



**Universidad Nacional Autónoma de
México
Hospital General de México, O.D.**

“ Análisis del esquema 3+7, las dosis altas de citarabina y los esquemas de reinducción en el manejo de la Leucemia Aguda Mieloblástica en el Hospital General de México.”

Tesis de especialidad.
Para obtener el título de
Especialista en Hematología-

Dr. Manuel Odín De la Mora Estrada.

Asesores: Dra. Silvia Rivas Vera
Dra. Etta Rozen Fuller

México, D.F. Julio de 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 FRANCISCO GONZÁLEZ MARTÍNEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR MARIO GUTIERREZ ROMERO
TITULAR DEL CURSO
ESPECIALIZACIÓN EN HEMATOLOGÍA

DR JUAN COLLAZO JALOMA
JEFE DE SERVICIO HEMATOLOGÍA

DRA SILVIA RIVAS VERA
ASESORA DE TESIS

DRA ETTA ROZEN FULLER
ASESORA DE TESIS

.

Mi primer recuerdo de una leucemia mieloblastica aguda es de noche, un paciente en dia 10 de un esquema llamado 3+3+3, en la mañana estaba riendo , en la noche gritando de dolor por un absceso rectal purulento que le impedía cerrar las piernas, sangrando por todos los sitios de venopunción y de las escleras, a pesar de antibióticos y de transfusiones , me pedía a gritos que lo ayudara y lo único que pude hacer fue decirle a su esposa que lo abrazara fuerte por que iba a morir. Al día siguiente un médico adscrito me pregunto si lo deje morir así nada más, y alguien detrás de mi le contesto, no doctora fue usted. Y es a José Luis, y a todos los pacientes que pasaron por experiencias similares por encarnizamiento terapéutico, a quien dedico antes que a nadie esta tesis y por supuesto a la persona que me obligo a voltear a verlas...

And then my father told me, pointing to the hole of the hen: “Two things come out from here boy, eggs and shit, remember it!”

And I understand... the best things and the worse things , come from the same place... From inside.

Broken Saints.

Agradecimientos:

A mis padres en primer lugar por estar conmigo aún cuando mis decisiones no les parecieran las más correctas, a él por haberme mostrado el valor de tener y expresar mi criterio y a ella por ayudarme siempre a alcanzar las metas que me propongo.

A mi hermana por su confianza, su sentido del humor y su fe en mí.

A mi hermano Felipe por interesarse en mi vida e incluirme en la suya , manteniéndome siempre entretenido.

A mi gente, Antonio Escobosa , Susan Caballero y Daniela González por estar ahí para mí estos años y compartir sus sueños, vida y secretos conmigo.

A mi hermano de residencia y amigo Christian Ramos por hacer un gran equipo conmigo, por ayudarme a evolucionar y crecer como ser humano y como médico.

A mis asesoras de Tesis: Dra. Silvia Rivas Vera y Dra Etta Rozen Fuller por compartir su tiempo y conocimiento con nosotros sus residentes.

Al querido Dr. Mario Gutierrez , a mi Jefe de servicio Dr. Juan Collazo y profesores de curso Dr. Julio Kassack y Dr. Martinez Murillo por brindarnos su confianza y favorecer el desarrollo de nuestra carrera profesional.

A la Dra. León y Dra. Garcia Vidrios , por su presencia constante, su compañerismo y su sentido del humor que hicieron de este hospital una segunda casa.

A mis Residentes Angelica, Merit , Sinco y Ana, por ser excelentes residentes, compañeros y amigos y continuar el trabajo iniciado.

Al cada una de las enfermeras(os) de mi servicio por compartir con nosotros su interés en el bienestar de los pacientes y acompañarnos físicamente en los momentos más difíciles en el pabellón. Así como a Don Ramón por su dedicación y sus palabrotas.

A toda la gente que quiero y me ha enseñado algo de la vida y que no puedo mencionar por falta de espacio,pero sobretodo a mis pacientes.

Indice.

Capítulos	Página.
1.- Introducción.....	6.
2.- Marco teórico.....	8.
2.1.- Generalidades.....	8.
2.2.- Clasificaciones.....	9.
2.3.- Los factores pronosticos.....	12.
2.4.- Tratamiento.....	15.
2.5.- La leucemia mieloblástica al 2008.....	18.
3.- Justificación.....	20.
4.- Hipótesis.....	21.
5.- Objetivos.....	21.
6.- Material y método.....	22.
7.- Análisis de Resultados.....	24.
8.- Conclusiones.....	38.
9.- Figuras.....	42.
10.- Bibliografía.....	47.

Capítulo 1

Introducción.

La Leucemia aguda mieloblástica (LAM) es un padecimiento con alta incidencia entre las neoplasias hematológicas. A nivel internacional ocupa el segundo lugar dentro del grupo de las leucemias con una incidencia global de 3.4 por 100 000.

En la literatura internacional este padecimiento se asocia a personas mayores de 60 años, sin embargo presenta diferentes patrones de comportamiento entre poblaciones mostrando distinta frecuencia por grupo étnico y regiones.(1)

Hasta el día de hoy el manejo de la Leucemia mieloblástica aguda continua siendo un reto para el hematólogo ya que continúa presentando una gran mortalidad y requiere un análisis minucioso para determinar el riesgo y ofrecer al paciente un tratamiento ajustado a la gravedad específica de su padecimiento.

El panorama de este padecimiento en nuestro país es aun más adverso ya que existen limitaciones económicas y tecnológicas en los servicios de salud para el diagnóstico adecuado, la determinación del riesgo y la administración de un tratamiento adecuado, que amerita en múltiples casos, la realización de un trasplante hematopoyético.

En el Hospital General de México contamos con la tecnología básica necesaria para el diagnóstico y la clasificación de riesgo, sin embargo, el tratamiento que podemos brindar de acuerdo a la capacidad del servicio de hematología y de la economía de

nuestros pacientes, se limita al uso de quimioterapia sin acceso al trasplante. Por otra parte, el contexto social de nuestros pacientes aumenta la tasa de mortalidad por retraso en la referencia oportuna a nuestra especialidad, el aumento de susceptibilidad a infecciones y el abandono del tratamiento en fases tempranas.

Considero importante realizar una revisión minuciosa del manejo que se ha hecho en los pacientes en los últimos 5 años, y esto involucra 2 aspectos:

1.- Conocer características demográficas de nuestros pacientes con leucemia mieloblástica, determinar su medio socioeconómico y describir las alteraciones citogenéticas y subtipos morfológicos de leucemia mas frecuentes en nuestro medio.

2.- Crear un registro que sirva como antecedente para valorar ajustes en el tratamiento, ya que los pacientes se han tratado con esquemas de utilidad sólo probada en grupos de características étnicas y socioeconómicas distintas a las nuestras.

Este trabajo presenta el resultado de 5 años de manejo de pacientes con leucemia mieloblástica en un medio adverso, usando esquemas creados en el primer mundo y sugeridos para el manejo de este padecimiento a nivel mundial.

A nombre personal dedico esta tesis a todos los pacientes que han muerto victimas de esta enfermedad, especialmente a los que yo conocí y traté, esperando que la experiencia obtenida de su

tratamiento se traduzca en un beneficio para los que aún les sobreviven.

Capítulo 2

Marco teórico.

2.1. Generalidades.

La leucemia mieloblástica aguda representa un grupo de enfermedades clonales de células madres hematopoyéticas que cursan con una sobreproducción de células poco diferenciadas de la serie mieloide.

Para el desarrollo de un trastorno clonal se requieren 2 alteraciones genéticas en tiempo distinto, por lo general una de ellas altera la sobrevivencia de la célula, favoreciendo su división o su supervivencia. La segunda ocurre como parte del proceso denominado evolución clonal en la que las células descendientes de la clona "privilegiada" adquieren mutaciones adicionales lo que aumenta su ventaja selectiva sobre las células normales y provoca una expansión celular anómala que eventualmente se manifiesta como enfermedad.

El origen etiopatogénico de las alteraciones genéticas que causan esta enfermedad es aún poco conocido, sin embargo, se sabe que el rompimiento bicatenario del DNA necesario para que ocurran las translocaciones aumenta con la exposición a radiación ionizante y otros agentes que dañan el DNA. Mutaciones germinales en secuencias de reparación de DNA como en el caso de Ataxia Telangiectasia también aumentan la probabilidad de mutación.

La identificación de los genes afectados ayuda al desarrollo de terapias blanco que reviertan el daño, como ocurre en la leucemia promielocítica aguda, en la que el pronóstico cambió dramáticamente a partir del surgimiento del ácido transretinoico alfa (ATRA). Sin embargo, esto no ha sido así para el resto de las leucemias mieloides agudas, de las cuales solo 1/3 de pacientes entre 18 y 60 años obtiene remisión de larga duración y en la que los resultados de tratamiento en ancianos son aún devastadores.(2)

2.2 Clasificaciones.

La leucemia mieloblastica aguda fue originalmente clasificada por el grupo Franco Americano Britanico (FAB), que favoreció el desarrollo de un lenguaje común en la descripción de los subtipos, sin embargo esta división tiene poco valor predictivo a partir de la aparición de los marcadores genéticos.

