



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.
DR. EDUARDO LICEAGA

**EFFECTO DE UN ESQUEMA DE PREINDUCCIÓN CON
ESTEROIDES SOBRE EL NIVEL DE ACTIVIDAD DEL
EFECTO WARBURG EN PACIENTES CON LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA DE NOVO**

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

PRESENTA:
Dr. Jorge Reyes Hernández

TUTOR DE TESIS: DR. CHRISTIAN OMAR RAMOS
PEÑAFIEL
PROFESOR TITULAR: DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA



MÉXICO, D.F. 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
MEDICINA INTERNA



SERVICIO MEDICINA INTERNA

TESIS

EFFECTO DE UN ESQUEMA DE PREINDUCCIÓN CON ESTEROIDES SOBRE EL NIVEL DE ACTIVIDAD DEL EFECTO WARBURG EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE NOVO

Dr. Jorge Reyes Hernández

Residente Cuarto Año
Medicina Interna
Hospital General de México

Dr. Antonio Cruz Estrada

Jefe del Servicio de Medicina Interna
Titular del Curso de Posgrado de
Medicina Interna, Hospital General
de México

Dr. Christian Omar Ramos Peñafiel

Servicio de Hematología
Hospital General de México
Tutor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

Primero a mis padres que ha visto mi desarrollo personal y académico, así como lo ha apoyado e influenciado para ser el médico y la persona que soy.

Segundo al Dr. Christian Omar Ramos Peñafiel, quien con su apoyo y paciencia, hemos logrado concluir este trabajo.

Tercero a todos mis amigos en Medicina Interna y subespecialidades, que gracias a ellos crecí y mi estancia fue más agradable.

“Por mi raza hablara el Espíritu” UNAM

INDICE

	Página
Resumen estructurado.....	2
Antecedentes.....	3
Planteamiento del problema.....	10
Justificación.....	11
Hipótesis.....	12
Objetivos.....	13
Metodología.....	14
Procedimiento.....	16
Análisis estadístico.....	16
Aspectos éticos y bioseguridad.....	17
Resultados.....	18
Discusión de resultados	21
Conclusiones.....	22
Referencias.....	23

RESUMEN ESTRUCTURADO

Planteamiento del problema. Conocer el efecto del tratamiento de preinducción con esteroides, pre-quimioterapia, en pacientes con recién diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda a través de la medición de deshidrogenasa láctica y lactato como parte del efecto Warburg que experimentan las células neoplásicas.

Objetivo. Determinar efecto del esquema de preinducción en el manejo pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de Hematología.

Hipótesis. Si la carga tumoral disminuye con el uso de corticoesteroides, como parte del tratamiento pre-quimioterapia, entonces deberá haber disminución del nivel de deshidrogenasa láctica y lactato sérico, producidos en exceso por las células tumorales, como parte del efecto Warburg que experimentan.

Metodología. Diseño: Estudio retrospectivo, observacional, realizado la revisión de expedientes clínicos. Período: 2013-2015. Sitios: Servicio de Hematología. Sujetos: Pacientes hospitalizados con recién diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que inicien tratamiento de preinducción. Recursos: Aportados por la institución. Estadística: Para la prueba de contraste de hipótesis de las variables dicotómicas se utilizara el test chi-cuadrado. Significancia estadística: Prefijada en $p < 0.05$ a un intervalo de confianza del 95%. Bioseguridad: No aplica

Resultados: No se encontró significancia estadística en las correlaciones de t student entre la preinducción con esteroides y cuenta leucocitaria por grupos de edad ($p = .894, .895$), nivel de lactato deshidrogenasa ($p = .090, .104$) y nivel de lactato ($p = .724, .726$)

Conclusiones. No existe correlación significativa entre la preinducción los niveles de leucocitos, deshidrogenasa láctica y lactato, como subrogados del metabolismo celular. Se requiere otro tipo de estudio que valore el microambiente tumoral.

Palabras clave. Efecto Warburg, leucemia linfoblástica aguda, preinducción, esteroides.

ANTECEDENTES

Las leucemias son un grupo heterogéneo de enfermedades que se distinguen por infiltración de la médula ósea, sangre y otros tejidos, por células neoplásicas del sistema hematopoyético. Son enfermedades neoplásicas que se deben a mutación somática de la célula progenitora, según estirpe celular afectada, ya sea la línea mieloide o la linfoide.

Las leucemias linfoblásticas son células malignas que se originan en la médula ósea, que afecta a las estirpes tipo B y T. Los cánceres de origen linfoide y mieloide, si bien tienen diversos perfiles genómicos, demuestran desregulación de vías centrales moleculares y bioquímicas.¹

Epidemiología: En el año 2000, los tumores malignos fueron causa del 12% de los casi 56 millones de muertes que se produjeron en el mundo por todas las causas.² Actualmente en México la mortalidad por cáncer representa el 13% del total de las muertes, ocupando el tercer lugar con una tasa de 62.8 por cada 100 000 habitantes.³

Las neoplasias malignas de origen hematológico representan aproximadamente el diez por ciento de los cánceres diagnosticados. El linfoma no-Hodgkin y la leucemia linfoide se ubican dentro de las primeras 15 causas de neoplasias malignas y representan el 8.2% del total de casos nuevos registrados.⁴

La leucemia linfoblástica aguda (LAL) constituyó el 3% de las neoplasias del adulto y se estimaron 24 690 casos nuevos en hombres y 19 090 en mujeres, con un total de muertes estimadas de 12 660 en hombres y 9 180 en mujeres. La tasa de incidencia es de 1.6 casos por cada 100 000 habitantes por año. Con respecto a la incidencia de LAL en adultos, según el estudio SEER, es mayor en la población hispa con una tasa de 2.6 por cada 100 000 habitantes.⁵

Leucemia linfoblástica y efecto Warburg: Hanahan y Weinberg, en su revisión clásica de 2000 proponen un modelo (que representa un principio de organización para racionalizar la diversidad y complejidad de las enfermedades) que define las seis propiedades que adquiere y caracterizan a un tumor maligno:

