



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD BAJÍO

**Evolución clínica de los pacientes con Leucemia Mieloide
Aguda bajo tratamiento con quimioterapia durante el
periodo 2008 al 2017 en el Hospital Regional de Alta
Especialidad del Bajío**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA
DRA. SÁNCHEZ CAMPOS SILVIA BERENICE**

**ASESORES DE TESIS
DR. LAURO FABIAN AMADOR MEDINA
DR. JOSÉ ANTONIO DE JESÚS ÁLVAREZ CANALES**

León, Guanajuato a de Octubre de 2018





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.

“No hay medicina que cure lo que no cura la felicidad”

Gabriel García Márquez...

ÍNDICE

I.	Título
II.	Resumen.....
III.	Antecedentes
IV.	Justificación
V.	Planteamiento del problema
VI.	Objetivo
VII.	Hipótesis
VIII.	Metodología
IX.	Análisis estadístico
X.	Aspectos éticos
XI.	Resultados
XII.	Discusión
XIII.	Conclusiones
XIV.	Agradecimientos.....
XV.	Referencias bibliográficas
XVI.	Anexos.....

ANTECEDENTES

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es la leucemia más frecuente del adulto y corresponde al 80% del total de las leucemias agudas en el adulto.¹ Es una enfermedad hematológica con fenotipo y genética heterogénea, caracterizada por la acumulación de células blásticas no funcionales en médula ósea y sangre periférica.²

En México, el Registro Epidemiológico de Neoplasias Malignas informa que la incidencia anual de LMA es de 0.7 por cada 100 000.³ En uno de los estudios realizado en un hospital de 3er nivel en nuestro país con una cohorte de 250 pacientes se determinó una frecuencia del 38% con una mediana de 26 años.⁴

La Leucemogénesis requiere de mutaciones activadoras en genes de clase I que estimulan las vías de transducción de señales e inducen la proliferación celular además de mutaciones en genes de clase II que afectan los factores de transcripción y comprometen a diferenciación normal.⁵

La citometria de flujo es crucial la identificación de características inmunofenotípicas aberrantes que permitan distinguir las poblaciones anormales de blastos de las células progenitoras normales.⁶ Muestra la expresión variable de CD43, CD34, CD68, CD13, CD 33, CD117, HLADR con ausencia de marcadores como CD30, células B (CD20) y células T (CD3).⁷

La citogenética Identifica cambios a nivel cromosómico como traslocaciones, deleciones, inserciones, inversiones, monosomias, trisomías y poliploideas se realiza mediante bandeo G.⁸ Se debe considerar el análisis mínimo de 20 metafases para definir un cariotipo normal el cual presentan el 52% de los pacientes con LMA.⁹

La evaluación pronostica permite estratificar a los pacientes según su riesgo de resistencia al tratamiento establecido por el estudio molecular y citogenética

además de la mortalidad relacionada al tratamiento en la que la edad, estado general de salud, recuento leucocitario, nivel de creatinina sérica y albúmina son determinantes.¹⁰ La citogenética y estudio molecular son el único factor pronóstico relacionado con la remisión completa (RC) y supervivencia global (SG) en la LMA.

Lo anterior permite estratificar en grupos de riesgo pronóstico favorable, intermedio o adverso.¹¹ Se consideran de pronóstico favorable la t(8:21), t(15:17) o inv(16) que confieren una SG a 3 años del 66% y 33% en paciente menores y mayores de 60 años respectivamente.¹² Un pronóstico intermedio lo constituyen pacientes con citogenética normal. Un pronóstico adverso se caracteriza por un cariotipo complejo, monosomía 5 o 7, t(6;9) inv(3) o 11q cambios diferentes a t(9:11) se han asociado a un riesgo mayor de fracaso al tratamiento y muerte.¹³

La estrategia general de tratamiento de la LMA no ha sufrido cambios en los últimos 30 años; Se divide en una primera fase de Quimioterapia de Inducción a la Remisión cuyo objetivo es alcanzar la RC para continuar con una segunda etapa de tratamiento postremisión o consolidación.¹⁴ La finalidad de esta segunda fase de tratamiento es prevenir la recaída y erradicar la enfermedad mínima residual en la médula ósea para lograr la curación o puente para Trasplante de células hematopoyéticas.¹⁵

Aproximadamente 60-80% de los adultos menores a 60 años con LMA alcanza la remisión completa (RC), pero sólo 20 a 30% de los pacientes logra una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a largo plazo. En pacientes mayores a 60 años la remisión completa solo se alcanza en un 40-60%.¹⁶

El esquema de quimioterapia utilizado en la fase de inducción a la remisión se conoce como 7+3, en el que hay una infusión intravenosa de Citarabina 100-200 mg/m²SC durante 7 días combinado con la infusión intravenosa de una antraciclina como Daunorrubicina 60 mg/m²SC, Idarrubicina 10-12 mg/m²SC o Mitoxantrona de 10-12 mg m²SC durante 3 días. Este esquema ha demostrado

ser superior a otros en la fase de inducción a la remisión además de tener menor toxicidad y mortalidad.¹⁷

