



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO INSTITUTO
MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL OOAD
MICHOCÁN
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR N° 80



**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA
AGUDA DE ACUERDO A SU TRATAMIENTO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:
LUIS EDUARDO ROSAS LÓPEZ

MATRÍCULA: 97178685
ROLL921024HMNSPS06

ASESOR DE TESIS:

DR. SERGIO GUTIERREZ CASTELLANOS
DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS
CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE MICHOCÁN
MATRÍCULA: 11191848

COASESOR DE TESIS:

DR. MIGUEL ÁNGEL GÓMEZ GUIJOSA
MÉDICO HEMATÓLOGO
HOSPITAL GENERAL REGIONAL N°1 IMSS. CHARO, MICHOCÁN
MATRÍCULA: 98170359

MORELIA, MICHOCÁN; MÉXICO. SEPTIEMBRE 2023



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
OOAD MICHOACÁN
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR N° 80
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA
AGUDA DE ACUERDO A SU TRATAMIENTO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:

LUIS EDUARDO ROSAS LÓPEZ

MATRÍCULA: 97178685
ROLL921024HMNSPS06
TELÉFONO: 4432595516
leduardorosas@gmail.com

ASESOR DE TESIS:

DR. SERGIO GUTIERREZ CASTELLANOS
CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE MICHOACÁN
MATRÍCULA: 11191848
TELÉFONO: 4434910680
sergio.gutierrezc@imss.gob.mx

COASESOR DE TESIS:

DR. MIGUEL ÁNGEL GÓMEZ GUIJOSA
HOSPITAL GENERAL REGIONAL N°1 IMSS. CHARO, MICHOACÁN
MATRÍCULA: 98170359
TELÉFONO: 4431609819
drgomezhematologo@gmail.com



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN REGIONAL EN MICHOACÁN
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 80**

Dr. Juan Gabriel Paredes Saralegui
Coordinador de Planeación y Enlace Institucional

Dra. Wendy Lea Chacón Pizano
Coordinador Auxiliar Médico de Educación en Salud

Dr. Gerardo Muñoz Cortés
Coordinador Auxiliar Médico de Investigación en Salud

Dra. Sara Elena Santillán Carrasco
Directora de la Unidad de Medicina Familiar No. 80

Dra. Laura Miriam Pérez Flores
Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud

Dra. Silvia Espino Nipita
Profesor Adjunto de la Residencia de Medicina Familiar



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Dr. Javier Santacruz Varela

Jefe de la Subdivisión de Medicina Familiar de la UNAM
División de Estudios de Posgrado

Dr. Isaías Hernández Torres

Coordinador de la Especialidad de Medicina Familiar
División de Estudios de Posgrado

Dr. Geovani López Ortiz

Coordinador de Investigación
División de Estudios de Posgrado

ÍNDICE

| | Página |
|--|--------|
| I. RESUMEN | 1 |
| II. ABSTRACT | 2 |
| III. ABREVIATURAS | 3 |
| IV. GLOSARIO | 4 |
| V. RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS | 5 |
| VI. INTRODUCCIÓN | 6 |
| VII. MARCO TEORICO | 8 |
| VIII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 17 |
| XI. JUSTIFICACIÓN | 18 |
| X. OBJETIVOS | 19 |
| XI. HIPÓTESIS | 20 |
| XII. MATERIAL Y MÉTODOS | 21 |
| XIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS | 24 |
| XIV. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD | 25 |
| XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES | 26 |
| XVI. RESULTADOS..... | 27 |
| a) Selección de pacientes..... | 27 |
| b) Parámetros de la biometría hemática y estratificación de riesgo. | 28 |
| c) Linaje celular y aberraciones inmunofenotípicas..... | 29 |
| d) Tratamiento. | 29 |
| e) Parámetros de supervivencia..... | 30 |
| f) Factores que influyen en la evolución clínica en la LMA. | 30 |
| g) Supervivencia libre de enfermedad de acuerdo al tratamiento. | 31 |
| XVII. DISCUSIÓN | 32 |
| XVIII. CONCLUSIONES | 34 |
| XIX. RECOMENDACIONES | 35 |
| XX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 36 |
| XXI. ANEXOS | 39 |

I. RESUMEN

Evolución clínica de pacientes con leucemia mieloblástica aguda de acuerdo al tratamiento

Rosas-López L.E¹, Gutiérrez-Castellanos Sergio², Gómez-Guijosa M.Á³. 1. UMF80. 2. CIBIMI. 3. HGR N° 1

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) comprende un grupo heterogéneo de neoplasias de células hematopoyéticas de linaje mieloide que surgen de la expansión clonal de sus precursores en la médula ósea (MO), interfiriendo con la diferenciación celular, lo que conlleva un síndrome de falla medular. El enfoque preferido para inducción a la remisión en la LMA es una infusión continua de 7 días de tratamiento con citarabina (AraC) y antraciclina los días 1 a 3, lo que suele denominarse "terapia 7+3". Solo el 35-40% de los pacientes menores de 60 años llegan a la curación de la enfermedad. **Objetivo:** Asociar la respuesta hematológica con la evolución clínica en pacientes con leucemia mieloblástica aguda de acuerdo al tratamiento administrado. **Material y métodos:** El diseño del estudio fue longitudinal, retrospectivo y observacional, se llevó a cabo en 104 pacientes adultos que ingresaron a los servicios de Hematología del Hospital General Regional No. 1 de Morelia, a partir de enero del 2016 hasta diciembre del 2021. Se analizaron los expedientes clínicos de los pacientes seleccionados y se obtuvo el subtipo de la enfermedad, el esquema de tratamiento, se evaluó la respuesta al tratamiento; estableciendo así el tipo de remisión hematológica y supervivencia libre de enfermedad. Se utilizó Chi cuadrada y las curvas de Kaplan-Meier. El programa utilizado para el análisis de resultados fue SPSS versión 21.0. Número de registro ante Sirelcis R-2021-1602-027. **Resultados:** El linaje celular de mayor presentación fue la mieloide (M2) (36%), el grupo de edad más afectado fue el de 60-64 años (16%), el 65% de los pacientes recibió esquema 7+3, se encontró asociación importante entre el esquema de tratamiento administrado y la supervivencia libre de enfermedad a 5 años de seguimiento. **Conclusiones:** El esquema "7+3" se relacionó a mayor tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años de seguimiento, en comparación con el esquema "5+2". **Palabras clave:** leucemia mieloblástica aguda, evolución clínica, subtipos, tratamiento, respuesta hematológica.

II. ABSTRACT

Clinical course of patients with acute myeloblastic leukemia according to treatment.

Rosas-López L.E¹, Gutiérrez-Castellanos Sergio², Gómez-Guijosa M.Á³. 1. UMF80. 2. CIBIMI. 3. HGR N° 1

Introduction: Acute myeloid leukemia (AML) comprises a heterogeneous group of hematopoietic cell neoplasms of myeloid lineage that arise from clonal expansion of their precursors in the bone marrow (BM), interfering with cell differentiation, leading to marrow failure syndrome. . The preferred approach for induction of remission in AML is a 7-day continuous infusion of cytarabine (AraC) and anthracycline treatment on days 1 to 3, often referred to as "7+3 therapy." Only 35-40% of patients under 60 years of age are cured of the disease. **Objective:** To associate hematologic response with clinical course in patients with acute myeloblastic leukemia according to the treatment administered. **Material and methods:** A longitudinal, retrospective and observational study was carried out in 104 adult patients admitted to the Hematology service of the Regional General Hospital No. 1 of Morelia, from January 2016 to December 2021. The clinical records of the selected patients were analyzed and the subtype of the disease was obtained, the treatment scheme, the response to treatment was evaluated; thus establishing the type of hematological remission and disease-free survival. Chi-square and Kaplan-Meier curves were used. The program used for the analysis of results was SPSS version 21.0. Sirelcis registration number R-2021-1602-027. **Results:** The cell lineage of greatest presentation was myeloid (M2) (36%), the most affected age group was 60-64 years (16%), 65% of patients received 7+3 scheme, significant association was found between the treatment scheme administered and disease-free survival at 5-year follow-up.

Conclusions: The "7+3" scheme was associated with a higher disease-free survival rate at 5-year follow-up compared to the "5+2" scheme.

Key words: myeloid leukemia; clinical course; therapy.

III. ABREVIATURAS

ADN. Ácido Desoxirribonucleico

CBF-AML. Factor de Unión Central de la Leucemia Mieloide Aguda

CD. Cúmulos de Diferenciación

FAB. Franco-Americano-Británico

FDA. Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos

HLA-DR. Antígenos Leucocitarios Humanos

LD-AraC. Citosina Arabinósida

LMA. Leucemia Mieloide (mieloblástica) Aguda

MO. Médula Ósea

MPO. Mieloperoxidasa Citoplasmática

OMS. Organización Mundial de la Salud

PML-RAR. Receptor Alfa del Ácido Retinoico de la Leucemia Promielocítica

RIC-HSCT. Trasplante Alogénico de Células Madre Hematopoyéticas

RT-PCR. Reacción en Cadena de Polimerasa en Tiempo Real

SNC. Sistema Nervioso Central

IV. GLOSARIO

ANEMIA: Síndrome que se caracteriza por la disminución anormal del número o tamaño de los glóbulos rojos que contiene la sangre o de su nivel de hemoglobina.

CURACIÓN: Restablecimiento o recuperación de la salud y eliminación de una enfermedad, una herida o un daño físico.