Clasificación FAB.

Cuadro 1. Clasificación LAM FAB.

M0	Leucemia de células madre.
M1	Sin diferenciación mieloide.
M2	Con diferenciación mieloide
M3	Promielocítica , con variante M3v (microgranular).
M4	Mielomonocítica con variante eosinofílica (más de 5% de eosinofilos)
M5	A.- Monocítica.

	B.- Monoblástica.
M6	A.- Eritroleucemia. B.- Leucemia pura de células rojas.
M7	Megacariocítica.

La OMS cambió la clasificación estableciendo un sistema que describiera mejor el origen de la enfermedad y ayudara a proveer una información pronóstica mas valiosa y de mayor utilidad clínica. La OMS también disminuyó la cuenta de blastos medulares para el diagnostico de 30% usado en la FAB a 20%.(22)

Cuadro 2 .- Clasificación de la OMS.

Leucemia Aguda con anomalías citogenéticas recurrentes.	<p>1.-LAM t (8;21)(q22;q22), (AML/ETO)</p> <p>2.-LAM con eosinofilia e inv(16)(p13;q22), (CBF/MYH11).</p> <p>3.- Leucemia promielocitica aguda con t(15;17)(q22;q12), (PML/RARα).</p> <p>4.- Leucemia mieloblástica aguda con anomalias del 11q23 (MLL).</p>
Leucemia mieloblastica aguda con displasia	<p>1.- Secundaria a Síndrome mielodisplásico o Síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo.</p> <p>2.- Sin antecedente de mielodisplasico pero con mielodisplasia en más de 50% de células de dos o más linajes</p>

	mieloides.
Leucemia mieloblástica y mielodisplasicos relacionados a tratamiento.	<ol style="list-style-type: none"> 1.- agente alquilante/ Radioterapia. 2.- Inhibidores de topoisomerasa II. 3.- Otros.
Leucemia mieloblastica aguda no categorizada de otra forma.	<ol style="list-style-type: none"> 1.- Minimamente diferenciada. 2.- Sin maduración. 3.- Con maduración. 4.- Mielomonocítica. 5.- Monoblástica/ monocitica. 6.- Eritroleucemia/leucemia pura de serie roja. 7.- Megacariocitica. 8.- Basofílica. 9.- Panmielosis aguda con mielofibrosis. 10.- Sarcoma Mieloide.

La clasificación de la OMS tiene un orden jerárquico:

A.- Inicialmente debe determinarse si la leucemia es secundaria a terapia con agentes alquilantes, inhibidores de topoisomerasa II o a radiación ionizante , si cumple con alguna de estas características se clasifica como *Leucemia mieloblástica aguda secundaria a tratamiento*. Estas se consideran leucemias de muy mal pronóstico.

B.- Se determina si presenta alguna alteración genética específica que permita clasificarla dentro de las *mutaciones de buen pronostico*.

t(8;21)(q22;q22) con fusión del gen AML1-ETO.

inv(16)(p13;q22) o t(16;16)(p13;q22) con la fusión CPBF-MYH11.

t(15;17)(q22;q12) con la fusión (PML-RAR α).

También deben clasificarse por separado todas aquellas que tengan una mutación genética característica a fin de determinar su riesgo particular.

C.- Si no presenta alteración genética característica, se determina si presenta displasia de 2 ó más líneas celulares con más de 50% de células afectadas, estas entidades suelen corresponder a la evolución de un síndrome mielodisplásico o de un mieloproliferativo, y se clasifican como *Leucemia mieloblástica con displasia multilineaje*. Son más frecuentes en personas mayores y conllevan peor pronostico.

D.- El resto de las leucemias mieloblásticas no categorizadas de otra forma se agrupan de acuerdo a los criterios morfológicos previamente descritos por la FAB.

2.3. Pronóstico.

Los factores pronósticos más importantes son:

Edad .- Los mayores de 60 años presentan mayor presencia de genes de MDR y menor tolerancia a la quimioterapia con mayores tasas de resistencia debido a clones con citogenético complejo.(3)

Citogenética .- Constituye un factor pronóstico independiente para remisión, SLE y sobrevida total. Ayuda a distribuir a los pacientes en tres grupos de riesgo. Las alteraciones genéticas son posibles de detectar en 50 a 60% de todos los pacientes diagnosticados con AML.(4,5)

La presencia de complejo cromosómico normal no implica la ausencia de alteraciones a nivel genético , tanto de buen pronóstico (CBPA y NPM1) como de mal pronóstico (FLT3-ITD).(6,7,8)

Cuadro 3.- Implicaciones pronosticas de Citogenética.

Riesgo	Citogenética y características.
Favorable. Sobrevida media de 7.6 años.	<p>t(8;21) : gen de fusión AML/ETO, se observa en M2, incidencia varia de acuerdo a población, se considera de buen pronóstico en población blanca , en negros ha mostrado menor posibilidad de RC.</p> <p>inv(16) / t(16;16): gen de fusión CBFβ/MYH11 , se observa en M4Eo, 10% de incidencia mundial.</p> <p>t(15;17)(q21;q11): gen de fusión PML/RARα , subtipo M3, más frecuente en población latina, tiene tres variantes t(11;17)(q23;q11),</p>

	t(11;17)(q13;q11) y t(5;17) (q32;q11).
Intermedio. Sobrevida media de 1.3 años.	Cariotipo normal. +8. 11q23: gen MLL, se asocia a mal pronostico si existe antecedente de exposición previa a citotóxicos. t(6;9)(p23;q34). Del (9q),+6, +21,+22;-Y.
Pobre. Sobrevida media de 0.5 años.	-5/del5q -7/del7q t(3;3)(q21;q96) t(9;22) Cariotipo complejo: Más de 3-5 alteraciones genéticas que no incluyan las de buen pronóstico.

FLT3 .- La duplicación interna en tandem de este gen provoca la activación constitutiva de una tirosina cinasa que estimula la proliferación de la clona maligna, actualmente su presencia se considera factor de resistencia a tratamiento.

Otros factores que aumentan el riesgo de no integrar remisión son: la presencia de gen de MDR, cuenta leucocitaria mayor de 100 000 y el antecedente de mielodisplasia previa.

2.4. Tratamiento.

Consiste en una fase de inducción a la remisión y fases subsecuentes de consolidación o intensificación.

Inducción.- Esta fase de tratamiento tiene como objetivo destruir la célula madre leucémica así como a sus clonas permitiendo una repoblación posterior de elementos normales, logrando una médula con menos de 5% de blastos visibles a microscopia de luz.

A pesar de múltiples ensayos clínicos realizados probando dosis altas de antraciclicos, dosis altas de citarabina, combinación de una tercera droga como etoposido, fludarabina o camptotecina topotecan , hasta el momento ningún esquema ha demostrado ser mejor al tratamiento Standard en cuanto a sobrevida total.

El tratamiento publicado en 1982 cor el CALGB (Cancer and Leukemia Group B) consistente en Daunorrubicina 45mg/m² por 3 días y citarabina en infusión continua por 7 días a dosis diaria de 100 mg/m², este mostró toxicidad moderada con 72% de remisiones completas y supervivencia de 15% a 3 años. (15)

Este esquema ha sido adaptado a nivel mundial como estándar de tratamiento, y es el esquema de inducción utilizado actualmente en nuestro hospital.

El papel del factor estimulante de colonias en el tratamiento aún no es definido, se ha utilizado como agente inductor de ciclo celular bajo la teoría de que esto sensibilizara mayor cantidad de blastos para responder al tratamiento, las ventajas de esta estrategia aun no ha sido establecida. (17,18)

Terapia posremisión.- Consiste en estrategias terapéuticas que intentan disminuir la recaída de la enfermedad e incluyen: Transplante alogénico y autólogo de células hematopoyéticas, quimioterapia a dosis altas y mantenimientos con dosis bajas de medicamento. (17,20)

La quimioterapia de consolidación busca la **prevención de la recaída con mínima toxicidad**, por lo que los esquemas deben estar ajustados a la población. La mortalidad en consolidación puede ser alta si el paciente no cuenta con el medio socioeconómico adecuado para recibir las intensificaciones.

Las dosis altas de citarabina mostraron en el estudio original (CALGB) superioridad de 3 g/m² contra 100 mg/m² y contra 400 mg/m² con supervivencia a 3 años de 43% para el primer grupo contra 29% en el segundo, pero el beneficio a largo plazo solo se observa en pacientes jóvenes con citogenética de buen pronóstico.