Se realiza entre los día 21 a 28 de haber iniciado la quimioterapia con esquema 7+3 con el objetivo de alcanzar la RC caracterizada por un número de blastos <5% en médula ósea, ausencia de enfermedad extramedular, conteo absoluto de neutrófilos >1000 mcl, conteo plaquetario >100 000 mcl e independencia de soporte transfusional de glóbulos rojos para lo cual debe de cumplir todos los criterios.¹⁸

Se administran de 2-4 ciclos de quimioterapia con dosis intermedia de citarabina intravenosa 1000-1500 mg/m²SC cada 12 hrs durante 3 días o misma dosis cada 24 hrs durante 6 días sin embargo la dosis y número de ciclos apropiados sigue en estudio. Las dosis alta de citarabina 2000-3000 mg cada 12 hrs por 3 días. Indicaría que se encuentra por encima de la meseta del maximo efecto terapéutico.¹⁹

La LMA es una enfermedad con alta frecuencia de mortalidad temprana a mediano plazo, con cifras que oscilan entre 15 a 25% en las series reportadas. La mortalidad temprana por lo regular se relaciona con aplasia de médula ósea postquimioterapia y generalmente ocurre durante el primer mes de tratamiento.²⁰

La muerte temprana se debe principalmente a infecciones oportunistas 36%, hemorragias 10-40% y muerte por toxicidad a otros órganos (corazón, hígado, riñones, mucosas). En algunas series, la tasa de mortalidad temprana durante aplasia medular postquimioterapia oscila entre 6 a 9% en las primeras 4 semanas; entre éstos, 70% de los casos asociada con infecciones y 44% con hemorragia.²¹

Corresponde a los pacientes que no alcanzan los criterios de RC posterior a 2 ciclos de quimioterapia de inducción con una prevalencia del 10-40%, pocos pacientes se pueden curar con tratamiento de rescate convencional sin embargo

el trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico es el tratamiento con mayor probabilidad de curación.²²

JUSTIFICACIÓN

Hay pocos estudios que evalúen la tasa de respuesta a la Quimioterapia de inducción y consolidación de la Leucemia Mieloide aguda en población Mexicana, la mayoría de datos obtenidos son de población de raza blanca.

El Hospital Regional de Alta especialidad del Bajío es un hospital de 3er nivel y referencia que cuenta con un número amplio de pacientes Hemato-Oncológicos, siendo la Leucemia Mieloide Aguda una de las enfermedades más frecuentes en el piso de hospitalización.

El presente estudio proporcionara información sobre la evaluación de la respuesta a tratamiento de quimioterapia de los pacientes diagnosticados y tratados en nuestro hospital además de conocer las características de la población adulta con LMA, mortalidad, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

Lo anterior es relevante, ya que permitirá elaborar recomendaciones sobre el tratamiento de la LMA y comparar la respuesta a la quimioterapia con lo descrito en la literatura; de encontrar grandes diferencias se podrá analizar las posibles causas y realizar los ajustes para mejorar la respuesta.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La necesidad de conocer la evolución clínica de los pacientes con La Leucemia Mieloide Aguda surge al ser una es de las patologías frecuentes del Hospital Regional de Alta Especialidad, haciendo énfasis en que estos pacientes a menudo requieren de múltiples hospitalizaciones como parte de su tratamiento o por complicaciones relacionadas a la quimioterapia.

¿Cuál ha sido la evolución clínica de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda bajo tratamiento con quimioterapia durante el periodo 2008 al 2017 en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío?

OBJETIVOS

PRINCIPAL

Determinar cuál ha sido la evolución clínica de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda bajo tratamiento con quimioterapia durante el periodo 2008 al 2017 en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Conocer la tasa de remisión completa de los pacientes con el diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda sometidos a quimioterapia de Inducción.
2. Establecer la tasa de mortalidad de los pacientes con el diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda sometidos a quimioterapia de Inducción.
3. Evaluar la tasa de supervivencia global de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda.
4. Determinar la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Describir las características clínicas y de laboratorio de la población a estudiar al momento del diagnóstico de LMA
2. Conocer las complicaciones infecciosas y no infecciosas en la Quimioterapia de Inducción
3. Establecer el tiempo de recuperación de neutropenia posterior a la Quimioterapia de Inducción.
4. Conocer el número de ciclos de Quimioterapia de Consolidación

HIPÓTESIS

El objetivo principal del estudio es descriptivo por lo que no se formula hipótesis.

MÉTODOS

(Criterios de selección, variables, su operacionalización y procedimientos)

Se incluirá la totalidad de pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda con edad de 18-60 años que recibieron quimioterapia de inducción con esquema 7+3 en el periodo de tiempo comprendido enero de 2008 a Diciembre de 2017 en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Bajío.