LEUCEMIA: Enfermedad de los órganos productores de la sangre que se caracteriza por la proliferación excesiva de leucocitos o glóbulos blancos en la sangre y en la médula ósea.

QUIMIOTERAPIA: Tratamiento médico de algunas enfermedades que consiste en la aplicación de sustancias químicas al organismo.

TRATAMIENTO: Conjunto de medios que se aplican para curar o aliviar una enfermedad a una persona.

V. RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS

| | Página |
|--|--------|
| Tabla I. Datos hematológicos al diagnóstico..... | 28 |
| Tabla II. Distribución de los casos de acuerdo al subtipo celular..... | 28 |
| Tabla III. Esquema de tratamiento administrado..... | 29 |
| Tabla IV. Parámetros de supervivencia..... | 29 |
| Tabla V. Factores analizados en relación con la supervivencia en la LMA..... | 30 |
| Figura 1. Flujograma de obtención de la muestra..... | 26 |
| Figura 2. Distribución de los casos de LMA en relación a la edad..... | 27 |
| Figura 3. Supervivencia de los casos con LMA en relación al tratamiento quimioterapéutico..... | 30 |

VI. INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) comprende un grupo heterogéneo de neoplasias de células hematopoyéticas de linaje mieloide que surgen de la expansión clonal de sus precursores en la médula ósea (MO), interfiriendo con la diferenciación celular, lo que conlleva un síndrome de falla medular. La LMA es una consecuencia de cambios genéticos y epigenéticos (mutaciones puntuales, rearrreglos de genes, deleciones, amplificaciones y arreglos en cambios epigenéticos que influyen en la expresión del gen) en las células hematopoyéticas precursoras que crea una clona de células anormales que son capaces de proliferar, pero no se pueden diferenciar en células hematopoyéticas maduras ni sufrir una muerte celular programada. La selección y la dominancia entre clones leucémicos se producen mientras compiten por los recursos del nicho y crean microambientes anormales en la médula ósea que coparticipan en la patobiología de la enfermedad.

La LMA afecta predominantemente a hombres en proporción de 5/3.4, con edad promedio de 67 años al diagnóstico, 83% de los casos son personas mayores de 45 años. En México, el Registro Epidemiológico de Neoplasias Malignas informa por cada 100 000 habitantes de la población general una incidencia anual de leucemias agudas de 2; de leucemia linfóide aguda de 1.3 y de leucemia mieloide aguda de 0.7. El sistema de clasificación de la LMA está definido por el sistema franco-americano-británico (FAB), que se basa en tinciones citoquímicas y en la morfología para separar la LMA de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y para clasificar la enfermedad en función del grado de diferenciación mieloide y monocítica.

El objetivo del tratamiento de la leucemia mieloide aguda es la obtención de la remisión completa, a esta fase se le denomina inducción a la remisión; cuando se logra la presencia de menos del 5 % de blastos en la MO, un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1000 \times 10^9/L$ y de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$, así como la ausencia de manifestaciones extramedulares características de leucemia. El enfoque preferido para la inducción de la remisión es una infusión continua de 7 días de tratamiento con citarabina (AraC) y antraciclina los días 1 a 3, lo que suele denominarse "terapia 7+3". Tras la quimioterapia de inducción, se suelen recomendar regímenes con AraC (dosis estándar o intermedia) y agentes hipometilantes para

la terapia de consolidación. En pacientes mayores de 75 años o cuando existen comorbilidades y una incidencia alta de características genómicas desfavorables (pacientes un-fit), se ha propuesto el tratamiento con venetoclax en combinación con agentes hipometilantes (azacitidina, decitabina) o bajas dosis de citarabina.

En los últimos años, los avances terapéuticos específicos han sido limitados especialmente en aquéllos con peor estado funcional y mayor número de comorbilidades, sin embargo, las mejoras en el manejo clínico de las complicaciones han llevado a una mayor supervivencia de los pacientes. El tratamiento difiere en función del estado médico del paciente y de determinadas características patológicas de las células leucémicas. La tasa de supervivencia a 5 años presenta una marcada disparidad, disminuyendo de 39% a 8.5% y a <2% en personas < 65 años, 65-70 años y > 70 años respectivamente. Con los esquemas de tratamiento actuales, incluyendo los avances en el tratamiento de soporte, tan sólo el 35-40% de los pacientes menores de 60 años llegan a la curación de la enfermedad y menos del 10% de los pacientes mayores de 60 años no aptos para recibir tratamientos intensivos. El estudio citogenético es el más poderoso predictor biológico de la respuesta y supervivencia en pacientes tratados con quimioterapia de inducción estándar. En México no se cuenta con información confiable respecto de esta enfermedad, la incidencia, la prevalencia y la mortalidad son datos que no se pueden considerar exactos, por lo que en este estudio se pretende asociar la respuesta al tratamiento con la evolución clínica en pacientes con leucemia mieloblástica aguda en un hospital de segundo nivel mexicano.

VII. MARCO TEORICO

Definición. Las leucemias mieloblásticas agudas (LMA) son un grupo heterogéneo de leucemias que se presentan en precursores de células mieloides, eritroides, megacariocíticos y monocíticos. Resultan de una transformación clonal de precursores hematopoyéticos a través de la adquisición de rearrreglos cromosómicos y múltiples mutaciones genéticas.¹

Patogénesis. Desde hace algunos años se ha avanzado en el conocimiento de las características genéticas y epigenéticas subyacentes de la leucemia mieloide aguda, se sabe que diversos factores genotóxicos o leucemogénicos generan alteraciones moleculares implicadas en la patogénesis que cambian o interrumpen muchas de las facetas de la transformación celular, como la regulación de la proliferación y la diferenciación celular, la autorrenovación, la supervivencia, la regulación del control del ciclo celular, la reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN) y la diseminación celular.² En más de 97% de los casos de leucemia mieloide aguda se han identificado alteraciones cromosómicas, como t(8:21) en el factor de unión central de la leucemia mieloide aguda (CBF-AML) del gen RUNX1-RUNX1T1 o la t(15:17) del receptor alfa del ácido retinoico de la leucemia promielocítica (PML-RAR), cuyas consecuencias son la formación de proteínas quiméricas que trastornan el proceso normal de maduración de los precursores mieloides, asimismo, la mutación de genes relacionados con la proliferación y la diferenciación celular.^{2,3} Se ha propuesto un modelo de leucemogénesis de “doble impacto”, basado en estudios realizados en animales, en el que hay mutaciones de clase I y II, las primeras activan las vías pro-proliferativas y deben ocurrir en conjunción con las de clase II que alteran la diferenciación hematopoyética.^{2,3,4} En alrededor de la mitad de los casos de leucemia mieloide aguda pueden observarse mutaciones de clase I, como la del gen FLT3, que implican peor pronóstico, mientras que las mutaciones de clase II, entre ellas las de los genes NPM1 y CEBP α , se traducen en mejor pronóstico y aparecen en 27 y 6% de los casos, respectivamente.^{4,5} En los últimos años se han identificado alteraciones en los genes implicados en la regulación epigenética, que se consideran una tercera clase de mutaciones que muestran efectos en la diferenciación celular y la proliferación. Estas mutaciones, que pueden ser identificadas en

40% de los casos de leucemia mieloide aguda, actúan sobre los genes DNMT3A, TET2 e IDH-1 y IDH-2,6, que tienen relación con la metilación del ADN.⁵

Epidemiología. La leucemia aguda es la principal causa de ingresos en los departamentos de hematología y provoca alta morbilidad y mortalidad. Diversos informes en Estados Unidos y Europa mencionan que durante la edad adulta la leucemia mieloide aguda es la leucemia aguda más frecuente, con un pico máximo de presentación en mayores de 60 años. González-Salas y col, analizaron la frecuencia de leucemia aguda, encontrando la estirpe mieloide en segundo lugar y los subtipos M4 (leucemia mielomonocítica aguda) y M3 (leucemia promielocítica aguda) los más comunes.⁶ Uno de los principales subtipos es la leucemia promielocítica aguda (LPA/LMA-M3). Mejía y col, estudiaron a niños residentes de la Ciudad de México y concluyeron que la leucemia promielocítica aguda fue la segunda leucemia mieloide más frecuente y esta mostró un incremento significativo en el periodo 2008-2009. Este incremento puede ser secundario a un verdadero incremento de casos o a la implementación de nuevas herramientas diagnósticas como la citogenética y la reacción en cadena de la polimerasa.^{6,7}

Factores de riesgo. Entre los factores de riesgo para LMA se encuentran: edad mayor de 60 años (6 veces más riesgo), exposición a bencenos, radioterapia, quimioterapia, síndrome mielodisplásico, anemia de Fanconi y Trisomía 21. Debe prestarse particular atención a los antecedentes de los pacientes con LMA secundaria ya que se asocian a peor pronóstico.¹ Los factores de riesgo o predisponentes para la aparición de leucemia mieloide aguda son muy variados e incluyen aspectos genéticos y adquiridos. En el Cuadro 1 se hace un recuento más detallado de los factores de riesgo de la leucemia mieloide aguda.⁵

Diagnóstico. Los exámenes de laboratorio y gabinete que deberán ser realizados son: citometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de función hepática, electrolitos séricos, ácido úrico, tiempos de coagulación, fibrinógeno, dímero D, serología de citomegalovirus, herpes. Radiografía de tórax, electrocardiograma, y punción lumbar en pacientes sintomáticos. Se requiere de examen del frotis de sangre periférica y de la medula