En pacientes mayores o con citogenética de riesgo normal o pobre parece no ser la dosis ideal, ya que no repercute en la menor frecuencia de recaídas, que es de 50% en los pacientes que sobrevivieron a la consolidación.

Se propone, por algunos autores, la terapia post remisión adaptada a riesgo, que ofrece a los pacientes con genética de buen pronóstico continuar con quimioterapia intensa, y a los de alto riesgo, trasplante alogénico. No existe un esquema de consolidación y mantenimiento que mejore la supervivencia a tres años por arriba del 50%.

La terapia post remisión más adecuada para pacientes adultos en remisión con genética Standard o de alto riesgo es el trasplante alogénico ya que además de permitir gran erradicación de blastos con la terapia de acondicionamiento da lugar al efecto injerto contra leucemia que disminuye el riesgo de recaída, sin embargo este tratamiento no está disponible en nuestra unidad y tiene las desventajas de la enfermedad injerto contra huésped, la alta mortalidad en procedimiento, la poca disponibilidad de donador HLA compatible y gran costo. El trasplante autólogo es una terapia intensa adecuada, pero siempre existe el riesgo de reimplantar células de la clona maligna y carece del efecto injerto contra leucemia. El trasplante de intensidad reducida tiene utilidad actualmente en la terapia post remisión de ancianos en los que no es posible un trasplante autólogo por exceso de toxicidad. Las terapias de mantenimiento han aumentado el tiempo de vida libre de enfermedad pero no la supervivencia total.

Recaídas.- A nivel mundial 50% de pacientes que terminan consolidación recaen, el tratamiento para las recaídas debe ser valorado de acuerdo a 2 parámetros, el primero es el tiempo que estuvo en remisión el paciente, si este fue menor a 6 meses es mal

pronóstico para nueva remisión, el otro es la presencia de cariotipo desfavorable y más aun si este es complejo, cuando coexisten ambas condiciones no debe estimularse al paciente a optar por el tratamiento agresivo de rescate.

El tratamiento standard para las recaídas a nivel mundial son las dosis altas de citarabina. Se han utilizado esquemas con fludarabina con y sin uso de factor estimulante sin mostrar diferencia en segunda remisión comparado con el esquema de Daunorrubicina, Citarabina y Etoposido. (Milligan, 2004).

El esquema de citarabina es utilizado también en la reinducción de pacientes candidatos a transplante autólogo o alogénico de médula ósea.(20)

Tratamiento en ancianos.- Los pacientes mayores de 60 años corresponden a un grupo especial dentro de las leucemias mieloblasticas ya que no existe hasta el momento un esquema de tratamiento que mejore la sobrevida libre de enfermedad mostrando a nivel mundial remisiones completas de 44% que solo se mantiene a 3 años en 15%, sobrevida postremision de 5 a 10 meses y mortalidad en inducción de 82% en mayores de 70 años, además de aumento de frecuencia de citogenética desfavorable y genes de MDR.

2.5. La leucemia mieloblástica en el 2008.

Inmunoterapia:

Gemtuzumab Ozogamicina.- (Anti CD 33 conjugado con el entracíclico claicamicina es el único agente aprobado para el

tratamiento de la LAM refractaria o en recaída en pacientes ancianos. Actualmente existen estudios en fase II que manejaron recaídas con dosis fraccionadas de este medicamento logrando remisión completa, la consolidación con dosis altas de citarabina presento RC en 33% con sobrevida media de 8 meses. En otro estudio realizado con pacientes ancianos se combino con Mitoantrona y dosis intermedias de citarabina logrando remisiones de 76% y sobrevida de 11 meses. (20,21)

Agentes de diferenciación y señales de traducción:

Tipifarnib.- Inhibidor de Farnesil transferasa . Usado como inhibidor de la vía de RAS en pacientes refractarios o en recaída. El medicamento se administro a 252 pacientes de 18 a 85 años con cariotipo de riesgo intermedio o alto . Solo 4% de los pacientes obtuvieron remision completa o remisión sin recuperación de cuenta plaquetaria. La sobrevida media de la cohorte fue de 65 días.

Lestaurtinib.- inhibidores de FLT3. FLT3 es una tirosina cinasa activa constitutivamente y se encuentra en 30% de las leucemias mieloblásticas confiriendo mal pronóstico. Actualmente se esta realizando el estudio en fase II con este medicamento en combinación con terapia de inducción con prometedores resultados.

Sirolimus.- Inhibidores de mTOR. M TOR es una cinasa serina/treonina cuyos blancos de activación incluye la proteína de retinoblastoma, las ciclínas dependiente de cinasas, c-myc , STAT3 y ciclina D1. Actualmente se lleva a cabo el estudio fase II en recaída de LAM con este medicamento.

Tetrandine.- Inhibidor de MDR1, se estudio el efecto de este medicamento en tratamiento de recida en combinación con

Citarabina/Etopósido/Daunorrubicina . Logrando remisiones de 42%.

Análogos de nucleosidos:

Actualmente existen analogos de nucleosidos que han mostrado propiedades metabolicas y nuevos mecanismos de acción distintos a los utilizados actualmente:

Troxacitabina.- es el primer L enantiomero de los analogos de nucleosido que ha mostrado actividad clínica en neoplasias hematológicas.

Sapacitabina.- Es un análogo de deoxicitidina oral que provoca rupturas del DNA monocatenario que no pueden ser reparadas.

Clofarabina.- Inhibe DNA polimerasas y ribonucleótido reductasas con un grado de inhibición mucho mas potente que fludarabina y cladarabina.

Capitulo 3

Justificación.

Desde el inicio de la administración del esquema de inducción 3+7 y consolidación con dosis altas de citarabina no se ha realizado una evaluación de los resultados obtenidos en supervivencia global, ni de la mortalidad asociada al tratamiento.

No se ha realizado una evaluación de resultado al tratamiento de acuerdo a citogenética.

No se ha realizado una clasificación adecuada de las leucemias mieloblasticas ni una selección de tratamientos ajustada a riesgo.

El siguiente trabajo pretende describir los resultados de el trabajo hecho en este hospital con respecto a leucemia mieloblastica aguda

a fin de analizarlo y mejorarlo en beneficio de los pacientes que vendrán.

Capítulo 4

Hipótesis.

El esquema de tratamiento utilizado en el Hospital General de México para leucemia mieloblástica aguda no promielocítica debe mostrar resultados de mortalidad y supervivencia similares a los resultados de ensayos clínicos internacionales de los mismos esquemas.

Capítulo 5

Objetivos.

Objetivo principal.

Valorar los respuesta, mortalidad y sobrevida global de la aplicación de esquema de inducción 3+7 y consolidación con dosis altas de citarabina en los pacientes con Leucemia mieloblástica aguda no promielocítica en los últimos 5 años.

Objetivos secundarios.

Describir la distribución de la población por edad, género, escolaridad, procedencia y ocupación.

Describir los tipos morfológicos más frecuentes en nuestra población.

Determinar la aplicabilidad del análisis citogenético como factor pronóstico en nuestra población, describiendo las características particulares de las alteraciones más frecuentes encontradas.

Valorar la mortalidad de los pacientes en los primeros días de su ingreso, previo a inicio de quimioterapia.

Valorar mortalidad en inducción a la remisión y su asociación a la aplasia posquimioterapia.

Valorar respuesta a la inducción.

Valorar mortalidad en remisión y su asociación al esquema de intensificación con dosis altas de citarabina.

Determinar el porcentaje de pacientes en recaída posterior al esquema 3+7 y la mortalidad de este grupo de pacientes (evaluando causas de la misma).

Describir las características particulares de los pacientes que aun viven en remisión para identificar factores pronósticos aplicables a nuestra población.

Capítulo 6

Pacientes y Método.

Se seleccionaron 128 expedientes del servicio de hematología con diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda tratados en el Hospital General de México del 2001 al 2007 disponibles en el archivo activo y muerto del servicio de hematología.

Se excluyeron los pacientes que fueron transferidos a otras instituciones, aquellos que no finalizaban tratamiento de inducción o consolidación a la fecha de recolección y los que abandonaron terapia sin recibir esquema de inducción.

Se eliminaron pacientes que contaban con translocaciones de cromosoma 17 asociados a M3 aun cuando estuvieran diagnosticados con otro subtipo morfológico, se eliminaron también los pacientes que contaban con leucemia bifenotípica o con dudas diagnósticas no esclarecidas por inmunofenotipo.

Se recolecto la información de los 117 expedientes restantes en hojas individuales donde se registraron las siguientes variables:

Genero .- Masculino , Femenino.

Edad.- años cumplidos al diagnóstico.

Escolaridad.- Ultimo ciclo de educación terminado.

Ocupación.- Aquella que realizaba al momento del diagnóstico.

Exposición previa a mielotóxicos: se contaron entre estos solventes orgánicos, herbicidas, insecticidas, fertilizantes, benceno, petroquímicos y radiaciones ionizantes.

