



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



TITULO:

**“DENSIDAD DEL ESTROMA MESENQUIMAL COMO FACTOR
PRONÓSTICO EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA”**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
HEMATOLOGÍA
P R E S E N T A
DRA DAFNE ITZEL CAMPA MONROY

TUTOR: DR. EDUARDO TERREROS MUÑOZ

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2019



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.

**“DENSIDAD DEL ESTROMA MESENQUIMAL COMO FACTOR PRONOSTICO
EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA”**



DRA. DIANA GRACIELA MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

M. EN C. LUIS ANTONIO MEILLON GARCIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN HEMATOLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. EDUARDO TERREROS MUÑOZ
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Martes, 03 de julio de 2018.**

DR. EDUARDO TERREROS MUÑOZ
PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

DENSIDAD DEL ESTROMA MESENQUIMAL COMO FACTOR PRONOSTICO EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro R-2018-3601-122

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mi familia que siempre ha sido el motor en mi vida, por su apoyo incondicional, su comprensión y cariño, en especial a mis padres por estar ahí en el momento que los necesite, por alentarme día con día a dar lo mejor de mi, a no rendirme y siempre soñar muy alto, a mi hermano por ser siempre el cómplice de cada uno de mis pasos, por enseñarme que la vida a veces puede ser difícil y puede darte grandes golpes, pero que siempre estaremos el uno al lado del otro para levantarnos.

A mis compañeros, a esos 4 personajes únicos, cada uno tan diferente del otro, que en el transcurso de estos 3 años, se convirtieron en mi otra familia: Martin, Priscila, Dany y Lecona... lo logramos!

A mis médicos Hematólogos, gracias por cada una de las enseñanzas, por los regaños, por los reconocimientos, por las palabras, por los consejos, gracias infinitas por que en mi formación llevo un poco de cada uno.

A la Dra. Eugenia Flores por permitirme ser parte de este gran proyecto, por confiar en mi, por su paciencia, por su entrega y pasión con esta hermosa especialidad.

Al Dr. Guillermo Gutiérrez por creer y confiar en mi, por sus regaños, por sus palabras, consejos y cada una de sus enseñanzas.

Al Dr. Eduardo Terreros por su apoyo para poder cristalizar este trabajo, por sus consejos y por cada una de sus enseñanzas.

Al Dr. Marco Jiménez por brindarme un espacio, por su apoyo y paciencia para poder plasmar este trabajo.

A Conacyt, por haber otorgado el financiamiento para la realización de este proyecto.

A esta institución y a este servicio por abrirme las puertas y permitirme ser parte de este gran equipo.

Dafne Itzel Campa Monroy.

Agosto 2018.

1. DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno	Campa
Apellido materno	Monroy
Nombres	Dafne Itzel
Teléfono	7224745503
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad	Facultad de Medicina
Carrera	Hematología
No. cuenta	98178094
2. DATOS DEL ASESOR	
Apellido paterno	Terreros
Apellido materno	Muñoz
Nombre	Eduardo
3. DATOS DE LA TESIS	
Título	“Densidad del estroma mesenquimal como factor pronóstico en leucemia mieloide aguda”
Subtítulo	
No. de páginas	67
Año	2018
Número de registro	R-2018-3601-122

ÍNDICE

Resumen	8
Marco Teórico	10
Planteamiento del problema	21
Justificación	22
Objetivos	25
Hipótesis	26
Material y métodos	27
Estrategia de estudio	29
Definición de variables	30
Análisis estadístico	33
Consideraciones éticas	34
Resultados	36
Discusión	53
Conclusiones	58
Bibliografía	59
Anexos	62

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es la neoplasia mieloide más frecuente en adultos. Incrementando su incidencia en personas >65 años. El desarrollo de esta patología involucra una pérdida de la respuesta a reguladores normales de la proliferación celular en la médula ósea, que lleva a un incremento acelerado de la población de células inmaduras. Se han elaborado varias clasificaciones pronósticas con el objetivo de definir la mejor opción terapéutica, de acuerdo a las características clínicas, citogenéticas y moleculares de la enfermedad; siendo posible alcanzar tasas de remisión de hasta 80%, con quimioterapia estándar, sin embargo el riesgo de recaída es muy variable de un 29% hasta 90% según el riesgo otorgado al diagnóstico. En la última década recientes avances se han hecho con la intención de dilucidar las alteraciones moleculares clave en la fisiopatología de la LMA; las implicaciones terapéuticas de todos estos avances han impactado en el pronóstico y evolución de la LMA, sin embargo se ha dirigido menos atención hacia examinar el papel del microambiente hematopoyético en el inicio y la progresión de ésta, que pudieran explicar la resistencia y/o recaída.

OBJETIVO: Evaluar la densidad del estroma (las células troncales/estromales mesenquimales) como factor pronóstico para respuesta clínica y supervivencia global en pacientes con LMA.

MATERIAL Y METODOS: Estudio de tipo cohorte retrospectiva, que incluye a pacientes con diagnóstico confirmado según la OMSS-2008 de LMA, atendidos en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del CMN Siglo XXI, a quienes se les realizó biopsia de médula ósea, que cuenten con análisis de inmunohistoquímica para NGFR+MSC, inmunofenotipo y cariotipo al diagnóstico, en el periodo de Febrero 2017 a Marzo 2018.

RESULTADOS: se obtuvo una cohorte de 50 casos (26 mujeres y 24 hombres) de pacientes que contaban con sospecha diagnóstica de LMA, de los cuales solo 26 cumplieron criterios de inclusión, obteniéndose que la mediana de supervivencia fue 11.86 meses para aquellos con estroma bajo y 10.8

meses para el estroma alto y que aquellos pacientes con distribución difusa de los blastos lograron una supervivencia a 15 meses del 88% vs 41% para los de distribución en parches (Log-rank $p= 0.037$).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: con este estudio se determinó nuevamente la factibilidad de la medición del estroma mesenquimal, la distribución de los blastos en relación al estroma y la tendencia de que aquellos con estroma alto presentan una menor supervivencia global, además de corroborarse la hipótesis en relación a la distribución de los blastos, teniendo que la distribución en parches tiene una supervivencia significativamente menor que aquellos pacientes con distribución difusa de los blastos.

“DENSIDAD DEL ESTROMA MESENQUIMAL COMO FACTOR PRONÓSTICO EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA”

MARCO TEÓRICO

LEUCEMIAS AGUDAS

De manera general las leucemias agudas son el tipo de cáncer más frecuente en menores de 15 años; en la Ciudad de México representan alrededor de 40% de todas las neoplasias, mientras que en otros países constituyen entre 30 y 34%.¹

La frecuencia de leucemia aguda es mayor en hombres (56%) que en mujeres. De 1980 a 2008 en el país se observó una tendencia a la alta de la mortalidad, con tasas de 26 a 62.8 muertes por 100,000 habitantes; representando un incremento en la tasa de mortalidad del 140%.¹

Según un perfil epidemiológico realizado en 2011, a nivel nacional las leucemias representan el 5.6% de las muertes por tumores malignos y el 0.7% sobre el total de defunciones.¹

Según GLOBOCAN, un proyecto de la Agencia Internacional de Investigación de Cáncer (IARC) que provee estimados de muy alta calidad sobre epidemiología de los diferentes tipos de cáncer a nivel mundial, en el año 2012 reportó, que la Leucemia en México ocupaba el 8º cáncer más común en el país en ambos sexos y el 5º cáncer más común en el hombre, con una incidencia estimada de 6325 casos (correspondiendo al 4.3% de todos los cánceres, excluyendo el cáncer de piel de tipo no melanoma), con una

mortalidad del 5.4% y una prevalencia a 5 años de 6100 casos (1.7%).²

En nuestro medio (Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI) se encontró un registro de 490 pacientes con el diagnóstico de leucemias agudas en el periodo comprendido de enero de 2012 a julio de 2017. La prevalencia de acuerdo al universo de leucemias agudas estudiadas, fue de 50.4% para la Leucemia Mieloide Aguda, 45.9% para la Leucemia Linfoblástica Aguda y 3.6% para la Leucemia Aguda de Linaje Mixto.³

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

En cuanto a la Leucemia Mieloide Aguda se sabe que es la neoplasia mielóide más frecuente en adultos, 3 a 5 casos por cada 100,000 anualmente, representando en Estados Unidos aproximadamente el 80% de las leucemias agudas en el adulto. Incrementando su incidencia conforme avanza la edad, aumentando de forma importante en personas mayores de 65 años. Sin embargo un estudio realizado en nuestro hospital evidenció una mediana de edad al diagnóstico de 48 años (16-88 años).^{3,4}

En la literatura internacional americana y europea, la mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 67 años, con un 54% de pacientes diagnosticados a una edad ≥ 65 años de edad (aproximadamente un tercio se diagnostican a edades ≥ 75 años). Por lo tanto, a medida que la población envejece, la incidencia de LMA parece estar en aumento.⁴

ETIOLOGÍA Y PATOGENESIS

Los agentes etiológicos que se han encontrado relacionados al desarrollo de

LMA son: exposición a altas dosis de radiación ionizante, exposición crónica a benceno, tabaquismo y tratamiento previo con quimioterapia. Aunque cabe señalar que la exposición a estos factores no producirá leucemia aguda en todos los individuos, si no solo en aquellas personas que cuenten además con alteraciones bioquímicas o genéticas de base. ⁵

Como señalamos la Leucemia Mieloide Aguda puede surgir en pacientes con un trastorno hematológico subyacente o como consecuencia de un tratamiento previo (por ejemplo, quimioterapia con exposición a inhibidores de la topoisomerasa II, agentes alquilantes o radiación) .Sin embargo, en la mayoría de los casos, aparece como una neoplasia de Novo en pacientes previamente sanos. ⁶

Independientemente de su etiología, la patogénesis de la LMA implica la proliferación anormal y la diferenciación de una población clonal de células madre mieloides. Las translocaciones cromosómicas bien caracterizadas, como la translocación (8:21) con el factor de unión al núcleo (CBF-AML) o la translocación (15:17) en la leucemia promielocítica aguda (LPA) que dan como resultado la formación de proteínas quiméricas (RUNX1) -RUNX1T1 y PML-RARA, respectivamente), que alteran el proceso normal de maduración de las células precursoras mieloides. Además de grandes reordenamientos cromosómicos, los cambios moleculares también han sido implicados en el desarrollo de la Leucemia Mieloide Aguda. De hecho, las mutaciones genéticas se identifican en más del 97% de los casos, a menudo en ausencia de cualquier anormalidad cromosómica evidente en el cariotipo. ⁷

Los estudios de modelos animales ha conducido al desarrollo de dos modelos de leucemogénesis, que ofrecen un marco conceptual para clasificar las diversas mutaciones asociadas con la Leucemia Mieloide Aguda. Según este modelo, las mutaciones de clase I que resultan en la activación de las vías proliferativas deben ocurrir junto con las mutaciones de clase II que afectan la diferenciación celular y la subsecuente apoptosis, para que se desarrolle la leucemia. Mutaciones comunes de clase I, como FLT3 (duplicaciones en tándem internas, ITD, y mutaciones del dominio tirosina quinasa, TKD), KIT, RAS, JAK2, CBL, TP53 y c-KIT se encuentran hasta en el 28% de los casos. Las mutaciones de clase II incluyen NPM1 y CEBPA, que se encuentran en aproximadamente 27% y 6% de los casos, respectivamente y confieren un mejor pronóstico.⁸

Las alteraciones en los genes implicados en la regulación epigenética han surgido recientemente como una tercera clase de mutaciones, con efectos sobre la diferenciación celular y la proliferación. Estos incluyen mutaciones en los genes DNMT3, TET2, IDH-1 e IDH-2, ASXL1 relacionados con la metilación del ADN, que se encuentran en más del 40% de los casos de Leucemia Mieloide Aguda.⁸

Bien se sabe entonces que en el desarrollo de la Leucemia Mieloide Aguda, se produce una pérdida de la respuesta a reguladores normales de la proliferación celular en la médula ósea, que lleva a un incremento acelerado de la población de células inmaduras (blastos) que desplazan a la población celular normal con la consecuente falla medular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las manifestaciones clínicas de la LMA reflejan la acumulación de células mieloides mal diferenciadas en la médula ósea, la sangre periférica y con poca frecuencia, en otros órganos. La mayoría de los pacientes presentan una combinación de leucocitosis y signos de insuficiencia de la médula ósea, como anemia y trombocitopenia. Astenia, adinamia, anorexia, síndrome purpúrico/hemorrágico y pérdida ponderal son comunes; la linfadenopatía y la organomegalia no se ven usualmente. Si no se trata, el curso natural de esta enfermedad, es la muerte, que generalmente se produce a los pocos meses del diagnóstico, esto secundario a algún proceso infeccioso o hemorragia.⁵

El diagnóstico de leucemia aguda se establece por la presencia de 20% o más blastos en la médula ósea. La LMA se diagnostica demostrando el origen mieloides de estas células, primero mediante la morfología, en base a las características morfológicas de los blastos, documentando la presencia de gránulos y/o la presencia de bastones de Auer, confirmando estos hallazgos con pruebas de actividad de mieloperoxidasa y la inmunofenotipificación con citometría de flujo^{5,6}

El primer sistema de clasificación de la LMA fue definido por la sociedad Franco-Américo-Británica, la cual se basó en las características morfológicas y citoquímicas, categorizando la enfermedad según el grado de diferenciación mieloides y monocítica, identificando 8 subtipos, del M0-M7, (ANEXO 1). Sin embargo en 1999, la OMS desarrolló un sistema de clasificación que incorpora información de la citogenética y evidencia de displasia, para refinar el

pronóstico, definir estrategias de tratamiento y guiar el tratamiento. En el 2003, el Grupo de Trabajo Internacional incluyó el inmunofenotipo dentro de los criterios diagnósticos de la OMS. Y en el 2008 se adicionaron nuevas anomalías genéticas recurrentes como factores pronósticos de alto impacto.⁶ (ANEXO 2).