1. potencial replicativo ilimitado,
2. auto-suficiencia en señales de crecimiento,
3. inestabilidad a inhibidores del crecimiento,
4. evasión de apoptosis,
5. angiogénesis mantenida y
6. capacidad de invadir los tejidos y generar metástasis.⁶

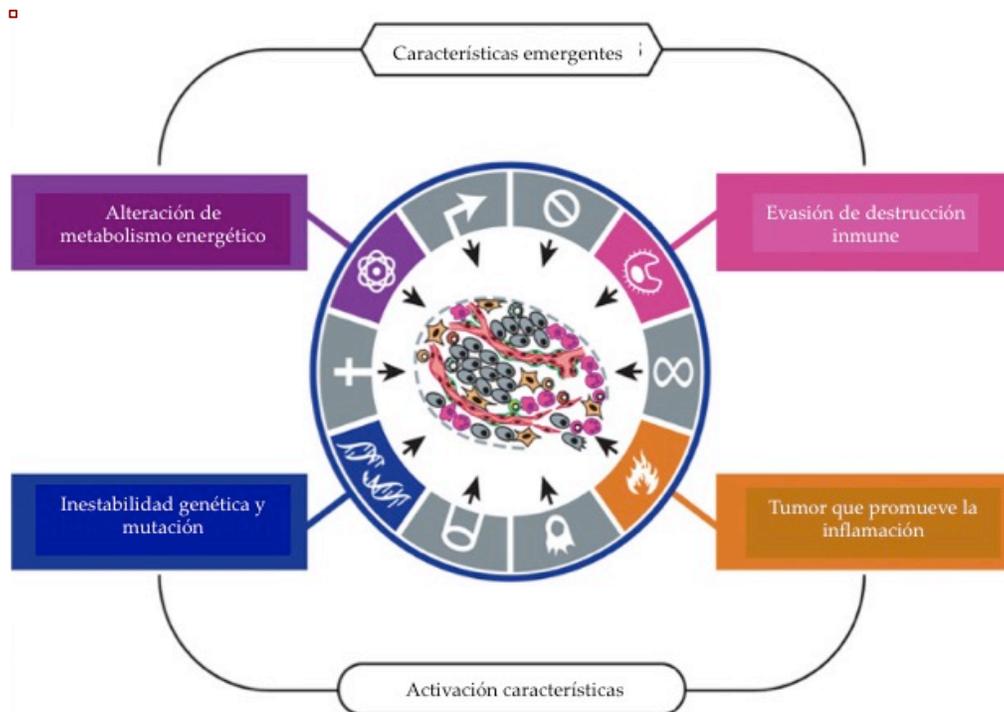


Figura 1. Nuevos marcadores distintivos de las células neoplásicas (Modificado de Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of cancer: The next generation. Cell 2011; 144 (4): 646-674)

Sin embargo 11 años después de su primera publicación, Hanahan y Weinberg han realizado una nueva revisión del tema incorporando cuatro nuevas características al esquema inicial, entre los que destacan la inflamación, inestabilidad genética y mutación, evasión de respuesta inmune y alteración del metabolismo energético (figura 1).

Hay reprogramación del metabolismo celular con el fin de apoyar el crecimiento y la proliferación celular continua, reemplazando el programa metabólico que opera en la mayoría de los tejidos.

Bajo condiciones aeróbicas las células normales procesan glucosa, primero a piruvato por glucólisis en el citosol y posteriormente a dióxido de carbono en la mitocondria. Sin embargo las células cancerígenas, aún en presencia de oxígeno, limitan su metabolismo en gran parte a glucólisis o glucólisis aeróbica.⁷

El **efecto Warburg** se define por un aumento de la utilización de la glucosa a través de la glucólisis, y es un fenotipo común de las células cancerosas. Aunque las células normales requieren de señalización del factor de crecimiento para utilizar los recursos disponibles, las células cancerosas a menudo muestran desregulación del metabolismo. ⁴ El *efecto Warburg* fue descrito en 1920 cuando Otto Warburg estudió esta capacidad de los tumores para mantener altas tasas de glucólisis anaeróbica aún en presencia de oxígeno; la glucólisis anaeróbica produce lactato mientras que la glucólisis aeróbica produce piruvato que entra al ciclo de los ácidos tricarbónicos.

En condiciones fisiológicas, el metabolismo celular se basa, preferentemente, en la fosforilación oxidativa, que es más eficiente que la glucólisis. Las mitocondrias consumen O₂ y transforman metabolitos para proporcionar energía a la célula, y la disponibilidad de nutrientes y el oxígeno son importantes restricciones sobre el crecimiento de células y tejidos. En las células cancerosas, los factores responsables del efecto Warburg comprometen la capacidad de las células para generar ATP por medio de la respiración mitocondrial, lo que desencadena vías metabólicas alternas, preferencialmente la vía glucolítica. La alta tasa glucolítica permite a las células equilibrar sus demandas de energía y el suministro de los precursores anabólicos para la síntesis de novo de nucleótidos y lípidos. Por otra parte, el resultado neto de flujo glucolítico a piruvato/lactato disminuye el pH intra y extracelular, provocando la apoptosis en las células normales que expresan p53 funcional. ⁸

La célula cancerígena utiliza esta modificación a las rutas metabólicas de forma adaptativa, en favor de la producción de macromoléculas necesarias para satisfacer las demandas de biomasa de células rápidamente divisorias. ⁹

Las células cancerosas son más dependientes de la glucólisis, la síntesis de ácidos grasos y glutaminólisis para la proliferación (figura 2). Además de la dependencia de la glucólisis, las células cancerosas exhiben otras características metabólicas tales como aumento de la síntesis de ácidos grasos y el metabolismo de la glutamina. ⁸