Mediante la búsqueda de información de la base de datos del Hospital

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con Leucemia Mieloide Aguda en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío.
- Pacientes con rango de edad 18-60 años

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Ausencia de información completa en el expediente clínico electrónico o en físico, laboratorio.
- Pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Promielocítica

Tabla 1. Operacionalización de variables

VARIABLE	CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN	
		CONCEPTUAL	OPERACIONAL
Edad	Cuantitativa continua	Edad cumplida en años al diagnóstico	Número en años
Género	Cualitativa dicotómica	Sexo biológico del paciente	Masculino Femenino
Hemoglobina	Cuantitativa continua	Parámetro hematológico de laboratorio obtenido de la BH al diagnóstico de LMA	Número en g/dL
Leucocitos	Cuantitativa continua	Parámetro hematológico de laboratorio obtenido de la BH que mide el número de células nucleadas en la sangre al diagnóstico de LMA	Número en $10^3 \mu\text{L}$
Plaquetas	Cuantitativa continua	Parámetro hematológico de laboratorio obtenido de la BH al diagnóstico de LMA, mide los fragmentos procedentes de la célula precursora de la médula ósea o megacariocitos	Número en $10^3 \mu\text{L}$
Creatinina	Cuantitativa continua	Parámetro de laboratorio obtenido de la QS al diagnóstico de LMA. Evalúa la función renal	Número en mg/dL
Urea	Cuantitativa continua	Parámetro de laboratorio obtenido de la QS al diagnóstico de LMA. Evalúa la función renal.	Número en mg/dL
BUN	Cuantitativa continua	Parámetro de laboratorio obtenido de la QS al diagnóstico de LMA. Evalúa la función renal.	Número en mg/dL
Ácido Úrico	Cuantitativa continua	Parámetro de laboratorio obtenido de la QS al diagnóstico de LMA. Producto del catabolismo de las purinas	Número en mg/dL
Síndrome de Lisis Tumoral	Cualitativa dicotómica	Pacientes que cumplan con los criterios de definición de SLT de Cairo-Bishop con dos parámetros de Laboratorio o un	Si No

		parámetro clínico al diagnóstico de LMA	
Citogenética	Cualitativa dicotómica	Resultado del análisis cromosómico del cultivo de células de la médula ósea para identificar cromosomas anormales	Si No
Inmunofenotipo para Leucemias	Cualitativa dicotómica	Caracterización fenotípica mediante citometría de flujo de sangre periférica o médula ósea con marcadores CD12, CD33, CD34, CD11b, CD14 CD41, CD42, CD61, CD71, TdT compatibles con LMA	Si No
Remisión Completa	Cualitativa dicotómica	Caracterizada por un número de blastos <5% en médula ósea, ausencia de enfermedad extramedular, conteo absoluto de neutrófilos >1000/ μ L, conteo plaquetario >100 000/ μ L independencia de soporte transfusional de glóbulos rojos evaluado entre el día 21 al día 28 después de haber iniciado QTI con esquema 7+3 en un primer o segundo ciclo cumpliendo todos los criterios	Si No
Mortalidad durante la administración de QTI con esquema 7+3	Cualitativa dicotómica	Pérdida de la vida en los primeros 30 días posteriores al inicio de la administración de QTI	Si No
Recuperación de Neutropenia posterior a la administración de QTI con esquema 7+3:	Cuantitativa Continua	Corresponde al número de días posterior a la administración de QTI con un conteo absoluto de neutrófilos >1500/ μ L	Número en días
Neutropenia Grave y fiebre durante la QTI	Cualitativa dicotómica	Conteo absoluto de neutrófilos <500/ μ L y Temperatura mayor a 38.3°C ó 38°C por una hora desde el inicio de la QTI hasta la recuperación de la neutropenia con un conteo absoluto de	Si No

		neutrófilos >1500/ μ L	
Bacteriemia durante la QTI	Cualitativa dicotómica	2 hemocultivos con aislamiento microbiológico con cuadro clínico compatible con proceso infeccioso desde el Inicio de la QTI hasta la recuperación de la neutropenia con un conteo absoluto de neutrófilos >1500/ μ L	Si No
Neumonía Nosocomial durante la QTI	Cualitativa dicotómica	Infiltrados nuevos y persistentes del parénquima pulmonar en la radiografía o tomografía de tórax con cuadro clínico compatible con aumento de secreciones traqueales purulentas, tos y disnea desde el Inicio de la QTI hasta la recuperación de la neutropenia con un conteo absoluto de neutrófilos >1500/ μ L	Si No
Infección de vías urinarias durante la QTI	Cualitativa dicotómica	Síntomas de urgencia urinaria, disuria, hematuria y Examen General de Orina compatible con proceso infeccioso desde el Inicio de la QTI hasta la recuperación de la neutropenia con un conteo absoluto de neutrófilos >1500/ μ L	Si No
Colitis Neutropénica durante la QTI	Cualitativa dicotómica	Cuadro clínico de dolor, distensión abdominal, diarrea con radiografía o tomografía de abdomen con dilatación de asas intestinales y pared engrosada desde el Inicio de la QTI hasta la recuperación de la neutropenia con un conteo absoluto de neutrófilos >1500/ μ L	Si No