ósea para estudio morfológico.¹ En el diagnóstico de la enfermedad se requiere la presencia de 20% de blastos o más en la médula. La detección de la t(8;21), inv(16), t(16;16) o t(15;17) es diagnóstica a pesar de encontrar menos del 20% de blastos.^{1,5}

Cuadro 1. Factores de riesgo para leucemia mieloide aguda.

| ASPECTOS GENÉTICOS | ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS | ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS | FACTORES AMBIENTALES |
|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| Anemia de Fanconi | Alquilantes | Síndrome mielodisplásico | Exposición a radiación |
| Síndrome de Kostman | Inhibidores de topoisomerasa II | Leucemia mieloide crónica | Bencenos |
| Síndrome de Wiskott-Aldrich | Fenilbutazona | Policitemia vera | Tintes |
| Ataxia telangectasia | Cloroquina | Trombocitemia esencial | Herbicidas |
| Síndrome de Down | Metoxipsoralenos | Mielofibrosis | Pesticidas |
| Síndrome de Klinefelter | Cloranfenicol | Hemoglobinuria nocturna paroxística | Obesidad |
| Síndrome de Patau | | Anemia aplásica | Alcohol |

El inmunofenotipo se utiliza para determinar el linaje celular. Los marcadores en LMA son los antígenos mieloides CD4, CD7, CD11b, CD11c, CD13, CD14, CD15, CD33, CD34, CD36, CD45, CD41, CD61, CD64, CD117, lisozima, antígenos leucocitarios humanos (HLA-DR) y mieloperoxidasa citoplasmática (MPO). Los estudios de genética molecular por reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR) permiten reconocer mutaciones diversas como las de los genes NPM1 FLT3, ITD, TKD, CEBPA, MLL, RAS, WT1 y realizar una correcta categorización en grupos de riesgo.⁸

Clasificación. Los dos sistemas más utilizados para la clasificación de subtipos de la leucemia mieloide aguda son el sistema de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la clasificación del grupo Franco-Americano-Británico (FAB). La clasificación FAB, mostrada en el Cuadro 2, fue creada en 1976, se fundamenta en diferenciar entre ocho subtipos de leucemia mieloide aguda de acuerdo con las características morfológicas del tipo de células

de las que se ha generado la leucemia y la madurez de las mismas. Esta determinación se realiza mediante la observación morfológica de las células al microscopio luego de una tinción rutinaria.^{5,9}

Cuadro 2. Clasificación del grupo Franco-Americano-Británico.

| SUBTIPO | NOMBRE |
|---------|--|
| M0 | Leucemia mieloide aguda indiferenciada |
| M1 | Leucemia mieloide aguda con maduración mínima |
| M2 | Leucemia mieloide aguda con maduración |
| M3 | Leucemia promielocítica aguda |
| M4 | Leucemia mielomonocítica aguda |
| M4eos | Leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia |
| M5 | Leucemia monocítica aguda |
| M6 | Leucemia eritroide aguda |
| M7 | Leucemia megacarioblástica aguda |

Leucemia mieloide aguda con diferenciación mínima (FAB M0): representa menos del 5 por ciento. En esta leucemia, los blastos suelen ser de tamaño mediano con un núcleo redondo o mínimamente dentado, cromatina nuclear dispersa y uno o dos nucléolos. La mayoría de los casos expresan antígenos de hematopoyesis temprana (por ejemplo, CD34, CD38, HLA-DR) y los antígenos mieloides CD13, CD117 y CD33. Carecen de antígenos de diferenciación mieloide más madura como CD14, CD15, CD11b y CD64, y pueden expresar el marcador de celda T CD7.¹⁰

Leucemia mieloide aguda sin maduración (FAB M1): representa entre el 5 y el 10 por ciento. Este tipo de LMA se caracteriza por un alto porcentaje de blastos (>90 por ciento del total de células) y menos del 10 por ciento de las células que muestran diferenciación más allá de la etapa de blasto. Los blastos en esta leucemia son células grandes con una alta relación nuclear: citoplasmática con citoplasma azul grisáceo y un núcleo que contiene de uno a dos núcleos distintos. Muchos casos expresan antígenos de hematopoyesis temprana (por ejemplo, CD34, CD38, HLA-DR), pero también expresan uno o más antígenos mieloides

(por ejemplo, CD13, CD33, CD117). Los marcadores de maduración granulocítica (por ejemplo, CD15, CD65) no se expresan en la mayoría de los casos.¹⁰

Leucemia mieloide aguda con maduración (FAB M2): representa el 28 por ciento de las LMA. Los blastos representan <90 por ciento de la celularidad de la médula y la maduración se define por la presencia de ≥ 10 por ciento de las células que muestran diferenciación a promielocitos, mielocitos y/o neutrófilos maduros. Los blastos pueden tener o no gránulos azurofílicos y/o bastones de Auer. Los blastos pueden expresar antígenos de hematopoyesis temprana (p. ej., CD34, CD38, HLA-DR), antígenos mieloides asociados (p. ej., CD13, CD33) y antígenos asociados con la maduración granulocítica (CD65, CD11b y CD15).¹⁰

Leucemia mielomonocítica aguda (FAB M4): representa entre el 5 y el 10 por ciento de la LMA. Esta leucemia tiene al menos un 20 por ciento de blastos (mieloblastos, monoblastos y/o promonocitos) en la médula ósea o sangre. Además de los mieloblastos, hay un componente monocítico significativo, con monocitos y precursores monocíticos que representan al menos el 20 por ciento de las células de la médula. Los monocitos pueden ser reconocidos morfológicamente o con la ayuda de reacciones esterasas inespecíficas, o mediante inmunofenotizantes (con expresión de CD14, CD11c, CD64 y lisozimas).¹⁰

Leucemia monoblástica aguda y monocítica (FAB M5): representa el menos del 5 por ciento de los casos de LMA cada uno. La médula se compone de una mezcla de monoblastos, promonocitos y monocitos con un porcentaje menor de neutrófilos. Casi todos los casos expresan el antígeno HLA-DR de la hematopoyesis temprana. Los antígenos mieloides se expresan variablemente y por lo general hay expresión de al menos dos marcadores de diferenciación monocítica (por ejemplo, CD14, CD4, CD11b, CD11c, CD64, CD68, CD36 y lisozima).¹⁰

Leucemia eritroide pura (FAB M6): o enfermedad de Di Guglielmo, representa menos del 5 por ciento de las LMA. Los eritroblastos no expresan marcadores de linaje mieloide ni MPO. Reaccionan con anticuerpos contra la hemoglobina A y la glicoforina y pueden expresar

CD117. Los eritroblastos se encuentran principalmente en la etapa de pronormoblasto y pueden tener vacuolización en el citoplasma que rodea el núcleo. Esto se ha referido como un "collar de perlas".¹⁰

Leucemia megacarioblástica aguda (FAB M7): representa menos del 5 por ciento de las LMA. La médula ósea se compone de al menos un 20 por ciento de blastos de los cuales al menos la mitad son de linaje de megacariocitos. La fibrosis de médula ósea y un cuadro sanguíneo leucoeritroblástico sin esplenomegalia pueden estar presentes. Los megacarioblastos se diferencian de otros blastos en virtud de la maduración a células que se asemejan a megacariocitos normales, o por manchas especiales para los marcadores megacariocíticos CD41 o CD61 o para los productos de megacariocitos, como el factor von Willebrand o las glicoproteínas de tipo plaquetario. Los megacarioblastos son consistentemente negativos para la esterasa de MPO y sudán negro. La leucemia megacarioblástica aguda en bebés y niños puede estar asociada con la presencia de t(1;22) y síndrome de Down (trisomía 21), y en adultos con una alta incidencia de un trastorno hematológico antecedente, síndrome mielodisplásico y/o quimioterapia previa.¹⁰

La tercera y cuarta ediciones de la clasificación de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides de la Organización Mundial de la Salud se publicaron en 2001 y 2008, respectivamente, y en 2016 se realizó una revisión a la cuarta edición. Esta clasificación incorpora diversos elementos a la biología de la leucemia mieloide aguda, como información genética, morfológica, citometría de flujo y características clínicas, definiendo seis grupos principales, el Cuadro 3 presenta la clasificación de la OMS actualizada a la última revisión.⁵

Cuadro 3. Clasificación de la leucemia mieloide aguda según la OMS.

| |
|---|
| LMA con ciertas anomalías genéticas |
| -LMA con una translocación entre los cromosomas 8 y 21 |
| -LMA con una translocación o inversión en el cromosoma 16 |
| -APL (M3) con PML-RARA |
| -LMA con una translocación entre los cromosomas 9 y 11 |
| -LMA con una translocación entre los cromosomas 6 y 9 |
| -LMA con una translocación o inversión en el cromosoma 3 |
| -LMA (megacarioblástica) con una translocación entre los cromosomas 1 y 22 |
| -Entidad provisional: LMA con BCR-ABL1 |
| -LMA con NPM1 mutado |
| -LMA con mutaciones bialélicas de CEBP α |
| -Entidad provisional: LMA con RUNX1 mutado |
| LMA con cambios relacionados con mielodisplasia |
| LMA relacionada con administración previa de quimioterapia o radiación |
| LMA no especificada de otra manera |
| -LMA (M1 a M7), leucemia basófila aguda y panmielosis aguda con fibrosis |
| Sarcoma mieloide |
| Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down |
| -Mielopoiesis anormal transitoria |
| -Leucemia mieloide asociada con síndrome de Down |

