



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**TRATAMIENTO CONVENCIONAL DE LA LEUCEMIA
MIELOIDE CRÓNICA ANTES DEL USO DE INHIBIDORES DE
TIROSIN-KINASA**

**POR EL
DR. AGUSTÍN EDUARDO JARAMILLO SOLÍS
TESIS DE POSGRADO PROPUESTA PARA
OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
“MEDICINA INTERNA”**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. JOSÉ MANUEL CONDE MERCADO

ASESORES DE TESIS:

DR. JORGE CRUZ RICO

**HOSPITAL
JUÁREZ
DE MÉXICO**

MÉXICO, D. F. MAYO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. JOSÉ MANUEL CONDE MERCADO

Director Médico y
Profesor Titular del curso de especialización en
Medicina Interna del Hospital Juárez de México
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina UNAM

DR. LUIS DELGADO REYES

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación
del Hospital Juárez de México
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina UNAM

DR. JORGE CRUZ RICO

Jefe del Departamento de Hematología
del Hospital Juárez de México
Asesor de Tesis

ÍNDICE

	PÁGINA
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	10
JUSTIFICACIÓN	11
MATERIAL Y MÉTODOS	14
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIÓN	27
BIBLIOGRAFÍA	28

INTRODUCCIÓN

Los síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPC) incluyen: la leucemia mieloide crónica, la trombocitemia esencial, la policitemia vera y la mielofibrosis idiopática con metaplasia mieloide agnógena.¹ La leucemia mieloide crónica (LMC) consiste en un SMPC de naturaleza clonal, con origen en una célula madre pluripotencial común a las tres series hematopoyéticas, con predominio de la serie granulocítica en médula ósea, sangre periférica y otros órganos hematopoyéticos; así como, anomalías cromosómicas en médula ósea (cromosoma Filadelfia o Ph) y alteraciones moleculares (oncogen Bcr/Abl).²

La LMC tiene etiología desconocida, no obstante tiene relación con la exposición a radiación ionizante y agentes químicos (benceno).^{2, 3} Ocupa del 15 al 20 % del total de leucemias del adulto, y su incidencia anual es de 1-2 casos por 100,000 habitantes/año. La incidencia aumenta con la edad, teniendo una media de edad de 45-55 años y en algunos estudios se han reportado mayores de 67 años. Predomina el sexo masculino con una relación 1:3.^{1, 4}

Es característico un curso clínico bifásico o trifásico (fase crónica o estable, fase acelerada y crisis blástica).^{3, 4} Aproximadamente el 90% de los paciente están en fase crónica y más de la mitad son asintomático, debido a un sistema inmune eficaz.⁵ Comúnmente presentan síntomas inespecíficos como astenia, anorexia, pérdida de peso, febrícula, diaforesis (debido al hipermetabolismo) o esplenomegalia caracterizada por dolor abdominal, sensación de plenitud gástrica, dolor agudo en hipocondrio izquierdo por infarto esplénico y/o diarrea. Con menos frecuencia puede haber dolores óseos, hemorragias, crisis de gota, litiasis renal, priapismo y leucostasis por hiperleucocitosis (cefalea, obnubilación, insuficiencia respiratoria o angina).² En la fase crónica los primeros 2 años después del diagnóstico puede transformarse en crisis blástica del 5-10% y después de 2 años la progresión anual se incrementa del 20-25%³, sin embargo, la fase acelerada es seguida a los 3-8 meses en transformación blástica. La transformación blástica

puede semejar una leucemia aguda o, cuando su localización es extramedular (ganglionar), semeja un linfoma, ambos rápidamente fatales.⁶

El pequeño *cromosoma Filadelfia o Ph* [22-t(9;22)(q34;q11)], es creado por la translocación recíproca del segmento largo del Abl (proto-oncogen Ableson) proveniente del brazo largo del cromosoma 9 (9q34), sobre el Bcr (Breakpoint closter region gene) del brazo largo del cromosoma 22 (22q11) dando origen al oncogen Bcr/Abl, el cual sintetiza RNA mensajero que codifica las síntesis de una proteína irregular con actividad tirocinasa constitutivamente activa, localizada en el citoplasma, con un peso de 120 kilodaltons y que puede incrementar su actividad por encima de lo normal, la cual regula el crecimiento celular. Produce un RNA mensajero (mRNA) que se traslada dentro de la proteína tirosin-kinasa, alterando la proliferación celular, adhesión, y supervivencia.^{2, 3, 7, 8}

El diagnóstico puede realizarse mediante diversos estudios de laboratorio, encontrando en la Biometría hemática (BH) una característica leucocitosis de 50,000 a 300,000 células/mm³ a expensas de granulocitos (predominando formas maduras) así como una basofilia constante, eritroblastosis (50%), rara vez eosinofilia y blastos (0-5%). Puede haber anemia moderada y las plaquetas son normales o aumentadas (30 al 40 %) pero disfuncionales. La actividad de la fosfatasa alcalina granulocítica (FAG) se encuentra disminuida, la cual sirve de diagnóstico diferencial, sin embargo puede aumentar con el embarazo, anovulatorios, infecciones, procesos inflamatorios o neoplásicos, y crisis blástica. El aspirado de médula ósea demuestra aumento en la celularidad mieloeritroide con predominio de mielocitos y metamielocitos, así como blastos en menos del 5 % e hiperplasia megacariocítica. La biopsia de médula ósea demuestra hiperplasia celular general y granulocitopoyética, así como disminución o ausencia de grasa, y en la fase avanzada 2/3 partes fibrosis reticulínica y casi nunca fibrosis colágena.²

El estudio citogenético es el *gold standar* en la LMC y demuestra un cromosoma Ph en el 90 al 95 %, y en la crisis blástica del 60 al 80 %; sin

embargo, no es patognomónico de la LMC, encontrándose en un 5 % en niños y de 15-30 % en adultos con leucemia linfoblástica aguda y en un 2 % en la leucemia mieloide aguda, y está ausente en un 5% en LMC.^{3,7} Pueden encontrarse otras anomalías cariotípicas, del 50-80 %, como la trisomía 8, isocromosoma i(17q), trisomía 19 y un cromosoma Ph adicional (doble Ph), que pueden predecir manifestaciones hematológicas y clínicas de la fase blástica, no obstante, del 20-50 % de las transformaciones ocurren sin signos de evolución cariotípica.^{2,9} En pacientes con cromosoma Ph-negativo los estudios moleculares como la prueba de Northern blot o la RT-PCR (reacción en cadena de polimerasa de transcriptasa reversa) están indicados para detectar el reordenamiento Bcr/Abl en el RNA, que se encuentra en un 100% de las LMC con cromosoma Ph-positivo y en 1/3 parte de las LMC con cromosoma Ph-negativo. Otras pruebas como el Southern blot detectan el punto exacto de fusión del oncogen y el Western blot o inmunoprecipitación demuestran la proteína p210 usándola como antígeno monoclonal contra Bcr y Abl.^{2, 10} La hibridación fluorescente in situ (FISH) analiza la metafase y la interfase celular y es fácilmente cuantificable. Esta técnica es rápida y analiza mayor número de células que la citogenética convencional, sin embargo, se sobreestima el grado de respuesta citogenética con un alto porcentaje de Ph positivo (falsos positivos del 10%).¹¹