La activación de la glucólisis durante la hipoxia produce un aumento en la producción de ATP glucolítico, por lo tanto, la respiración mitocondrial disminuye de forma pasiva debido al agotamiento de O₂ en los tejidos hipóxicos. Esta adaptación metabólicamente crítica a la hipoxia es compleja e incluye una supresión activa del catabolismo piruvato mitocondrial y el consumo de O₂, mediada por el **complejo factor de transcripción inducible por hipoxia** (HIF-1); el cual suprime tanto el ciclo de los ácidos tricarboxílicos y la respiración celular mediante la inducción de la **piruvato deshidrogenasaquinasa-1**, que inhibe la actividad de la **piruvato deshidrogenasa** al fosforilar su subunidad E1. Así mismo el HIF-1 contribuye a sobre-expresar más enzimas involucradas en la vía glucolítica, incluyendo deshidrogenasa láctica tipo A y transportadores de la glucosa, GLUT-1 y GLUT-3 (de utilidad para aplicación clínica para valoración de PET, al administrar glucosa radiomarcada, 18-fluorodesoxiglucosa). ^{10,7}

De este modo, la entrada de piruvato en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos es limitada y las células hipóxicas acumulan piruvato, que se convierte entonces en lactato a través de la **lactato deshidrogenasa**; el cual se libera al espacio extracelular, regenerando NAD⁺ para continuar la glucólisis. También permite la producción de especies reactivas del oxígeno. El lactato acumulado es siempre acompañado de acidosis, este secretado en cotransporte con protones, generando un pH bajo y acidificación local, con lo que se produce un efecto positivo en la degradación de la matriz extracelular (producción y activación de metaloproteínasa de matriz-2) y migración de las células tumorales, así como en la sobrevida del tumor. Otra función de la acidificación de su entorno es la afección de la respuesta inmune humoral y celular. ^{11,14}

La tasa de flujo glucolítico se controla en diferentes niveles y por diferentes mecanismos: la disponibilidad de sustrato, las concentraciones de las enzimas, reguladores alostéricos y modificación covalente de enzimas reguladoras.

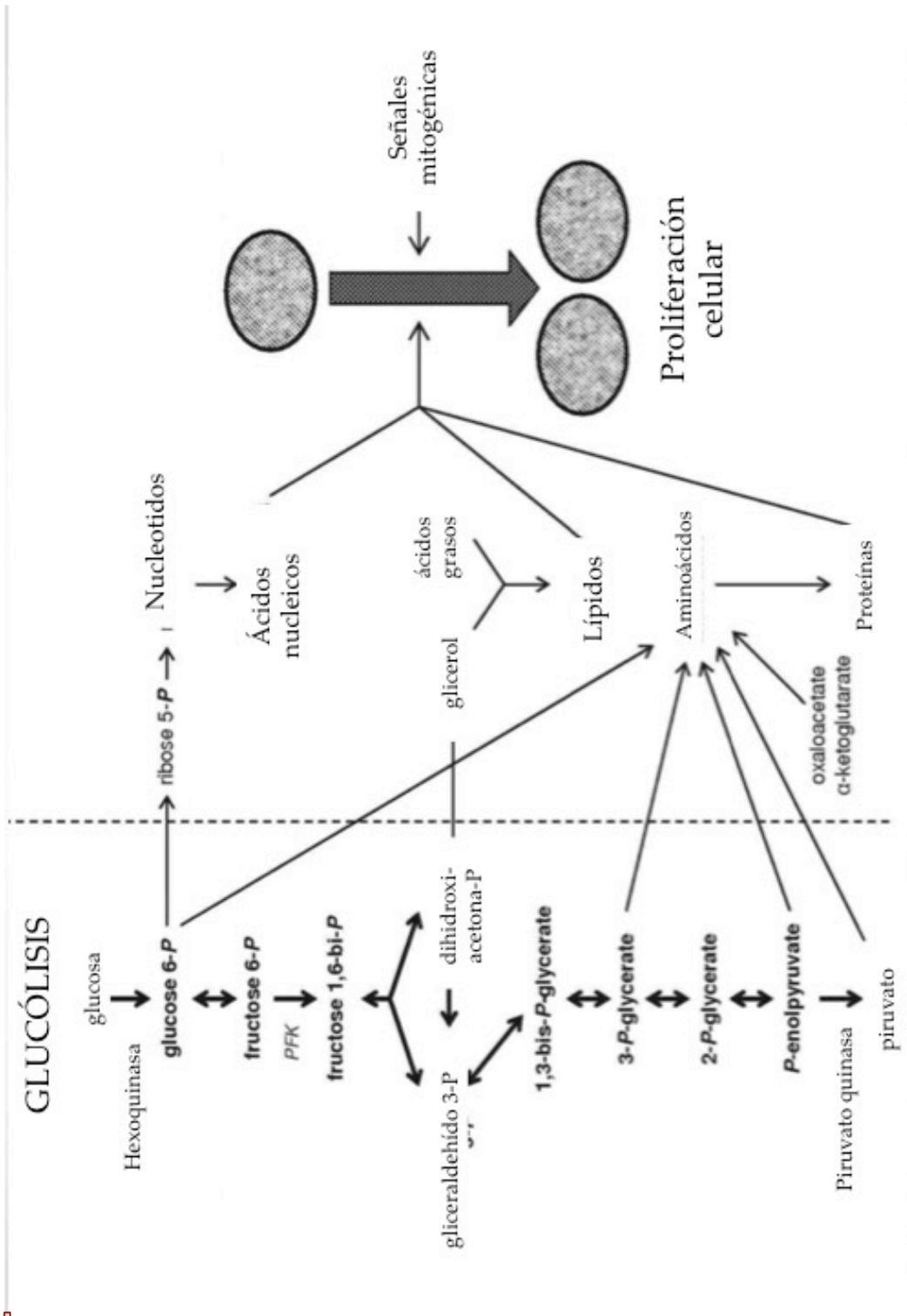


Figura 2. El papel clave de la glucólisis en la proliferación celular. La proliferación celular requiere la presencia de señales mitogénicas y la síntesis de nuevas macromoléculas (por ejemplo, ácidos nucleicos, lípidos, proteínas). La glucólisis proporciona componentes básicos (por ejemplo, glucosa 6-fosfato, fosfato de dihidroxiacetona, 3-fosfoglicerato, fosfoenolpiruvato, piruvato) que participan en la síntesis de estas macromoléculas.