Infeción de Tejidos Blandos durante la QTI	Cualitativa dicotómica	Lesiones eritematosas, ampollas, purulentas en piel desde el Inicio de la QTI hasta la recuperación de la neutropenia con un conteo absoluto de neutrófilos >1500/ μ L	Si No
Insuficiencia Cardíaca durante la QTI	Cualitativa dicotómica	Pacientes con disnea, dolor torácico, FEV1 menor al 50% y BNP 300 pg/ml desde el Inicio de la QTI hasta la recuperación de la neutropenia con un conteo absoluto de neutrófilos >1500/ μ L	Si No
Tromboembolia Pulmonar durante la QTI	Cualitativa dicotómica	Pacientes con insuficiencia respiratoria, taquicardia con S1Q3T3 en electrocardiograma o Angiotomografía de tórax con coágulos en la vasculatura pulmonar desde el Inicio de la QTI hasta la recuperación de la neutropenia con un conteo absoluto de neutrófilos >1500/ μ L	Si No
Lesión Renal Aguda durante la QTI	Cualitativa dicotómica	Pacientes con elevación de las cifras séricas de creatinina o disminución de los índices urinarios de acuerdo a las guías KDIGO desde el Inicio de la QTI hasta la recuperación de la neutropenia con un conteo absoluto de neutrófilos >1500/ μ L	Si No
Quimioterapia de Consolidación	Cuantitativa Continua	Corresponde al número de ciclos de QTC con el esquema de Dosis altas de Citarabina al tener remisión completa	Número de ciclos de QTC
Supervivencia Global	Cuantitativa Continua	Periodo de tiempo desde la RC hasta la última visita en la consulta externa del servicio de Hematología	Número en días

Supervivencia Libre de Enfermedad	Cuantitativa continua	Periodo de tiempo desde la RC hasta la recaída de la enfermedad o estado actual de su enfermedad en el último seguimiento de la consulta externa de Hematología	Número en días
Recaída	Cualitativa dicotómica	Presencia de blastos en SP ó >5% en MO después de haber logrado la RC	Si No

BH: Biometría Hemática, QS: Química Sanguínea, SLT: Síndrome de Lisis Tumoral, QTI: Quimioterapia de Inducción, QTC: Quimioterapia de Consolidación, RC: Remisión Completa, SP: Sangre Periférica, MO: Médula Ósea

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos se vaciarán en una base de datos para su análisis. Se emplearán medidas de estadística descriptiva según la naturaleza de las variables. Para las variables cualitativas se utilizarán reportes mediante frecuencias y tasas con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%); para las variables numéricas la descripción se realizará en el reporte de medias y su desviación estándar o medianas y el rango intercuartil (Q1-Q3) según la distribución de la variable. Para determinar la normalidad en la distribución de las variables numéricas se usará el análisis de Kolmogorov-Smirnov.

Para evaluar comparaciones entre variables se considerará la naturaleza de estas de tal manera que, para las variables cuantitativas se empleará la prueba t de Student o un equivalente no paramétrico según sea la distribución. Para las variables cualitativas se empleará la prueba de X^2 o la prueba de la probabilidad exacta de Fisher.

Para determinar las tasas de supervivencia se empleará el método de Kaplan-Meier y se evaluará un análisis de riesgos proporcionales de Cox.

Se considerará como significativo un valor $p < 0.05$.

ASPECTOS ÉTICOS; HACIENDO ÉNFASIS EN LA LEGISLACIÓN DE LOS ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN Y EN EL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se trata de un estudio retrospectivo donde se hace una revisión amplia de los expedientes clínicos y reportes de laboratorio. Al tener dicho diseño de estudio confiere riesgo mínimo de afección a lo estipulado en las NOM004-SSA3-2012 del expediente clínico.²³ Y la NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en humanos. ²⁴ La Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos con última versión en 2013.²⁵ Para fines de protección y del correcto uso de datos del expediente clínico se anexa una carta de confidencialidad. Ver anexo 1

Conflictos de interés: El presente estudio tiene fines de investigación y enseñanza, no lucrativos. No recibimos apoyo de ningún tipo de algún laboratorio o empresa para la realización del presente estudio..

RESULTADOS

Se analizaron 30 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión; 19 del género femenino (63.3%) y 11 del género masculino (36.7%). La Mediana de edad fue de 38 años (intervalo de 18 a 57 años). En la tabla 1, se observan las características basales de la población estudiada al momento del diagnóstico.