Fecha del diagnostico.- día, mes y año.

Diagnostico morfológico.- descrito de acuerdo a clasificación FAB.

Porcentaje de blastos medulares al diagnóstico.

Citogenética.- previa a tratamiento de inducción.

Hemoglobina inicial.- en g/dl.

Leucocitos iniciales.- en cantidad $\times 10^3$ /ml

Plaquetas .- Expresado en $\times 10^3$ /ml.

Fecha de inicio de tratamiento.- día, mes y año.

Tratamiento de inducción recibido.

Respuesta a tratamiento.- descrito como remisión completa menos de 5% de blastos al final de inducción (cualitativo: si-no).

Consolidación recibida.

Fecha de administración de cada consolidación.- día, mes y año.

Toxicidades asociadas a consolidación.

Fecha de recaída.- día, mes y año.

Tratamientos de segunda línea recibidos.

Fecha de administración de tratamientos de recaída.- día, mes y año.

Toxicidades asociadas a quimioterapia.- cualquier infección, hemorragia o alteración orgánica que ocurriera en los primeros 30 días de la administración de los medicamentos y que se asociaran a efecto conocido del mismo.

Fecha de muerte.- día, mes y año.

Día de quimioterapia en que se encontraba el paciente al morir.- siempre que ocurriera dentro de los primeros 30 días a la administración de la misma.

Causa de muerte.- de acuerdo a lo reportado en la nota médica. (no contamos con estudio patológico de todos los pacientes fallecidos).

Se realizó una hoja de cálculo con esta información para realizar el análisis demográfico de nuestra población enferma y obtener los porcentajes de remisión completa, muerte en inducción, muerte en consolidación, muerte en reinducción y porcentaje de supervivencia global tras tratamiento con quimioterapia.

Capítulo 7.

Análisis de resultados.

De los 117 pacientes estudiados obtuvimos los siguientes datos demográficos:

Género.

62.3% masculino 37.6% femenino. (Fig 1).

Con una relación M:F = 2:1.

El predominio de hombres es considerablemente mayor con respecto al de mujeres, esto se ha descrito también en la literatura internacional donde se reporta un incremento en la relación masculino:femenino a medida que aumenta la edad de diagnóstico de los pacientes. Este incremento puede estar asociado con la mayor exposición laboral a mielotóxicos (una etiología conocida de este padecimiento) en el género masculino (1)

Edad.

La distribución por edad muestra un incremento de diagnóstico en la tercera y cuarta década de la vida (figura 2), a diferencia de lo reportado a nivel mundial en las leucemias mieloblasticas , donde es la población de la tercera edad la más afectada por este padecimiento. Fueron más frecuentes en el grupo de edad de 20 a 29 años. La mediana para esta población fue de 34 años y la moda fue de 29 con un rango estadístico de 16 a 81. No se incluye el cálculo de la mediana por no ser aplicable al comportamiento estadístico de nuestra población.

En verdad es importante resaltar esta diferencia entre las incidencias y deberá determinarse en el futuro si esto esta asociado a la pobreza de nuestros pacientes o bién a alguna predisposición genética determinada por nuestro origen étnico o bien producto del mestizaje.

Pacientes por año.

La incidencia de leucemia mieloblástica por año fue la mostrada en la figura 3. (figura 3).

Se observa una disminución en la incidencia de pacientes en el 2007 ya que varios pacientes fueron trasladados a otra institución de salud o no contaban aún con resultados completos de respuesta a tratamiento para ser incluidos en el análisis.

La incidencia anual promedio en nuestro servicio de hematología es de 19 pacientes por año.

Origen.

Nuestro hospital es un centro de referencia para el área centro-sur de la Republica de pacientes que no cuentan con ningún seguro medico publico o privado . La figura 4 muestra los sitios de procedencia de nuestros pacientes por numero de casos. (ver figura 4).

La mayoría de nuestros pacientes pertenecen a las áreas suburbanas y en desarrollo del Distrito Federal y Estado de México, que cuentan con servicios públicos limitados, vías de comunicación y transporte deficientes y altos índices de pobreza y desempleo, factores que dificultan la convalecencia de los pacientes que son egresados posterior a quimioterapia y presentan complicaciones en aplasia.

Escolaridad.

La comprensión de la enfermedad y el apego al tratamiento son factores importantes en el pronostico de los pacientes en nuestro medio, ya que una de las primeras causas de mortalidad es la infección en los periodos de aplasia. Por este motivo es importante conocer el nivel educativo de los pacientes ya que mayor nivel permite mejor comprensión de la patología y una mejor comprensión de las indicaciones médicas.

Se puede observar que 78% de nuestra población cuenta con secundaria o menor nivel educativo. (ver figura 5).

Ocupación.

Los pacientes que acuden nuestro hospital además de proceder en su mayoría de medio rural o suburbano y contar con un pobre nivel educativo, realizan labores que los exponen a sustancias tóxicas, sobretodo el hombre que labora en el campo y tiene contacto constante con insecticidas y fertilizantes. En la siguiente gráfica se muestra la distribución de nuestros pacientes por actividad económica de acuerdo a numero de eventos.

Mielotóxicos.

La leucemia mieloblastica es frecuentemente asociada a la exposición a mielotóxicos, por lo que se registro el antecedente de exposición a insecticidas, pesticidas, radiaciones, medicamentos o solventes orgánicos. En muchos casos no se contaba con la información o los pacientes lo negaron, los resultados obtenidos fueron :

Exposición positiva 41%.

Exposición negada 43.5%

No reportado 17%.

Esta información se no se puede correalacionar significativamente con la incidencia de LAM, ni con la presencia de alteraciones a nivel de citogenética ya que no se reporta en el expediente el agente al cual estaban expuestos y no se realizo un análisis detallado del tiempo de exposición del paciente y tipo de contacto.

Es importante realizar un interrogatorio completo a este respecto, para determinar si existe una relación entre la exposición y la temprana edad de diagnóstico de nuestros pacientes.

Subtipos Morfológicos.

Todas las leucemias mieloblásticas fueron diagnosticadas por morfología y citoquímica, el inmunofenotipo se realizó en pocos casos (sólo en aquellos con duda diagnóstica y con recursos económicos disponibles) ya que no contamos con este recurso en el hospital.

La distribución morfológica fue la mostrada en la figura 7, no se incluyeron M3 en el análisis por las diferencias en el tratamiento y el pronóstico en contraste con el resto de las mieloblásticas.

Las frecuencias individuales por subtipo morfológico son:

M1=6.8% M2=41.9% M4=34.2% M5=3.4% M6=11.1%.

Se desconoce 2.6%.

Se observa un incremento en subtipos M2 y M4, que son los subtipos morfológicos más frecuentes a nivel mundial, sin embargo es notable la alta incidencia de LAM M6 (mayor de 10%), este tipo de leucemia se asocia a mielodisplasia previa, por lo que podemos pensar que varios pacientes cursaron con síndrome mielodisplásico no diagnosticado previo a su leucemia aguda.

Pacientes con hiperleucocitosis.

Se separó el grupo de pacientes con más de 100 000 leucocitos iniciales para valorar sus características particulares más importantes, dentro de las que sobresalen citogenética y edad ya

que son los 2 factores de riesgo mas importantes en mal pronostico para esta enfermedad .

El total de pacientes con hiperleucocitosis fue de 18 (15.38%) de los cuales 22% eran mayores de 60 años.

Sólo 8 (44.44%) de ellos contaban con citogenética inicial la cual muestra los siguientes resultados.

50% con citogenética normal.

37.5% con hipodiploidias.

12.5% con t(8;21).

Es probable que los pacientes con citogenética normal con hiperleucocitosis y genética normal contaran con duplicación interna en tándem de FLT3 que confiere un índice de proliferación aumentado y mayor probabilidad de evolución clonal a las leucemias mieloblásticas empeorando su pronóstico.

Citogenética.

De los 117 pacientes unicamente 43 (36.7%) contaban con resultado de citogenética inicial en el expediente.

La distribución de las alteraciones por frecuencia fue la siguiente mostrada en la figura 8 y en el siguiente cuadro.

Cuadro 4. Citogenetica inicial de pacientes con LAM en el HGM tratados en el servicio de Hematología.

Citogenética	Casos (%)
Normal	16 (37.2)
Hipodiploidías.	5 (11.6)
T(6;9)	3 (6.49)
Inv16	2 (4.65)
T(8;21)	1 (2.32)

11q23	1 (2.32)
+21	1 (2.32)
+8	1 (2.32)
Del 5q	1 (2.32)
Complejo	5 (11.62)

A continuación se describen los grupos más frecuentes de citogenético , sus características comunes, su pronóstico y sus posibles implicaciones pronosticas en nuestros pacientes.