PRONÓSTICO

Muchos estudios aleatorizados demostraron que la escala de Sokal (1984) fue eficaz para predecir supervivencia en pacientes con tratamiento, tomando en cuenta características como: edad avanzada, tamaño del bazo, trombocitosis intensa y un mayor porcentaje de blastos circulantes. Clasificándolos en tres grupos: alto, intermedio y bajo riesgo, con una media de supervivencia de 3, 4 y 5 años respectivamente. Posteriormente Sokal señaló los pacientes que se diagnosticaron solo por pruebas moleculares tuvieron un mejor pronóstico que aquellos que recibieron atención médica basada en síntomas.^{3,12}

En 1998, la escala Hasford agrega a los factores de riesgo anteriores, eosinofilia y basofilia. Con la evolución citogenética se descubrieron factores más precisos. En 1995 Gaiger demostró la expresión aumentada del Bcr/Abl, en pacientes en fase crónica, mediante la prueba de PCR, prediciendo la progresión de la enfermedad 6 meses antes de la evidencia hematológica.³

La definición de fase de acelerada debe realizarse de acuerdo con dos o más criterios clínicos y de laboratorio siguientes:^{5,13}

- Difícil recuento de leucocitos en control con busulfan o hidroxiurea.
- Rápido duplicado de leucocitos (< 5 días).
- Blastos en sangre o M.O. $\geq 10\%$.
- Blastos y promielocitos en sangre periférica o M.O. $\geq 20\%$.
- Basófilos y neutrófilos en sangre periférica $\geq 20\%$.
- Anemia o trombocitopenia sin respuesta a busulfán o hidroxiurea.
- Trombocitosis persistente > 1 millón postratamiento.
- Evolución cariotípica y citogenética
- Esplenomegalia progresiva
- Desarrollo de clomas o mielofibrosis

La crisis blástica “auténtica” tiene una de las siguientes características:

- Blastos >20% en sangre periférica o médula ósea.
- Blastos más promielocitos > 30% en sangre periférica o > 50% en M.O.
- Infiltración blástica extramedular (crisis blástica extramedular) a ganglios linfáticos, periostio, SNC, piel o tejidos blandos.

En el pasado la supervivencia era de 3 años y menos del 20% de los pacientes tenían mejoría a los 5 años, actualmente la supervivencia media se ha duplicado, a 5 años cuando se trata con hidroxiurea y de 6.5 años cuando se trata con interferon-alfa. El 50-60 % de los pacientes tiene mejoría a los 5 años y más del 30 % a los 10 años. La muerte se presenta en el 90% durante una crisis blástica y en

la fase crónica puede ser secundaria a un evento hemorrágico. La supervivencia media de la crisis blástica es de 5 meses.⁵

TRATAMIENTO

El tratamiento de la fase crónica puede dividirse en convencional (hidroxiurea, busulfan, 6-mercaptopurina, etc), interferon-alfa y trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).²

El **busulfan**, introducido en 1953, es un agente alquilante, cuya dosis es de 0.1 mg/kg/día, hasta reducir al 50% el recuento leucocitario, con lo que se reduce la dosis a la mitad, suspendiéndolo con una cifra de leucocitos < 15,000/mm³ y reiniciándolo con leucocitosis de 50,000/mm³.² Algunos estudios aleatorizados documentan la superior eficacia de la Hidroxiurea ya que el Busulfan se asocia a numerosos efectos secundarios como fibrosis pulmonar intersticial, mielosupresión severa y prolongada, fibrosis de médula ósea, fibrosis endocárdica, anorexia, azoospermia, sequedad bucal, cataratas, ginecomastia y ocasionalmente hiperpigmentación cutánea (pseudo-Addisson). Sin embargo, algunos pacientes continúan siendo beneficiados por el Busulfan cuando otras terapias resultan ineficientes.^{3, 4, 8}

La **hidroxiurea**, introducida al final de 1960, bloquea la síntesis de DNA, condicionando una detención de la mitosis en fase S, con un efecto rápido, sin toxicidad pulmonar y escaso efecto mielotóxico, pero con un control hematológico transitorio. La dosis usada es de 30-50 mg/kg/día y ajustar para mantener un recuento leucocitario entre 2 mil a 10 mil/mm³.¹⁴ Los efectos secundarios son macrocitosis y megaloblastosis que condicionan úlceras orales, y puede ser teratógeno en el primer trimestre de embarazo, así como ocasionalmente problemas gastrointestinales (náusea, vómito o diarrea) y rash cutáneo. La quimioterapia convencional con hidroxiurea o busulfan puede dar control hematológico, sin embargo, no induce remisión citogenética en un porcentaje

significativo y no cambia la historia natural de la enfermedad, con la inevitable y rápidamente fatal crisis blástica.^{3, 8}

Otros fármacos empleados incluyen la 6-mercaptopurina que se utiliza cuando hay trombocitopenia ya que no afecta los megacariocitos. Para prevenir la nefropatía hiperuricémica se administra alopurinol (5mg/kg/día), hidratación y alcalinización de la orina. Otras medidas son: la leucoaféresis (para el embarazo y el priapismo) y la radioterapia esplénica.²

El **interferón-alfa** (IFN- α), glucoproteína producida por los leucocitos en respuesta al estrés, su mecanismo de acción en la LMC es desconocido, teniendo como hipótesis la afectación en control de la proliferación, la adhesión y la apoptosis de las células neoplásicas. Administrada en forma subcutánea, induce remisión hematológica del 70 al 80%, y respuesta citogenética disminuyendo la metafase del cromosoma Ph-positivo en un 50% y elimina el cromosoma Ph en un 10%, usada como monoterapia.^{2, 8} La respuesta hematológica completa requiere resolución de síntomas y normalización de parámetros hematológicos y la respuesta hematológica parcial requiere disminución del conteo de leucocitos del 50% a menos de 20,000/mm³, o normalización si persisten los síntomas. La respuesta citogenética fue clasificada en 3 grupos los cuales son: sin respuesta (100% metafase Ph en un estándar de 20 estudios celulares citogenéticos), menor (35-99% metafase Ph) y mayor (< 35% metafases Ph).^{4,15} Su administración debe ser prolongada (9 a 12 meses) seguida de un tratamiento de mantenimiento hasta disminuir el recuento de leucocitos de 3000 a 4000/mm³, con una supervivencia de 6.5 años. Múltiples estudios aleatorizados y metanálisis han documentado los beneficios en la supervivencia con el uso del IFN α en comparación con la Hidroxiurea o Busulfan, incrementando hasta 20 meses la media de supervivencia y una ventaja del 15% de la supervivencia absoluta a los 5 años. Sin embargo, los efectos secundarios son comunes e incluyen fatiga, mialgias, artralgias, pérdida de peso, depresión, diarrea, síntomas neurológicos, pérdida de la memoria, caída de pelo, enfermedades autoinmunes y cardiomiopatía, por este motivo del 14-26% de

los pacientes suspenden el tratamiento. La citarabina suprime las células leucémicas in vitro e induce supresión del Ph; antes se utilizaba la combinación IFN- α /citarabina a dosis bajas, sin embargo, esta combinación mostró resultados similares con el uso de INF solo^{17, 18}, lo mismo se reporto en diversos estudios que compararon INF solo o combinado con busulfan o hidroxiurea.^{3, 8, 15, 19}

La esplenectomía no mejora la supervivencia de la fase crónica, pero puede beneficiar ocasionalmente a pacientes con esplenomegalia persistente o sintomática y citopenias refractarias. La esplenectomía antes del trasplante de progenitores hematopoyéticas (TPH) reduce el tiempo de recuperación de la médula ósea, pero no tiene influencia en el pronóstico a largo plazo.¹⁶