Cuadro 1. Características Basales de la Población (n=30)

Característica	Número (%)	Intervalo
Género		
Masculino	19 (63.3)	
Femenino	11 (36.7)	

Mediana de edad (años)	38	(18-57)
Hemoglobina, g/dL	7.45	(4.2-13.5)
Leucocitos, x 10³ □L	11.37	(0.74-207.1)
Plaquetas, x 10³ □L	36	(1-534)
Creatinina, mg/dL	0.7	(0.5-5.2)
Urea, mg/dL	26.75	(10.7-53.5)
BUN, mg/dL	13	(4-114)
Ácido Úrico , mg/dL	4.5	(2.1-8.6)

De los 30 pacientes a 21 (70%) se les realizó estudio de citogenética y a 22 (73.3%) con Inmunofenotipo. Se observa riesgo citogenética en la tabla 2 ***

Cariotipos Encontrados y Riesgo Citogénético
Riesgo Favorable
No Clasificados
Riesgo Intermedio
Cariotipo Normal 11 (53.38%)
Riesgo Desfavorable
No Clasificados
*Otros
3 (14.28%) 46XX/47XX +8
1 (4.76 %) 46XY qh+
1 (4.76 %) 48/49 48 XX +8+21 19
1 (4.76 %) 46XY INV(9)(p12;q13).
1 (4.76 %) 46XY t(2;11)(p13;q23) del(5)(q14q34)
1 (4.76 %) 46XY -12,-13+21+mar
1 (4.76 %) 46XX del (20)(q11.2;q12)8celulas44 x -x-9 del (20)(q11.2;q12) 2 celulas
1(4.76 %) 46 XX/46XX del (6q-).

Respuesta al Tratamiento

El 100% de los pacientes recibió esquema de QT esquema 7+3 cumplieron con criterios de Remisión completa 16 pacientes (53.3%), de éstos 3 (10%) pacientes requirieron de un 2do esquema de QT de Reinducción

La recuperación de la Neutropenia con una Media de 22.3 días y Remisión Completa con una media de 23.2 días.

En la Tabla 3 se muestran las complicaciones Infecciosas durante la QT de Inducción

Complicación Infecciosa	Número (%)
Neutropenia Grave y Fiebre	29 (96.6%)
Bacteriemia	7 (23.3%)
Neumonía Nosocomial	8 (26.6%)
Infección de Vías Urinarias	4 (13.3%)
Colitis Neutropénica	3 (10%)
Infección en Tejidos Blandos	3 (10%)

No se registraron complicaciones como Insuficiencia Cardíaca o Tromboembolia Pulmonar durante la Quimioterapia de Inducción. Solo 2 pacientes (6.6%) presentaron Lesión renal aguda, uno de ellos con Criterios para Síndrome de Lisis Tumoral que amerito de Tratamiento Renal Sustitutivo con Hemodiálisis durante 3 sesiones.

Mortalidad en la Inducción

De los 30 pacientes que recibieron Quimioterapia de Inducción, 14 (46.6%) fallecieron antes de poder evaluar la respuesta a tratamiento. En 7 (50%) de los pacientes, la etiología fueron manifestaciones Hemorrágicas (EVC hemorrágico en 4 pacientes y Sangrado de Tubo Digestivo Alto en 3 pacientes). Choque séptico fue la causa de 6 fallecimientos, de los cuales 5 fueron secundarios a Neumonía Nosocomial y 1 a Infección en tejidos Blandos. En Uno de los fallecimientos no

se logro documentar etiología debido a que solicito alta posterior a 2do ciclo de QT de reinducción

De los 16 pacientes que lograron la Remisión Completa a la Inducción número de ciclos para RC el número de ciclos de Quimioterapia de Consolidación con Dosis Altas de Citarabina fue de 1 ciclo en 2 pacientes (12.5%) 2 ciclos a 7 (43.5%) de los pacientes. 3 ciclos a 2 (12.5%) pacientes y 4 ciclos a 5 (31.25%) de ellos.

Supervivencia Libre de Enfermedad

La Supervivencia Libre de Enfermedad en los pacientes que recibieron esquema de Quimioterapia 7+3 fue de una mediana de 326.5 días con un intervalo de (72-1959). De los 16 pacientes; 10 (62,5%) presentaron recaída de su enfermedad, ameritando nuevos esquemas de Quimioterapia y de éstos 2(12.5%) presentaron una 2da recaída. Solo en 2(12.5%) de los 16 pacientes se documentó una tercera recaída

