas_____

LCR si no características_____ resultado_____

Tratamiento de re -inducción : Si No

Fecha inicio-termino	Terapia de re-inducción	Respuesta

Aspirado de médula ósea al día 21 y/o al 28 post-reinducción (Fecha de realización _____) resultado:

Celularidad_____ megacariocitos_____ Blastos_____

Biometría Hemática (días 21 a 28):

Hb_____ Hto___ Leucocitos_____ neutrofilos_____ linfocitos_____ monocitos_____
plaquetas_____

Terapia de consolidación

No ciclo	Fecha	Tratamiento de consolidación	Respuesta

Tratamiento paliativo

Fecha	TRATAMIENTO	Fecha termino

Recaída: si no. Fecha de recaída_____ Biometría hemática de recaída

BH: Hb_____Hto_____ Leucocitos_____ Plaquetas_____ neutrofilos_____

Aspirado de médula ósea: Celularidad (%)____ Megacariocitos (%)____ Blastos (%)____

Tratamiento de la recaída

Fecha	Tratamiento de recaída	Respuesta

--	--	--

Se obtuvo respuesta: si no

Complicaciones por tratamiento

Fecha	Complicación	Tratamiento instaurado

Fecha de Último seguimiento_____

Características clínicas al último seguimiento

Anemia () Adenopatías () Manifestaciones SNC ()
 Pérdida de peso () Hepatomegalia () Manifestaciones Piel ()
 Fiebre () Esplenomegalia () Infiltración gingival ()
 Infección ()

Características de laboratorio

Hb_____Hto___Leucocitos_____neutrofilos_____linfocitos_____monocitos_____
 plaquetas_____

LCR si () no () características_____ resultado_____

Aspirado de medula ósea:

Celularidad _____Blastos (%)_____

Estado al último seguimiento: Vivo Muerto

estado de la enfermedad al momento de defunción

Remisión completa _____ remisión parcial _____ recaída _____ _refractario _____ muerte en
aplasia _____ -

Causa de defunción _____

Si es VIVO. Estado de la enfermedad:

Remisión completa _____ remisión parcial _____ recaída _____ refractario