El TPH alogénico se utiliza con éxito en la fase crónica poco evolucionada y en edad menor a 55 años con una supervivencia del 50-80 % al año y de aproximadamente 50 % a los 10 años, y una recaída del 15-30 %.^{2, 3, 20} En la fase acelerada la sobrevida es del 20-40 % y en la crisis blástica del 0-25 %, dependiendo del tipo de donador. Los factores que influyen en la evolución del TPH son:

a) Edad. Los pacientes jóvenes tienen mejor pronóstico de sobrevida libre de enfermedad (60-70%), una mortalidad relacionada al trasplante del 10% y una recaída del 20%. Los pacientes viejos (>50 años) incrementan su mortalidad relacionada al tratamiento.

b) Fase. Los resultados del trasplante son más favorables en pacientes en quienes se realiza en fase crónica antes de la transformación, con una sobrevida libre de enfermedad del 40-60% (fase crónica) y del 15% (fase blástica). La recaída ocurre en el 10-20% en fase crónica y 70-80% en fase blástica o supresión de células T.^{3, 21, 22}

Este tratamiento está limitado a pacientes quienes pueden médicamente tolerar el procedimiento y tienen donador apropiado (30% hermano compatible,

5% miembro familiar adicional compatible, 50% puede encontrar un donador no relacionado). El TPH autólogo se utiliza sólo cuando hay conversión cariotípica por la administración de IFN α sólo o asociado a quimioterapia intensa.^{2,3}

Un régimen de profilaxis en la enfermedad injerto contra huésped (EICH) es el uso de Ciclofosfamida/Radioterapia corporal total que es semejante al uso de Busulfan/Ciclofosfamida y altas dosis de radioterapia corporal total, resultando en un menor índice de recaída, pero aumenta la mortalidad relacionada al tratamiento, así que la supervivencia es similar.³ Los dos mejores tratamientos profilácticos para la EICH son el Metotrexate solo o en combinación (Tracolimus o Ciclosporina) y la supresión de células T antes del trasplante reduce la mortalidad relacionada al tratamiento, sin embargo, la desventaja es el incremento de recaída a leucemia aguda. La recaída hematológica se presenta en el 10-15% de los receptores de trasplante alogénico de hermano relacionado y menos del 5% de los donadores no relacionados. La recaída clínica es predecible con los niveles de expresión del Bcr/Abl con excelente concordancia con las muestras sanguíneas y de médula ósea. Debido a que la LMC es muy sensible a la inmunoterapia, no son pocos los esfuerzos por combinar la quimioterapia mieloablática con la transfusión de células progenitoras de sangre periférica (también llamada “mini-trasplante” o el trasplante con depleción de células-T con la transfusión profiláctica de linfocitos del donante.^{20, 23} La transfusión de linfocitos del donante es la terapia más efectiva para la recaída postrasplante, con una respuesta citogenética y remisión hematológica completa del 60-80%, con una sobrevida libre de enfermedad del 38-87%.²⁴

Nuevos tratamientos

EL mejor conocimiento de las bases moleculares de la LMC ha permitido el descubrimiento de nuevos fármacos, como los inhibidores de la tirosin-kinasa naturales (herbimicina A, genisteina, lavendustina A) que tienen especificidad para varios sustratos enzimáticos. Los compuestos sintéticos (tirfostinas) se crearon en base a los inhibidores naturales y se conocen más de 20.^{25, 26} El más estudiado

es el Imatinib, inhibidor de la tirosin-kinasa con actividad específica contra Abl, mostró inhibición del crecimiento de células leucémicas in vitro, estudio en fase 1 en pacientes con LMC resistentes o intolerantes a $IFN\alpha$. Investigadores han reportado un 96% de remisión hematológicas completas en pacientes que recibieron diariamente dosis de 300 mg o más, y un 54% de estos tuvieron una respuesta citogenética completa. Sin embargo, la durabilidad de esta respuesta y la evaluación de cualquier efecto negativo deben esperar un seguimiento más prolongado. Las ventajas son su excelente biodisponibilidad oral con mínimos efectos sistémicos, sin mielosupresión.^{3, 8}

La Homoharringtonina es una planta alcaloide derivada del árbol *Cephalotaxus fortuneii*, que se usa en infusión continua a bajas dosis. En un estudio se utilizó en 6 ciclos como inducción a la remisión, seguida de $IFN\alpha$ como terapia de mantenimiento, induciendo una respuesta hematológica completa en el 92% y una respuesta citogenética en el 68%, sin embargo, más de la mitad presentaron resistencia a la terapia con $IFN\alpha$.²⁷

La 5-aza-2'-deoxicitidina (decitabina) es un potente análogo de citidina hipometilada, que produce respuestas en un 25% en crisis blástica y un 53% en fase acelerada. Estudios clínicos están tratando de combinarla con Busulfan y Ciclofosfamida como un régimen de preparación para el TPH alogénico y como una terapia de rescate en recaída postransplante.²⁸ El Interferón de polietilenglicol (PEG) es una molécula modificada de $IFN-\alpha$ que está unida por enlaces covalentes con polietilenglicol. Tiene una vida media larga y puede administrarse una vez a la semana, produciendo respuesta hematológica en 50% de los pacientes y como efecto secundario fiebre. Es un agente prometedor en vías de investigación.²⁹ Los oligonucleotidos en contrasentido son secuencias cortas de DNA modificadas unidas a la secuencia de RNA dentro de la célula, previniendo la translación del RNA y por consiguiente la síntesis de proteínas. El oligonucleotido en contrasentido de Bcr/Abl reduce el nivel de p210, disminuyendo el grado de crecimiento y proliferación de células leucémicas.³⁰

OBJETIVO GENERAL

Conocer la respuesta al tratamiento convencional en pacientes con Leucemia mieloide crónica (LMC) del Hospital Juárez de México en un período de 7 años.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Conocer la mortalidad, número de remisiones y recaídas, así como la supervivencia de acuerdo al tipo de tratamiento recibido.
- 2) Conocer los esquemas de tratamiento, tiempo de administración, dosis e identificar efectos secundarios.

JUSTIFICACIÓN

Hasta hace 50 años, la radiación esplénica era el apoyo principal de la terapia de LMC, pero tenía efecto mínimo en la supervivencia. En 1953, el Busulfan fue introducido para la paliación de la fase crónica de LMC. Diez años más adelante, la Hidroxiurea, superó al Busulfan porque tenía pocos efectos nocivos y mayor supervivencia. Sin embargo, puesto que ninguna de las dos drogas afecta la respuesta citogenética o la progresión a la crisis blástica, era necesaria una terapia más eficaz.^{8, 31} El trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (TPH) para CML, inició en los años 70, inicialmente con trasplantes de gemelos idénticos y posteriormente con donadores compatibles HLA. Debido a que pocos pacientes eran candidatos a TPH, un tratamiento alternativo fue usado en los años 80, el IFN α . Actualmente, la indicación de TPH alogénico es en pacientes jóvenes (< 30-40 años), en fase crónica que están en el primer año de diagnóstico. Estos pacientes pueden tener remisión del 50% al 55% a 10 años, con una mortalidad del 30% al 50% en pacientes ancianos. Del 10% al 20% de los pacientes presentarán una recaída, en un plazo de 3 años postrasplante.³² Las opciones de tratamiento incluyen IFN α , transfusión de linfocitos del donante, o un segundo TPH. La infusión de linfocitos del donante es la más eficaz en los primeros 2 años del TPH, inducen remisión completa con efecto de injerto-contra-tumor en el 60% al 80% de los pacientes que recaen de la fase crónica.³³