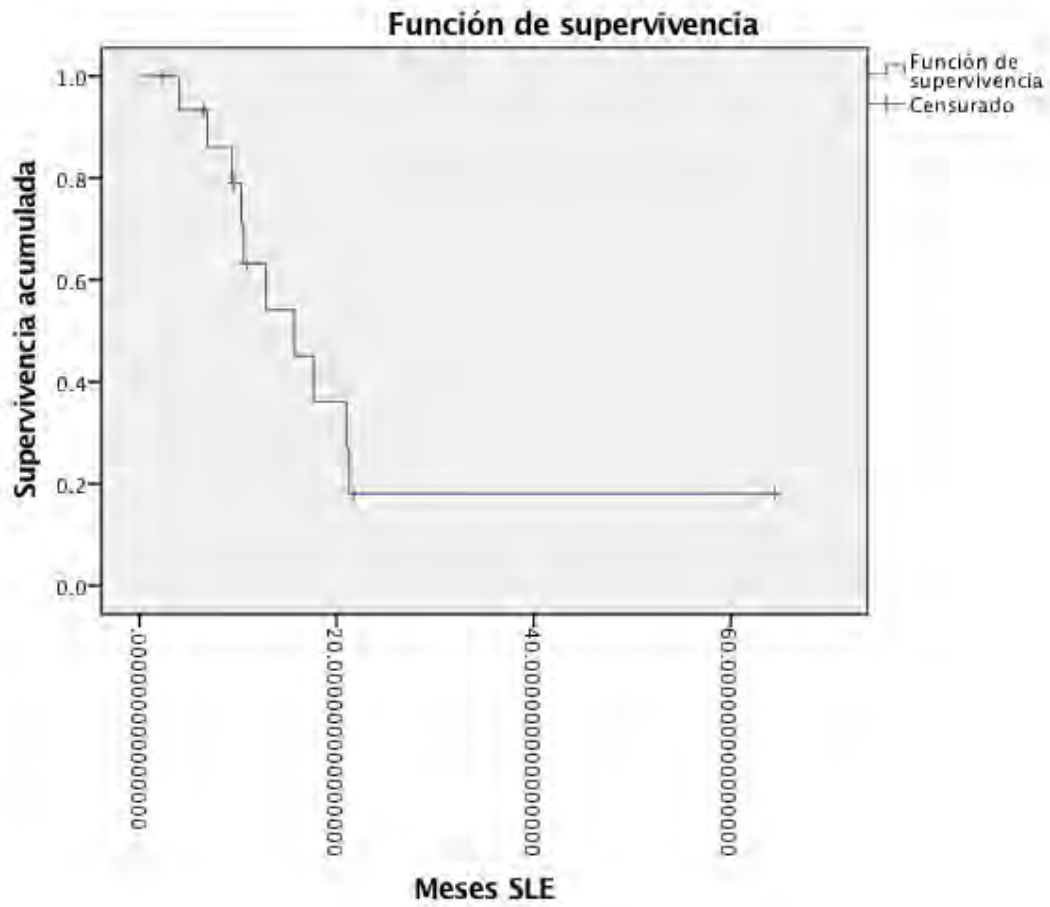


Figura 1: Curva de Supervivencia Libre de Enfermedad Estimada por el Método de Kaplan Meier

Supervivencia Global

La Supervivencia Global de los pacientes se determinó con una mediana de 474.5 días con un Intervalo de (72-1959)