Citogenetico normal:

Los pacientes con citogenética normal mostraron comportamiento heterogéneo, es probable que varios de ellos presentaran alteraciones no detectadas como FLT3 y otros de CBF o NPM1 (de mal pronóstico y buen pronóstico respectivamente).

De los pacientes con genética normal únicamente 10 (62%) presentaron RC tras primera inducción, 7 (43%) presentaron resistencia a tratamiento, 5 (31%) murieron en remisión y 4 (25%) presentaron recaída. Si hacemos el análisis minucioso de estas cifras podemos ver que 68% de los pacientes con genética normal de novo presentaron enfermedad de difícil manejo, por lo que cuesta trabajo definirlo como riesgo standard si no contamos con elementos moleculares para su subclasificación. (4,5,6,7,8.)

Hipodiploidias:

Fue la alteración mas frecuente detectada por citogenética en nuestra población 5 (11.6%).

El promedio de edad de presentación fue de 32 años.

80% de los pacientes hiperleucocitarios.

60% de remisiones completas,
1 resistente a tratamiento muerto en actividad.
1 muerto en inducción.
2 pacientes murieron en remisión completa y uno más continua vivo a más de 2 años del diagnóstico.
Esta alteración ha sido reportada como mutación de mal pronóstico a nivel mundial, en nuestra población no fue posible valorar la sobrevida global de los tres pacientes en remisión por su mortalidad en consolidación. (5)

T(6;9) :

3 (100%) fueron LAM M2. A nivel mundial se ha asociado a la presencia de basofilia, pero esta no se reporto ni en el aspirado de médula ósea, ni en la biometría hemática de nuestros 3 pacientes. Todas presentaron menos de 50 000 leucocitos iniciales y 2 presentaron cariotipo complejo.
100% presentaron RC en primera inducción.
2 (66%) presentaron recaída temprana pero integraron segunda remisión y aun viven, 1 murió en actividad.
El pronóstico reportado de esta alteración es variable, algunos autores la proponen en riesgo Standard y otros en pobre pronóstico y existen aproximadamente 16 casos reportados a nivel mundial por lo que se cuenta con pocos datos que favorezcan su adecuada clasificación. Dada la frecuencia sobresaliente que presenta en nuestra pequeña muestra y el buen resultado en sobrevida global que obtuvimos en este grupo (incluso a pesar de agregarse cariotipo complejo) sugiero la observación detenida de los pacientes que la porten ya que parecen responder adecuadamente a quimioterapia intensa con remisiones prolongadas. (11,12,13)

Inv(16) :

Solo 2 de nuestros pacientes presentaron esta alteración 1 de ellos aun esta con vida a más de 3 años y el otro murió durante una intensificación, en remisión. Esta alteración parece mostrar el comportamiento de buen pronostico que se reporta en la literatura mundial.

T(8;21):

Solo 1 paciente presentó esta translocación, parece ser de baja incidencia en nuestra población, el paciente murió en remisión durante una intensificación con citarabina. Por este motivo es imposible determinar si nuestra población (como grupo étnico) presenta un pronóstico favorable como la población caucásica, o pronóstico incierto con esta translocación, como la población de raza negra.

Cariotipos complejos:

5 pacientes en total, uno abandono tratamiento, 1 murió en inducción, uno murió en remisión, uno recayó y murió en actividad y soló uno continua vivo , este ultimo asociado a t(6;9).

No existen estudios clínicos grandes en la literatura latinoamericana sobre citogenética y riesgo en Leucemia mieloblastica aguda , pero debo resaltar que los pacientes con t(6;9) eran pacientes mestizos y presentaron adecuada respuesta al tratamiento y remisión de larga duración en 2 casos, hay baja incidencia de translocaciones de buen pronóstico, un comportamiento errático en los pacientes con citogenética normal y remisiones completas en pacientes

hiperleucocitarios con hipodiploidías. Estos resultados establecen, a mi parecer, una clara necesidad de establecer el pronóstico real de los pacientes de acuerdo a citogenética en población mestiza e indígena, ya que en estudios anteriores se ha mostrado la importancia racial en el distinto pronóstico por citogenética en las leucemias mieloblásticas. (3).

Tratamiento.

Para valorar la respuesta a tratamiento excluimos a los pacientes mayores de 60 años , quienes se tratan de acuerdo a su estado general , ya sea con paliativo ó con esquemas de baja intensidad distintos al 3+7. (15)

El total de pacientes menores de 60 años fue de 91 (77.77%) y mayores de 60 fueron 26 (22.22%).

Debido a la población tan baja que contaba con citogenética inicial no fue posible realizar una relación estadísticamente significativa entre la genética y la respuesta a tratamiento, ni la clasificación por grupos pronóstico favorable, estandar y pobre , por los motivos señalados en el apartado anterior (ver citogenética).

Pacientes muertos previo a recibir esquema de inducción.

Menores de 60:

6 pacientes (6,59%) menores de 60 años murieron antes de recibir tratamiento, 50% de ellos tenían hiperleucocitosis (más de 150,000 leucocitos) , con edad promedio de 41 años así como moda y mediana de 49.

Las causas de muerte fueron neumonía, hemorragia pulmonar, actividad leucémica, edema agudo pulmonar y leucostasis.

Mayores de 60 años:

4 pacientes fallecieron sin tratamiento (15.38%). La media de edad fue de 71 años, con una media de 71.5 años. 50% cursaron con hiperleucocitosis . Las causas de muerte por orden de frecuencia fueron falla orgánica por actividad y hemorragia. Esto representa tanto la idiosincracia como el grado de abandono que viven los ancianos que llegan a este hospital, retrasando su atención médica hasta que es imposible establecer una conducta terapéutica que los rescate de la evolución natural de su padecimiento.

Muerte en inducción.

De los 91 pacientes 20 (21.97%) murieron en inducción.

80% de los pacientes (n=17) murieron entre el día + 10 y +29 de quimioterapia. 12 /17 (75%) murieron por infección en aplasia y 5 (25 %) por hemorragias. (figura 9).

4/17 (19%) pacientes murieron entre el día 2 y el día 9 de inicio de quimioterapia. 1 por actividad, 2 por infección y 1 por edema agudo pulmonar.

70.32% de pacientes (n=64) integraron remisión completa al finalizar inducción.

Muertos en consolidación.

Se consideró la mortalidad en consolidación tomando a la muestra de pacientes adultos menores de 60 años que lograron remisión completa (n=64) . El número total de pacientes que murió durante la

intensificación con dosis altas de citarabina fue 13/64 (20.31%) todos ellos entre el día 10 y el día 26 de quimioterapia. La mediana de edad fue de 29 años y la media de 28 años. La causa de muerte fue en el 84.61% de los casos por infección. (figura 10). Es importante mencionar que las sepsis sin foco de infección determinado se debe al acceso inadecuado a los policultivos en un servicio que requiere cultivo sistemático de los pacientes ingresados , en nuestro hospital el tramite para realizar un cultivo requiere 2 días al menos. En cuanto a la mortalidad por infección , jugaron un papel preponderante 2 factores, el retardo en la administración de antibióticos (12 horas al menos entre la petición y la recepción del mismo) y la inadecuada selección de los mismos por el servicio de infectología en pacientes cuyo manejo inicial y comprensión de su estado inmunológico son competencia del hematólogo. El resto de la mortalidad fue por hemorragia de SNC. La muerte en consolidación se distribuyo equitativamente en el primero, segundo y tercer ciclo de dosis altas de citarabina con 33.33% de mortalidad en cada grupo.

Recaídas.

Se contó el porcentaje de recaídas en remisión tomando como población total todos los pacientes que sobrevivieron a inducción y a consolidaciones con menos de 5% de blastos en médula ósea , quedando una muestra de 51 pacientes.

El porcentaje de recaídas fue de 45.09% (n=23) .

La media de edad fue de 29.5 con moda y mediana de 29.

De los pacientes que recayeron 13 (56.52%) no recibieron ninguna dosis de intensificación.

Sólo 1/23 (4.34%) recibió 1 ciclo de intensificación previo a recaída, 2 /23 (8.69%) recibieron 2 intensificaciones y 7/23 (30.43%) recayeron tras completar 3 ciclos de intensificación.

La mortalidad en este grupo de pacientes fue de 95.6% 50% de los pacientes murieron en reinducción entre el día +8 y el día +30 de quimioterapia.

43.47% (n=10) murieron en actividad sin integrar nueva remisión.

Los esquemas de reinducción recibidos se dividieron de la siguiente manera:

21.7% (n=5) dosis altas de citarabina.

34.7% (n=8) esquema 2+3+5.

43.4% (n=10) esquema 3+3+3.

Dosis altas de citarabina en reinducción:

2 de los 5 (40%) pacientes que recibieron dosis altas de citarabina murieron por infecciones asociadas a la aplasia postquimioterapia.