PRONÓSTICO

El pronóstico de esta enfermedad en general es pobre, a pesar de que es posible alcanzar tasas de remisión de hasta el 80%, con quimioterapia estándar (Ara-C y antraciclina), solo el 30% de los pacientes menores de 60 años pueden ser curados y solo un 10% de los que tienen factores de riesgo alto lograrán sobrevivir a largo plazo, con un riesgo de recaída variable, siendo de aproximadamente 29-42% en aquellos clasificados como riesgo favorable, de 39-60% en aquellos de riesgo intermedio y de hasta 68-90% en los clasificados como riesgo alto.⁹

Los factores pronósticos más importantes que predicen el alcanzar una primera remisión con quimioterapia estándar y/o riesgo de recaída están basados principalmente en la edad del paciente al diagnóstico, la presencia de anomalías citogenéticas y/o moleculares específicas, antecedente de SMD o antecedente de haber recibido quimioterapia por alguna otra indicación, cuenta de leucocitos al diagnóstico (>100,000 desfavorable) y la falla al tratamiento de inducción.¹⁰

Por lo que es importante al diagnóstico, una adecuada evaluación de la médula

ósea desde un correcto análisis morfológico, para lo cual como se comentó previamente se utiliza el sistema franco-americano-británico (FAB).¹¹

Teniendo además que, con una adecuada citogenética (cariotipo ± hibridación in situ con fluorescencia) para la estratificación del riesgo se puede guiar una mejor terapia de la LMA. Aunado a una evaluación completa de varios marcadores moleculares (p. ej., FLT3, NPM1, CEBPA, KIT, RAS y otras mutaciones) que son importantes para la evaluación de riesgo y el pronóstico en un subconjunto de pacientes.¹²

Hasta hace unos años se había considerado a el cariotipo, como el factor pronóstico más fuerte para predecir la respuesta a la terapia de inducción y la supervivencia global. De acuerdo al grupo SWOG (Southwest Oncology Group) se reconocieron 4 grupos de riesgo pronóstico:

1. Riesgo bajo o citogenética (CG) favorable (20% de los pacientes con LMA): t(15;17) con o sin aberraciones secundarias, inv(16), t(16;16), del 16q, ó t(8;21).
2. Riesgo intermedio (46%): +8, -Y, +6, del(12p) ó cariotipo normal.
3. Riesgo alto o CG desfavorable (30%): -5/del(5q), -7/del(7q), inv(3q), anormalidades del 11q, 20q, 21q, 17p, t(6;9), t(9;22), y cariotipo complejo definido por la presencia de > 3 alteraciones CG.
4. Riesgo desconocido (4%): al no reunir los criterios de metafases analizables.^{12.13}

Los avances e investigación en seguir entendiendo a esta patología no se han quedado atrás, con lo cual en 2016 la revisión de la OMSS de las neoplasias mieloides y leucemia aguda, trata de integrar en su clasificación las alteraciones no solo citogenéticas, si no también las alteraciones moleculares mas importantes con impacto en el pronóstico de los pacientes con LMA: FLT3, NPM1, CEBPA, TET2, ASXL1, IDH1-1, DNMT3A, PHF6, WT1, TP53, EZH2, RUNX1, PTEN, KIT y RAS. Con los cuales se ha reclasificado a los pacientes en 4 grupos pronósticos (bajo, intermedio I, intermedio II y alto). ANEXO 3.¹⁴

Por lo que actualmente sabemos el peso tan importante que tenemos que dar a las alteraciones moleculares, las cuales pueden cambiar drásticamente el pronóstico de aquellos pacientes que inicialmente habían sido catalogados como de riesgo bajo o intermedio solo por cariotipo, cambiando a riesgo alto en caso de documentarse alguna alteración molecular de riesgo alto.

Es por tal motivo que en la ultima década rápidos avances se han hecho con la intención de dilucidar las alteraciones moleculares clave en la fisiopatología de la LMA.

Las implicaciones terapéuticas de un conocimiento detallado de la transducción de señal aberrante en las células malignas son evidentes y han impactado en el pronóstico y evolución de la Leucemia mieloide aguda.¹⁴

Sin embargo se ha dirigido menos atención hacia examinar el papel del microambiente hematopoyético en el inicio y la progresión de la leucemia mieloide aguda.¹⁵

CÉLULAS ESTROMALES MESENQUIMALES COMO PARTE DE EL NICHOS HEMATOPOYÉTICO.

La definición de microambiente hematopoyético (HM) como una entidad que regula la hematopoyesis a través de interacciones con células progenitoras hematopoyéticas, citoquinas y los productos biosintéticos del estroma y otras células sugieren que se puede aprender mucho sobre el estado leucémico con una mejor comprensión de este microambiente. ¹⁶

El reciente resurgimiento del interés en el estroma o en general de las células mesenquimales de la médula no hematopoyética puede servir como un trampolín para estudios adicionales de cómo el estroma influye o está influenciado por la leucemia. ¹⁷

El microambiente hematopoyético en la médula ósea consiste en una heterogénea población de células estromales, tanto de origen hematopoyético y no hematopoyético, y de sus productos biosintéticos extracelulares y citocinas hematopoyéticas (revisadas en Clark y Keating). Las células incluyen células de origen mesenquimal como las células troncales/estromales mesenquimales (MSC), adipocitos, osteoblastos, células de origen hematopoyético como los macrófagos y las células endoteliales. Estas células producen una matriz compleja extracelular (ECM) que consisten en proteoglicanos y sus constituyentes sulfatados, glucosaminoglicanos, condroitina, heparán y dermatán, así como el ácido hialurónico. Además, hacen una variedad de láminas intersticiales (formadoras de fibrillas) y colágenos, incluidos los tipos I, III, IV, V y VI. ^{18, 19}

Las células del estroma también sintetizan otras moléculas de matriz, como fibronectina, trombospondina, hemonectina, sialoadesina, laminina, y glucoproteínas.²⁰

Siendo la LMA la primera neoplasia en donde se describió la presencia de las células troncales del cáncer. En 1997, el grupo del Dr. John Dick, estableció que la LMA está organizada jerárquicamente y que los blastos leucémicos son originados a partir de células troncales leucémicas, capaces de generar leucemia humana en un modelo de ratón inmunodeficiente.²¹

Sin embargo, dos publicaciones en 2014 cambiaron el paradigma de la jerarquía de la LMA. Estos estudios encontraron que la LMA se origina a partir de células troncales pre-leucémicas, las cuales dan origen, no a blastos leucémicos, sino a células hematopoyéticas capaces de producir células sanguíneas capaces de actuar como células funcionales en la médula ósea. Sin embargo, éstas células troncales pre-leucémicas a pesar de expresar antígenos de superficie de células troncales normales, presentan mutaciones en genes relacionados a la regulación epigenética (DNMT3A, IDH y ASLX); mientras que los blastos leucémicos presentan, adicionalmente, mutaciones en genes relacionados con la proliferación (NPM1, FLT3 y KRAS). Ambos estudios identificaron células troncales pre-leucémicas en pacientes en remisión, lo que indica que estas células quizá son resistentes a la quimioterapia. En pacientes en recaída, los blastos leucémicos fueron producto de clones que evolucionaron de clones pre-leucémicas.^{19,20}

Es entonces que debido a que en la fisiopatología de la LMA, se ha

demostrado el impacto no solo de la citogenética, si no también recientemente de las alteraciones moleculares, incluso siendo estas estudiadas como potenciales blancos terapéuticos, todo con la intención de impactar en el pronóstico, sobrevida libre de enfermedad y supervivencia global de esta patología. Sin embargo pese a los grandes avances en el entendimiento de esta patología y el desarrollo de nuevas terapias, el pronóstico no ha cambiado mucho y el riesgo de recaída prácticamente permanece sin cambios, por lo que surge la necesidad de entender y buscar posibles explicaciones a la resistencia y el riesgo de recaída, surgiendo entonces el interés por estudiar y entender el correcto funcionamiento de las células estromales mesenquimales y su papel en esta enfermedad, con la intención de buscar nuevas terapias blanco y/o entender de manera mas cercana los procesos moleculares, de señalización e implicación del estroma medular como factor pronóstico en Leucemia Mieloide Aguda.^{20,21}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Podría la densidad del estroma medular (las células troncales/estromales mesenquimales) ser un factor pronóstico para respuesta clínica y sobrevida global en pacientes con LMA.?

JUSTIFICACIÓN

Hasta ahora, los esfuerzos para identificar nuevos factores que predigan la respuesta al tratamiento, recaída y progresión en LMA se han enfocado en el análisis de los blastos, sin embargo existen clonas de células troncales pre-leucémicas, las cuales se encuentran presentes desde el inicio de la enfermedad, que no son eliminadas bajo los tratamientos estándar. Esto indica que el tratamiento convencional, en algunos casos es incapaz de eliminar estas células troncales pre-leucémicas, seleccionando clonas más agresivas, las cuales presentan mecanismos de resistencia. Por lo que es necesario tener como blanco desde el inicio de la enfermedad, no sólo a los blastos, sino a todas las clonas responsables de la resistencia.

En este trabajo se busco establecer si el sitio anatómico en el cual residen las células leucémicas y pre-leucémicas y sus interacciones con el microambiente tumoral, pueden servir como estrategia para identificar y eliminar las clonas resistentes.

Se cree que el microambiente tumoral protege a las células leucémicas y displásicas, a través de su interacción con las células del estroma mesenquimal, sin embargo las células leucémicas son heterogéneas en jerarquía y clonalidad, por lo que posiblemente exista una diferencia entre las clonas.

Esta propuesta de trabajo se considero debido a que en nuestro medio, hasta el momento no se había estudiado una cohorte de pacientes representativa, que permitiera determinar una correcta correlación entre las distintas clonas presentes en la médula ósea de pacientes con LMA, su localización y su perfil

de expresión, así como su asociación con factores clínicos, citogenéticos y respuesta a tratamiento, si bien hay que señalar que se cuenta ya con dos trabajos de tesis: uno elaborado por la Dra Fany Gabriela Juárez Aguilar, “Estudio sistemático de las células estromales mesenquimales en biopsias de médula ósea de pacientes con síndrome mielodisplásico y leucemias agudas”, en el año 2016 y el trabajo de la Dra Arely Reyes Razo, “Evaluación de la densidad de células estromales mesenquimales y su asociación con factores pronósticos en síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloide aguda”, en el año 2016. Ambos estudios mostraban un panorama en relación al papel que podría jugar el estroma mesenquimal como factor pronóstico, derivándose de estos trabajos y de los encontrados en la literatura internacional la hipótesis principal de este estudio.

Siendo en nuestro medio la Leucemia Mieloide Aguda, la leucemia mas frecuente en nuestra población adulta, se convierte en un tema de interés, considerando además su alta tasa de recaídas y el impacto que esto tiene. La LMA, ocupa un lugar importante del total de neoplasias en México, y son de particular interés debido a que su frecuencia se incrementa considerablemente con la edad.