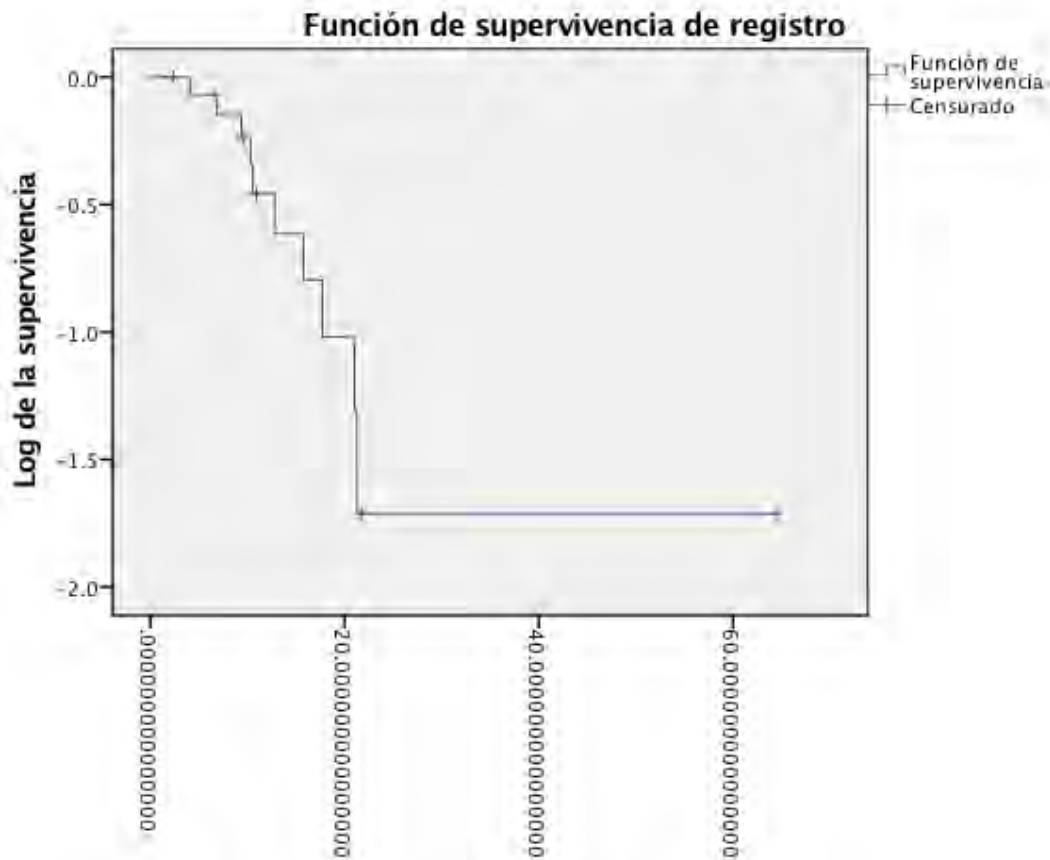


Figura 2: Curva de Supervivencia Global Estimada por el Método de Kaplan Meier

DISCUSIÓN

En el Presente estudio se encontró una mediana de edad de 38 años, lo cual es menor a lo reportado en la literatura (60 años); con una mayor proporción de género masculino (63.3%) respecto al femenino (36.7%).

Aunque uno de los factores de riesgo más importante es la citogenética, llama la atención que ningún paciente fue clasificado con riesgo Desfavorable sin embargo el 47.6% presentaban otras anomalías citogenéticas como deleciones, inversiones o trisomía.

El Porcentaje de Remisión Completa que se obtuvo tras la administración del esquema de Quimioterapia 7+3 fue del 53.2% , el cual se encuentra dentro del rango que los estudios han reportado que va del 50-70%, y de estos el 10% requirieron un segundo esquema de Reinducción de Quimioterapia.

Durante la aplasia medular se registro una Mortalidad n14 (46.6%); siendo la principal causa eventos hemorrágicos en un 50% seguido de Sepsis en un 42.86%, Llama la atención que la mortalidad es mayor a lo reportado en otros estudios que va del 30 al 37% durante el esquema de Inducción; sin embargo consideramos que esta diferencia es establecida por la n30 pacientes que constituye el estudio

La Supervivencia Libre de enfermedad fue de una mediana 10.74 meses, ya que el 62.5% de los pacientes presentaron recaída de la enfermedad

La Supervivencia Global fue de una mediana de 15.61 meses, con un porcentaje del 22.5 % a 15 meses de sequimineto, el caul es menor a lo expresado en la literatura que es de 33% a 24 meses.

Lo cual consideramos se encuentra condicionado por el tamaño de la muestra y que hay mutaciones no detectadas por FISH como FLT3, RUNX, ASLX1 las cuales permiten una mejor separación de los grupos de alto riesgo , así mismo permiten explicar las diferencias en la respuesta en los múltiples estudios realizados.

CONCLUSIONES

De los resultados Obtenidos podemos concluir que los resultados obtenidos son similares a lo reportado a la literatura en cuanto a remisión completa posterior durante la Quimioterapia de Inducción con esquema 7+3.

La Sobrevida Libre de Enfermedad y la Sobrevida Global fue menor a los estudios realizados en nuestro país lo cual lo atribuimos directamente al tamaño de la muestra

Consideramos que el Protocolizar a los pacientes de manera adecuada previo inicio de Quimioterapia es necesaria para disminuir la comorbilidad durante el tratamiento de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda así como el Uso de Antibiótico Profiláctico durante los esquemas de Inducción.

La medición de Enfermedad Mínima residual debe de ser implementada durante la evaluación de los criterios de Respuesta a Quimioterapia de Inducción ya que permite detectar a los pacientes que cumplen criterios de remisión completa pero aun persisten con células blásticas y en algún momento de su evolución van a recaer y pueden beneficiarse de un nuevo ciclo de Quimioterapia

AGRADECIMIENTOS

En primer agradezco a mis Padres, que son lo mejor que tengo, mi razón de ser, que han estado siempre de manera incondicional, que me han apoyado en las buenas, en las malas y en las peores, quienes me han tendido su mano en mis triunfos y en mis fracasos; son sin duda las únicas personas que aunque caiga, aunque toque fondo, aunque todo parezca negro, estarán ahí siempre dispuestos a darme un abrazo, una palabra de aliento, su apoyo infinito para salir de ese estado y volver a luchar. Las palabras siempre serán insuficientes para expresarles mi gratitud y mi amor. Sin ustedes no sería lo que soy el día de hoy, ni de manera remota.

A mis Hermanos por estar conmigo en los momentos difíciles y demostrarme su apoyo

A mis Amigos, que me han demostrado su apoyo, tanto en el aspecto personal, como profesional. Los que hice en esta residencia, con quienes he tenido vivencias que solo nosotros podemos entender

A los Médicos Adscritos del HRAEB que no solo me han enseñado cosas para mi formación profesional, si no que han sido participes de mi crecimiento como persona durante este tiempo.