Manifestaciones clínicas. Los pacientes con sospecha de LMA presentan: síndrome febril, síndrome anémico, síndrome purpúrico, dolor óseo (poco frecuente), algunos cursan con infiltración extramedular (sarcoma granulocítico), organomegalia, infiltración de piel, encías, orbitas, espacio epidural y rara vez testículo. La afectación del SNC es menor al 5% y puede incluir síntomas de aumento de la presión intracraneal (dolor de cabeza constante, letargo u otros cambios mentales). Parálisis craneal del nervio (más comúnmente nervios craneales III, V, VI o VII). Puede presentarse una "parálisis de Bell" (nervio craneal VII; difícil de hacer diagnóstico diferencial ya que ocurre con frecuencia en la población normal), síntomas de

hemorragia del SNC (convulsiones, alteración del estado mental, dolor de cabeza, déficit neurológico) Síntomas de compresión de la médula espinal (dolor de espalda, debilidad, parestesias).¹¹

Tratamiento. Los objetivos de la atención deben establecerse en las discusiones entre el paciente y los médicos. La aptitud médica, la edad, las características de las células leucémicas y los valores y preferencias individuales deben considerarse en el establecimiento de los objetivos de la atención: para los pacientes médicamente en forma, el objetivo del tratamiento es lograr la supervivencia a largo plazo con la posibilidad de curación; esto generalmente requiere el logro de la remisión completa. Para pacientes médicamente no aptos o frágiles, los objetivos de la atención son prolongar la vida, aliviar los síntomas y/o mejorar la calidad de vida.¹² Todos los esquemas de inducción a la remisión en LMA deben incluir citarabina y antracíclico (esquema 7 + 3), ya que esta combinación es la que proporciona los mayores porcentajes de éxito (65-70%). Todo paciente con LMA menor de 60 años y adecuada función cardíaca debe recibir este esquema que consta de 3 días de Daunorrubicina 60mg/m² o Idarrubicina 12mg/m² y Citarabina 100mg/m² en infusión continua de 24hrs por 7 días.¹³ En todo paciente con LMA se debe tipificar HLA-DR y efectuar la búsqueda de donador compatible para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. En general, la evidencia clínica para pacientes de edad avanzada con LMA es limitada; se necesitan más investigaciones para comprender mejor los resultados para informar adecuadamente las decisiones de tratamiento en estos pacientes.¹⁴ Entre los estudios identificados, los cursos de tratamiento iban desde regímenes de condicionamiento mieloablativos preparatorios para el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (RIC HSCT) hasta quimioterapia combinada y monoterapia. La mayoría de los estudios evaluaron la eficacia de la azacitidina u otros regímenes quimioterapéuticos de alta intensidad.¹⁵ Sobre la base de los datos notificados tanto por una prueba controlada aleatorizada como por estudios observacionales, la azacitidina se asoció con mejores resultados y eficacia en comparación con otros tratamientos, incluidos la dosis baja de citosina arabinósida (LD-AraC), en pacientes con LMA de edad avanzada con citogenética de bajo riesgo.¹⁶

Aunque algunos medicamentos nuevos han sido aprobados para la LMA basada en una mejor supervivencia vs terapia estándar en las últimas 2 décadas, el panorama terapéutico está actualmente a punto de expandirse, con varios nuevos agentes previstos para ser aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de estados Unidos (FDA) en 2017. Midostaurin, un inhibidor de la tirosina quinasa 3, fue aprobado por la FDA en abril de 2017. Enasidenib, un inhibidor de la isocitrato-deshidrogenasa; CPX-351, una combinación liposomal daunorubicina/citarabina; y gemtuzumab ozogamicina, un conjugado de anticuerpos dirigido por CD33, fueron aprobados por la FDA en agosto y septiembre de 2017.¹⁷

Pronóstico. Existen factores pronósticos relacionados a las características del paciente, como es la edad (mayor a 60 años), o bien que se trate de LMA secundaria. Otro factor es el relacionado a las características de la clona leucémica que incluye cuenta de leucocitos (mayor a 100,000/ μ L), LMA secundaria y enfermedad mínima residual post inducción positiva (FISH o PCR), la citogenética y la biología molecular son los factores más importantes para determinar la respuesta a la terapia de inducción y la supervivencia, de acuerdo a esto se categorizan 3 grupos de riesgo: favorable, intermedio y adverso (cuadro 4).^{1,18}

Cuadro 4. Grupos de riesgo (citogenético/molecular).

| | |
|---------------------|--|
| Favorable | t(8;21) (q22;q22); RUNX1-RUNX1T1, t(15;17), inv16(p13.1q22 o t(16;16)(p13.1;q22); CBF β -MYH11, mutación de la NPM1 sin mutación de FLT3-ITD (cariotipo normal), mutación de la CEBPA (cariotipo normal). |
| Intermedio-1 | Cariotipo normal con mutación de la NPM1 y FLT3-ITD, cariotipo normal con NPM1 nativo con/sin mutación de FLT3-ITD. |
| Intermedio-2 | t(9,11) (p22;q23); MLLT3-MLL. |
| Adverso | Cariotipo complejo (más 3 alteraciones) del (5q), t(9;22), t(v;11)(v;q23); t(11;19)(q23;p13.1), anormalidades en cromosomas 3, 7 y 9. inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1, t(6;9)(p23;q34); DEKK-NUP214. |

VIII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las leucemias mieloblásticas aguda son un grupo heterogéneo de leucemias que se presentan en precursores de células mieloides, eritroides, megacariocíticos y monocíticos. Resultan de una transformación clonal de precursores hematopoyéticos a través de la adquisición de rearrreglos cromosómicos y múltiples mutaciones genéticas.

Su incidencia es de cinco a ocho casos por cada 100,000 individuos al año. Seis mil quinientos niños y adolescentes por año la padecen. No hay diferencia entre varones y mujeres, ni en población blanca o negra. Presenta mayor incidencia en población latinoamericana. La incidencia incrementa con la edad, exposición a quimioterapia, radioterapia y benceno. Cuatro a seis casos por 100,000 habitantes por año mueren a causa de esta enfermedad.

Requiere del análisis de sangre periférica y médula ósea que incluye morfología (más de 20% de blastos) inmunohistoquímica, inmunofenotipo, citogenética y biología molecular, evaluación integral con ecocardiograma, tele de tórax y abdomen e imagen radiológica de cavidad oral para identificar focos infecciosos. Existen 8 subtipos de leucemia mieloblástica aguda (de la M0 a la M7), pero las más comunes son de la M1 a M5, por lo que se contará con 5 grupos principales, la población a estudiar serán los derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social con adscripción al HGR N°1 de Morelia, Michoacán.

Como Médicos Familiares, parte de nuestro labor diario es la orientación y educación de nuestros pacientes sobre su enfermedad, es por eso que con este proyecto se pretende tener un panorama más amplio y claro sobre los principales cuestionamientos de nuestros pacientes que cursan con esta enfermedad, entre ellos, que tratamiento les conviene, que esperar en un futuro próximo después de ser diagnosticados con cualquier subtipo de esta enfermedad e incluso poder detectar tempranamente signos de alarma de esta enfermedad.

XI. JUSTIFICACIÓN

En México el cáncer ocupa los primeros lugares como causa de muerte y la leucemia aguda corresponde al 4.2% de éstas. La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es la neoplasia mieloide más frecuente en adultos, su incidencia se aumenta de forma importante en personas mayores de 65 años. En México los datos son escasos, sin embargo existen evidencias de que el número de pacientes con esta enfermedad se ha incrementado en forma significativa. En México, la Secretaría de Salud estimó la tasa de mortalidad en 2008 debido a leucemias (linfoide, mieloide, monocítica y otras) en 3.5 por cada 100,000 habitantes, mientras que Globocan reportó para 2012 una tasa de mortalidad ajustada por edad de 3.7 por cada 100,000 habitantes.¹⁴

En los últimos años ha habido sustanciales cambios en el concepto de la biología de la enfermedad, el conocimiento de los aspectos citogenéticos, de inmunofenotipo así como la biología molecular han contribuido al mejor entendimiento de la heterogeneidad para su clasificación y determinan la diferencia entre el éxito o la falla al tratamiento.¹⁵

Existen factores pronósticos de la evolución de la enfermedad relacionados a las características del paciente, como es la edad (> de 60 años), ya que con el incremento de ésta existe deterioro del estado general, así como mayor riesgo de alteraciones citogenéticas y moleculares, o bien que se trate de LMA secundaria. Otro factor es el relacionado a las características de la clona leucémica que incluye cuenta de leucocitos (>100,000/uL), LMA secundaria y enfermedad mínima residual post inducción positiva (FISH ó PCR). La citogenética y la biología molecular son los factores más importantes para para determinar la respuesta a la terapia de inducción y la supervivencia.^{19,20}

El presente proyecto de investigación pretende esclarecer la relación que guarda cada uno de los tipos de LMA entre sí, así como las determinantes que influyen en su evolución clínica, y así poder dar luz al oscuro panorama que enfrenta un paciente al ser diagnosticado con la enfermedad, esperando mejorar la sobrevida de nuestros derechohabientes.

X. OBJETIVOS

- **General:** Asociar la respuesta hematológica con la evolución clínica en pacientes con leucemia mieloblástica aguda de acuerdo al tratamiento administrado.

- **Específicos:**
 - I.** Identificar los pacientes con leucemia mieloide aguda y el tipo de tratamiento administrado.
 - II.** Evaluar la respuesta hematológica al término de inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento.
 - III.** Determinar la respuesta al tratamiento en pacientes con leucemia mieloblástica aguda.