Para los pacientes no candidatos a TPH, puede utilizarse el IFN α más Hidroxiurea y/o Citarabina. Esta terapia combinada (IFN/Citarabina) tiene una leve ventaja en la supervivencia contra la monoterapia con IFN α . Pero la supervivencia es más alta cuando se usa IFN α en comparación con la monoterapia con Busulfan o Hidroxiurea. Además, el 80% presentan una respuesta hematológica completa y el 26% una respuesta citogenética completa con el uso de IFN α y sobreviven por más de 10 años. Sin embargo, la terapia con IFN α se asocia a efectos nocivos considerables, que incluyen fiebre, escalofríos, fatiga, artralgias, anorexia, y

pérdida del peso, y es suspendido en el 4% al 18% debido a la toxicidad.^{3, 8, 31} La búsqueda para un tratamiento más eficaz ha continuado debido a las limitaciones de terapias actuales. En 1996, este esfuerzo condujo al desarrollo de un inhibidor relativamente específico de la tirosin-kinasa de Bcr-Abl. El 2-fenilaminopirimidina, inhibidor relativamente selectivo potente de la tirosin-kinasa de Bcr-Abl o también llamado Imatinib, demostró la inhibición de la proliferación de Bcr-Abl que expresaba las células, así como la inhibición de la formación del tumor de Bcr-Abl en ratones inmunodeficientes. El Imatinib, tenía poca toxicidad in vivo en animales y no obstaculizó el crecimiento de células normales. Debido los resultados (tanto in vitro como in vivo), se inició una fase 1 estudio en pacientes con LMC en fase crónica resistente o intolerante a IFN α , Teniendo un total de 53 remisiones completas de 54 pacientes estudiados (respuestas citogenéticas en el 54% y remisiones hematológicas en el 96%). Los efectos secundarios del Imatinib observados en el estudio incluyeron náusea, vómito y retención hídrica. Estudios en fase 2 de pacientes en fase acelerada de LMC han demostrado una remisión hematológica total del 78%. También se han evaluado en pacientes fase blástica de LMC y pH (+) demostrando respuesta en el 55%; teniendo un remisión completa en el 22%. El éxito de este inhibidor ha subrayado el significado de la terapia molecular. La investigación adicional debe ayudar a determinar el papel óptimo de Imatinib, conjuntamente con IFN α y Citarabina, o como monoterapia de primera línea para LMC.³⁴ La fase 3 consistió en el estudio internacional aleatorizado que comparó el IFN α con el Imatinib, tomando en consideración las respuestas obtenidas con este último en ensayos clínicos anteriores.^{35, 37, 38, 39, 40} Este protocolo permitió el cruce entre las ramas terapéuticas en caso de falta de respuesta, pérdida de la respuesta o intolerancia al tratamiento. Sus conclusiones fueron que el Imatinib era efectivo como terapia de primera línea en la LMC en FC de nuevo diagnóstico, asimismo que inducía excelentes tasas de respuesta hematológica y citogenética comparado con el IFN α más citarabina. El Imatinib resultó bien tolerado y los pacientes con este tratamiento lograron una mejor calidad de vida. Finalmente se propuso como droga estándar de primera línea para la LMC.^{35, 36}

Si se conoce la respuesta que tuvo el tratamiento convencional en pacientes con Leucemia mieloide crónica, tratados en el Hospital Juárez de México, de acuerdo a su mortalidad, remisiones, recaídas y supervivencia, entonces se podrá comparar y ofrecer un tratamiento más eficaz para el paciente de reciente diagnóstico al iniciar una terapia con mayor índice de remisiones como Imatinib, IFN α , otros inhibidores de tirosin-Kinasa y/o TMO. Sin embargo, difícilmente sería posible a corto plazo debido al coste.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo del tratamiento para LMC en el servicio de Hematología del Hospital Juárez de México en el período comprendido entre enero de 1995 y diciembre del 2002. Se revisaron los expedientes para tomar las siguientes variables:

CUALITATIVAS:

- Sexo
- Estadio clínico
- Signos y síntomas
- Estudio citogenético
- Estudio molecular
- Tipo de tratamiento
- Efectos secundarios al tratamiento

CUANTITATIVAS:

- Edad
- Recuento celular en sangre periférica
- Estudio bioquímico
- Número de remisiones
- Número de recaídas
- Tiempo de supervivencia
- Dosis de medicamentos

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de cualquier sexo, mayores de 20 años de edad.
- Diagnóstico de Leucemia mieloide crónica en tratamiento con Hidroxiurea o Busulfan.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes incompletos.
- Sin diagnóstico en sangre periférica o AMO.
- Menos de 6 meses de inicio de tratamiento con Busulfan o Hidroxiurea.
- Interrupción por parte del paciente de su control médico por más de 6 meses.

ANÁLISIS

Las variables categóricas se describirán, en frecuencias y porcentajes pudiéndose representar en graficas de barras. Las variables nominales podrán describirse en distribución de frecuencias (tablas y gráficas), desviación estándar y frecuencias acumuladas. Los métodos indiferenciales para las variables nominales será la prueba de X^2 , para las variables ordinales los intervalos de confianza para proporciones y para las variables numéricas la prueba de t-student.

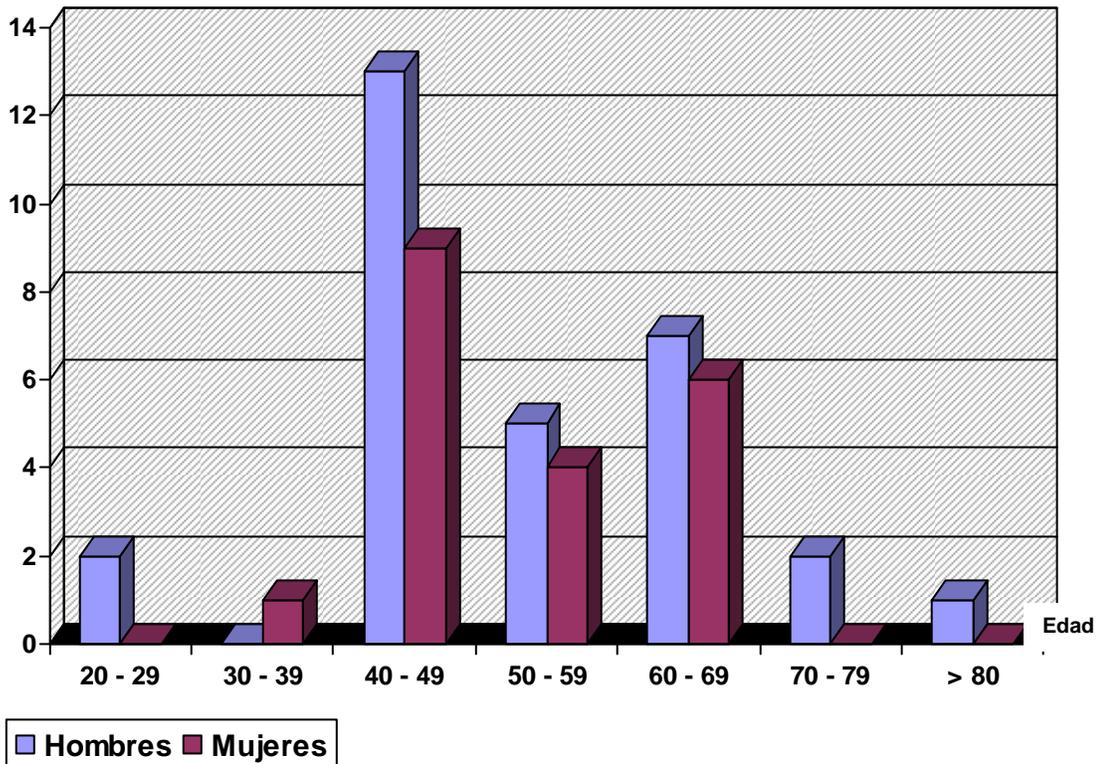
RESULTADOS

Con el objeto de comparar los datos clínicos, de diagnóstico y terapéuticos de lo reportado en la literatura especializada con la experiencia obtenida en el Hospital Juárez de México, se describen a continuación los datos obtenidos de 50 expedientes clínicos de pacientes hospitalizados en el servicio de Hematología en el período comprendido de enero de 1995 a mayo del 2002.