El **complejo del factor de transcripción inducible por hipoxia** (HIF-1), es un mediador heterodimérico, de la respuesta hipóxica en las células; compuesto por dos subunidades; HIF1 β , que se expresa constitutivamente, y HIF1 α , cuyos niveles son dependientes de la concentración de oxígeno en los tejidos, que al estabilizarse induce la expresión de genes implicados en eritropoyesis, angiogénesis y metabolismo anaerobio. La vida media del HIF-1 es extremadamente corto, debido a su degradación por el sistema ubiquitina-proteosoma.

Piruvato quinasa (PK), última enzima limitante de la velocidad en la vía glucolítica y cataliza, la conversión de fosfo-enol-piruvato y ADP en piruvato y ATP. Hay cuatro isoformas de PKM (M1, M2, L y R), que se expresan en diferentes tipos celulares. La isoforma PKM2 se expresa predominantemente en células tumorales y es importante para el metabolismo del cáncer y el crecimiento tumoral.¹² Varios estudios proporcionan pruebas de que al menos algunas leucemias utilizan el efecto Warburg. La piruvato quinasa M2 y el HIF-1 α , son inductores de dicho efecto y han sido implicados en patogénesis de la leucemia mieloide aguda (AML).⁹

Piruvato deshidrogenasa quinasa fosforila a la *piruvato deshidrogenasa* e inhibe su actividad enzimática. Hay cuatro isotipos de piruvato deshidrogenasa quinasa (PDK1-4), se ha identificado que el isotipo 3 demuestra la actividad más alta junto con la falta de inhibición en respuesta a las altas concentraciones de piruvato. La hipoxia mediada por la inducción o sobreexpresión forzada de PDK3 inhibe significativamente la apoptosis de las células y aumenta la resistencia al cisplatino o paclitaxel.^{9,12}

La **lactato deshidrogenasa** (LDH) cataliza el paso final en la vía glucolítica, la conversión reversible de piruvato a lactato y NADH y NAD⁺, y tiene un papel crítico en el mantenimiento del tumor. La LDH es una molécula tetramérica, con cinco isoformas, compuestas de 2 subunidades mayores, A o M (de músculo) y B o H (de corazón). Cada tejido normal tiene un patrón de actividad distinto de LDH dependiendo sus funciones y los niveles se incrementan como respuesta a daño tisular. La isoforma A es más eficiente en la reducción de piruvato a lactato. Su sobreexpresión facilita la eficacia de la glucólisis anaeróbica en las células tumorales (primordialmente en linfomas, cáncer de próstata, cáncer renal y melanoma) y reduce su dependencia al oxígeno. El HIF-1 induce la sobreexpresión de genes que codifican para esta isoforma, otros factores ligados a su expresión son PKM2 y receptor del factor de crecimiento epidermoide (EGFR). Cuando la actividad de LDH-A es inhibida, el consumo de oxígeno y la actividad de OXPHOS (sistema de fosforilación oxidativa) se incrementan, el potencial de membrana mitocondrial disminuye y la tasa de producción de ATP fue reducida por lo que suprime la tumorigenicidad.^{9,12,13,14}

LA LDH es un marcador de muchos tipos de cáncer, los niveles séricos y tisulares son marcadores complementarios, que su combinación puede usarse para mejorar la monitorización del perfil de actividad en los tumores. Los niveles elevados de LDH sérica es un marcador pronóstico de supervivencia en múltiples neoplasias, incluidas mieloma múltiple, linfoma, próstata y neoplasias hematológicas. Siendo un indicador intra-hospitalario de mortalidad en pacientes con cáncer terminales, elevándose significativamente una a dos semanas previas al fallecimiento. Por lo tanto también puede ser considerado como un

biomarcador predictivo de respuesta terapéutica; altos niveles de LDH sérico se asocian a pobre respuesta de quimioterapia en sarcomas, linfomas y carcinomas, mientras los niveles tisulares de LDH se asocian a resistencia a quimioterapia estándar y pobre sobrevida; por lo que los niveles bajos de LDH sérico y tisular muestran mejor respuesta a terapia. ¹⁴

Durante la hipoxia o el estrés ambiental, las células detectan la actividad de la AMP-proteínquinasa (AMPK); la cual se activa por estímulos que aumentan la relación de AMP/ATP. La activación de AMPK en microambientes hipóxicos o isquémicos puede ser crítico para la supervivencia celular y representaría un mecanismo de protección para las células metabólicamente deprimidas o deficientes de ATP. ¹⁵

Por lo anterior podemos decir que el sistema de respuesta a la hipoxia que experimentan las células tumorales tiene un efecto pleiotrópico, por sobre expresión de transportadores de la glucosa y enzimas de la vía glucolítica, así como con activación de oncogenes (i.e. ras, myc) y mutación de supresores tumorales (i.e. p53). ⁷

De manera fundamental el metabolismo celular del cáncer interactúa con características metabólicas de su microambiente, por ejemplo en el marco de la leucemia linfocítica crónica, la médula ósea convierte en su estroma la cistina a cisteína, que es crucial para la supervivencia de las células leucémicas y su protección contra el daño oxidativo. ⁹ Otras células somáticas normales que también utilizan preferentemente el metabolismo glucolítico son las células madre, particularmente las células madre hematopoyéticas en auto-renovación en un microambiente hipóxico de la médula ósea. La PKM2 y la lactato deshidrogenasa A son las isoformas predominantemente expresadas por todas las células hematopoyéticas de la médula ósea. La modulación de la glucólisis tiene efectos sobre las células hematopoyéticas normales que dependen de estado de la célula y afecta negativamente el crecimiento leucémico independientemente de estado de la célula. ¹⁶