XI. HIPÓTESIS

- ❖ El esquema “7+3” presenta la mayor tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de seguimiento.

XII. MATERIAL Y MÉTODOS

a) Diseño del estudio

Observacional retrospectivo longitudinal.

b) Población de estudio

Pacientes adultos con diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda que ingresaron a los Servicios de Medicina Interna y Hematología del Hospital General Regional No. 1 de Charo, referidos de todo el estado de Michoacán, a partir de enero del 2016 hasta diciembre del 2021.

c) Tamaño de la muestra

Se incluyeron todos los pacientes con leucemia mieloide aguda, que ingresaron al HGR No. 1 en el periodo establecido. El tamaño de la muestra fue de 104 pacientes.

d) Criterios de selección

1) Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda sin tratamiento previo.

2) Criterios de no inclusión:

- Pacientes no clasificados en el expediente clínico.
- Leucemia mieloide aguda M3 de la FAB (promielocítica).
- Leucemias secundarias.

3) Criterios de exclusión:

- Pacientes a los que se les suspenda el esquema de tratamiento.
- Pacientes que no continúen con seguimiento en el expediente clínico.

e) Definición de variables

- Variable dependiente: evolución clínica de la leucemia mieloblástica aguda

- Variable independiente: esquema de tratamiento utilizado.

f) Cuadro de operacionalización de variables

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Tipo de variable | Unidad de medición |
|--|--|--|------------------|--|
| Clasificación de la leucemia mieloblástica aguda (LMA) | Es el tipo de leucemia que presenta el paciente al diagnóstico y depende de la estirpe celular afectada | La LMA se divide dependiendo del precursor hematopoyético afectado: M0-2, M4, M5, M6, M7 | Cualitativa | -Mieloide. -Mielomonocítica. -Monocitoide. -Eritroide. -Megacariocítica. |
| Supervivencia libre de enfermedad | Es el período después de terminar un tratamiento primario durante el cual el paciente sobrevive sin signos ni síntomas de la enfermedad durante 2 años. | De acuerdo con los signos y síntomas que presente el paciente después del tratamiento, cuenta de neutrófilos, plaquetas y <5% de blastos, | Cualitativa | -Libre de enfermedad -Recaída |
| Respuesta al tratamiento | La rapidez con la que se eliminan las células leucémicas después de iniciado el tratamiento, también está relacionada con el tratamiento. | De acuerdo con el resultado de los estudios paraclínicos de seguimiento. | Cualitativa | -Respuesta completa. -Respuesta parcial. |
| Remisión hematológica | Disminución o desaparición de los signos y síntomas de cáncer. Se requiere de la vigilancia de los pacientes durante 60 meses (5 años) para determinar su curación | <u>Remisión completa:</u> Aspirado de medula ósea con <5% de blastos. Ausencia de blastos con bastones de Auer. Ausencia de enfermedad extramedular. Cuenta de neutrófilos >1,000/dl. Cuenta plaquetaria >100,000. Sin requerimientos transfusionales. <u>-Remisión completa con recuperación incompleta:</u> todos los criterios de remisión completa excepto por neutropenia residual (<1000/ul) o trombocitopenia (100,000/ul). | Cualitativa | -Remisión completa. -Remisión completa con recuperación incompleta. -Remisión parcial. |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | -Remisión parcial: aspirado de médula ósea con 5 a 25% de blastos y disminución de por lo menos 50% de los blastos de la cuenta inicial. | | |
|--|--|--|--|--|

g) Descripción operativa

Previa autorización por parte del comité de ética en investigación se llevó a cabo el presente proyecto de investigación mediante el análisis de los expedientes clínicos de pacientes con leucemia mieloblástica aguda que ingresaron al Servicio de Medicina Interna y Hematología del HGR No. 1, durante el período de 2016 a 2021, en los cuales los médicos hematólogos u oncólogos encargados registraron la atención, estudio, tratamiento y seguimiento clínico de al menos de 5 años de evaluación, para garantizar que los pacientes hallan recibido los esquemas de inducción a la remisión, consolidación y que estén en la etapa de mantenimiento.

Del expediente clínico y del sistema Pasteur del laboratorio clínico (que contiene el historial de resultados de estudios de laboratorio de cada paciente) se obtuvieron el subtipo de LMA, esquema de tratamiento con sus respectivas fases, evaluación de la respuesta al tratamiento en base a la evolución clínica y resultados de estudios paraclínicos utilizados estableciendo si hubo remisión parcial o total, presencia de enfermedad mínima residual, supervivencia libre de enfermedad y recaídas. Los datos recolectados fueron capturados en una base de datos.

h) Análisis estadístico

Se realizó el análisis de medidas de tendencia central, frecuencias de los factores estudiados, media y desviación estándar. Se utilizó Chi cuadrada al ser variables cualitativas. Para evaluar la supervivencia con relación al tratamiento, se emplearon las curvas de Kaplan y Meier. El programa utilizado para el análisis de resultados fue el SPSS versión 21.0.

XIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio de investigación se llevó a cabo en base a los lineamientos internacionales estipulados en la declaración de Helsinki en 1975, así como en la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud que velan por las buenas prácticas en la investigación clínica teniendo como principio básico cuidar de la dignidad humana y los derechos fundamentales de todo ser humano.

En este trabajo de investigación se tomaron en cuenta los principios éticos normados, respetando el derecho de autonomía, privacidad y beneficio de los pacientes incluidos.

Antes de llevar a cabo la investigación se solicitará autorización por escrito al H.G.R No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social para tener acceso a los expedientes clínicos y resultados de laboratorio clínico de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del proyecto de investigación.

Esta investigación se clasifica como investigación sin riesgo, según lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, ya que solamente se utilizará la información contenida en el expediente clínico electrónico. Por lo tanto, de acuerdo al tipo de investigación, no se requiere carta de consentimiento informado.

XIV. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos: Rosas López Luis Eduardo, Médico Residente de primer año de Medicina Familiar (Investigador Principal), Gutiérrez Castellanos Sergio, Investigador Asociado “A” (Asesor). Gómez Guijosa Miguel Ángel, Especialista Hematólogo adscrito al HGR N°1 (Coasesor). Recursos materiales: computadora, impresora, expedientes clínicos, insumos de papelería. Recursos financieros: el presente proyecto fue solventado por el investigador principal.

XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| | Marzo- Julio 2021 | Agosto- Octubre 2021 | Noviembre 2021- Abril 2022 | Mayo 2022-Oct 2022 | Noviembre 2022- Abril 2023 | Mayo 2023- Octubre 2023 | Noviembre 2023-Feb 2024 |
|---|-------------------------|----------------------------|----------------------------------|--------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Diseño del protocolo de investigación | X | | | | | | |
| Evaluación por el CEIS | | X | | | | | |
| Selección de pacientes, revisión de expediente clínico y recolección de información al diagnóstico de la leucemia. | | | X | | | | |
| Recolección de datos de pacientes con leucemia en seguimiento. | | | X | X | | | |
| Análisis de resultados | | | X | X | | | |
| Redacción de Resultados | | | | X | | | |
| Redacción de discusión y conclusiones | | | | X | | | |
| Redacción Tesis terminada | | | | | X | | |
| Manuscrito Publicación | | | | | | X | |
| Difusión Foro | | | | | | X | |
| Examen de Grado | | | | | | | X |

XVI. RESULTADOS

- a) **Selección de pacientes.** Se seleccionaron 104 casos de pacientes adultos con leucemia mieloblástica aguda de *novo*, que contaron con información hematológica, subtipo de enfermedad y seguimiento clínico por 5 años (Figura 1).