La contribución de este estudio es el intentar evaluar la participación de las células estromales/ mesenquimales (MSC) en los mecanismos de resistencia y progresión en la LMA, así como de explorar una nueva perspectiva para buscar otros mecanismos de resistencia y progresión, basado en la localización de clonas dentro de la médula ósea.

Es necesario contar con información que permita predecir la respuesta a la

quimioterapia y que permita abrir nuevos campos de estudio de los mecanismos de resistencia que lleven no solo a la identificación de nuevos factores pronósticos, adicionales a los criterios clínicos actuales, sino a la de nuevos blancos terapéuticos.

OBJETIVO

Evaluar la densidad del estroma (las células troncales/estromales mesenquimales) como factor pronóstico para respuesta clínica y sobrevida global en pacientes con LMA.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1.- Evaluar la distribución de los blastos en biopsias de médula ósea de los pacientes con LMA al diagnóstico.

2.- Evaluar si existe asociación con la presencia y localización de los blastos con factores clínicos de diagnóstico y evolución (riesgo clínico, riesgo citogenético, respuesta al tratamiento de inducción a la remisión) en pacientes con LMA.

3.- Determinar la asociación entre la densidad de las células estromales mesenquimales al diagnóstico con la sobrevida global de pacientes con diagnóstico de LMA.

4. Determinar la correlación entre la densidad de las células estromales mesenquimales al diagnóstico con el riesgo citogenético.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La densidad incrementada de las células estromales mesenquimales al diagnóstico se relacionara con un riesgo citogenético alto y una disminución en la supervivencia global, en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio

Estudio de tipo cohorte retrospectiva

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico confirmado según la OMSS-2008 de LMA, atendidos en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, a quienes se les realizó biopsia de médula ósea, que cuenten con análisis de inmunohistoquímica para NGFR+MSC, inmunofenotipo y cariotipo al diagnóstico, en el periodo de Febrero 2017 a Marzo 2018.

Criterios de Selección

Se incluirán todos los pacientes recibidos en el servicio de hematología de la UMAE Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI, IMSS, a partir del periodo de Febrero 2017 a Marzo 2018, que cumplan con los siguientes criterios:

1. Criterios de selección
 - a. Edad >18 años
 - b. Género: cualquier género
 - c. Diagnóstico de LMA según criterios de la FAB
 - d. Pacientes con diagnóstico de LMA que cuenten con aspirado de médula ósea y biopsia de médula ósea al diagnóstico.
 - e. Pacientes que cuenten con resultado de biopsia que tengan el

análisis de inmunohistoquímica para NGFR+ MSC

2. Criterios de eliminación

- a. Insuficiente material biológico para la realización del análisis de la biopsia.
- b. Casos que no cuenten con expediente clínico o con la información del seguimiento clínico

Tamaño de la muestra:

Se incluirá al total de pacientes que cumplan los criterios de selección considerados en el periodo de estudio (14 meses), por lo que no es necesario establecer un tamaño de la muestra.

ESTRATEGIA DE ESTUDIO

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda, que contaban con biopsias de médula ósea al momento del diagnóstico, con reporte de inmunohistoquímica para NFGR+ MSC, en el periodo de Febrero del 2017 a Marzo del 2018. Se cuenta con una base de datos de pacientes a los que se les realizó el estudio de densidad de las MSC.

En el presente estudio se realizó el análisis clínico de los pacientes que cuentan con dicha determinación de células estromales mesenquimales y relacionó de manera bivariada y multivariada a la densidad de las MSC con los factores de riesgo pronóstico clínicos ya conocidos y la supervivencia global.

De acuerdo a la lista de pacientes se solicitaron los expedientes en el archivo clínico para obtener los datos, en los casos en que no se contó con el expediente se revisó la base de datos del laboratorio central y de los archivos de hematología. Se registraron los datos demográficos y clínicos de importancia para nuestro estudio.

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	DESCRIPCIÓN CONCEPTUAL	DESCRIPCIÓN OPERACIONAL
DEPENDIENTES				
Respuesta al tratamiento de inducción	Cualitativa ordinal	Completa Parcial Falla	Es el grado de mejoría que se puede evidenciar en los parámetros de la biometría hemática y en la medula ósea.	Se entenderá como la corrección de los parámetros de la biometría hemática y blastos <5% en el aspirado de medula ósea
Recaída	Cualitativa dicotómica	Si No	Se define como reaparición de los signos y síntomas de la enfermedad, así como blastos, después de haber presentado un periodo de mejoría.	Se entenderá a la reaparición de citopenias o a la aparición de blastos >5% después de haber logrado respuesta completa con la quimioterapia
Sobrevida global	Cuantitativa continua	Meses	Se define como el tiempo que transcurre entre el diagnóstico del padecimiento y el último seguimiento o la muerte	Se refiere al número de meses transcurridos a partir de la fecha de diagnóstico con la fecha de último seguimiento o muerte
INDEPENDIENTES				
Leucemia Mieloide Aguda	Cualitativa nominal	LMA con anomalías citogenéticas LMA sin otra causa especificada	Se define como una patología hematológica maligna, caracterizada por la expansión clonal de blastos mieloides en sangre periférica, medula ósea y	(Ver anexo 1 y 2)

			otro tejidos	
Densidad de células mesenquimales	Cualitativa ordinal	Alta Media Baja	Se entiende como el porcentaje de área positiva a CD271 en una biopsia de medula ósea tomada al diagnóstico.	Se obtuvo por la cuantificación del anticuerpo del receptor de crecimiento neuronal (NFGR) mediante inmunohistoquímica, en las biopsias de medula ósea, evaluando la intensidad del marcaje, por positividad de cruces, +++ alta, ++ media, + baja. También se evaluó el patrón de distribución de los blastos en homogéneo y en parches para las biopsias de médula ósea de pacientes con LMA. Siendo homogéneo cuando más o igual de 80% de los blastos estén en relación con las MSC y en parches cuando menos del 80% tengan contacto con las mismas.
Edad	Cuantitativa continua	Años	Tiempo que ha vivido una persona	Intervalo transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta la fecha del diagnóstico
Hemoglobina	Cuantitativa	gr/dl	Pigmento que da color a la sangre, contenido en los hematíes de todos los vertebrados y disuelto en el plasma sanguíneo de algunos invertebrados. Se oxida fácilmente en contacto con el aire y se reduce luego para proporcionar a las células el	Proteína presente en los glóbulos rojos que transporta el oxígeno a los órganos y tejidos del cuerpo, y transporta el dióxido de carbono de los órganos y tejidos de nuevo a los pulmones.

			oxígeno que necesitan para su respiración.	
Leucocitos	Cuantitativa continua	Número/ μ L	Componente celular de la sangre y pieza clave en el sistema inmunológico del cuerpo.	Leucocitosis >10 000/uL Leucopenia < 4 000/uL
Plaquetas	Cuantitativa continua	Número/ μ L	Célula oval de la sangre de los vertebrados, desprovista de núcleo, que interviene en el proceso de la coagulación.	Trombocitopenia leve <100,000/uL Trombocitopenia grave <20 000/uL
Blastos en médula ósea	Cuantitativa continua	%	Célula inmadura; concretamente, célula primitiva indiferenciada en médula ósea.	Célula inmadura; concretamente, célula primitiva indiferenciada en médula ósea.
Cariotipo	Cualitativa nominal	Normal Anormal	Presencia de una cantidad específica de cromosomas, con un cierto tamaño y una determinada forma, que está vincula a las características de una especie.	Análisis cromosómico de las células con el propósito de detectar ciertas enfermedades.
Riesgo	Cualitativa ordinal	LMA: favorable, intermedio y alto	Riesgo otorgado al paciente según las características de la enfermedad	Riesgo otorgado al paciente según las características de la enfermedad (puede ser clínico o citogenético) (Ver anexo 3)

Intervención

No hay intervención.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la correlación clínica se consideraron: Variables al diagnóstico en LMA: edad, subtipo FAB, porcentaje de blastos, riesgo pronóstico, evolución: logro de la primera remisión completa (RC) a las 4 semanas, requerimiento de 2 ciclos de Quimioterapia (QT) para lograr la RC, refractariedad, sobrevida libre de enfermedad y muerte. Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva y para el análisis bivariado se utilizaron medidas de impacto potencial (Odds ratio y para corroborar la validez estadística, se utilizó Chi cuadrada) Se consideró una $P < 0.05$ como estadísticamente significativa.

Las curvas de supervivencia global se realizaron por Kaplan y Meier de acuerdo a la densidad de las células mesenquimales y distribución de blastos en relación al estroma mesenquimal. Dicho análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 22 y STATA 13.0.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Confidencialidad

Se trata de una investigación sin riesgo o riesgo mínimo de acuerdo al Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y se realizará apegándose a las normas éticas, al reglamento de salud en materia de investigación y a la declaración Helsinki adoptada en 1964 y validada en 2008, así como en el código de Nuremberg y en los códigos de Buenas Prácticas para la Investigación Clínica.

Se trata de un estudio retrospectivo y de riesgo mínimo.

Se cuidó la confidencialidad de la manera siguiente: no se incluyeron nombres, ni identificadores de pacientes en este estudio; se emplearon los expedientes clínicos que se encuentran en el archivo del hospital de especialidades, asignando un número de folio a cada caso, que no esté relacionado con los datos de identificación del paciente.

Recursos humanos, Financiamiento y Factibilidad

Recursos humanos: En el Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI se cuenta con amplios recursos en éste sentido que consisten en: Médicos Adscritos (Hematólogos y Patólogos), Médicos Residentes y personal de enfermería que atienden a los pacientes en estudio. Para fines de nuestra investigación el capital humano consistió de un investigador principal encargado del servicio de Hematología: Dr. Eduardo Terreros Muñoz y de una residente de Tercer año de Hematología: Dra. Dafne Itzel Campa Monroy.

Recursos materiales: Se cuenta con un archivo clínico en el cual se resguardan los expedientes clínicos de los pacientes que fueron incluidos, así como con las oficinas del servicio de Hematología, donde se realizó el análisis de cada uno de los expedientes de manera confidencial. Se dispuso del equipo de cómputo y material de papelería para poder realizar esta investigación.

Recursos financieros: Por el tipo de investigación planeada no implicó gastos adicionales al tratamiento habitual de los pacientes.

La consulta de las biopsias se hizo del expediente, de la base de datos y de los archivos de patología donde se realizaron los cortes histológicos, tinción e inmunohistoquímica de las muestras. Los recursos de patología provinieron de Conacyt. (Fronteras de la Ciencia 2015-2 FON. INST. /236/2016. Clave 1341).

Factibilidad: Se tenía un estimado de acuerdo a estudios del servicio de Hematología y de pacientes con los criterios de selección requeridos de que se recibe en promedio 25 casos nuevos de LMA al año, que cuentan con biopsia de médula ósea valorable, por lo que se predijo incluir al menos 25 pacientes para éste análisis.

RESULTADOS

Descripción de los casos.

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico confirmado de LMA, de acuerdo a los criterios descritos en la clasificación de la OMSS 2008, pertenecientes al servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, que tenían el análisis por inmunohistoquímica para NGFR+MSC en biopsia de medula ósea, inmunofenotipo y cariotipo al diagnóstico, en el periodo comprendido de Febrero 2017 a Marzo 2018.