Además la glucosa puede proporcionar intermediarios como la ribosa para la síntesis de nucleótidos y NADPH utilizado en la biosíntesis de lípidos y grasas a través de la vía oxidativa del fosfato de pentosa. La ruta de biosíntesis de ácidos grasos cataliza la síntesis de lípidos de metabolitos básicos como la acetil- y malonil-CoA. Los productos metabólicos del complejo de síntesis de ácidos grasos se consumen rápidamente por las células que se dividen activamente, así la expresión de síntesis de ácidos grasos es importante para el crecimiento tumoral y la supervivencia, lo que sugiere que la producción de ácidos grasos es una vía metabólica oncogénica. ¹⁵

Las células de leucémicas son altamente glucolíticas, demuestran una regulación positiva de genes que facilitan la glucólisis, como GLUT1, GLUT4 y transportador de ácido mono-carboxílico SLC16A2. En ciertas líneas celulares de leucemia, se ha demostrado que células madre mesenquimales induce la expresión de la proteína desacoplante 2 que agrava aún más el fenotipo glucolítico de estas células. La proliferación de linfocitos primarios también utiliza la vía glucolítica para convertir el 90% de la glucosa derivada de carbono en lactato. ^{17, 10}

Tratamiento de LAL: El manejo de la leucemia linfoblástica aguda incluye una etapa de inducción a la remisión, una etapa pos-inducción, etapa de intensificación o consolidación (con profilaxis a SNC) y una de mantenimiento. ¹⁸

Los fármacos utilizados de forma más frecuente en la etapa de inducción a la remisión incluyen esteroides, vincristina, antraciclinas y L-asparaginasa. La ciclofosfamida, citarabina y mercaptopurina son empleados en la etapa de pos-inducción, esta última consiste en la rotación de bloques de fármacos e inclusive trasplante de células hematopoyéticas. ¹⁹

El objetivo de la etapa de inducción a la remisión es la reducción en promedio de 99% de la carga tumoral inicial, siendo los principales medicamentos los agentes antracíclicos, los alcaloides de la vinca y los corticoesteroides. El blanco de los esteroides es el bloqueo de la síntesis de proteínas por acción directa sobre el ADN, este mecanismo está regulado por el papel de sus receptores, que muestran una localización intracelular, los que activan diversos factores de transcripción que modifican la expresión de proteínas asociadas con la apoptosis, como molécula Bim, granzima A, moléculas proapoptóticas como GPR65/TDAG8 y otras implicadas en vías intrínseca y extrínseca de la apoptosis. ²⁰

Algunos investigadores, como Annino y cols., han implementado el esquema de pre-inducción con esteroides en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda en adultos (protocolo GIMEMA ALL 2008), el cual consiste en administrar de forma progresiva durante siete días y al séptimo día, se verifica la cuenta de blastos en sangre periférica, la cual si es menor de $1 \times 10^3/\text{ml}$, se considera como una respuesta favorable a esteroides.

En el Hospital General de México se ha establecido el protocolo institucional HGMLAL07/09 como tratamiento de leucemia linfoblástica aguda en adultos, consistiendo en un ciclo de pre-inducción con esteroides; sin embargo Ramos y cols., han valorado que no hay impacto en sobrevida global ni sobre la tasa de remisión continua completa.²¹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Hospital General de México desde el año 2007 se estableció un protocolo de tratamiento basado en el protocolo GIMEMA ALL 0288, contando con un ciclo de pre-tratamiento con corticoesteroides semejante a lo establecido en protocolos pediátricos. Su blanco es el bloqueo de la síntesis de proteínas por acción directa sobre el DNA. El mecanismo de acción está regulado por el papel de sus receptores, que muestran una localización intracelular, los que activan diversos factores de transcripción que modifican la expresión de proteínas asociadas con la apoptosis como lo son la molécula Bim, la granzima A, moléculas proapoptósicas como GPR65/TDAG8 y otras proteínas implicadas en la vías intrínseca y extrínseca de la apoptosis.

Al disminuir la carga tumoral inducida por la apoptosis generada por los esteroides, de forma indirecta también disminuirá la tasa metabólica de la neoplasia; un marcador indirecto de este metabolismo es el nivel de deshidrogenasa láctica y lactato sérico, el cual podemos medir y correlacionar como marcador de respuesta a la preinducción con esteroides en las leucemias linfoblásticas agudas de pacientes con recién diagnóstico en el servicio de Hematología del Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga.

JUSTIFICACIÓN

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es una enfermedad neoplásica que se caracteriza por una tasa de proliferación descontrolada de células linfoides inmaduras con un potencial de replicación ilimitado. La aplicación de diversas combinaciones de agentes quimioterápicos, han modificado el curso de la enfermedad. El objetivo de la etapa de inducción a la remisión es la reducción en promedio de 99% de la carga tumoral inicial, siendo los principales medicamentos los agentes antracíclicos, los alcaloides de la vinca y los corticoesteroides. Con la preinducción con esteroides, que se administran de forma progresiva durante 7 días, se realiza revisión de la cuenta blástos en sangre periférica y se considera una respuesta favorable a esteroides si hay reducción de la carga tumoral, dicho hallazgo ha sido considerado de pronóstico favorable.

Este estudio permitirá conocer la respuesta de los esteroides, al reducir la carga tumoral inicial, sobre el metabolismo de la neoplasia, con medición de metabolitos directos como deshidrogenasa láctica y lactato; y con ello determinar el efecto del tratamiento de preinducción y su valor pronóstico favorable.

HIPÓTESIS

-

Si la carga tumoral disminuye con el uso de corticoesteroides, como parte del tratamiento pre-quimioterapia, entonces deberá haber correlación con el nivel de deshidrogenasa láctica y ácido láctico sérico producidos en exceso por las células tumorales, como parte del efecto Warburg que experimentan.

OBJETIVOS

Primario

- *Determinar* el efecto del esquema de preinducción con esteroides en la cuenta leucocitaria, nivel de deshidrogenasa láctica y lactato, como parte del manejo de la leucemia linfoblástica aguda en el servicio de Hematología.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño del estudio. Estudio retrospectivo (revisión de expedientes clínicos).