DISTRIBUCIÓN POR SEXO Y GRUPO DE EDAD

La muestra total fue de 50 pacientes, con una distribución por edad y género (Gráfica 1) que mostró una relación hombre/mujer de 3:2 y una edad \bar{X} de 52.9 años (22 – 81), pero mayor incidencia en el rango de 40 a 49 años de edad.

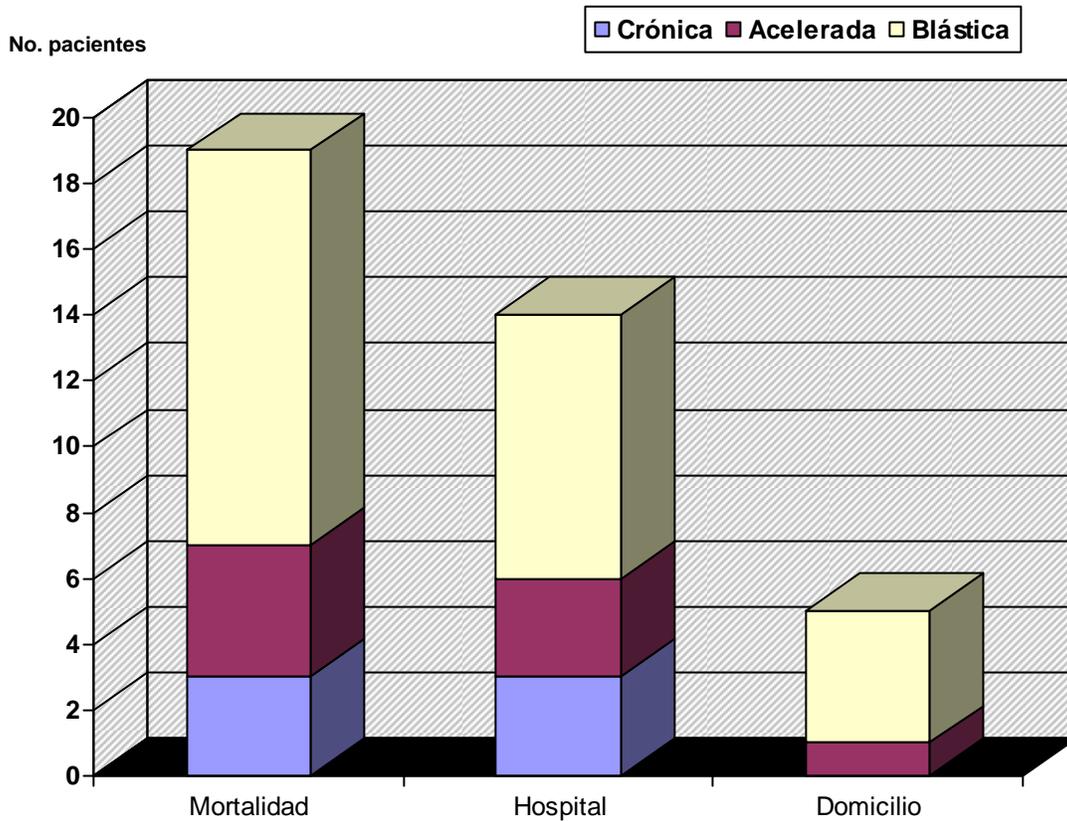
No. Pacientes



Gráfica 1. Número de pacientes por edad y género.

MORTALIDAD

De los 50 casos reportados, se excluyeron 22 (44%) por no continuar seguimiento después de su primer internamiento. En los 28 casos restantes se observó una mortalidad del 68% (19 defunciones) que fueron agrupadas de acuerdo a la fase evolutiva de la enfermedad: fase crónica (16%), acelerada (21%) y blástica (63%), como se observa en la Gráfica 2. El sitio donde ocurrió la defunción fue del 37% en su domicilio y 73% en el hospital.

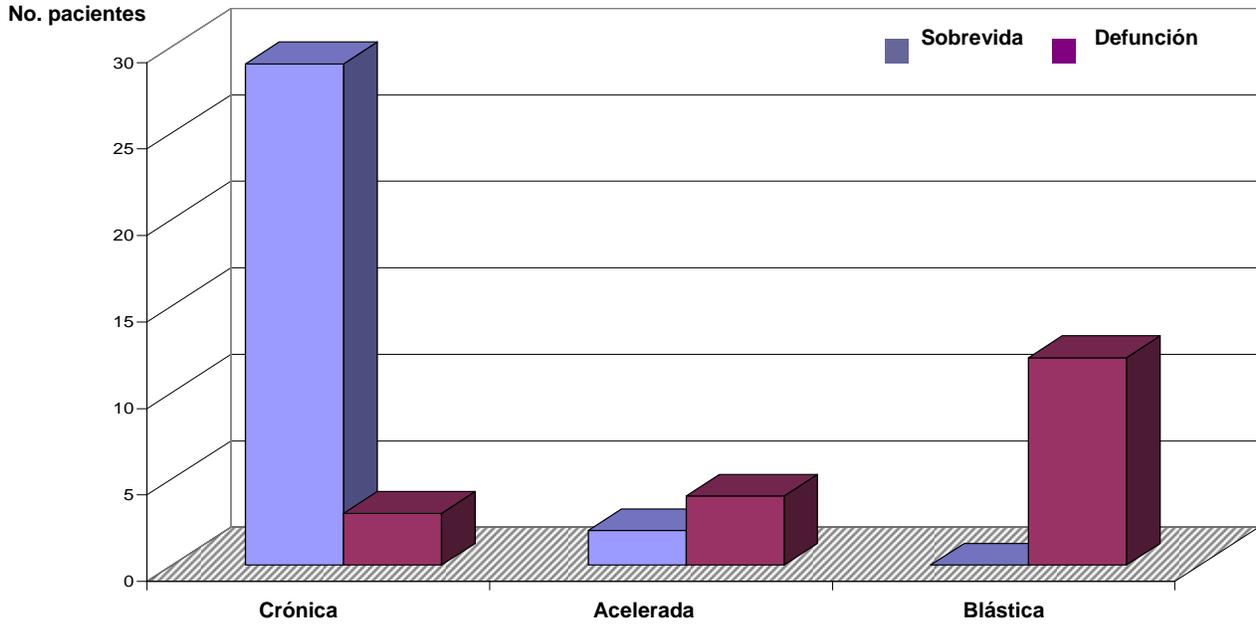


Gráfica 2. Mortalidad por fase evolutiva y sitio de defunción.