Al Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío que ha sido mi casa durante estos 4 años durante mi formación como internista.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rose-Inman H, Kuehl D. Acute Leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2017;31:1011-28.
2. Lagunas FA, Chavéz V, Gómez M, Córtes C. Acute myeloid Leukemia- Genetic alterations and their clinical prognosis. *Int J Hematol oncol Stem Cell Res*.2017 Oct 1;11(4):327-39.
3. Crespo-Solís E. Epidemiología de las leucemias agudas. *Rev Hematología*.2010;11(Sup 1):37-39.
4. Gonzalez WM, Olarte I, Gutierrez M, Montaña EH, Martínez C, Ramos CO. Frecuencia de Leucemias agudas en un hospital de referencia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*.2012;50(2):167-71.
5. Ferrara F, Shiffer CA. Acute myeloid leukemia in adults. *Lancet*.2013;381:484-95.
6. Chen X, Cherian S. Acute myeloid leukemia Immunophenotyping by flow cytometric analysis. *Clin Lab Med*. 2017 Dec;37(4):753-69.
7. Subtil A. Myeloid Neoplasms. *Clin Lab Med*.2017;37(3).575-85.
8. Meyer SC, Levin RL. Traslational implications of somatic genomics in acute myeloid leukaemia. *Lancet Oncol*. 2014 Aug;15(9):e382-94.
9. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 uptodate. *Blood Cancer J*.2016 Jul 1;6(7):e441-51.
10. Walter RB, Othus M, Borthakur G, Ravandi F, Cortes JE, Pierce SA et al. Prediction of early death after induction therapy for newly diagnosed acute myelid leukemia with pretreatmet risk scores; a novel paradigm for treatment assignment . *J Clin Oncol*. 2011 Nov 20; 29(33):4417-23.
11. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2014 uptodate on risk-stratification and management. *Am J Hematol*.2014 Nov;89(11):1063-81.
12. Hulegard E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Rangert-Deroft A et al. Characterization and prognostic features of secondary acute miyelod leukemia in a population based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Am J Hematol*. 2015 Mar; 90(3):208-14.
13. Mrozek K, Marcucci G, Nicolet D, Maharry KS, Becker H, Whitman SP at al. Prognostic significance of European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adult with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*.2012 Dec 20;30(36):4515-23.
14. Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buccher T, Burnett AK et al. Diagnosis and management of acute myeloid luekemia in adults: Rescommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia.Net. *Blood*. 2010 Jan 21; 115(3):453-74.

15. Grimwade D, Freedman SD. Defining minimal residual disease in acute myeloid leukemia: Which platforms are ready for "prime time"?. *Blood*. 2014 Nov 27; 124(23): 3345-55.
16. Lowenberg B, Pabst T, Vellenga E, Putten W, Schouten H, Graux C et al. Cytarabine dose for Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2011 Mar 17; 364; 1027-1036.
17. Burnett AK, Russell NH, Clark RE. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m²SC vs 60 mg/m²SC in AML induction: results from the UK NCRI AML 17 trial in 1206 patients. *Blood*. 2015 Jun 18;125(25):3878-85.
18. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KL, Bucchner T, Willman CL, Estey EH 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 Leukemia *J Clin Oncol*. 2003 Dec 15;21(24):4642-49.
19. Lowenberg B. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013 Jan 3; 121(1):26-8.
20. Crespo E, Rosas A y Vera M. Análisis del tratamiento de Inducción a a remisión con 7+3 o con dosis intermedias de citarabina en pacientes adultos <55 años con Leucemia Mieloide aguda. Reporte Preliminar. *Rev Hematol Mex*.2013; 14:15-20
21. Infante H, Crespo E, López X, Serralde A, López I, Aguayo A. Reporte Preliminar: Evaluación del esquema 7+3 en Leucemia Mieloide Aguda y tasa de mortalidad temprana en una cohorte retrospectiva versus cohorte prospectiva. *Rev Fac Med UNAM*. 2008;51(4); 151-155.
22. Thol F, Schlenk R, Heuser M, Ganssen A. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015 Apr 7;126(3):319-49.
23. "Del Expediente Clínico".Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012.Diario Oficial de la Federación, 4 de Diciembre del 2010.
24. "Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la Salud en Seres Humanos" .Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012.Diario Oficial de la Federación, 5 de Enero del 2010.
25. DECLARACION DE HESINSKI DE LA ASOCIACION MÉDICA MUNDIAL. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (64° Asamblea General, Fortaleza, Brasil, Octubre 2013). Punto 32.

LISTA DE ANEXOS INCLUIDOS EN EL PROTOCOLO

ANEXO 1

ANEXO 1.

CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

Los que suscribimos, manifestamos nuestro compromiso de no utilizar con ningún fin los datos personales o cualquier información a terceros que revele la identidad de los casos tratados en este proyecto.

En el caso de posibles publicaciones con fines académicos, estas se podrán realizar previa autorización escrita del comité de investigación y el comité de ética del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío.

Así mismo, asumimos la responsabilidad de enterar a todas las personas que estarán relacionados con el proceso antes mencionado, de los compromisos, responsabilidades y alcances contenidos en esta carta, a fin de garantizar la confidencialidad aquí comprometida

Dra. Silvia Berenice Sánchez Campos Dr. Lauro Fabián Amador Medina