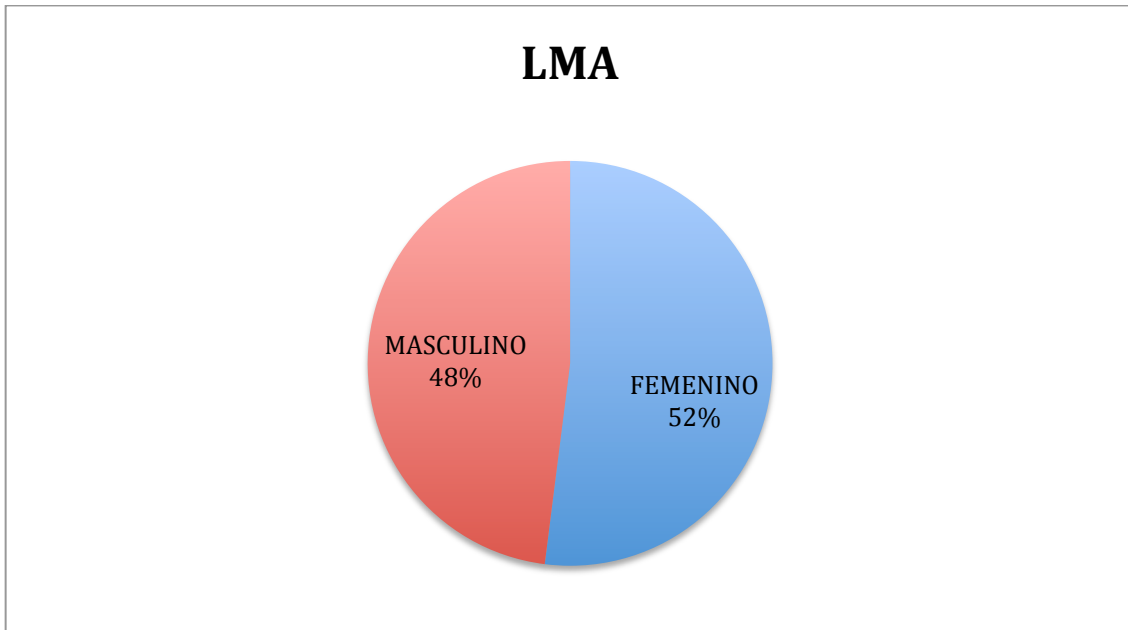
Obteniéndose una cohorte retrospectiva de 50 casos (26 mujeres y 24 hombres) de pacientes que contaban con sospecha diagnóstica de LMA según la FAB y la OMSS 2008, que contaban además con inmunofenotipo, cariotipo y biopsia de medula ósea con determinación para NGFR+MSC, de los cuales solo 26 cumplieron criterios de inclusión, el resto de los pacientes no cumplió con todos los criterios, sobretodo por que no contaban con una muestra de biopsia de medula ósea valorable. (Tabla 1 y Figura 1).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES AL INICIO DEL ESTUDIO

CARACTERÍSTICA	LMA
GÉNERO FEMENINO	26 PACIENTES = 52 %
EDAD, MEDIANA (RANGO)	46 (18-86)
TIPO DE LMA SEGÚN LA FAB	LMA M3 (36%) LMA M5 (16%) LMA M4 (12%) LMA Secundaria a SMD (10%) LMA M2 (8%) LMA M1 (8%) LMA M0 (6%) Fenotipo mixto (2%) Cels. Dendríticas (2%)
PARAMETRO DE BH AL	
DIAGNÓSTICO:	
HEMOGLOBINA (gr/dl)	8.6 (\pm 2.0532)
LEUCOCITOS ($\times 10^3$/uL)	11.885 (0.61-223.88)
NEUTROFILOS($\times 10^3$/uL)	1.95 (0.01-43.3)
PLAQUETAS($\times 10^3$)	40.5 (3,0-221.0)
BLASTOS MO %	63.15 (\pm 23.95963)
RIESGO CLINICO	BAJO (50%) ALTO (50%)
RIESGO CITOGÉNÉTICO	BAJO (34%) INTERMEDIO (48%) ALTO (12%)

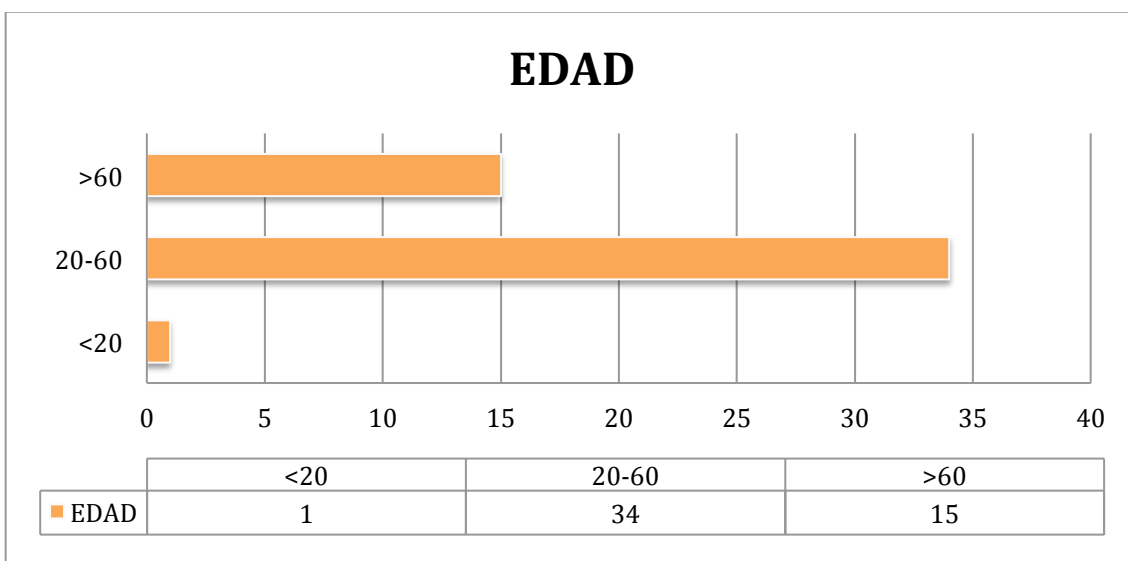
	NO CLASIFICADO (6%)
IR Qx INTENSA	SI (76%)
	NO (24%)
RESPUESTA A TRATAMIENTO (Qtx intensa)	RC (65.78%)
	SIN RC (13.15%)
MUERTE EN INDUCCIÓN	21.05%
RECAÍDA	TEMPRANA (5.9%)
	TARDÍA (15%)
DENSIDAD ESTROMA MESENQUIMAL	BAJO (15%)
	INTERMEDIO (41%)
	ALTO (44%)
DISTRIBUCIÓN DE LOS BLASTOS	EN PARCHES (HETEROGENEO) (62%)
	DIFUSO (HOMOGENEO) (38%)

FIGURA 1. Distribución por sexo de la población estudiada



Se analizaron retrospectivamente 50 pacientes observando que la mediana de edad fue 46 años (18-86), siendo 52% del sexo femenino. Encontrando que la mayoría de los pacientes se encontraban en el grupo de edad de entre los 20 a 60 años (68%) y en el grupo de mayores de 60 años solo el 30% de los casos. (Figura 2)

FIGURA 2. Distribución por edad de la población estudiada

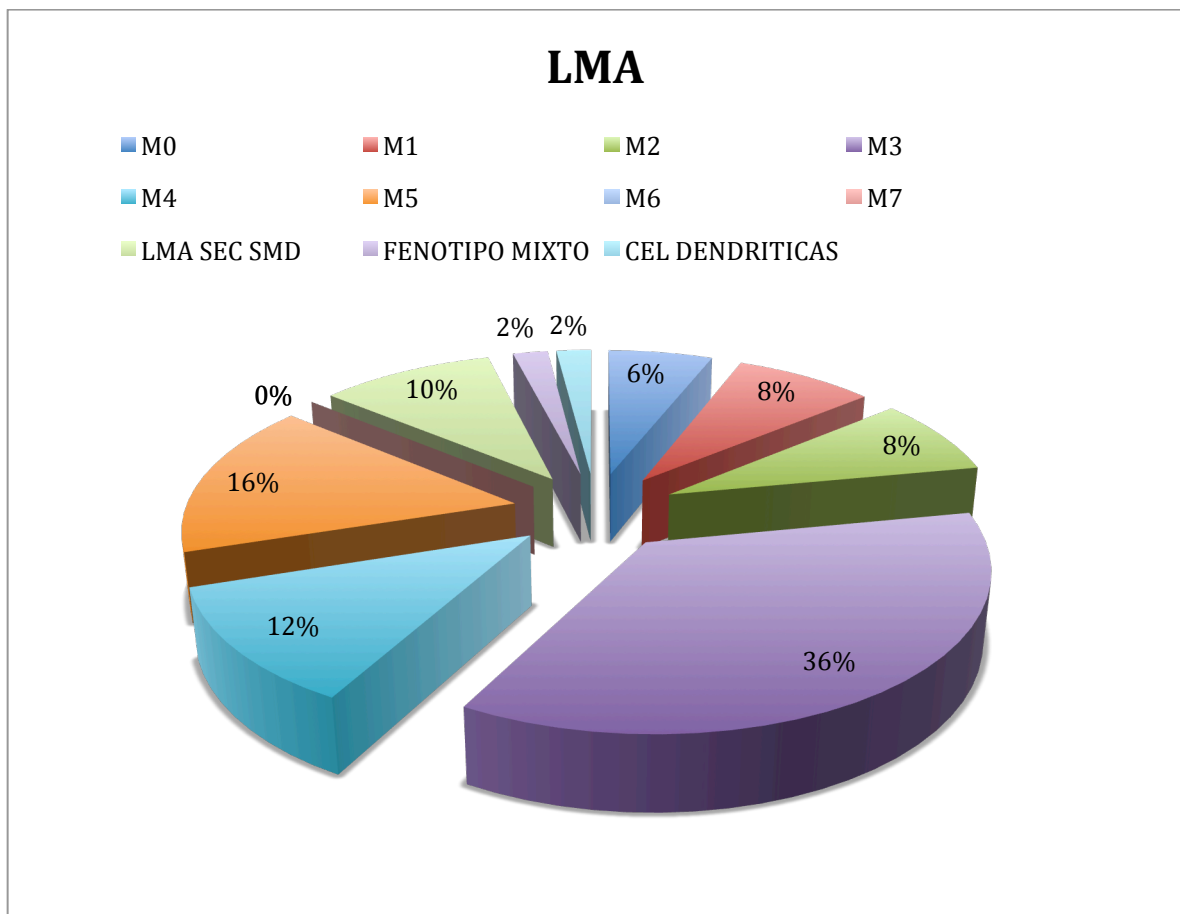


De acuerdo a los parámetros registrados en la biometría hemática al diagnóstico, las medias y medianas fueron: hemoglobina (gr/dl) 8.6 ($\pm 2,0532$), Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$) 11.885 (0.61-223.88), Neutrófilos ($\times 10^3/\mu\text{L}$) 1.95 (0.01-43.3), plaquetas ($\times 10^3$) 40.5 (2.0-221.0).

El 12% debutó con hiperleucocitosis (leucocitos $>100,000$), 28% con trombocitopenia grave (plaquetas <20 mil), el 10% con anemia grado IV y el 86% con elevación de DHL al diagnóstico.

El subtipo prevalente de LMA según la FAB fue la LMA M3 con un 36% de casos y ocupando el segundo y tercer lugar la LMA M5 Y LMA M4 con un 16% y 12% de los casos respectivamente. (Figura 3)

FIGURA 3. Distribución por subtipo de LMA según la FAB



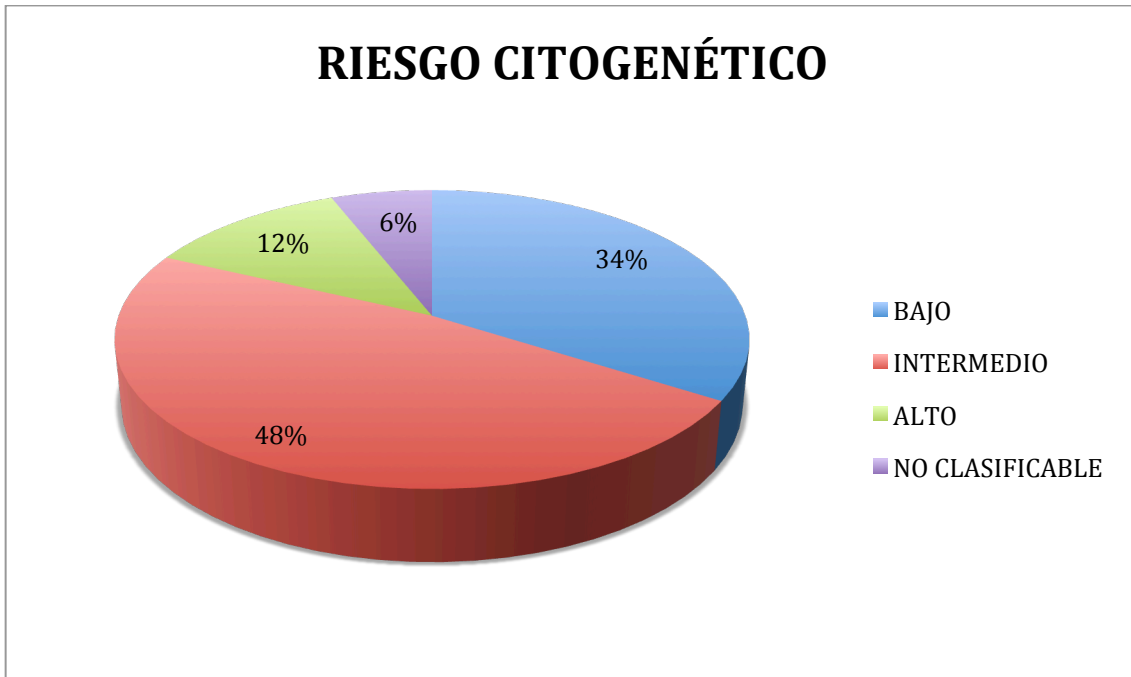
Respecto a la estratificación pronóstica, el 50% fue clasificado como riesgo clínico alto. (Figura 4)

FIGURA 4. Distribución por riesgo clínico de la población estudiada.