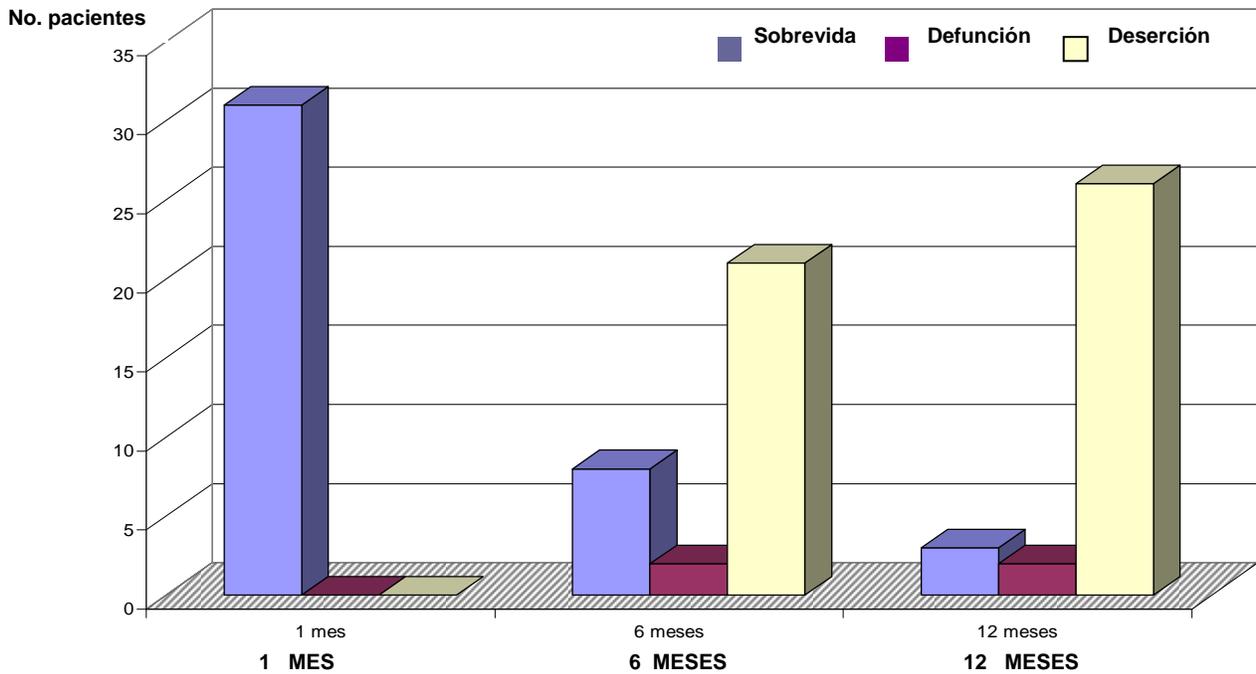
SOBREVIDA

De los 28 casos estudiados, 5 de fallecieron durante el primer internamiento (18%) y del 82% restante, solo 9 casos (39%) sobrevivieron a 5 años (Gráfica 3 y 4).

Grafica 3. Sobrevida de la LMC en relación con su fase



Grafica 4. Seguimiento de 1 año en pacientes sobrevivientes al primer internamiento.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas más comunes observados al momento del diagnóstico, de los 50 casos atendidos, se presentan en la Tabla 1 y los signos más comunes en la Tabla 2.

Tabla 1. Frecuencia de síntomas de LMC en el HJM.

Síntoma	No. Casos	(%)
Perdida peso	38	76
Astenia	35	70
> Perímetro abd.	32	65
Dolor abdominal	26	53
Hiporexia	20	41
Nausea	17	35
Diarrea	14	29
Diaforesis	11	23
Cefalea	9	18
Plenitud gástrica	6	12
Artralgias	6	12
Vómito	3	6
Tos	1	2

Tabla 2. Frecuencia de signos de LMC en el HJM.

Signos	No. casos	(%)
Esplenomegalia	44	88
Fiebre	23	47
Palidez	17	35
Hepatomegalia	6	12
Edema	6	12
Adenomegalias	6	12
Soplo cardíaco	6	12
Ictericia	6	12
Caquexia	6	12
Sangrado	3	6

LABORATORIO

En la biometría hemática se observó leucocitosis en el 100% de los casos y de acuerdo al grado se dividió en grupos de 100,000 células/mm³: el 12% (6 p) tenían a su ingreso < 100,000/mm³, 23% (11 p) de 100 a 199 mil/ mm³, 29% (14 p) de 200 a 299 mil/ mm³, 23% (11 p) de 300 a 399 mil/ mm³, 6% (3 p) de 400 a 499 mil/ mm³, 6% (3 p) > 500,000/mm³.

Lo hallazgos más frecuentes en la diferencial de leucocitos se aprecia en la siguiente Tabla:

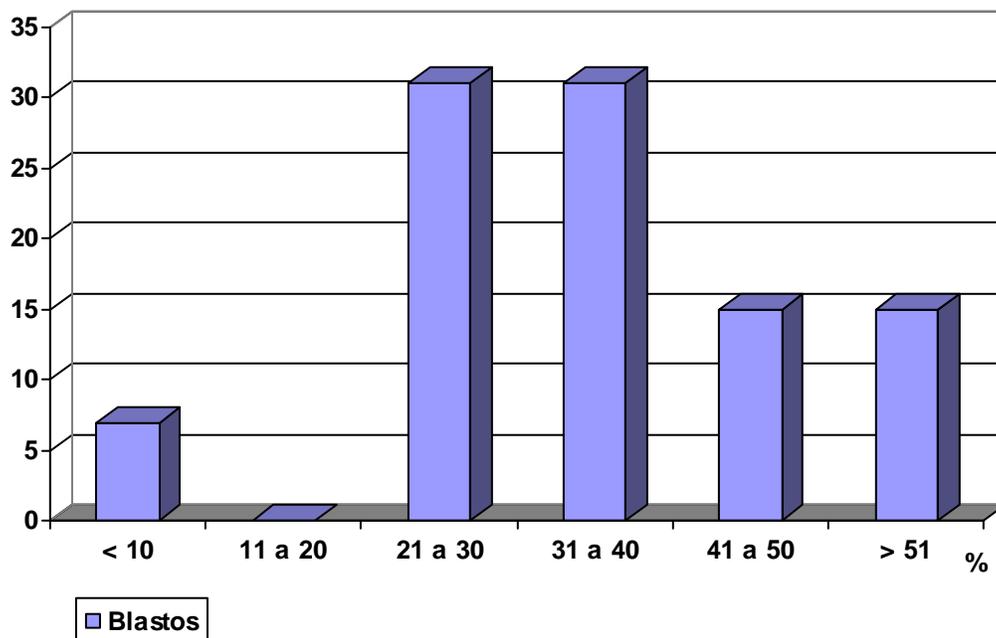
Tabla 3. Diferencial del recuento leucocitario en LMC al ingreso.

Tipo Celular	Valor Normal (referencia)	Rango ALTO (%)	Rango NORMAL (%)	Rango BAJO (%)
Neutrófilos	1,900 – 8,000	0	59	41
Linfocitos	900 – 5,200	0	9	91
Basófilos	0 - 200	69	31	-
Eosinófilos	0 - 8	0	100	-
Monocitos	160 – 1,000	0	48	52
Blastos*	< 5%	100	0	0

* El valor absoluto esta en relación al total de leucocitos, por lo que se expresa en porcentaje.

El comportamiento de las células inmaduras (blastos) en sangre periférica se aprecia en la Gráfica 5.