El resto murieron posteriormente en actividad recibiendo tratamiento paliativo. Actualmente este es el tratamiento de primera línea en tratamiento de recaída a nivel mundial.

Reinducción con 3+3+3.

Este esquema 70% (n=7) murieron por complicaciones de quimioterapia, 6 por infecciones predominando los abscesos rectales (n=4) como causa. El 30% restante murió en actividad recibiendo tratamiento paliativo. Tomando estos datos en consideración, este esquema no debe ser considerado como un esquema adecuado para la reinducción por la alta mortalidad que presenta en comparación con los otros 2 esquemas.

Reinducción con 2+3+5.

37% (n=3) de los pacientes en este grupo murieron por toxicidad asociada a infecciones por aplasia, 1 paciente se encuentra aun vivo en remisión, 50% (n=4) persistieron en actividad y murieron en paliativo.

Pacientes vivos.

14 pacientes se encuentran con vida aun en remisión (15.38%).

3 de estos pacientes fueron tratados con un esquema anterior al 3+7 llamado EAMA.

Solo 1 paciente se encuentra vivo después de segunda remisión, el resto (92.85%) se mantienen vivos posterior a primera remisión y sin recibir mantenimiento.

71.42% (n=10) recibieron 3 ciclos completos de consolidación con dosis altas de citarabina y el resto (28.57%) recibieron menos ciclos o un esquema diferente de consolidación (3 pacientes con EAMA).

En cuanto a citogenética todos los pacientes presentaron citogenéticas poco frecuentes por lo que su valor pronóstico aun no esta definido, estas se enlistan a continuación:

2 pacientes t(6;9).

1 paciente t(6;11).

1 paciente inv(16).

1 paciente del (5).

1 paciente +21.

1 paciente hipodiploidía.

2 pacientes genética normal.

5 pacientes no se determino genética inicial.

Capítulo 8

Discusión y conclusiones.

La leucemia mieloblástica es aún un padecimiento con pobre pronóstico a corto y a mediano plazo, siendo este aún peor en países de tercer mundo y especialmente en grupos con pobre nivel socioeconómico.

En nuestro servicio de hematología se ha utilizado durante los últimos 6 años el esquema 3+7 publicado por primera vez en 1982 por el CALG B (Cancer And Leukemia Group B) y que mostró en el estudio original remisión completa de 72% y 15% de supervivencia a 3 años. Las remisiones registradas en este trabajo durante el periodo analizado fueron de 70.32% , esta cifra es similar a la del esquema original a pesar de la alta mortalidad en inducción secundaria a infecciones (29%) .

El grupo atendido en nuestro hospital está compuesto en su mayoría por varones jóvenes, obreros o campesinos, con nivel educativo medio bajo, provenientes de áreas suburbanas del Estado de México y D.F. principalmente. La mayoría de las mujeres económicamente inactivas, dedicándose a labores domésticas. Por lo que son un grupo especialmente vulnerable por sus inadecuadas condiciones de vivienda y pobre poder adquisitivo que dificulta tanto la adecuada administración del tratamiento como los cuidados generales que requiere un paciente hematológico. Y demográficamente presentan una incidencia diferente en edad en comparación con lo reportado mundialmente.

La clasificación morfológica aunque no es de utilidad pronóstica nos permite inferir que varios de nuestros pacientes tienen LAM asociada a mielodisplasia previa, es necesario realizar una clasificación funcional de las leucemias mieloblasticas (de acuerdo con la OMS) a fin de agrupar a los pacientes por riesgo y ofrecer decisiones de tratamiento individualizadas a cada paciente dependiendo del riesgo particular, evitando así el encarnizamiento terapéutico innecesario en un paciente.

No se encontró citogenética inicial en todos los pacientes, pero de acuerdo a nuestros resultados concluimos un comportamiento distinto con respecto a la incidencia y pronóstico de las series más grandes de pacientes. Es necesario realizar un registro de citogenéticas de mieloblásticas en latinos a fin de determinar si los estudios realizados predominantemente en Londres son aplicables a nuestra población. Del 15% de pacientes vivos a tres años (n=14). 4 de ellos presentaron citogenéticas iniciales reportadas a nivel internacional como mutaciones de pronóstico pobre, todas ellas fueron tratadas únicamente con quimioterapia, por lo que su valor pronóstico en nuestra población debe ser establecido.

Para lograr esto es necesario sistematizar la toma adecuada de citogenética inicial en todos los pacientes con LAM y realizar seguimientos anuales en una base de datos para valorar continuamente su evolución.

70.32% de pacientes integraron remisión, sin embargo el resultado esta velado por la alta mortalidad que presentaron los pacientes, la mayoría asociada a infecciones en aplasia, manejadas de manera

tardía , empeorado condiciones higiénicas inadecuadas y selección de antibioticos por médicos no hematólogos que desconocen el estado general del paciente durante la infección, negando en muchos casos la administración de esquema empírico de amplio espectro en paciente neutropénico febril, y esperando el resultado de un cultivo que tarda 48 horas en tomarse y 7 días en desarrollar colonias , para tomar una decisión terapeutica.

La mortalidad en consolidación fue de 20% causada en su mayoría por sépsis con foco de de infección no identificado (por los motivos mencionados en el parrafo anterior). No hubo diferencia en mortalidad con respecto al número de consolidación recibida.

Dentro de este rubro vale la pena mencionar que a pesar de que a nivel mundial se utilizan 3 gramos de citarabina en consolidación la diferencia en sobrevida comparada con 1g/m² es solo de 8% en el CALGB original , pero con menor toxicidad, por lo que debe valorarse su administración en pacientes con mayor riesgo de mortalidad en aplasia.

El porcentaje de recaídas fue de 45% , comparable al 50% reportado mundialmente, con una mortalidad en este grupo de 95%, 50% de ellos muriendo a causa del esquema de reinducción, es por eso que los pacientes deben ser adecuadamente estratificados a fin de determinar aquellos que se benefician de reinducción y aquellos que deben recibir quimioterapia paliativa.

De los esquemas de reinducción recibidos el esquema 2+3+5 fue el que presentó menor toxicidad y mayor sobrevida en nuestros pacientes. El esquema 3+3+3 presento un 70% de mortalidad tras

su aplicación comparado con 37% del 2+3+5 por lo que no se recomienda más su administración.

Para finalizar esta tesis creo que debo englobar la enseñanza que me deja la revisión de 6 años de experiencia.

En primer lugar debemos conocer al paciente, su origen y condiciones de vida , por que nuestro interés primordial es brindarle a el, y sólo a el, la opción que le permitirá una vida mas larga y en mejores condiciones , es por esto importante comprometernos a diagnosticarlo y clasificarlo adecuadamente, explicar la enfermedad, conocer sus expectativas, y modular las dosis de medicamentos que administramos, nuestros pacientes no son anglosajones con seguro médico, ni están en un hospital con las condiciones económicas y físicas que permita la administración tratamientos intensos. Estamos tratando personas y no números, y si nuestras personas no son las más fuertes, es un crimen exponerlas a una terapia para aumentar el porcentaje de remision , el medio socioeconomico de nuestros pacientes debe ser siempre la limitante para la intensidad de las quimioterapias a administrar en detrimento de las publicaciones internacionales realizadas en Estados Unidos o Londres. Lamentablemente la medicina de primer mundo esta aún lejos del alcance de nuestros pacientes y a pesar de que es nuestra obligación conocer los mejores tratamientos, debemos aprender también el daño que pueden causar administrandolo a un paciente incorrecto.

Capitulo 9.

Figuras.

Figura 1. LAM 2002-2007 Distribución por género.

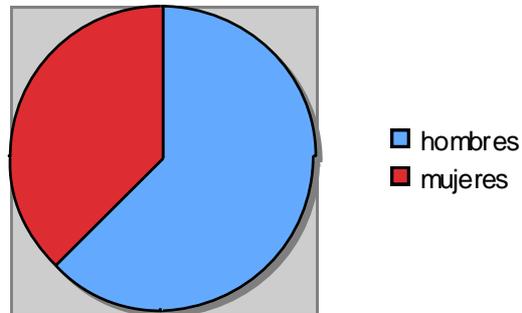


Figura 2. LAM 2002-2007 Distribución por edad.