De acuerdo al riesgo citogenético según el grupo SWOG, el 48% fue clasificado como riesgo intermedio, 34% como riesgo bajo, 12% riesgo alto y un 6% no clasificable debido a que no se encontró muestra o no creció el cariotipo. (Figura 5)

FIGURA 5. Distribución por riesgo citogenético de la población estudiada.



Del total de pacientes con diagnóstico confirmado de LMA el 76% recibió quimioterapia intensa (esquema 7+3 o protocolo AIDA en LMA M3, como quimioterapia estándar), el resto quedó en tratamiento paliativo (citarabina bolos, mercaptopurina, prednisona) logrando la remisión completa el 66% a las 4 semanas de aquellos sometidos a quimioterapia intensa, con una mortalidad del 21.05% en la fase de quimioterapia de inducción a la remisión, de los cuales el 50% correspondían a LMA M3 de riesgo alto, considerando como principal causa del fallecimiento las complicaciones hemorrágicas (EVC hemorrágico) en aquellos con diagnóstico de LMA M3 y complicaciones infecciosas en el resto de los subtipos de LMA.(Figura 6 y 7).

Aproximadamente un 5.9% de los casos presento recaída temprana y un 15% de casos recaída tardía.

Del total de pacientes solo 3 pacientes de los que fueron clasificados como riesgo alto y que alcanzaron primera remisión completa a las 4 semanas de quimioterapia, se les otorgo un total de 2 consolidaciones, fueron elegidos y pasaron a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas del tipo alogénico.

FIGURA 6. Distribución por tipo de quimioterapia recibida de la población estudiada.

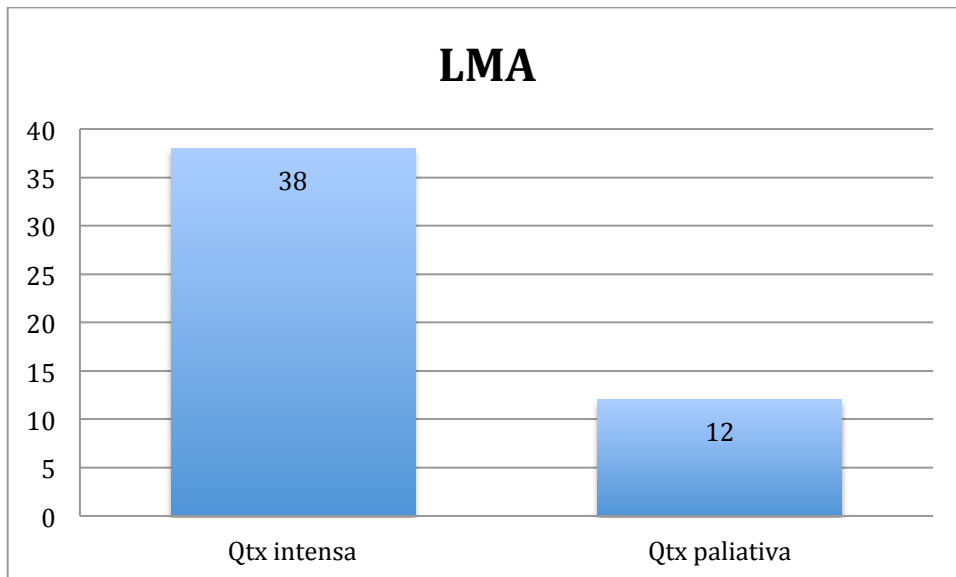
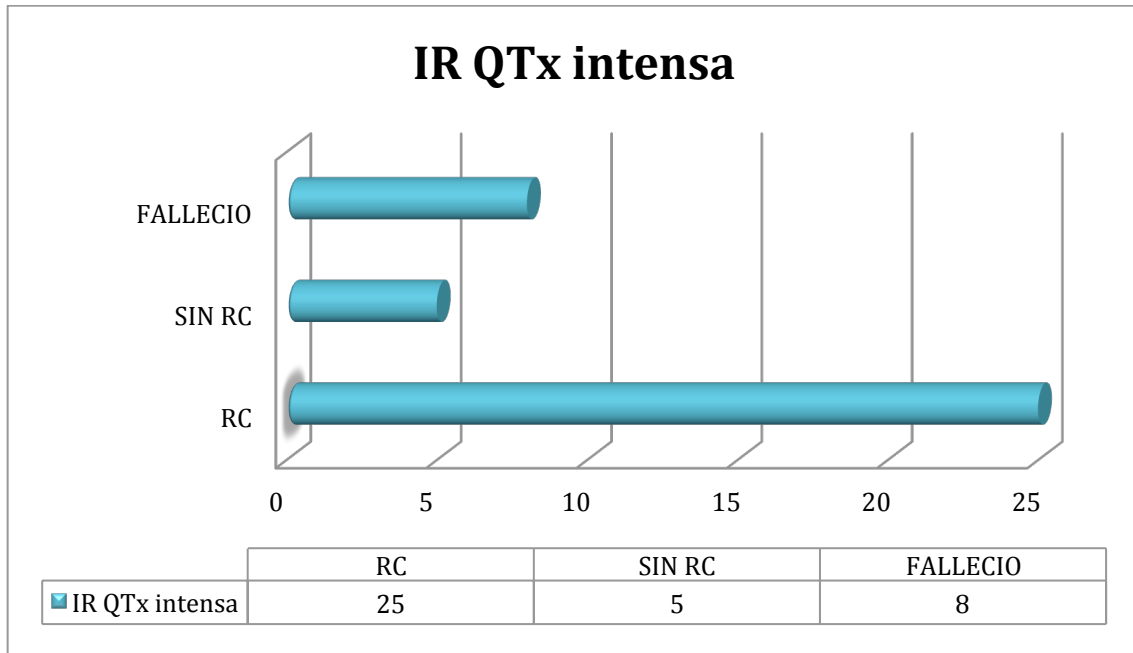


FIGURA 7. Distribución por respuesta al tratamiento de la población estudiada.



Densidad y localización de células estromales mesenquimales NGFR+

Se analizó un corte de 4 micras con tinción de hematoxilina y eosina por parte de un patólogo y de un hematopatólogo experto en el área. Evaluando la calidad de biopsias para el estudio de inmunohistoquímica mediante una evaluación cualitativa. Esta evaluación incluyo el número de celdillas valorables, la cantidad de blastos y que la medula sea compatible con el diagnóstico. De los 50 casos registrados en este seguimiento, las biopsias que cumplieron con la calidad adecuada fueron 26. Las principales causas de biopsia no valorable fueron debido a biopsias con insuficiente material, biopsias con artefactos o falta de registro o toma de biopsia. En las 26 biopsias en las que fueron debidamente analizadas, se valoro la densidad de las células

estromales mesenquimales, que se obtuvo por la cuantificación del anticuerpo del receptor de crecimiento neuronal (NFGR) mediante inmunohistoquímica, en las biopsias de medula ósea, evaluando la intensidad del marcaje, otorgando un puntaje en cruces (baja+, intermedia++ y alta+++)

Imagen 1 y 2 . Biopsias de medula ósea

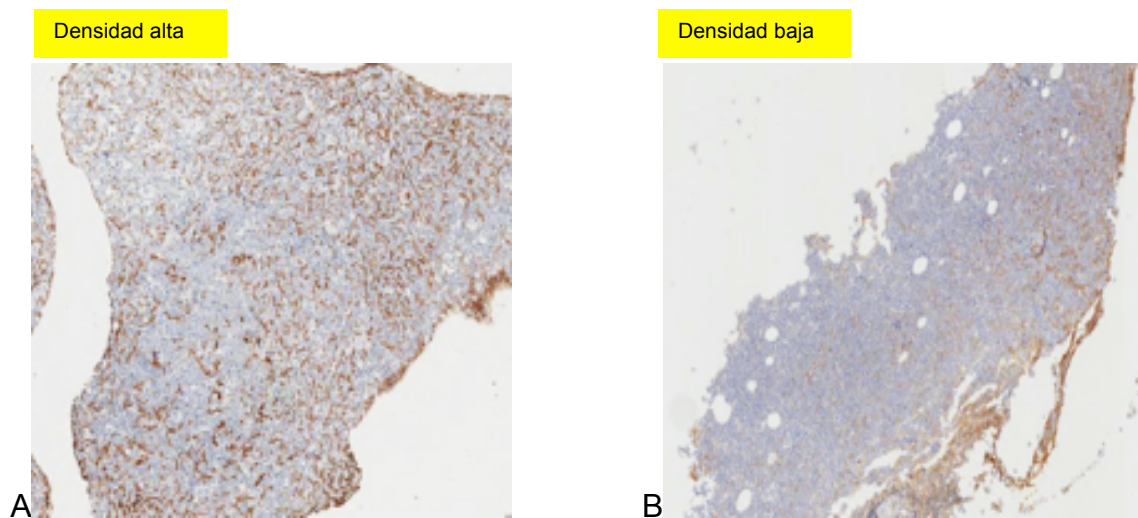


Imagen 1 y 2. microfotografías representativas de biopsia de medula ósea, en donde se observa la densidad de las células troncales-estromales mesenquimales (MSC), identificadas mediante inmunohistoquímica (CD271+). (A)Densidad Alta/Intermedia (+++/++); (B) Densidad baja (+)

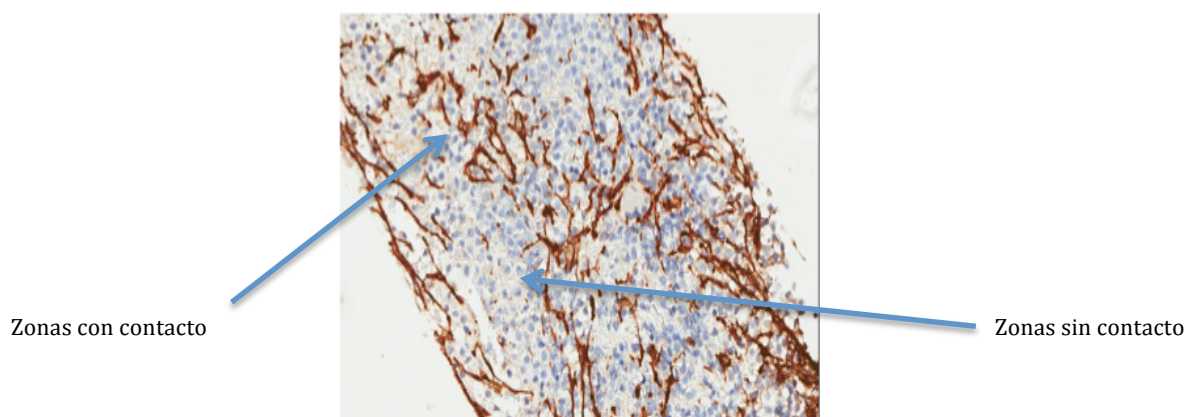


Imagen 3. microfotografía representativa de biopsia de medula ósea, en donde se observa la distribución de los blastos en parches.

Encontrándose que se presento densidad alta del estroma(+++) en el 44% de los pacientes con LMA y densidad intermedia (++) en el 41%, el resto considerándose densidad baja del estroma (+). (Figura 8).

También se valoro el patrón de distribución de los blastos, ya sea en patrón difuso (homogéneo) o patrón en parches (heterogéneo) (Imagen 3).