No. pacientes



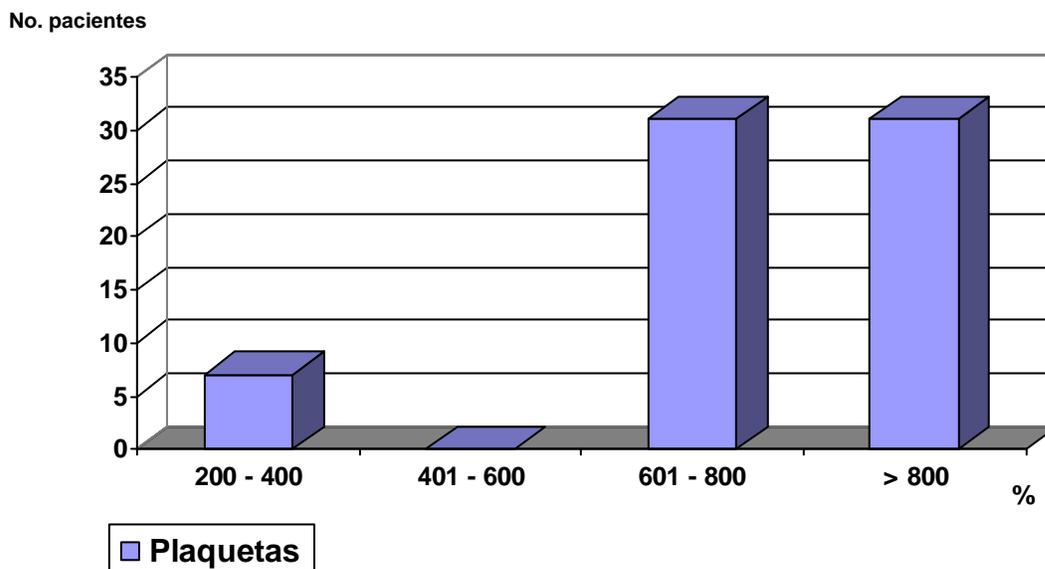
Grafica 5. Grado de bandemia en LMC .

Como se observa en la Tabla 4, la anemia ocupa un 91% y su clasificación se distribuye en: 42% normocítica hipocrómica, 31% normocítica normocrómica y 27% macrosómica.

Tabla 4. Frecuencia de alteraciones en la serie roja de pacientes con LMC.

Serie roja	Valores normales	Rango ALTO (%)	Rango NORMAL (%)	Rango BAJO (%)
Hemoglobina	12 – 18 g/dl	0	9	91
Hematocrito	37 – 52 %	0	18	82
VCM	80 – 99 fl	54	46	0
CMHC	33 – 37 g/dl	0	18	82

El comportamiento del recuento plaquetario en sangre periférica se aprecia en la Gráfica 6.



Grafica 6. Comportamiento plaquetario en sangre periférica en LMC.

El estudio bioquímico mostró la distribución para deshidrogenada láctica (DHL) y ácido úrico (AcU) al ingreso, que se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5. Alteraciones bioquímicas en pacientes con LMC.

Química sanguínea	Valor normal (g/dl)	Rango ALTO (%)	Rango NORMAL (%)	Rango BAJO (%)
DHL	240 – 480	92	18	0
AcU	3 - 8	25	63	12

ESTUDIO DE M.O. Y CITOGENETICO

Del total de pacientes un 77% se realizó aspirado de médula ósea, al igual que biopsia de hueso en el mismo porcentaje, solo un 12 % se busco cromosoma Ph y no se tuvieron reporte de estudio molecular en ningún caso.

TRATAMIENTO

En las tablas 6 y 7 se observa la sobrevida y la mortalidad de acuerdo a cada esquema de tratamiento.

Tabla 6. Sobrevida en pacientes con LMC y su relación con el esquema terapéutico.

Tratamiento	No. Pacientes	(%)	Sobrevida (meses)	Media (meses)
Busulfan	10	32	30 - 39	34
Bus/IFN α	6	19	41 - 55	48
Hydrea	12	39	1 - 8	4
Hyd/Bus	3	10	12 - 52	32

* **Bus (Busulfan):** 10 – 12 mg/día (10 días)

** **IFN α (Interferon alfa):** 3 – 5 millones U S.C. (3 veces por semana)

*** **Hyd (Hydrea o hidroxiurea):** 3 g/día (14 días)

Tabla 7. Mortalidad en pacientes con LMC y su relación con el esquema terapéutico.

Tratamiento	No. Pacientes	(%)
Busulfan	6	32
Bus/IFN α	4	21
Hydrea	9	47
Hyd/Bus	0	0

DISCUSIÓN

Obteniendo las variables sobre el comportamiento clínico, epidemiológico y terapéutico de la leucemia mieloide crónica en 50 casos, reportados del servicio de Hematología del Hospital Juárez de México, en un período de 7 años, se realizan las siguientes consideraciones:

EPIDEMIOLOGIA

La edad promedio de mayor incidencia coincide con la literatura mundial siendo en este estudio de 40-49 años y teniendo un pico menor entre los 60-69 años de edad. En relación al género el sexo masculino es más afectado con una relación 3:2.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas al ingreso de paciente con LMC están en relación con síntomas generales, siendo la pérdida de peso la más frecuente (76%), seguida de astenia (70%), aumento de perímetro abdominal (65%), dolor abdominal (53%), hiporexia (41%), náusea (35%). En la exploración física destaca la esplenomegalia (88%), fiebre (47%), y palidez (35%).

DIAGNOSTICO

La Biometría hemática es el estudio de laboratorio que orienta mejor al diagnóstico de LMC, observando leucocitosis en el total de pacientes y teniendo una desviación de 100,000 a 500,000 células/mm³, y un pico de 200,000 a 300,000 células/mm³. En cuanto a frotis de sangre periférica predominan los segmentados pero en su mayoría inmaduros con un pico entre 20-40 %, lo cual no concuerda con la literatura, en donde el porcentaje es menor. En la serie roja destaca la anemia (91%) con Hb X de 9 g/dl y morfológicamente predominio de macrocitosis (42%), normal (30%) e hipocrómia (27%). El recuento plaquetario reporto

trombocitemia en un 27% y el resto normal, tal como menciona la literatura. El estudio bioquímico que se modifica en la LMC esta en relación con la DHL que siempre se encontró elevada con un pico entre 1000-1500 U/L, y el ácido úrico elevado en un 25%.

Desafortunadamente del total de pacientes solo un 77% se realizó aspirado de médula ósea, al igual que biopsia de hueso en el mismo porcentaje, con lo que se confirmó el diagnóstico, y solo en el 12 % se busco cromosoma Ph, siendo positivo en el (6%), que en relación a la literatura mundial es menor el porcentaje. No se logro recuperar el reporte de estudio molecular en ningún caso.

TRATAMIENTO

Analizando el resultado de la respuesta el tratamiento con los diferentes esquemas terapéuticos notamos que el uso de Busulfan en monoterapia o en combinación con INF alfa se relaciona con un mayor tiempo de sobrevida \bar{X} (34 y 48 meses respectivamente) y menor mortalidad, sin embargo sus efectos adversos reportados fueron: 2 casos con dermatitis pruriginosa, 1 caso con acné y 1 caso con fibrosis pulmonar. Del grupo que utilizo hidroxiurea no presentaron efectos secundarios, pero la sobrevida \bar{X} fue mucho menor (4 meses) siendo la muerte la principal complicación (38%), y los pacientes que se alterno esquema terapéutico con Hydrea/Busulfan tuvieron una sobrevida \bar{X} (32 meses), concluyendo que el Busulfan en este estudio se asocio con mayor índice de supervivencia, en contraste con la literatura mundial.

MORTALIDAD

Este estudio retrospectivo demostró que la mortalidad esta en relación con la fase evolutiva de la enfermedad, teniendo una mortalidad del 68% (19 defunciones) de las cuales la fase blástica (63%) fue la más agresiva, seguida de la fase acelerada (21%) y crónica (16%). El sitio principal de defunción fue hospitalario (73%).