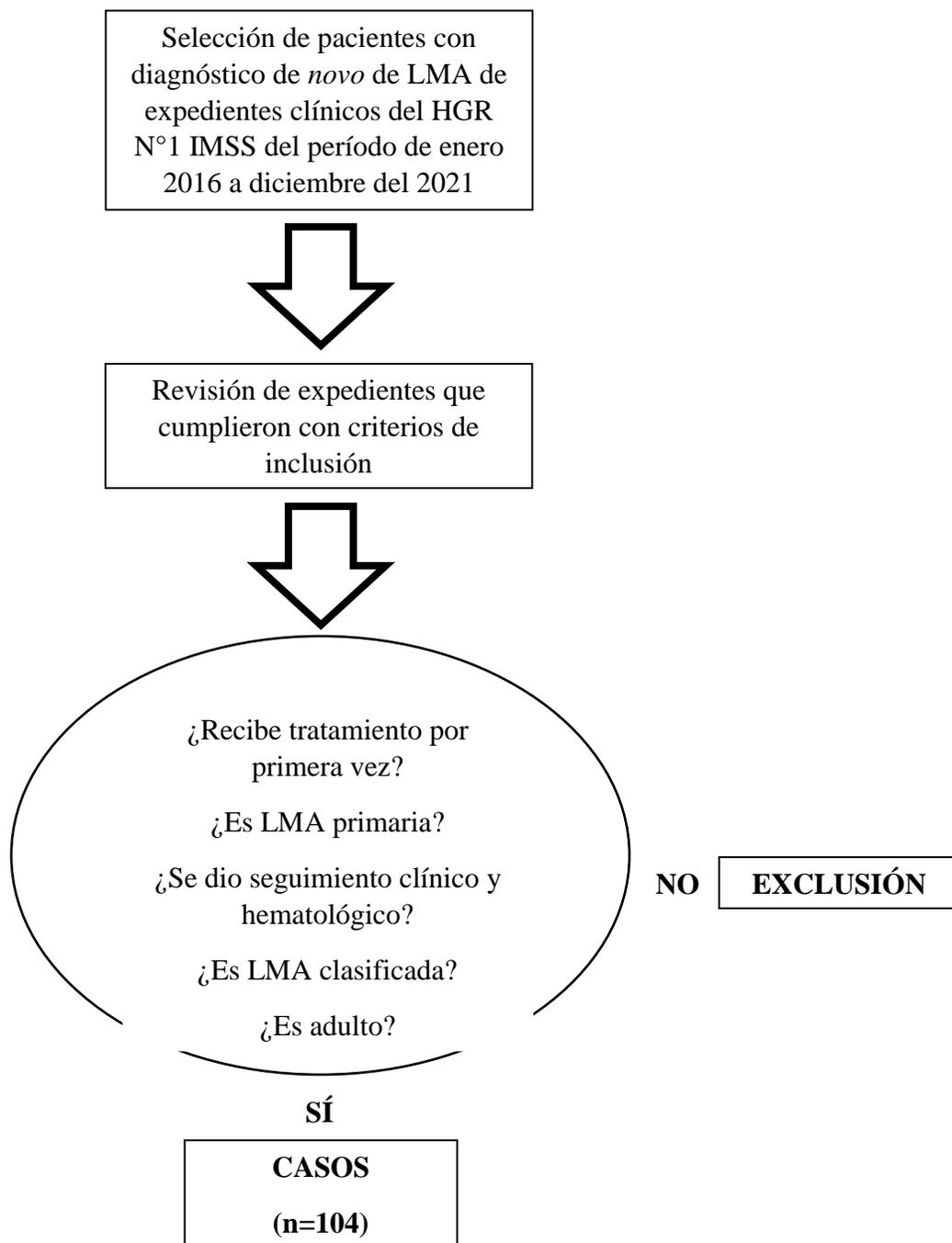


Figura 1. Flujograma de obtención de la muestra

De los pacientes, 56 (54%) fueron del género femenino y 48 (46%) del género masculino. La mediana de edad fue de 56 años (intervalo, 22-90), siendo el grupo de edad de 60-64 años el más afectado (Figura 2).

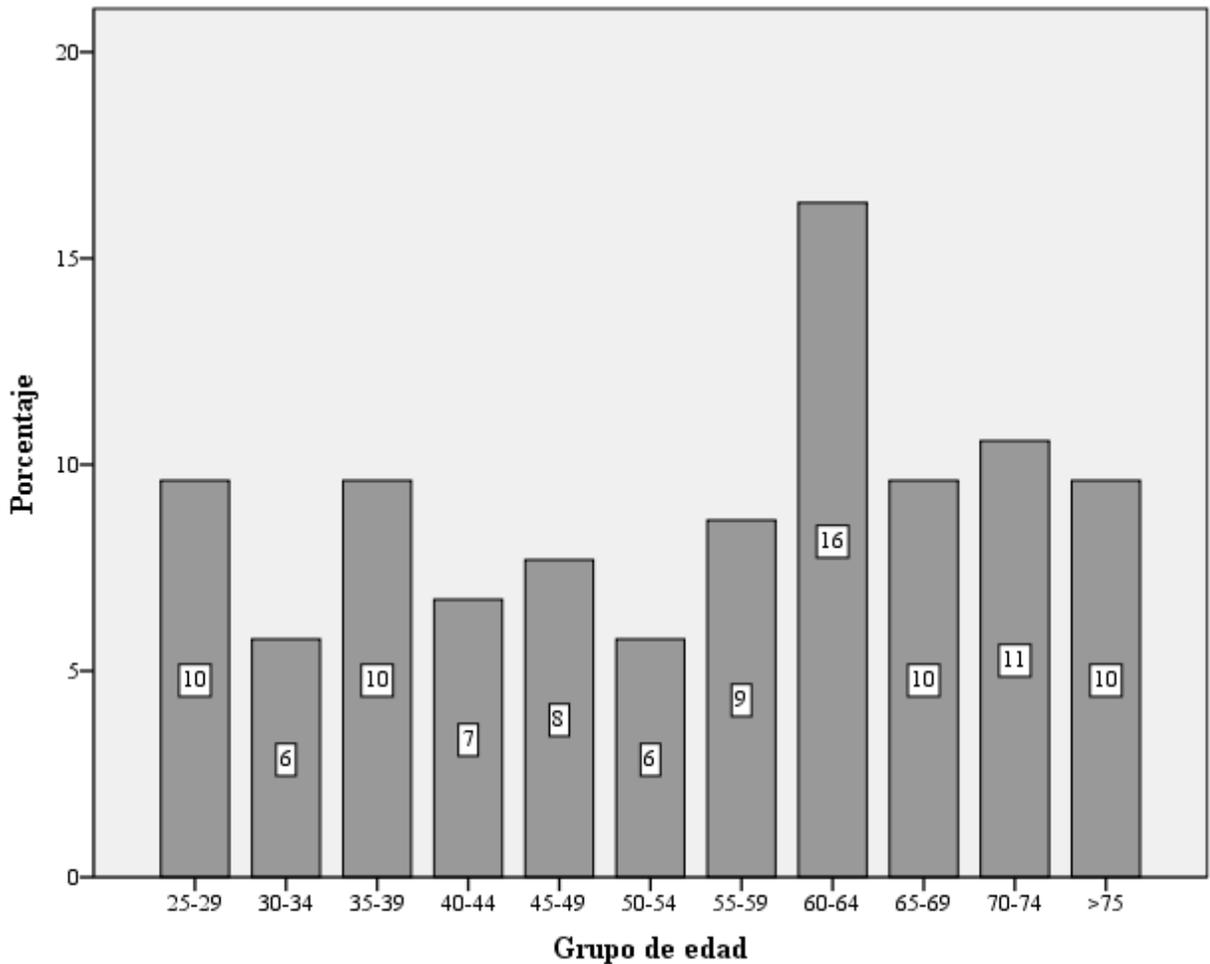


Figura 2. Distribución de los casos de LMA en relación a la edad

b) Parámetros de la biometría hemática y estatificación de riesgo. Los resultados de la biometría hemática mostraron que la anemia, la leucocitosis y la trombocitopenia fueron las alteraciones hematológicas más presentes al diagnóstico de la enfermedad (Tabla I). Los pacientes con LMA se estratifican en grupos de riesgo para establecer la ruta terapéutica más adecuada. En el grupo de bajo riesgo encontramos 12 casos (11%), de

riesgo estándar 54 casos (51%) y de alto riesgo 21 casos (20%). En 17 pacientes (16%) no se pudo estadificar el riesgo.

Tabla I. Datos hematológicos al diagnóstico

| | Mediana (intervalo) |
|----------------------------|----------------------------|
| Hemoglobina (gr/dl) | 8.2 (3-14.2) |
| Leucocitos (miles/-l) | 16 (0.2-73) |
| Neutrófilos (%) | 7.2 (0.1-80) |
| Plaquetas (miles/-l) | 119 (1.8-938) |
| Blastos en médula ósea (%) | 52 (15-99) |

gr/dl (gramos por decilitro), l (litro), % (por ciento)

- c) **Linaje celular y aberraciones inmunofenotípicas.** El subtipo de LMA mielóide (M2) predominó en nuestro estudio seguida de la mielomonocítica (M4-M4eos), en la tabla II se observan la frecuencia de aparición de cada subtipo de LMA. Respecto de los marcadores del inmunofenotipo se reportó, principalmente, expresión de los antígenos mieloides CD13 y CD33 o ambos, el resto de los marcadores se presentó en casos únicos en la mayoría de los casos.

Tabla II. Distribución de los casos de acuerdo al subtipo celular

| Clasificación FAB | Frecuencia (%) |
|--------------------------|-----------------------|
| Mielóide (M2) | 38 (36) |
| Mielomonocítica (M4) | 36 (34) |
| Monocítica (M5) | 19 (18) |
| Eritroide (M6) | 4 (3) |
| Megacariocítica (M7) | 7 (6) |

FAB: Franco-Americana-Británica

- d) **Tratamiento.** Se aplicó inducción a la remisión con esquema 7+3 a 67 pacientes; que consistió en 7 días de arabinósido de citosina (Ara-C) a dosis de 100mg/m²/día en infusión continua y de daunorrubicina 45mg/m²/día, en bolo, por 3 dosis, los días 1-3 del ciclo, el resto de los casos recibió esquema 5+2 en base a ciertas características (pacientes

un-fit) como edad avanzada, comorbilidades, estado de salud al momento del diagnóstico, situación socioeconómica que incluía la facilidad para acudir a las sesiones de tratamiento y la actitud del paciente y su familiar ante la enfermedad (Tabla III).

| Tabla III. Esquema de tratamiento administrado | |
|---|-----------------------|
| | Frecuencia (%) |
| 7+3 | 67 (65) |
| 5+2 | 37 (35) |

- e) **Parámetros de supervivencia.** La remisión hematológica fue completa en aproximadamente la mitad de nuestros casos. Se observó también que en 64 de nuestros pacientes la respuesta al tratamiento administrado fue completa al final del seguimiento. La supervivencia libre de enfermedad se presentó de manera completa en la mayoría de los casos, seguida muy de cerca de los que presentaron recaídas (Tabla IV).

| Tabla IV. Parámetros de supervivencia | |
|--|-----------------------|
| Remisión hematológica | |
| | Frecuencia (%) |
| Completa | 49 (47) |
| Completa con recuperación parcial | 24 (23) |
| Parcial | 31 (30) |
| Respuesta al tratamiento | |
| | Frecuencia (%) |
| Completa | 64 (62) |
| Parcial | 40 (38) |
| Supervivencia libre de enfermedad | |
| | Frecuencia (%) |
| Si | 61 (59) |
| Recaída | 43 (41) |

- f) **Factores que influyen en la evolución clínica en la LMA.** Al analizar la edad y el género de los pacientes en relación a la supervivencia libre de enfermedad las diferencias no fueron estadísticamente significativas, sin embargo, encontramos que el subtipo de

LMA, el tratamiento administrado, la remisión hematológica y la respuesta al tratamiento mostraban una diferencia estadísticamente significativa (Tabla V).