El 62% mostro una distribución en parches (heterogénea), es decir contaba con zonas de mayor y zonas de menor densidad de la marca de células troncales/mesequimales (NGFR) (Figura 9).

FIGURA 8. Distribución por densidad del estroma de la población estudiada.

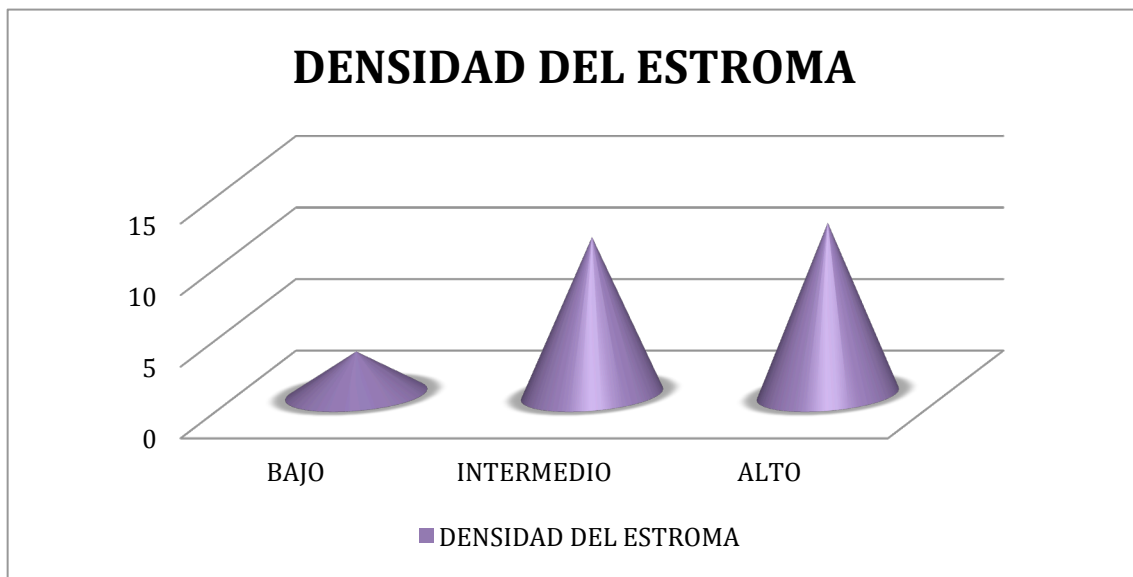
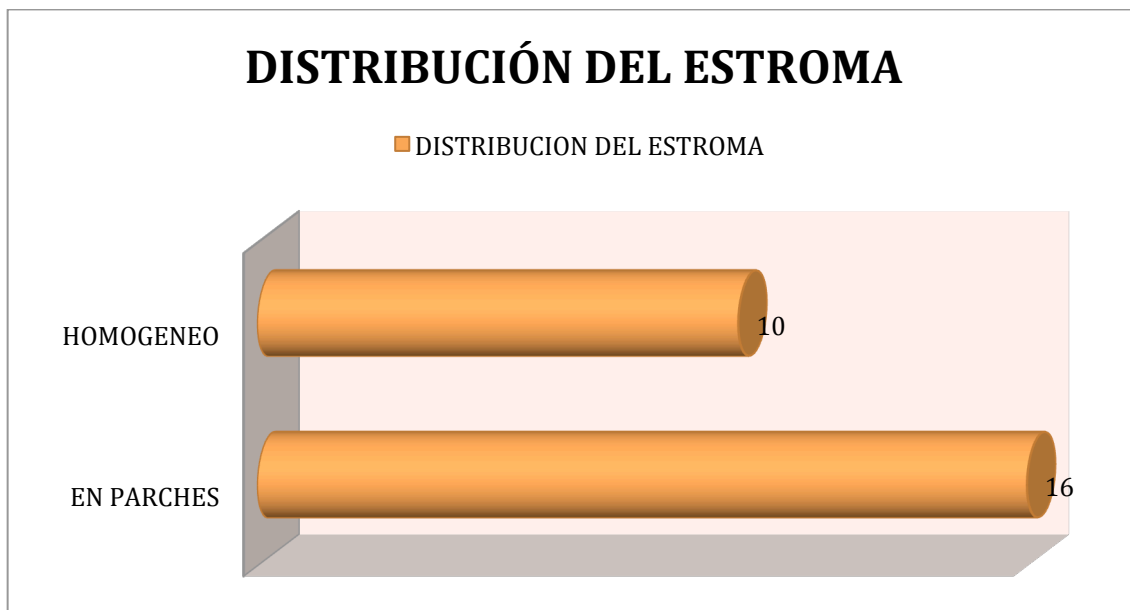


FIGURA 9. Distribución del estroma



Análisis estadístico.

Se realizó el análisis bivariado, relacionando densidad de las células mesenquimales y distribución de blastos en relación a las células mesenquimales, como patrón difuso (homogéneo) o patrón en parches (heterogéneo), con las variables de riesgo citogenético, riesgo clínico y respuesta completa, utilizando Odds ratio y Chi cuadrada (tabla 2 y 3)

Encontrándose que el 50% de los 26 pacientes analizados presentaban estroma alto y riesgo citogenético alto, sin embargo al no encontrarse ningún caso con estroma bajo y riesgo citogenético bajo, no se puede inferir una relación, al no poder calcular odds ratio.

Al analizar estroma alto en relación a riesgo clínico se encontró que el 38% de los casos presentó estroma alto y riesgo clínico alto (OR 0.833333 con IC 0.0988-7.0272 con X^2 de 0,0281), lo que demuestra que no están relacionados.

En base a la respuesta a tratamiento se encontró, que 11 casos (42%) de aquellos pacientes con estroma alto, lograron respuesta completa (OR 1 con IC 0.1187-8.4211 con X^2 0), lo que nos lleva a inferir la posibilidad de que la respuesta al tratamiento no depende de la densidad del estroma.

Finalmente se encontró que se presento una distribución difusa (homogénea) de los blastos en el 30% de los casos de estroma con densidad alta (OR 0.5714 IC 0.0670-4.8757 con una X^2 0.2659) lo que demuestra que no están relacionados.

TABLA 2. Resultados

RESULTADO/EXPOSICIÓN	ESTROMA ALTO	ODDS RATIO	X^2
RIESGO CITOGENÉTICO ALTO/ -no/total no(%)	13/26 (50%)	0	2.50
RIESGO CLINICO ALTO - no/total no(%)	10/26 (38%)	0.833333 (0.0988-7.0272)	0,0281
RESPUESTA COMPLETA -no/total no(%)	11/26 (42%)	1 (0,1187-8,4211)	0
DISTRIBUCIÓN DE LOS BLASTOS DIFUSO-no/total no(%)	8/26 (30%)	0.5714 (0,0670-4,8757)	0,2659

Para el análisis con la variable distribución de blastos se encontró lo siguiente:

No se encontró ningún caso de riesgo citogenético alto con distribución difusa de los blastos, por lo que no se puede calcular Odds ratio, pero tiene una chi cuadrada significativa, se podría intuir que el riesgo citogenético alto no se asocia a la distribución difusa de los blastos, pero tendríamos que aumentar la muestra para corroborarlo.

Finalmente al analizar la respuesta completa en relación a la distribución difusa (homogénea) de los blastos, se encontró que se obtuvo una respuesta completa a las 4 semanas en 26% de los pacientes tras haber recibido una quimioterapia de inducción a la remisión (OR 3.8889, IC 0.7181-21.0612, X^2 2,6), por lo que no existe asociación, al encontrar un intervalo de confianza con un rango bastante amplio y una X^2 menor a 3.54.

TABLA 3. Resultados

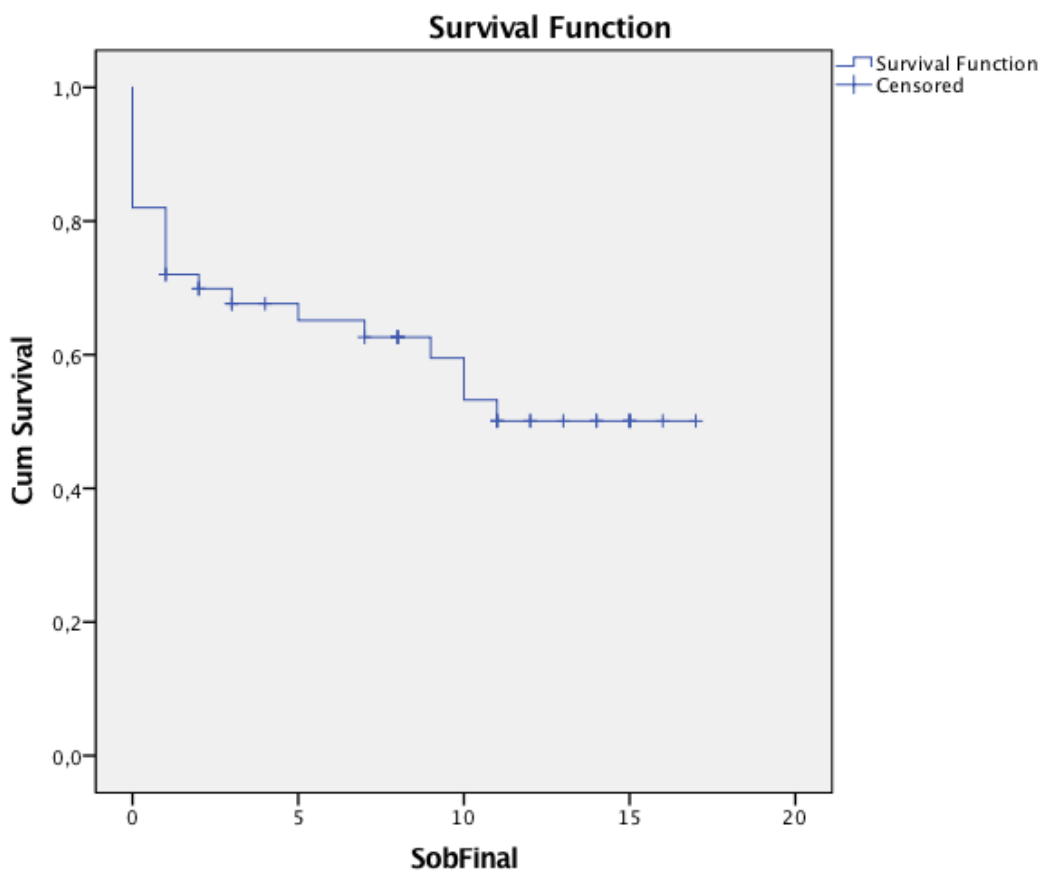
RESULTADO/EXPOSICIÓN	DISTRIBUCIÓN DE LOS BLASTOS DIFUSO	ODDS RATIO	X^2
RIESGO CITOGENÉTICO ALTO/ -no/total no(%)	0/26 (0%)	0	3,8690
RIESGO CLINICO ALTO - no/total no(%)	4/26 (15%)	0,6667 (0,1346-3,3031)	0,2476
RESPUESTA COMPLETA -no/total no(%)	7/26 (26%)	3,8889 (0,7181-21,0612)	2,6

SUPERVIVENCIA

Se encontró que de los 50 pacientes incluidos de manera inicial en el estudio, fallecieron 22 en el seguimiento, representando el 44%.