Población. Pacientes mayores de 18 años hospitalizados en el servicio de Hematología del HGM, con recién diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.

Periodo. 2013-2015.

Tamaño de la muestra. No requerido se realizó un cálculo por conveniencia, ya que se analizaron todos los casos que cumplan los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión.

- Mayores de 18 años
- Hospitalizados en el servicio de Hematología entre 2013 y 2015
- Pacientes con recién diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, confirmado por medio de aspirado de médula ósea, de acuerdo a definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con más de 20% blastos en aspirado de médula ósea.
- Ambos sexos
- Inicien tratamiento de preinducción con prednisona.

Criterios de exclusión.

- Que no cumplan con los criterios de inclusión.
- Que presenten proceso infeccioso al momento del diagnóstico o algún otro proceso neoplásico concomitante.
- Que hayan fallecido sin completar esquema de preinducción.

Criterios de eliminación.

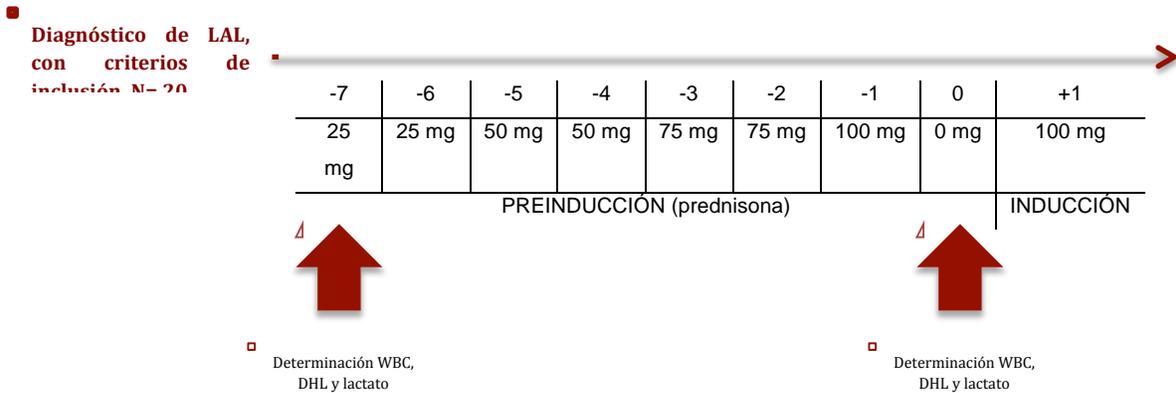
- Información incompleta

Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	UNIDADES DE MEDICIÓN
Edad	Edad cumplida en años al momento de defunción	Continua	Años
DHL	Familia de enzimas dependientes de NAD ⁺ , que catalizan conversión reversible de piruvato a lactato.	Continua	U/L
Lactato	Producto del metabolismo anaerobio de la glucosa a piruvato.	Continua	mmol/L
Cuenta de leucocitos	Número de leucocitos en citometría hemática	Continua	Células/uL
Leucemia linfoblástica aguda	Enfermedad maligna que evoluciona como resultado de una mutación de células precursoras linfoides en una etapa particular de maduración.	Dicotómica	Si/No

PROCEDIMIENTO

Se revisarán expedientes clínicos del servicio de Hematología, durante el lapso mencionado. Se obtendrá el registro de las variables en estudio y se documentarán los resultados en el formato de captura.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizarán los datos con el software estadístico SPSS versión 20.0. De forma inicial se realizará estadística exploratoria para evaluar distribución y comportamiento de los diferentes perfiles bioquímicos y hemáticos de cada grupo. Se realizará medición de media y mediana tanto de edad, como de cuenta leucocitaria, nivel de deshidrogenasa láctica y lactato al inicio y al final del esquema de pre-inducción con esteroides. La diferencia entre las medidas de cada uno de estos valores se establecerá mediante la prueba de t-student, considerándose significativa una diferencia de medias menor o igual a un valor de $p < 0.05$, 95% IC.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, artículo 17, el estudio se engloba dentro de la categoría I Investigación sin riesgo para el sujeto de investigación.

De acuerdo al artículo 23 de la misma Ley, dado que no existe riesgo alguno para el paciente, el estudio puede realizarse sin necesidad de consentimiento informado o, si acaso, consentimiento informado verbal.