SOBREVIDA

El resultado de sobrevida si analizamos el total de pacientes podría sesgar el estudio, ya que de un total de 31 casos sobrevivientes al primer internamiento solo 23 pacientes tuvieron seguimiento a 12 meses (74%) y los 8 casos restantes (26%) no regresaron a consulta externa para seguimiento. Por consiguiente, para evaluar la respuesta al tratamiento con respecto a la sobrevida se analizó el 74% de pacientes que tuvieron seguimiento hasta completar 12 meses, de los cuales el uso de monoterapia con Hydrea (39%) y Busulfan (32%) fueron los esquemas más usados pero como se comentó anteriormente el Busulfan se asoció a mayor tiempo de sobrevida, incluso al combinarlo con IFX α .

CONCLUSIÓN

El presente estudio descriptivo y retrospectivo aporta datos similares a los reportados en la literatura mundial con respecto a epidemiología, comportamiento clínico y diagnóstico, sin embargo, con respecto a la respuesta terapéutica en relación a la sobrevida y mortalidad, diferencia del contexto encontrado en las referencias bibliográficas, ya que le Busulfan fue la mejor herramienta terapéutica y en combinación con IFN α aumentaron importantemente la sobrevida y la posibilidad de ofrecer un tratamiento más eficaz para el paciente de reciente diagnóstico, sin embargo, en la actualidad el uso de inhibidores de la tirosin-kinasa como el imatinib es la terapia de elección por su mayor índice de remisiones, dejando en segundo plan terapéutico el TMO e IFN α .

BIBLIOGRAFIA

1. Dameshek, W. Some speculation on the myeloproliferative syndrome. *Blood* 1951; 6: 372-375.
2. Farreras Rozman. Capitulo 225 Síndromes mielodisplásicos crónicos. *Medicina Interna*. 14^a Ed. 2000. Vol 2. 1934-1938.
3. Blackwell Science. Review. Chronic myelogenous leukaemia. *British Journal of Haematology* 2000; 111: 993-1009.
4. Faderl, S. et al. Chronic myelogenous leukaemia: Biology and therapy. *Annals of Internal Medicine* 1999; 131(3): 207-219.
5. Kantarjian, HM. et al. Chronic myelogenous leukaemia: a concise update. *Blood* 1993; 82: 691-703.
6. Kantarjian, HM. et al. Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukaemia. *Cancer* 1998; 96: 111-116.
7. Kurzrock, R. et al. The molecular genetics of Philadelphia chromosome positive leukaemias. *New England Journal of Medicine* 1988; 319: 990-998.
8. Kalidas, M. et al. Chronic myelogenous leukaemia: linking evidence and experience. *JAMA* 2001; 286(8): 895-898.
9. Mitelman, F. The cytogenetic scenario of chronic myeloid leukaemia. *Leukaemia and Lymphoma* 1993; 11 Suppl 1: 11-15.
10. Guo, JQ. et al. Detection of BCR-ABL proteins in blood cells of benign phase chronic myelogenous leukemia patients after therapy. *Recent Results Cancer Res* 1998; 144: 36-45.
11. Hochhaus, A. et al. Fluorescence in situ hybridization (FISH) on peripheral blood smear for monitoring Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (CML) during interferon treatment: a new strategy for remission assessment. *Genes Chromosomes Cancer* 1998; 21: 90-100.
12. Sokal, JE. et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic myelogenous leukaemia. *Blood* 1984; 63: 789-99.
13. Savage, DG. et al. Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukaemia: the effects of differing criteria for defining chronic phase on probabilities of survival and relapse. *British Journal of Haematology* 1997; 99: 30-35.
14. Kennedy, BJ. Hydroxiurea therapy in chronic myelogenous leukaemia. *Cancer* 1972; 29: 1052-1056.
15. Kantarjian, HM. et al. Prolonged survival in chronic myelogenous leukaemia after cytogenetic response to interferon-alfa therapy. *Annals of Internal Medicine* 1995; 122: 254-261.
16. Bouvet, M. et al. Splenectomy in the accelerated or blastic phase of chronic myelogenous leukaemia: a single institution, 25-years experience. *Surgery* 1997; 122: 20-25.

17. Sacchi, S. et al. Long-term follow-up results of alpha-interferon-based regimens in patients with late chronic phase chronic myelogenous leukemia. *Leukemia* 1997; 11: 1610-1616.
18. Kantarjian, HM. et al. Treatment of advance stage of Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia with interferon-alpha and low-dose citarabine. *Journal Clinical of Oncology* 1992; 10: 772-778.
19. Kantarjian, HM. et al. Intensive chemotherapy induction followed by interferon-alpha maintenance in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1991; 68: 1201-1207.
20. Horowitz, MM. et al. Allogeneic bone marrow transplantation for CML: a report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17 Suppl 3: 55-56.
21. Van Rhee, F. et al. Long-term results after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase: a report from the Chronic Leukemia Working Part of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 553-560.
22. Clift, RA. et al. Treatment of chronic myeloid leukemia by marrow transplantation. *Blood* 1993; 82: 1954-1956.
23. Goldman, JM. et al. Choice of pretransplant treatment and timing of transplants for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood* 1993; 82: 2235-2238.
24. Goldman, JM. et al. Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Increased risk for relapse with T-cell depletion. *Annals of Internal Medicine* 1998; 108: 806-814.
25. Levitzki, A. et al. Tyrosine kinase inhibition: an approach to drug development. *Science*. 1995; 267:1782-1788.
26. Deininger, MW. et al. The tyrosine kinase inhibitor CGP57148B selectively inhibits the growth of BCR-ABL-positive cells. *Blood*. 1997; 90: 3691-3698.
27. O'Brien, SM. et al. Homoharringtonine therapy induces responses in patients with chronic myelogenous leukemia in late chronic phase. *Blood*. 1995; 86: 3322-3326.
28. Kantajian, HM. et al. Decitabine studies in chronic and acute myelogenous leukemia. *Leukemia*. 1997;11 Suppl 1: S35-S36.
29. Talpaz, M. et al. Phase I study of polyethylene glycol (PEG) interferon alpha-2b (intron-A) in CML patients [Abstract]. *Blood*. 1998; 92 Suppl 1: 251a.
30. De Fabritiis, P. et al. BCR-ABL antisense oligodeoxynucleotide in vitro purging and autologous bone marrow transplantation for patients with chronic myelogenous leukemia in advanced phase. *Blood*. 1998; 91: 3156-3162.
31. Minot, GR. et al. Chronic myelogenous leukemia. *JAMA* 1924; 82: 1489-1494.
32. Clift, RA. et al. The treatment of chronic granulocytic leukaemia in chronic phase by allogeneic marrow transplantation. *Lancet* 1982; 2: 621-622.

33. Collins, RH. et al. Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapse malignancy after allogeneic bone marrow transplant. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15: 433-444.
34. Schindler, T. et al. Structural mechanism for STI-571 inhibition of abelson tyrosine kinase. *Science* 2000; 289: 1938-1942.
35. Kantarjian HM, et al. Imatinib mesylate therapy improves survival in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in the chronic phase: Comparison with historic data. *Cancer* 2003; 98:2636-42.
36. Hahn E, et al. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase myeloid leukemia on Imatinib versus interferon alfa plus low dose cytarabine: Results from the IRIS study. *J Clin Oncol* 2003; 21:2138-46.
37. Cervera E. Resultados con imatinib en leucemia mieloide crónica (LMC) en fase acelerada y blástica. *Gac Med Mex* 2003; 139:122.
38. Kantarjian H, et al. Hematologic and cytogenetic responses to Imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002; 346:645-52.
39. Talpaz M, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: Results of phase 2 study. *Blood* 2002; 99:1928-37.
40. Sawyers CL, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: Results of a phase II study. *Blood* 2002; 99:3530-9.