Siendo el seguimiento de un máximo de 17 meses después del diagnóstico de los pacientes. (imagen 3)

IMAGEN 3. Supervivencia global de la población estudiada



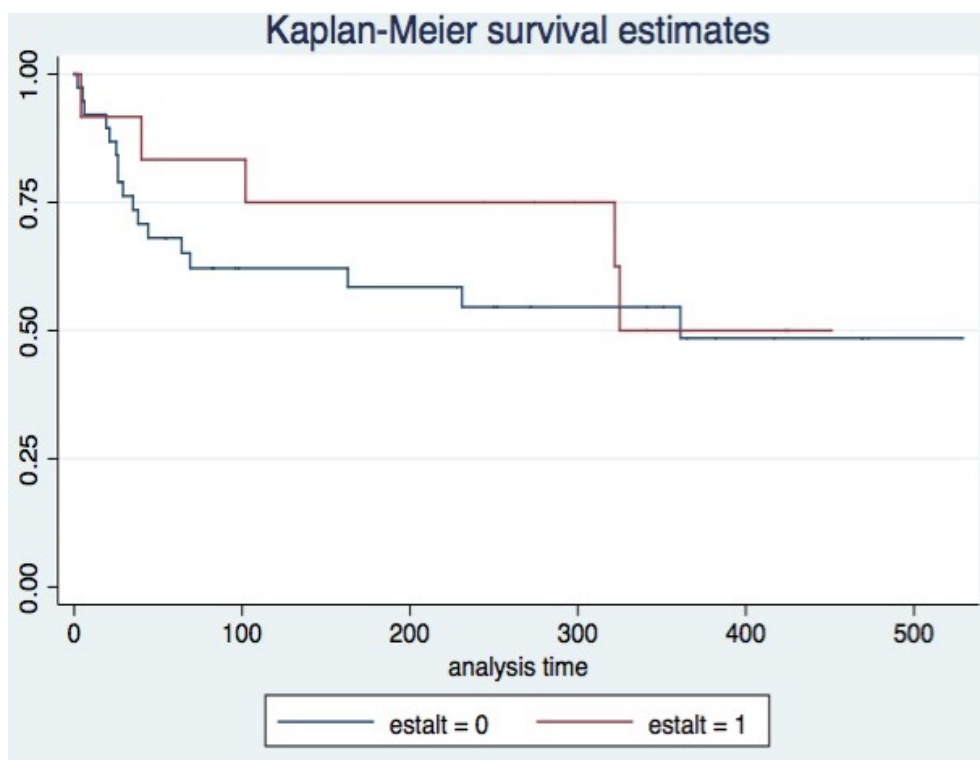
El estimador de la función de sobrevivencia por kaplan-meier es de 50% a 11 meses. Eso quiere decir que la mediana de sobrevivencia se alcanzó a los 11 meses, encontrando que casi un 20% se muere en el primer mes (esto se

explica por la alta mortalidad del subtipo LMA M3, riesgo alto, con EVC hemorrágico).

Para la supervivencia global en comparación con la variable densidad de células mesenquimales se calcularon las curvas de supervivencia global con Kaplan Meier, en donde se agruparon los pacientes de acuerdo a la densidad de células mesenquimales, de la siguiente manera: grupo 1, densidad baja (+) y densidad intermedia (++)), grupo 2, densidad alta (+++).

La mediana de supervivencia entre los 26 pacientes incluidos en nuestro estudio, según la densidad de las células mesenquimales fue para el grupo 1 de 11.86 meses y para el grupo 2 fue 10.8 meses (IC 95% 0.1688-.7633, $p=0.556$). (Imagen 4)

IMAGEN 4. Mediana de supervivencia según la densidad del estroma

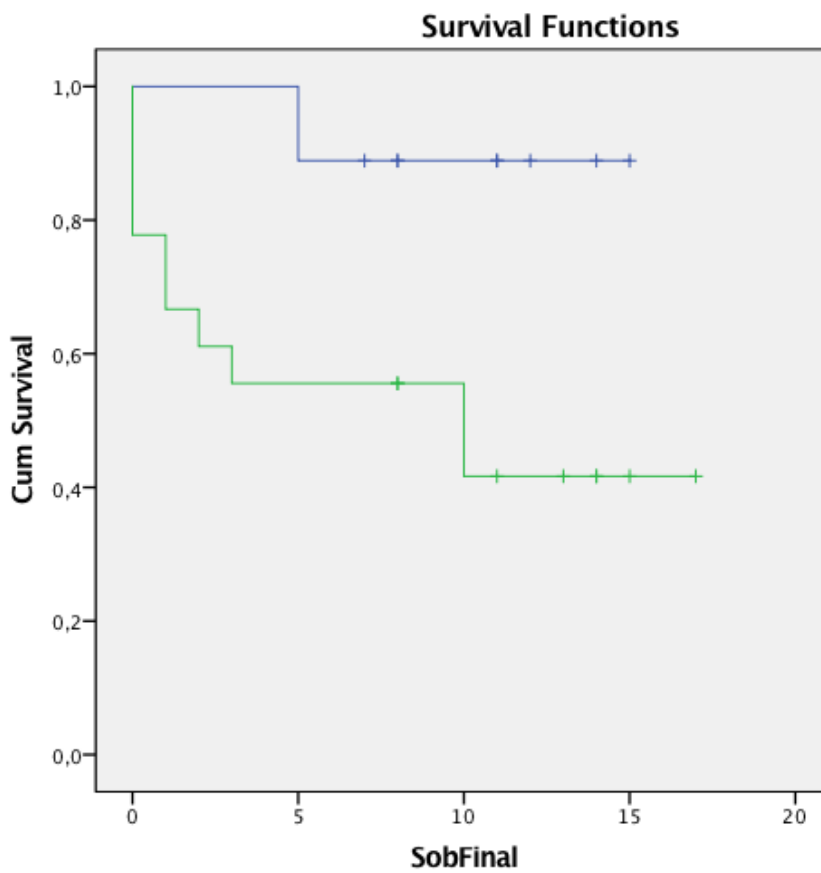


Línea roja: estroma densidad alto; línea azul: estroma densidad baja.

De aquellos pacientes con distribución difusa de los blastos solo falleció 1, con una sobrevida en este grupo a 15 meses del 88%.

De los considerados con distribución de los blastos en parches, fallecieron 10 pacientes, con una sobrevida en este grupo a 15 meses de 41% (Log-rank $p=0.037$) considerándose una diferencia significativa 88% vs 41%. (imagen 5)

IMAGEN 5. Sobrevida según la distribución de los blastos.



Línea verde: distribución de los blastos en parches (heterogénea); línea azul: distribución de los blastos difusa (homogénea).

DISCUSIÓN

La Leucemia Mieloide aguda es la neoplasia mieloide más frecuente en adultos, hasta 3 a 5 casos por cada 100,000 anualmente, representando en Estados Unidos aproximadamente el 80% de las leucemias agudas en el adulto. Incrementando su incidencia conforme avanza la edad, aumentando de forma importante en personas mayores de 65 años. Sin embargo un primer estudio realizado en nuestro hospital en el periodo julio 2012 a enero 2017, evidencio una mediana de edad al diagnostico de 48 años (16-88 años).^{3,4} Concordando este hallazgo con una mediana de edad al diagnostico en nuestro estudio de 46 años (18-86 años), sin encontrar predominio significativo de algún sexo, con 52% de los casos del sexo femenino, por tanto contrario a lo que se cita en la literatura americana y europea, nuestra mediana de edad de presentación de esta patología es menor a la observada en aquellos países. Tenemos que hasta hace unos años la citogenética jugaba un papel importante y predominante en el pronóstico de la Leucemia Mieloide Aguda, sin embargo recientemente se describió que las alteraciones moleculares tenían un peso incluso mas fuerte en definir el pronóstico y evolución de dicha entidad patológica.

En nuestro estudio el riesgo citogenético en la mediana de la población fue riesgo intermedio, sin embargo el 50% de los casos fueron clasificados como riesgo clínico alto.

Muchos avances se han hecho, con la intención de dilucidar las alteraciones implicadas en la etiopatogenia de esta enfermedad, encontrando alteraciones citogenéticas de relevancia y mas aun alteraciones moleculares blanco para el

desarrollo de fármacos y terapias dirigidas, todo con la intención de impactar en el pronóstico y supervivencia global de esta enfermedad.

En la mayoría de los estudios de esta neoplasia mieloide, se ha separado a la leucemia mieloide aguda subtipo M3, como una entidad patológica a parte y diferente a las demás, muchas veces excluyéndose del resto, considerándose factores de riesgo y factores pronósticos diferentes que impactan de manera independiente y específica en esta patología, sin embargo para fines de este estudio debido a que fue el subtipo más prevalente en nuestro estudio, abarcando el 36% de los casos, se considero no excluir de nuestra muestra.

Si bien es de considerar que se identificó en este subtipo además una mayor tasa de mortalidad, representando el 31% de las muertes (muchas de ellas al diagnóstico y en la quimioterapia de inducción a la remisión) y contrario a lo que se pensaba en relación al estroma mesenquimal en este grupo, demuestra patrones diferentes, que sugieren que existe heterogeneidad respecto a la densidad del estroma y a la distribución de los blastos, ya que se pensaba que en este grupo tendía a ser una distribución y una densidad homogénea.

De este trabajo también encontramos que el 76% de los pacientes estudiados en este periodo comprendido de 14 meses, recibió quimioterapia intensa (esquema 7+3 o protocolo AIDA en LMA M3, como quimioterapia estándar), el resto quedó en tratamiento paliativo (citarabina bolos, mercaptopurina, prednisona) logrando la remisión completa el 66% a las 4 semanas, con una mortalidad del 21.05% en la fase de quimioterapia de inducción a la remisión, un porcentaje realmente alto de mortalidad, sin embargo cabe señalar el 50% de estas muertes correspondieron a LMA M3 de riesgo alto, considerando

como principal causa del fallecimiento las complicaciones hemorrágicas (EVC hemorrágico).

Se encontró también que de los 50 pacientes incluidos de manera inicial en el estudio, fallecieron 22 en el seguimiento, representando el 44%.

Siendo el seguimiento de un máximo de 17 meses después del diagnóstico de los pacientes.

Evidencia reciente ha demostrado el papel del estroma mesenquimal, no solo en la hematopoyesis normal, sino también como parte de la etiopatogenia de diversas enfermedades hematológicas como el síndrome mielodisplásico y las leucemias agudas, se sabe que el estroma mesenquimal en estas entidades patológicas es disfuncional y citogenéticamente anormal y que la presencia de estas anomalías se puede correlacionar con peores resultados clínicos y pronóstico adverso.^{22,23}

Sin embargo a pesar de esos avances y descubrimientos no se reconoce del todo el papel del nicho hematopoyético como factor pronóstico, por lo que el presente estudio tuvo como objetivo principal tratar de evaluar la densidad del estroma mesenquimal como factor pronóstico para la respuesta clínica y supervivencia global en pacientes con LMA, encontrando que el 66% de los pacientes con estroma bajo logró la respuesta completa a la inducción a la remisión a las 4 semanas, con quimioterapia estándar y que solo el 47% de aquellos pacientes con estroma alto lograron respuesta completa (OR 1 con IC 0.1187-8.4211 con X^2 0), sin lograr la significancia estadística, lo que nos lleva a inferir la posibilidad de que la respuesta al tratamiento no depende de la densidad del estroma, sin embargo consideramos por el reducido número de

pacientes se observa esta tendencia, por lo que se tendría que aumentar la muestra para corroborarlo.

En cuanto a la supervivencia global en relación al estroma mesenquimal, se encontró que la mediana de supervivencia fue 11.86 meses para aquellos con estroma bajo y de 10.8 meses para el estroma alto, sin embargo sin alcanzar significancia estadística.

En un estudio realizado por Ryan C Johnson y Col., evaluó la densidad de células mesenquimales CD271+, en pacientes con diagnóstico de SMD, en el cual se demostró disminución en la supervivencia global en relación con la densidad alta de células mesenquimales, independiente de los demás factores pronósticos.²⁴

Para el caso de los pacientes con LMA se reportó en el trabajo de tesis "Evaluación de la densidad de células estromales mesenquimales y su asociación con factores pronósticos en SMD y LMA" de la Dra. Arely Reyes Razo con número de registro R-2016-3601-113, donde se incluyeron 6 pacientes con diagnóstico de LMA, una tendencia, sin embargo sin lograr significancia estadística por el reducido número de pacientes, en relación a la densidad alta del estroma mesenquimal y la supervivencia global, en comparación con la densidad baja (12.3 meses vs no alcanzada, IC 95% 9.7-15, $p= 0.36$).²⁵

De ese estudio también se evaluó el patrón de distribución de los blastos (difuso y en parches), observándose que se presentaba en parches en 40% de los pacientes y al evaluar la mediana de supervivencia global de acuerdo a esta distribución fue, en difuso: no alcanzada y en parches de 11.07 meses

($p=0.065$), siendo la mayor tendencia estadística alcanzada en este estudio, pero sin ser significativa, lo que sugirió que este hallazgo puede corresponder a diferentes clonas de células leucémicas y que de ellas depende la localización en parches de las células estromales.²⁵

En nuestro estudio de igual manera se corrobora esto, siendo la distribución de los blastos en parches la que se presenta con mayor frecuencia hasta en el 62% de los casos, con una sobrevida a 15 meses de 41% comparado con aquellos pacientes con distribución difusa que alcanzaron una sobrevida a 15 meses del 88%, (Log-rank $p= 0.037$) considerándose una diferencia significativa, que apoya la tendencia observada en el estudio previo.