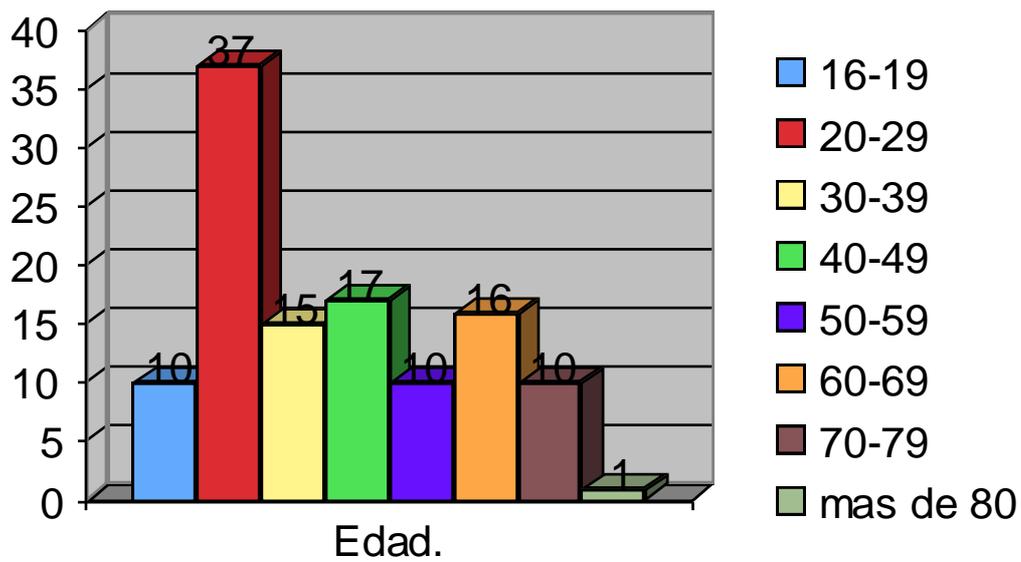


Figura 3. LAM 2002-2007 Distribución por año.

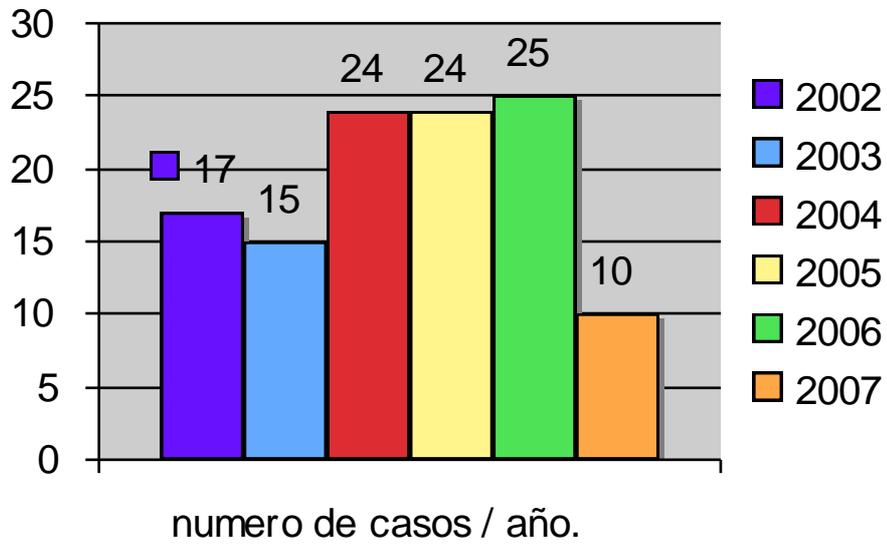


Figura 4. LAM 2002-2007 distribución por origen.

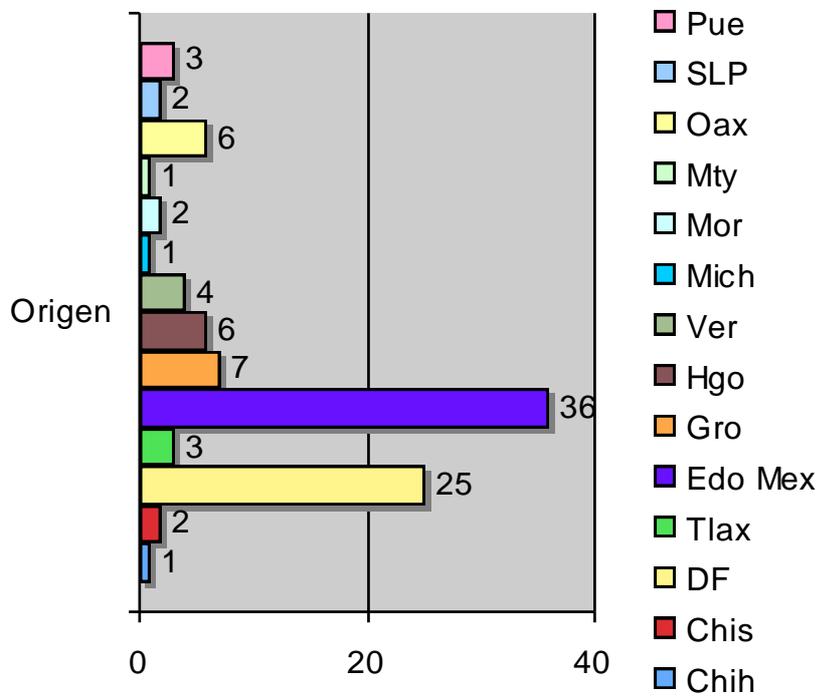


Figura 5. LAM 2002-2007 distribución por escolaridad.

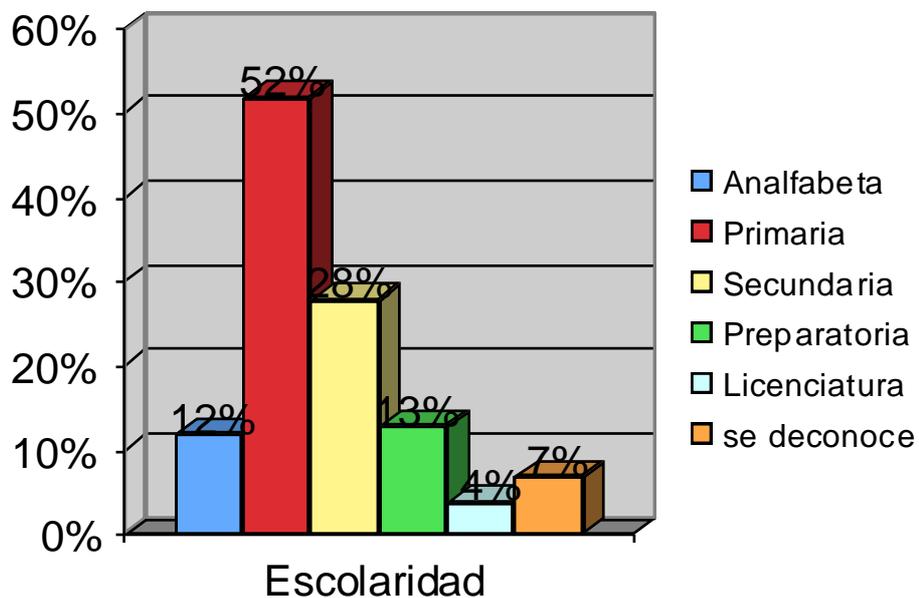


Figura 6. LAM 2002-2007 Distribución por ocupación.

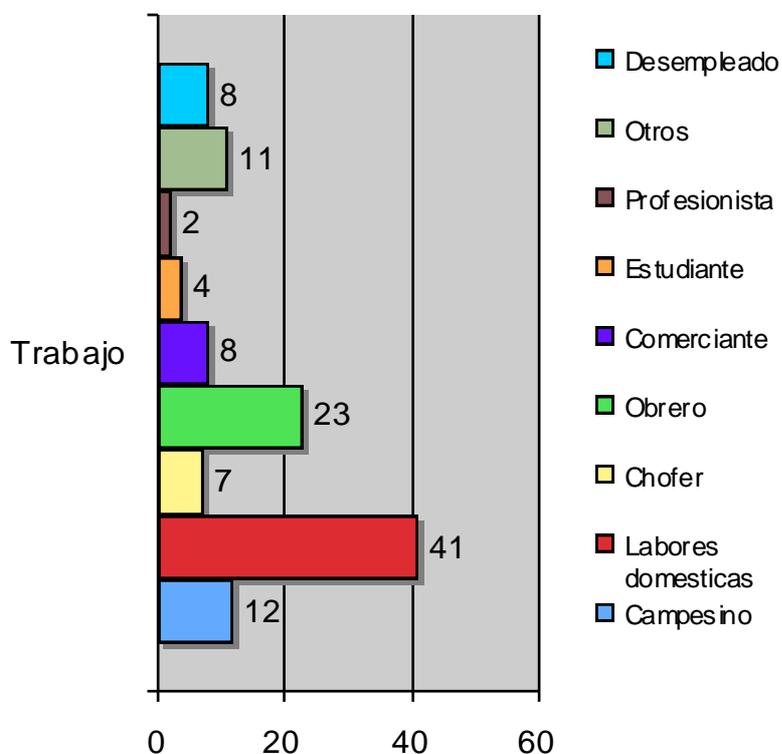


Figura 7. LAM 2002-2007 Subtipos morfológicos.