TABLA V. Factores analizados en relación con la supervivencia en la LMA

| | Prueba de chi cuadrada |
|--------------------------|------------------------|
| Edad | 0.145 |
| Género | 0.380 |
| Subtipo de LMA | 0.006 |
| Esquema de tratamiento | 0.000 |
| Remisión hematológica | 0.000 |
| Respuesta al tratamiento | 0.000 |

Chi cuadrada $p < 0.05$

- g) **Supervivencia libre de enfermedad de acuerdo al tratamiento.** Una proporción mayor de pacientes que recibieron el esquema 7+3 de inducción a la remisión lograron una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en comparación a los que recibieron 5+2 que presentaron mayor tasa de recaídas (Figura 3).

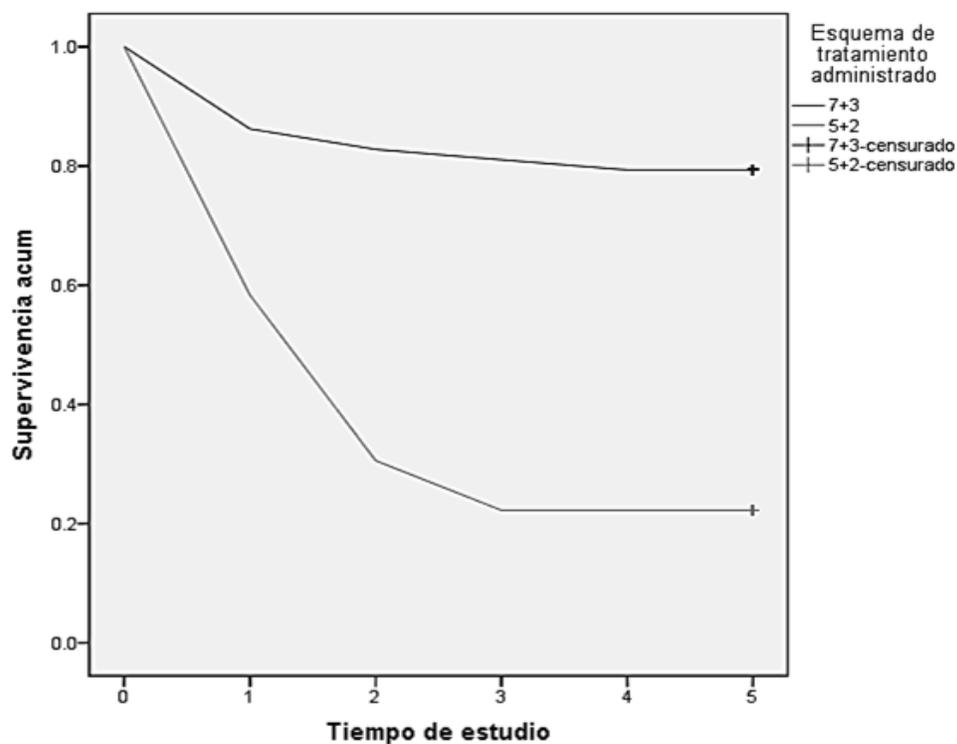


Figura 3. Supervivencia de los casos con LMA en relación al tratamiento quimioterapéutico
 $p = 0.034$

XVII. DISCUSIÓN

En los últimos años ha habido sustanciales cambios en el concepto de la biología de la leucemia mieloblástica aguda, el conocimiento de sus aspectos citogenéticos, de inmunofenotipo así como la biología molecular han contribuido al mejor entendimiento de la heterogeneidad para su clasificación y determinan la diferencia entre el éxito o la falla al tratamiento. Pero, ¿qué relación hay entre la evolución clínica de los pacientes que cursan con leucemia mieloide aguda y su tratamiento?

La elección del esquema de tratamiento a administrar en los pacientes con leucemia mieloide aguda juega un papel determinante en la evolución clínica de los mismos. En el presente estudio, de 104 pacientes adultos evaluados, con diagnóstico de leucemia mieloide aguda, encontramos que el 65% de los pacientes recibieron el esquema “7+3” como tratamiento de inducción para la remisión y el 35% restante recibieron el esquema “5+2”, resultados muy similares a los de Anci y cols.²¹, que en un estudio observacional retrospectivo estudiaron a 22 pacientes con LMA de los cuales 17 (77%) recibieron esquema “7+3” y 5 esquema “5+2” o como el cohorte de Giménez y cols.²² en los que la mayoría de sus pacientes, ingresados por leucemia mieloide aguda de 1991 a 2014, fueron tratados con esquema “7+3”. En cambio el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social²³ administró un tratamiento emergente (gilteritinib) en más del 85% de 371 pacientes con LMA en comparación con el 15% tratado con esquemas convencionales, entre ellos el “7+3” y el “5+2”.

La respuesta hematológica al tratamiento está determinada por parámetros clínicos y de laboratorio (sintomatología, porcentaje de blastos, nivel de hemoglobina, plaquetas y leucocitos principalmente) evaluados al inicio, mantenimiento y final del seguimiento, en nuestro estudio 47% de los pacientes alcanzaron una remisión completa, el 23% completa pero con recuperación parcial y en el resto, 30%, la remisión fue parcial, en el caso de Quintero y cols.²⁴ en su estudio observacional, el 60% de sus pacientes alcanzaron una remisión hematológica completa al final del seguimiento, obteniendo resultados similares a Mela y cols.²⁵ estudiando 198 pacientes, de los cuales el 77% alcanzó remisión completa y el 23% murieron durante la fase de inducción. Anci y cols.²¹ obtuvo resultados similares a los

nuestros, encontrando remisión completa en el 47% de los pacientes estudiados y parcial en el resto (23%).

En el presente estudio un número mayor de pacientes que fueron tratados con el esquema “7+3” lograron la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en comparación con los que recibieron el esquema “5+2”, los cuales presentaron mayor tasa de recaídas. En el estudio multicéntrico de Mela y cols.²⁵ su población de estudio tuvo un 10% de incidencia de mortalidad temprana, definida como el deceso durante o al final de la inducción a la remisión, Anci y cols.²¹ determinaron que la mortalidad global de sus pacientes estudiados fue del 16% destacando la supervivencia discriminada por riesgo: riesgo bajo de 7 meses, para riesgo intermedio de 11.5 meses y para los pacientes con leucemia mieloide aguda de alto riesgo la supervivencia media fue de 3 meses. En un estudio observacional retrospectivo realizado por la CONETEC²⁶ durante 12 meses en pacientes que recibieron dos esquemas de tratamiento diferentes se encontró que los esquemas quimioterapéuticos a dosis bajas producían mayor supervivencia en los pacientes a comparación de esquemas más agresivos por tiempo más corto.

Las principales limitantes que encontramos durante la elaboración de este estudio fueron: a) el mal llenado del expediente clínico por parte de los médicos, b) la ausencia de datos indispensables como el porcentaje de blastos e inmunofenotipo y; c) la ausencia de algunos estudios de laboratorio en el sistema Pasteur; aun así creemos que el número de casos evaluados son suficientes para cumplir con los objetivos establecidos.

XVIII. CONCLUSIONES

La evolución clínica de los pacientes con leucemia mieloide aguda está estrechamente asociada al tratamiento establecido al inicio de la inducción a la remisión, al igual que el subtipo de LMA y la respuesta hematológica.

El esquema “7+3” se relacionó a mayor tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años de seguimiento, en comparación con el esquema “5+2”.

XIX. RECOMENDACIONES

La valoración integral del paciente con leucemia mieloide aguda (médico familiar, hematólogo y oncólogo) tiene gran impacto en la toma de decisiones, principalmente, en el tratamiento, lo que se traducirá en la respuesta al mismo y la supervivencia de estos pacientes.

Es indispensable el llenado adecuado del expediente clínico así como la captura de datos importantes (clínicos y bioquímicos) recabados durante la valoración ya que aportan información valiosa para el seguimiento adecuado de estos pacientes, lo que permitirá desarrollar mejores estrategias en la toma de decisiones.