CONCLUSIONES

Con este estudio se determinó nuevamente la factibilidad de la medición del estroma mesenquimal y de la distribución de los blastos en relación al estroma así como la tendencia de que aquellos con estroma alto presentan una menor sobrevida global, además de corroborarse la hipótesis que se tenía en relación a la distribución de los blastos, teniendo que la distribución en parches tiene una sobrevida significativamente menor que aquellos pacientes con distribución difusa.

La limitación de este estudio al igual que el previo, sigue siendo el número de pacientes incluidos, ya que no fue posible demostrar con significancia estadística las tendencias observadas, sin embargo como ya hemos comentado, existen estudios previos que han demostrado el papel tan importante que juega el estroma mesenquimal en diversas patologías hematológicas y por ello el lograr determinar si este parámetro podría en un futuro servir como factor pronóstico, así como ahora lo es la citogenética y las alteraciones moleculares y que incluso se pudiera considerar como un potencial blanco terapéutico al estroma.

Es importante también señalar que dentro del abordaje diagnóstico de los pacientes con sospecha de LMA, se siga teniendo como práctica de rutina la toma de biopsia de médula ósea, que si bien no es estrictamente necesaria para el diagnóstico o el inicio del tratamiento, es y seguirá siendo una fuente importante de conocimiento de la enfermedad y puede ayudar a la descripción de nuevos factores pronósticos así como el desarrollo de nuevos proyectos de trabajo en esta área.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Fernández Cantón, León Álvarez Graciela, Herrera Torres, et al. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México, 2011.
2. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
[www. Globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx](http://www.Globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx).
3. Borrego González ZA. "Epidemiología de las Leucemias Agudas del Adulto" Tesis de especialidad en Hematología. Universidad Nacional Autónoma de México. México,D.F. 2017.
4. De Kouchkovsky1 and M Abdul-Hay. (1 July 2016). 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. Blood Cancer Journal, 6, 10.
5. Guía de practica clínica; Diagnostico y tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda; México: Secretaria de Salud; 2010.
6. National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Myeloid Leukemia, V 3, 2017
7. Margaret R. O'Donnell,Michael G. Martin, MD; Joseph O. Moore, MD; Rebecca Olin, MD; et al. (July 2017). Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017. JNCCN—Journal of the National Comprehensive Cancer Network, volumen 15, 957
8. Kelly LM, Gilliland DG. (April 2002). Genetics of myeloid leukemias.. Annu Rev Genomics Hum Genet, 3, 12.
9. Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2013;368:2059–2074.
10. Francis J. Giles, Armand Keating, Anthony H. Goldstone, Irit Avivi, Cheryl L. Willman, and Hagop M. Kantarjian. (2002). Acute Myeloid Leukemia. American Society of Hematology, 102, 110.
11. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. Nat Med. 1997:730–737.

12. Corces-Zimmerman MR, Hong W-J, Weissman IL, et al. Preleukemic mutations in human acute myeloid leukemia affect epigenetic regulators and persist in remission. *Proc Natl Acad Sci.* 2014;111:2548–1553.
13. Slovak M, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and post reision therapy in adulta cute myeloid leukemia: A Sothwest Oncology Group/ Easter Cooperative Oncology Group. *Blood* 2000; 96 (13): 4075-83
14. Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert Hasserjian, Jürgen Thiele, Michael J. Borowitz, Michelle M. Le Beau, Clara D. Bloomfield, Mario Cazzola and James W. . (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia . *blood*, 127, 2405.
15. Kreso A, Dick JE. Evolution of the cancer stem cell model. *Cell Stem Cell.* 2014;14:275–291.
16. Shlush LI, Zandi S, Mitchell A, et al. Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia. *Nature.* 2014;506:328–333.
17. Flores-Figueroa E, Grattinger D. Beyond the Niche: Myelodysplastic Syndrome Topobiology in the Laboratory and in the Clinic. *Int J Mol Sci.* 2016;17:553.
18. Flores-Figueroa. El nicho de las células troncales. En: Pelayo R, Santa-Olalla J, Velasco I, eds. *Células troncales y medicina regenerativa.* 1ª edición. México D.F. Universidad Nacional Autónoma de México; 2013. pp.176-192.
19. Zeidan AM, Komrokji RS. There's Risk, and Then There's RISK: The Latest Clinical Prognostic Risk Stratification Models in Myelodysplastic Syndromes. *Curr Hematol Malig Rep.* 2013;8:351–360.
20. Greenberg PL. Current therapeutic approaches for patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2010;150:131–143.
21. Agarwal P, Bhatia R. Influence of Bone Marrow Microenvironment on Leukemic Stem Cells: Breaking Up an Intimate Relationship. *Adv Cancer Res.* 2015;127:227–252.

22. Flores-Figueroa E, Arana-Trejo RM, Gutierrez-Espindola G, et al. Mesenchymal stem cells in myelodysplastic síndromes: phenotypic and cytogenetic characterization. *Leuk Res* 2005; 29:215-24.
23. Priya C, Yevgeniya L, et al. Mesenchymal stromal cells from patients with acute myeloid leukemia have altered capacity to expand differentiated hematopoietic progenitor. *Leukemia Research* 2015;39: 486-193.
24. Johnson RC, Kurzer JH, Greenberg PL, et al Mesenchymal stromal Cell Density is increased in higher grade myelodysplastic síndromes and independently predicts survival. *PhD Am J Clin Pathol* December 2014; 142:795-802.
25. Reyes Razo IA. "Evaluación de la densidad de células estromales mesenquimales y su asociación con factores pronósticos en SMD y LMA". Tesis de especialidad en Hematología, Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F. 2016.

ANEXOS

ANEXO 1.

CLASIFICACIÓN DE LA FAB PARA LMA

FAB	DENOMINACIÓN	FRECUENCIA	CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS
M0	Indiferenciada	3%	< 3% de blastos MPO +
M1	Sin maduración	15-20%	>3% blastos MPO+, sin maduración
M2	Con maduración	25-30%	Blastos 30-89%; >3% blastos MPO+, >10% con granulación. Bastones Auer frecuentes
M3	Promielocítica	10-15%	>30% promielocitos atípicos. Fuerte positividad a MPO. Múltiples Bastones Auer. Variedad hipogranular o microgranular (M3v)
M4	Mielomonocítica	25%	>30% de blastos mieloides; >20% de monoblastos y células monocitoides atípicas (esterasas inespecíficas +). Variedad con eosinofilia (M4Eo)
M5	Monoblástica	10%	>80% de infiltración monocitaria: monoblastos (M5a) o promonocitos (M5b). Esterasa +. Mieloblastos <20%
M7	Eritroleucemia	2-5%	Eritroblastos >50%. >30% de blastos
M7	Megacariocítica	3%	>30% de blastos. Megacarioblastos. Mielofibrosis asociada

ANEXO 2.

CLASIFICACIÓN DE LMA SEGÚN LA OMS 2008

CATEGORÍAS

Leucemia Mieloide Aguda con anormalidades citogenéticas recurrentes.

- LMA con AML with t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
- LMA con inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11
- LMA M3 t(15;17)(q22;q12); PML-RARA*
- LMA con t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL
- LMA con t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
- LMA con inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1
- LMA (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
- Entidad provisional: LMA con mutación NPM1
- Entidad provisional: LMA con mutación CEBP

Leucemia Mieloide Aguda con cambios relacionados con mielodisplasia

- LMA con displasia multilineal
- LMA con síndrome mielodisplásico previo

Neoplasias Mieloides Relacionadas a Tratamiento

- LMA relacionada a agentes alquilantes
- LMA relacionada a epipodofilotoxinas

Leucemia Mieloide Aguda, sin otra causa especificada

- LMA no diferenciada
- LMA con diferenciación mínima
- LMA con maduración
- Leucemia Mielomonocítica Aguda
- Leucemia Monocítica Aguda
- Leucemia Eritroide Aguda
- Leucemia Megacariocítica Aguda
- Leucemia Basofílica Aguda
- Mielofibrosis con panmielosis aguda

Sarcoma Mieloide

Mieloproliferativo relacionado a Síndrome de Down

Mielopoyesis anormal transitoria

Leucemia Mieloide asociada a Síndrome de Down

Neoplasia de células dendríticas; blastos plasmocitoides

Leucemias Agudas de Linaje Ambiguo

Leucemia Indiferenciada Aguda

Leucemia Aguda con fenotipo mixto con t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1

Leucemia Aguda con fenotipo mixto con t(v;11q23); MLL rearranged

Leucemia Aguda Bifenotípica B/mieloide

Leucemia Aguda Bifenotípica T/mieloide

Entidad provisional: Natural Killer (NK)-Leucemia/linfoma de células linfoblásticas

ANEXO 3.

Leucemia Mieloide Aguda

GRUPOS DE RIESGO	SUBCONJUNTOS
FAVORABLE	t(8;21) (q22;q22), RUNX1- RUNX1T1 inv (16) p(13.1q22) o t (16;16) (p13.1;q22); CBFβ-MYH11 Mutación NPM1 sin FLT3 ITD (cariotipo normal) Mutación CEBPA (cariotipo normal)
INTERMEDIO I	Mutación NPM1 y FLT3-ITD (cariotipo normal) Variante agresiva NPM1 y FLT3-ITD (cariotipo normal) Variante agresiva NPM1 sin FLT3 (cariotipo normal)
INTERMEDIO II	t (9;11) (p22.23), MLL T3MLL Anormalidades citogenéticas no clasificadas en favorable o adverso
ADVERSO	Inv (3) (q21,q26.2) y t (3;3) (q26.2), RPN1-EVI1 t(6;9) (p23,q34), DEK-NUP214 t(v;11) (v;q23), rearreglo MLL -5 o del (5q); -7; abl (17q); cariotipo complejo

ANEXO 4.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN
SALUD**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:

**DENSIDAD DEL ESTROMA MESENQUIMAL COMO
FACTOR PRONOSTICO EN LEUCEMIA MIELOIDE
AGUDA**

Patrocinador externo (si aplica):

No aplica

Lugar y fecha:

Ciudad de México. a

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio:

Usted ha sido seleccionado para este estudio de investigación porque tiene el diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda.
El objetivo de nuestro estudio es evaluar las características de la biopsia de hueso tomada a su diagnóstico, con la finalidad de determinar si existe algún patrón característico en esta, que pueda orientar hacia el pronóstico y sobrevida de su enfermedad

Procedimientos:

Su participación consistirá en autorizar la revisión de su expediente clínico para poder registrar las características de su caso, así como de la respuesta que obtuvo al tratamiento, la sobrevida global y/o recaída.

Posibles riesgos y molestias:

Esta investigación no implica riesgos para usted, dado que nos enfocaremos en analizar la información contenida en su expediente clínico.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:

Dado que la información que se analizará corresponde a periodos anteriores, usted no recibirá un beneficio directo, sin embargo la información de su caso será de utilidad para conocer los resultados al tratamiento que atendemos en éste hospital.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

Al concluir la investigación y conocer los resultados del análisis, es posible que difundamos dichos datos en foros o reuniones médicas con fines científicos, manteniendo siempre la confidencialidad de sus datos.

Participación o retiro:

Su participación en este estudio de investigación es estrictamente voluntaria. Usted puede decidir participar o no, así como retirarse del estudio en cualquier momento sin que esto afecte el tratamiento que usted recibe en éste Hospital.

Privacidad y confidencialidad:

Los datos que lo identifican a usted serán resguardados por los investigadores, asignando un número consecutivo a su caso en lugar de su nombre o de cualquier otro dato que lo pudiera identificar, teniendo como prioridad mantener la privacidad de la información que obtengamos de su

expediente clínico.

En caso de colección de material biológico (si aplica): NO APLICA

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): NO APLICA

Beneficios al término del estudio:

Con los resultados obtenidos, vamos a poder identificar situaciones que pueden ser mejoradas en el tratamiento de ésta enfermedad y de ésta manera mejorar las posibilidades de respuesta en pacientes futuros.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Dr. Eduardo Terreros Muñoz.(eduardoterreros.hematologo@gmail.com)
Encargado del Servicio de Hematología de la UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. IMSS. Tel. 56276900 ext 21406.

Colaboradora: Dafne Itzel Campa Monroy. (dafne.campa.monroy@gmail.com)
Residente de tercer año de Hematología de la UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. IMSS Tel. 56276900 ext 21410.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013