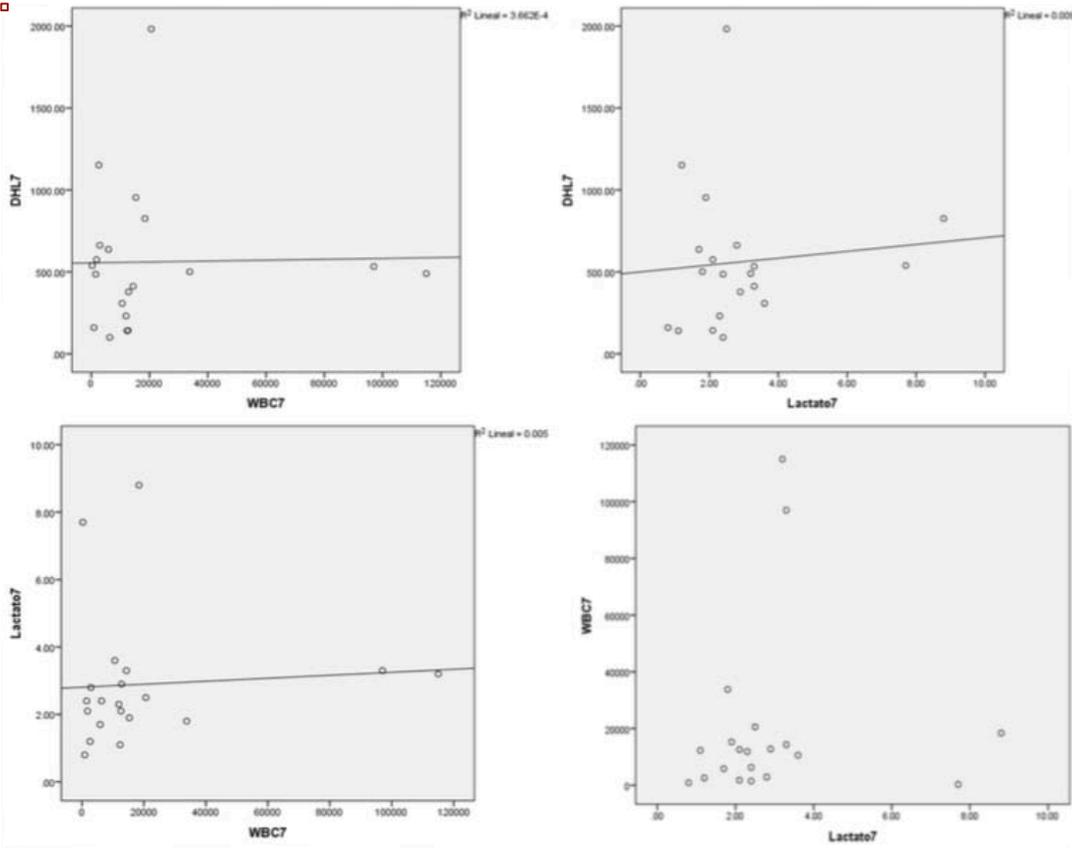
RESULTADOS

Se incluyeron un total de 20 pacientes, las principales características demográficas, hemáticas y bioquímicas se presentan en la tabla 1. La edad media de edad fue de 35 años con una desviación estándar (DE) de 11.7; 70% fueron hombres (n=14) y 30% mujeres (n=6). El esquema de preinducción con prednisona, incremento gradual, fue aplicado al 100% de la población estudiada. Al momento del iniciar el tratamiento de preinducción la media de cuenta leucocitaria de 19840, DE 30 719.3; las medias de los niveles de deshidrogenasa láctica y lactato fueron de 647.1 (DE 563.3) y 2.8 (DE 1.9), respectivamente. Los valores postratamiento de cuenta leucocitaria, deshidrogenasa láctica y lactato fue de 9546 (DE 13457), 475 (253.3) y 2.3 (DE 1.5), respectivamente. Al correlacionar cada una de las variables no hay significancia estadística.

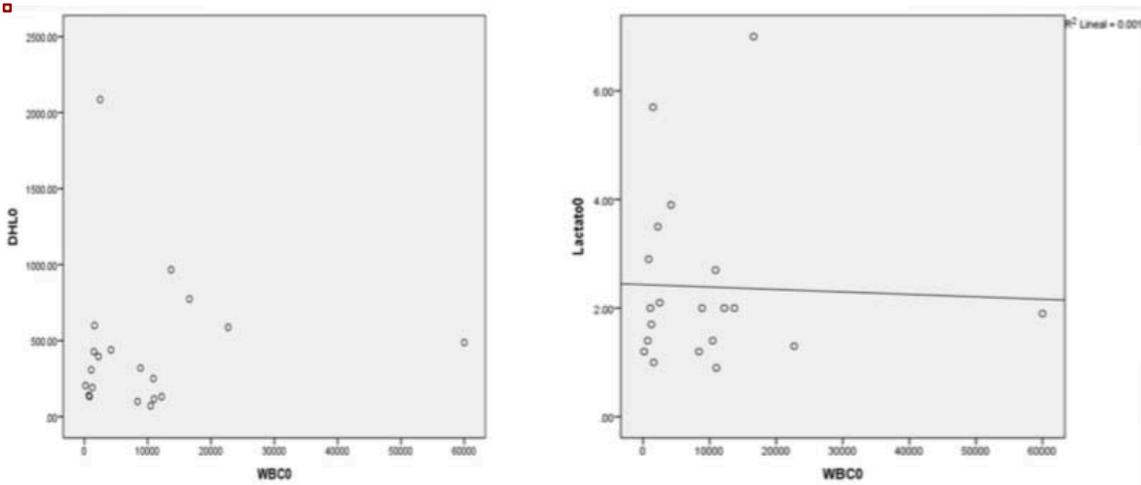
Tabla 1. Principales características demográficas, hemáticas y bioquímicas

		N	Media	Desviación estándar
Edad		20	35	11.7
	Mayores de 35	48.8%		
	Menores de 35	51.3%		
Género	Masculino	42.5%		
	Femenino	57.8%		
Cuenta de leucocitos	Pretratamiento		19840	30719.3
	Postratamiento		9546	13457
Nivel de LDH	Pretratamiento		647.1	563.3
	Postratamiento		475	253.3
Nivel de lactato	Pretratamiento		2.8	1.9
	Postratamiento		2.3	1.5

Gráfica 1. Asociación de niveles de deshidrogenasa láctica, cuenta de leucocitos, nivel de lactato con pretratamiento.



Gráfica 2. Asociación de niveles de deshidrogenasa láctica, cuenta de leucocitos, nivel de lactato con postratamiento.



Prueba t student

Valores a contrastar		Media	Desviación media	p < 0.05
DHL7	0-35	646.1000	563.34940	.393
	MAS DE 35 AÑOS	475.0000	253.45348	.398
DHL0	0-35	609.8000	595.32807	.090
	MAS DE 35 AÑOS	263.5000	141.55427	.104
Lactato7	0-35	3.4100	2.66810	.258
	MAS DE 35 AÑOS	2.3800	.80802	.268
Lactato0	0-35	2.5200	2.09061	.724
	MAS DE 35 AÑOS	2.2600	.93950	.726
WBC7	0-35	22383.00	27825.312	.722
	MAS DE 35 AÑOS	17297.00	34692.754	.722
WBC0	0-35	9130.00	7435.956	.894
	MAS DE 35 AÑOS	9962.00	18073.664	.895

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Este estudio presenta los resultados del efecto del esquema de pre-inducción en el protocolo institucional (HGMLAL07/09) de quimioterapia para leucemia linfoblástica aguda en el metabolismo bioenergético tumoral, que experimentan como parte del efecto Warburg. El papel de los corticoesteroides (prednisona) en el tratamiento de las leucemias linfoblásticas agudas es el bloqueo de la síntesis de proteínas por acción directa sobre el ADN, ya que sus receptores intracelulares activan diversos factores de transcripción que modifican la expresión de proteínas asociadas con la apoptosis. Algunos tipos de células tumorales (principalmente tumores hematológicos, linfoma y leucemia) experimentan alteración en el metabolismo bioenergético, con mayor activación de la vía glucolítica aún en condiciones óptimas de oxígeno, dicho efecto conocido como Warburg.