XX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguilar L, León R, Pérez U, Montaña E, Terreros E, Martínez C. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda. GPC 10-11.
2. Huynh V, Sender L. Acute lymphoblastic leukemia: What have we learned about the effects of this disease and its treatment on the nervous system? En: Novel Aspects in Acute Myeloblastic Leukemia. InTech; 2011.
3. Liu F, Gao L, Jing Y, Xu Y-Y, Ding Y, Zhou M-H, et al. Detection and clinical significance of gene rearrangements in Chinese patients with adult acute myeloblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2013; 54(7): 1521–6.
4. Stong R, Korsmeyer S, Parkin J, Arthur D. Human Acute Leukemia Cell Line With the t(4;11) Chromosomal Rearrangement Exhibits B Lineage and Monocytic Characteristics *Blood*. 1985; 1: 21-31.
5. Leyto-Cruz F. Leucemia mieloide aguda. *Hematol Méx*. 2018; 19(1): 24-40.
6. González W, Olarte I, Gutiérrez M, Montaña E, Martínez C, Ramos C. Frecuencia de leucemias agudas en un hospital de referencia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012; 50 (2): 167-171.
7. Mejía-Arangur J, et al. Childhood Acute Leukemias in Hispanic Population: Differences by Age Peak and Immunophenotype. *Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Enfermedades Oncológicas, Enfermedades Infecciosas y Parasitarias/Hospital de Pediatría & División de Laboratorios de Vigilancia e Investigación Epidemiológica, Instituto Mexicano del Seguro Social México*. 2011; 3-29.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Acute Myeloid Leukemia. 2019; 3:MS13-18.
9. Bennett J, Catovsky D, Daniel M, et al. Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias. *British Journal of Haematology*, 1976; 33: 451.
10. Schiffer C, Gurbuxani S. Classification of acute myeloid leukemia. *UpToDate*. 2019; 10-12.
11. Schiffer C. Involvement of the central nervous system with acute myeloid leukemia. *UpToDate*. 2020; 4-5.

12. Bell J, Et al. Effectiveness and Safety of Therapeutic Regimens for Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Literature Review. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2018; 18(7): e303-14.
13. Larson R. Induction therapy for acute myeloid leukemia in medically-fit adults. *UpToDate*. 2021; 8-14.
14. Deffis-Court M, Alvarado-Ibarra M, Ruiz-Argüelles GJ, Rosas-López A, Barrera-Lumbreras G, Aguayo-González A, et al. Diagnosing and treating mixed phenotype acute leukemia: a multicenter 10-year experience in México. *Ann Hematol*. 2014; 93(4):595–601.
15. Woo J, Baumann A, Arguello V. Recent advancements of flow cytometry: new applications in hematology and oncology. *Expert Rev Mol Diagn*. 2014; 14(1): 67–81.
16. Enciso J, Mendoza L, Pelayo R. Normal vs. Malignant hematopoiesis: the complexity of acute leukemia through systems biology. *Front Genet*. 2015; 6: 290.
17. Medeiros B. Interpretation of clinical endpoints in trials of acute myeloid leukemia. *Leukemia Research*. 2018; 68: 32-39.
18. Gleissner B, Thiel E. Molecular genetic events in adult acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev. Mol. Diagn*. 2003; 3(3), 339–355.
19. Mejía-Aranguré J, et al. Childhood Acute Leukemias in Hispanic Population: Differences by Age Peak and Immunophenotype. *Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Enfermedades Oncológicas, Enfermedades Infecciosas y Parasitarias/Hospital de Pediatría & División de Laboratorios de Vigilancia e Investigación Epidemiológica, Instituto Mexicano del Seguro Social México*. 2011; 3-29.
20. Balandrán JC, Vadillo E, Dozal D, Reyes-López A, Sandoval-Cabrera A, Laffont-Ortiz MD, et al. Analysis of normal hematopoietic stem and progenitor cell contents in childhood acute leukemia bone marrow. *Arch Med Res*. 2016; 47(8): 629–43.
21. Anci CA, Hoffmann M, Gisbert P, Gómez Centurión S, Matile C, Lascano S, Moreno A, Canosa V, Giordano L, Osay L, Salvatore A. Evaluación de pacientes con leucemia mieloide aguda. Experiencia institucional. *RH. HEMATOLOGÍA*. Volumen 23 N° 1: 8-12, 2019.

22. Giménez Conca Alberto D, Arbelbide Jorge A, Schutz Natalia, Otero Victoria, Fantl Dorotea, Ferreyro Bruno. Variables condicionantes del tratamiento en pacientes añosos con leucemia mieloide aguda: Experiencia institucional. Medicina (B. Aires) 2016; 76(2): 81-88.
23. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Informe de Posicionamiento Terapéutico de de gilteritinib (Xospata) en leucemia mieloide aguda con mutación FLT3 refractaria o en recaída. INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO. IPT, 37/2022. V1.
24. Quintero Sierra Yamilé, Hernández Padrón Carlos, Concepción Fernández Yusleidy. Leucemia mieloide aguda: influencia pronóstico de algunos biomarcadores y la respuesta terapéutica en los pacientes menores de 60 años. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2021; 37(3): e1455.
25. Mela Osorio M, Gimenez Conca A, Dick H, Cranco S, Sackmann Massa F, Pavlovsky C, Pavlovsky M, Fantl D, Arbelbide J, Milone J, Prates M, Custidiano M, Foncuberta M, Intile D, Fernández I. Evaluación clínica y de respuesta al tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda. Estudio multicéntrico. 25 de abril de 2019;21(1):8-14.
26. CONETEC. Venetoclax para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°15. Marzo 2021. Volumen N°1: 15-20.

XXI. ANEXOS



GOBIERNO DE
MÉXICO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION MICHOACAN
Unidad de Medicina Familiar No. 80
Coordinación de Educación e Investigación



Morelia, Michoacán a 22 de julio de 2021

Carta de No Inconveniente del Director

Dr. Sergio Gutiérrez Castellanos

Investigador Asociado "A"

Por medio de la presente le informo que no existe inconveniente para que el Dr. Luis Eduardo Rosas López médico residente de Medicina Familiar y usted como asesor de tesis, puedan llevar a cabo el trabajo de investigación titulado "Evolución clínica de pacientes con leucemia mieloblástica aguda de acuerdo a su tratamiento" revisando los expedientes en esta unidad.

Recordándole que debe respetar en todo momento los principios de la bioética y mantener la confidencialidad de los datos de los participantes.

Sin más por el momento, quedo a sus órdenes

Atentamente:

Dr. José Guadalupe Rodríguez Vargas

Director Médico del HGR N° 1



Recolección de datos al DIAGNÓSTICO de leucemia

| | | | | | |
|--------|--|------|--|---------------|--|
| NOMBRE | | | | FECHA INGRESO | |
| EDAD | | SEXO | | N° AFILIACIÓN | |

ANTECEDENTES

| | | | | | |
|---------------|--------------------------|--|----------------------|-------------|---------------|
| AHF | NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS | | | | |
| | NO HEMATOLÓGICAS | | | | |
| APNP | ORIGINARIO | | RESIDENTE | | |
| | OCUPACIÓN | | NIVEL SOCIOECONÓMICO | | |
| | URBANO/RURAL | | ESCOLARIDAD | | |
| MIELOTÓXICOS: | BENCENO | | SOLVENTES | | PESTICIDAS |
| | ELECTROMAGNÉTICOS | | | RADIACIONES | QUIMIOTERAPIA |
| | OTROS | | | | |
| APP | CRÓNICO-DEGENERATIVOS: | | DM | | HAS |
| | NEFROPATÍA | | HEPATOPATÍA | | NEUROPATÍA |
| | OTROS | | | | |

SÍNTOMAS AL DIAGNÓSTICO

| | | | | | |
|---------------------------------------|--|-------------|--|----------------------|------------|
| TIEMPO DE EVOLUCIÓN DEL PADECIMIENTO: | | | | | |
| ASTENIA | | ADINAMIA | | PÉRDIDA DE PESO (Kg) | HIPOREXIA |
| CEFALEA | | MIALGIAS | | ALTRALGIAS | DOLOR ÓSEA |
| DISNEA | | INFECCIONES | | SANGRADO | OTROS |

EXÁMEN FÍSICO

| | | | | | |
|---------------------------|--|--------------------|-----------|---------------------|-------------|
| EXÁMEN FÍSICO | | | | | |
| ADENOPATÍAS: A) CERVICAL | | | B) AXILAR | | C) INGUINAL |
| PALIDEZ | | PETEQUIAS | | EQUIMOSIS | FIEBRE |
| DOLOR ÓSEO | | HEPATOMEGALIA (CM) | | ESPLENOMEGALIA (CM) | |
| INFILTRACIÓN EXTRAMEDULAR | | | | PESO (Kg) | |
| OTROS: | | | | | |

| BIOMETRÍA HEMÁTICA | QUÍMICA SANGUINEA | MÉDULA ÓSEA | |
|--------------------|-------------------|-------------|--|
| HB | GLUCOSA | Blastos (%) | |
| HTO | UREA | | |
| Leuc | CREATININA | | |
| Neutr | | | |
| Linf | | | |
| Basof | | | |
| Eos | | | |
| Mono | | | |
| Plaquetas | | | |

Recolección de datos de pacientes con Leucemia EN SEGUIMIENTO

| | | | | | |
|--------|--|------|--|---------------|--|
| NOMBRE | | | | FECHA INGRESO | |
| EDAD | | SEXO | | N AFILIACIÓN | |

| BIOMETRÍA HEMÁTICA | FECHA | TÉRMINO INDUCCIÓN A LA REMISIÓN | FECHA | CONSOLIDACIÓN | FECHA | MANTENIMIENTO |
|--------------------|-------|---------------------------------------|-------|---------------|-------|---------------|
| HB | | | | | | |
| HTO | | | | | | |
| VCM | | | | | | |
| HCM | | | | | | |
| Leucocitos | | | | | | |
| Neutrófilos | | | | | | |
| Linfocitos | | | | | | |
| Basófilos | | | | | | |
| Eosinófilos | | | | | | |
| Monocitos | | | | | | |
| Blastos | | | | | | |
| Plaquetas | | | | | | |
| GLUCOSA | | | | | | |
| UREA | | | | | | |
| CREATININA | | | | | | |