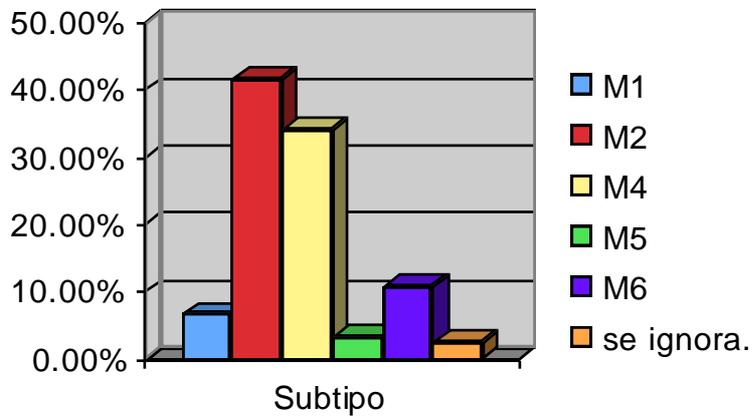


Figura 8. LAM 2002-2007 Distribución de citogenética inicial en LAM.

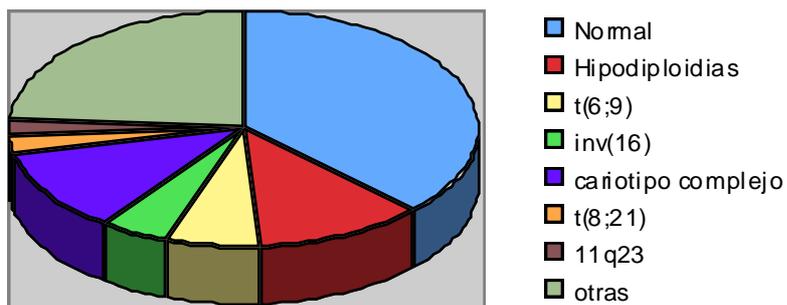


Figura 9. LAM 2002-2007 Causas de muerte en inducción 3+7.

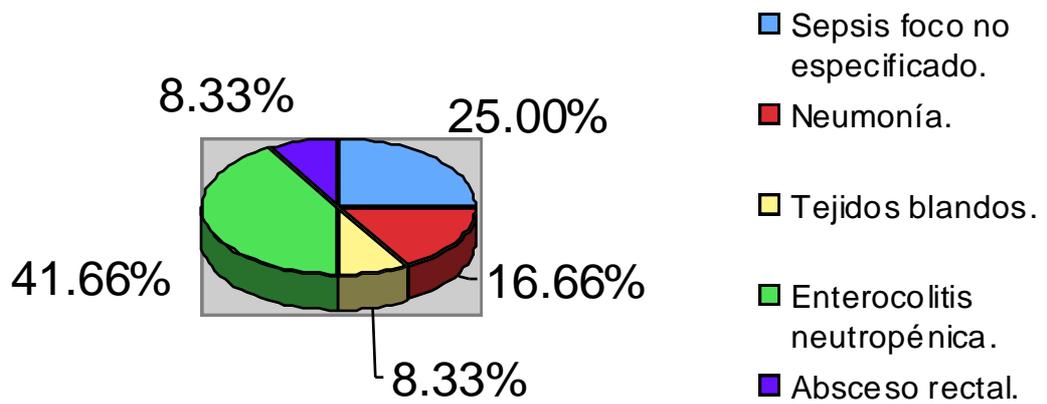
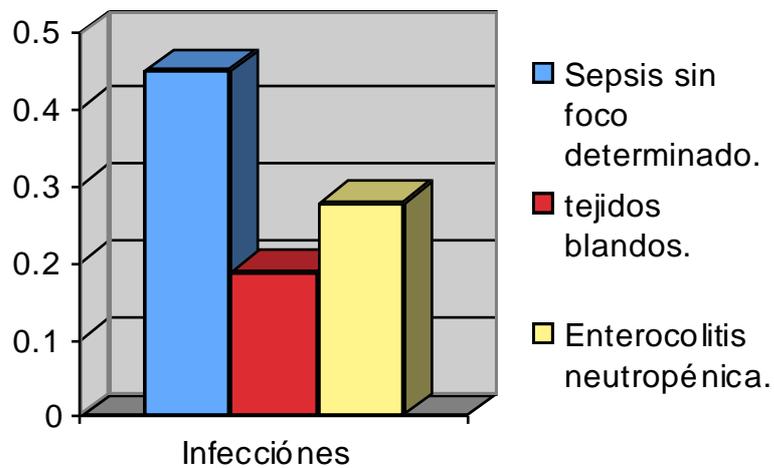


Figura 10. LAM 2002-2007 Causas de muerte en consolidación con dosis altas de citarabina.



Capitulo 10.

Bibliografía.

- 1.- Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M (2002). "Cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 52 (1): 23-47.
- 2.- D. Gary Gilliland et al. The molecular basis of leukemia. American Society of Hematology 2004
- 3.- Mikkael A. et al. Differences in prognostic factors and outcomes in African Americans and Whites with acute myeloid leukemia. Blood 2004 103: 4036- 4032.
- 4.- Grimwade D, Walker H, Oliver F. et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1612 patients entered into the MRC AML 10 trial. Blood 1998. ; 92: 2322-2333.
- 5.- Byrd J, Mrozek K, Dodge R, et al. Retreatment Cytogenetic abnormalities are predictive for induction success, cumulative incidence of relapse and overall survival in adult patients with the novo acute myeloid leukemia: results from cancer and leukemia group B. Blood. 2002; 100:4325-4336.
- 6.-Mariano Monzo, Salud Brunet, Alvaro Urbano, et al. Genomic Polymorphisms provide prognostic information in intermediate risk acute myeloblastic leukemia. Blood Volume 107, June 2006, number 12.
- 7.-Frohling S, Schlenk R, Stolze I, et al. CEBPA Mutations in younger patients with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: Prognostic Relevance and analysis of cooperating mutations. J Clin Oncol. 2004; 22: 624- 633.
- 8.- Kottaridis P, Gale R, Frew M, et al. The presence of FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. Blood 2001, 98:1752-1759.

9.-Rosa María Arana Trejo et al. Estudio Citogenético en pacientes con leucemia mieloblástica aguda: caracterización de grupos de riesgo por estudios cromosomicos. Revista Médica del Hospital General de México, Vol. 60, número 4 oct-dic 1997, pag. 172-176.

10.-T. Nanri, N Matzuno, T Kawatika, et al Mutations in the Receptor Tyrosine kinase pathway are associated with clinical outcome in patients with acute myeloblastic leukemia harborin t(8;21) (q22; q22). Leukemia 2005, 19, 1361- 1366.

11.- K Yano, Hirota Matsui, Yasuyuki Nakano et al, "Acute myelogenous leukemia with t(6;9)(p23;q34) Report of 3 patients. Int J of Clin Oncol Vol 4, (1) Feb 1999.

12.- Oyarzo Mauricio P, Pei lin et, al. "Acute myeloid leukemia with t(6;9)(p23;q34) is associated with dysplasia and a high frequency of FLT3 mutations. American journal of clinical pathology,(2004) 122(3), 348-358.

13.- Douglas Harisman et, al. Acute mielomonocitic leukemia and t(6;9) (p23;q34) two additional patients with prominent myelodisplasia. AJH vol 26 (1) 77-82.

14.- ThirmanM, Gill H, Burnett r, Mbangkollo D et,al. (1993). "Rearrangement of the MLLgene in acute lymphoblastic and acute myeloid leukemias with 11q23 translocations". N Engl J Med 329 (13):909-14.

15.- Jerome Yates et al. Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: A CALGB study. Blood vol. 60 no2 (august) 1982.

16.-Martin S, Taliman D, Gary Gilliland and Jacob M. Rowe; Drug terapia for acute myeloid leukemia. Blood 2005. 106: 1154-1163.

17.- Milligan DW, Greenwaden, Cullis JO, et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukemia in adults. British Comitee for Standard in Hematology, 2005.

18.- James F Bishop, Jane Matthews, Graham a Young et, al. "A randomized Study of High dose Cytarabine in induction in acute

myeloid leukemia. Blood, Vol87, No 5 (March 1), 1996: pp 1710-1717.

19.- Dermand E, Heller G, Santorosa J, et al. Results of randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed. Acute myelogenous leukemia. Blood. 1991; 77: 1666-1674

20.- Anthony R. Mato, Alicia Morgans and Celina M. Luger. Novel strategies for relapsed and refractory acute myeloid leukemia. Current Opinion in Hematology 2008, 15: 108-114.

21.- Stephan Faderl, Varsha Gandhi. Potential Role of novel nucleoside analogs in the treatment of acute myeloid leukemia . Current opinion in hematology 2008, 15: 101-107.

22.- Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD (2002). "The World Health Organization classification of the myeloid neoplasms. Blood 100 (7): 2292-302