Jitschin and cols, estudiaron el metabolismo glucolítico en 49 cultivos de sangre periférica que contenían células leucémicas, demostrando que hay un incremento de la glucólisis acompañado de alta producción de ácido láctico, consumo y transporte de glucosa y expresión de enzimas clave (hexokinasa, lactato deshidrogenasa A, enolasa-1) involucradas en este proceso. Además demostraron también que el microambiente juega un papel importante en la inducción de la glucólisis, y que este efecto puede estar mediado en parte por el eje Notch-c-Myc.²² Otros autores proponen la inhibición de la glucólisis en diferentes puntos diana como un posible blanco terapéutico, utilizando fármacos como lonidamine (inhibidor de la hexoquinasa), D-glucosa (inhibidor de la actividad de hexoquinasa) o dichloroacetato (inhibidor de la piruvato deshidrogenasa quinasa).¹⁰

Sin embargo no hay estudios que demuestren el efecto de los esteroides como esquema de preinducción y el metabolismo tumoral. En nuestro estudio se demostró que no hay correlación del esquema de preinducción en el metabolismo celular, únicamente en la reducción de la carga tumoral (como respuesta favorable a esteroide)²¹, esto puede ser relacionado a que no sea el mejor método de medición de dicho metabolismo, ya que depende también del microambiente, Koukourakis et al, encontraron que los niveles de deshidrogenasa láctica A no correlacionaron con niveles tisulares en un 71% de casos positivos de lactato deshidrogenasa A y solo en un 29% de los pacientes con niveles altos de lactato deshidrogenasa A intratumoral tienen niveles séricos elevados (>450 U). Lo que es atribuible a la amplia variación de niveles séricos normales en estos pacientes.¹⁴

CONCLUSIONES

Los análisis de la correlación entre esquema de preinducción con esteroides y los niveles de leucocitos, deshidrogenasa láctica y lactato, como subrogados del metabolismo tumoral, en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de novo muestran que no existe diferencia significativa al concluir dicho esquema.

Los resultados muestran que si hay una disminución de la cuenta leucocitaria al séptimo día de esteroide pero no es significativa.

Se requieren nuevos estudios para determinar otras variables del metabolismo tumoral, que incluyan el microambiente, como marcadores de respuesta al tratamiento y también pronósticos.

REFERENCIAS

1. Fernández-Cantón SB, León-Álvarez G, et al. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD 2011
2. Sosa-Durán EE, García-Rodríguez FM. Panorama epidemiológico del cáncer en México. *Anestesiología en México* 2013; 36 (1):S130-S132.
3. Tirado-Gómez L, Mohar-Betancourt A. Epidemiología de las neoplasias hematológicas. *Cancerología* 2007 (2):109-120.
4. Labardi-Méndez JR, Cervera-Ceballos E, López Navarro G, et al. Oncogúa: Leucemia linfoblástica aguda. *Cancerología* 2011(6):111-115.
5. Ortega-Sánchez MA, Osnaya-Ortega ML, Rosas-Barrientos JV. Leucemia linfoblástica aguda. *MedIntMex* 2007; 23:26-33
6. Hanahan D, Weinberg R. Thehallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100 (7):57-70
7. Hanahan D, Weinberg R. Hallmaks of cancer: Thenextgeneration. *Cell* 2011; 144 (4): 646-674.
8. Zhao, Y. Butler, EB. Tan, M. Targeting cellular metabolism to improve cancer therapeutics. *Cell death and disease* 2013; 4: 1-10
9. Yusuf, R. et al. Metabolic priming for AML. *Nature* 2012 ; 18 : 865-867.
10. Shanmugam, M. McBrayer, SK. Targeting the Warburg effect in hematological malignancies: from PET a therapy. *Curr Opin Oncol* 2009; 21, 531-536
11. Gottfried E, Kreutz M, Mackensen A. Tumor metabolism as molecular of inmune response and tumor progresión. *Seminars in Cancer Biology* 2012; 22: 335-341
12. Hockenbery DM. et al. Cell death in biology and diseases 2013: 35-51 (2013)
13. Adeva M, González-Lucán M, Seco M, et al. Enzymes involved in L-lactato metabolism in humans. *Mitochondrion* 2013; 13: 615-629
14. Miao P, Sheng S, Sun X, et al. Lactate dehydrogenase a in cancer: A promising target for diagnosis and therapy. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology* 2013; 65 (11): 904-910.
15. Lopez-Lázaro M. The Warburg effect: Why and how do cancer cells activate glycolysis in the presence of oxygen? *Anti-cancer agents in Medical Chemistry* 2008; 8: 305-312
16. Wang, YH. et al. *Blood* 122, 793 (2013).
17. Vander Heiden, MG, et al. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009; 324: 1029-1033.
18. Rabin KR, Poplack DG. Management strategies in acute lymphoblastic leukemia. *Oncology* 2011; 25 (4):328-335.
19. Hoelzer D, Gökbuget N, Ottman, et al. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2002:162-192.
20. Schmidt S, Rainer J, Riml S, Ploner C, Jesacher S, Archmüller C et al. Identification of glucocorticoid-response genes in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*.2006;107:2061-2069
21. Ramos-Peñafiel CO, Castellanos-Sinco H, Martínez-Murillo C, et al. Respuesta favorable a esteroides en pacientes con leucemia aguda linfoblástica: frecuencia e impacto pronóstico. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2010; 73(4): 231-236.
22. Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and Warburg effect. *Blood* 2015; 125 (22): 3368-3369