



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**USO DE DOXORRUBICINA Y CITARABINA PARA EL TRATAMIENTO DE
INDUCCIÓN EN LA LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

PRESENTA:

KARLA ALEXANDRA SÁNCHEZ HERNÁNDEZ

**DR. GILBERTO BARRANCO LAMPÓN
DR. CARLOS MARTÍNEZ MURILLO**

DRA. IRMA OLARTE CARRILLO

MÉXICO, D.F. 22 DE OCTUBRE, 2021.



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.

I. Carta de Registro del Proyecto

 SALUD SECRETARÍA DE SALUD	 HOSPITAL GENERAL de MÉXICO DR. EDUARDO Liceaga	Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes
Of. No. DECS/JPO-1009-2021 (633-416/21)		
Ciudad de México a 06 de octubre del 2021		
Dra. Karla Alexandra Sánchez Hernández Servicio de Hematología PRESENTE		
Hacemos de su conocimiento que con esta fecha el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes dictaminó la última versión de su Protocolo Titulado: "Título anterior: Resultados del Uso de Doxorubicina con Citarabina para el Tratamiento de Inducción en Pacientes con Leucemia Aguda Mieloide de Novo. Título actual: Uso de Doxorubicina con Citarabina para el Tratamiento de Inducción en la Leucemia Aguda", como:		
APROBADO		
En caso de que su protocolo tenga el dictamen de aprobado cuenta con el siguiente número de registro:		
DECS/JPO-CT-1009-2021		
En el caso de que su protocolo tenga dictamen de CONDICIONADO A CORRECCIONES , éste NO cuenta con número de registro y debe realizar las correcciones que se enlistan en los puntos que integran la tabla adjunta a este documento para su consideración y en su caso, aprobación definitiva y asignación de número de registro. Si su protocolo tiene dictamen de RECHAZADO , este ya no podrá ser evaluado por este comité y no se le asignará ningún número de registro.		
Deberá entregar la respuesta a las CORRECCIONES en un tiempo de 15 a 30 días vía correo electrónico, a partir de la fecha de este oficio. Cabe mencionar que de no entregarlo como se indica, no será revisado por el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes y su protocolo será cancelado.		
Si su protocolo tiene dictamen de APROBADO , haga caso omiso de las indicaciones anteriores, ya que el mismo cuenta con número de registro. Así mismo deberá entregar por escrito el avance del protocolo cada 3 meses a partir de la fecha en que fue aprobado y hasta obtener resultado de acuerdo con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, de la Secretaría de Salud. De no presentar los avances o resultados del proyecto, la Dirección de Educación y Capacitación en Salud se reserva el derecho de cancelar el registro del protocolo hasta la entrega de los mismos		
Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.		
ATENTAMENTE		
 Dra. Rocío Natalia Gómez López Jefa de Posgrado Presidenta del Comité		
Ccp.- Acuse ccgr		
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN Y CAPACITACIÓN EN SALUD www.hgm.salud.gob.mx	Dr. Balmis 148 Colonia Doctores Cauahuétemoc 06720	T +52 (55) 5004 3821 Con +52 (55) 2789 2000
		

II. Agradecimientos

Primeramente, a la División de estudios de Posgrado, UNAM. Por el orgullo de pertenecer a la máxima casa de estudios, que como plasmó Manrique de Lara en el himno a la universidad, en nosotros reside el anhelo de alcanzar la verdad y el saber, nuestras alas presienten el vuelo de la ciencia, el amor y el deber, por mi raza el espíritu hablará.

Agradezco también a la Dra. Irma Olarte Carrillo, al Dr. Gilberto Israel Barranco Lampón y al Dr. Carlos Martínez Murillo, como mis tutores y guías, que me han acompañado a lo largo de este proceso.

III. Agradecimientos a título personal

A Héctor, Leticia y Fernanda, gracias por su amor incondicional, por ser mi aliento y protección en cada paso del camino, por creer en mi y por empujarme a perseguir mi felicidad y sueños. Este logro es tan mío como suyo.

A mis maestros, Dr. Carlos Martínez Murillo, Dr. Juan Francisco Zazueta, Dr. Humberto Castellanos Sinco, Dr. Odin de la Mora, Dr. Christian Ramos, Dr. Efreem Montaña, Dr. Juan Collazo, Dra. Etta Rozen, y resto de médicos adscritos. Los admiro infinitamente, por ser excelentes médicos, pero más, por ser excelentes personas. Les agradezco por sus enseñanzas, su paciencia y su dedicación, pero, sobre todo, por regalarme el amor a la hematología.

A mis pacientes, a los que se están y a los que se han ido, por ser el motivo de darlo todo cada día.

IV. Dedicatoria

Hasta el cielo, para ti.

V. Índice

1. Índice	8
2. Lista de Figuras y Cuadros	9
3. Abreviaturas	10
4. Resumen estructurado	11
5. Abstract	12
6. Antecedentes	13
7. Planteamiento del Problema	16
8. Justificación.....	16
9. Hipótesis.....	17
10.Objetivos	17
11.Metodología	17
12.Tipo y Diseño del Estudio	17
13.Población	18
14.Tamaño de la Muestra	18
15.Criterios de Selección	19
16.Operacionalización de las Variables a Evaluar	20
17.Procedimiento	23
18.Análisis Estadístico	24
19.Aspectos Éticos y de Bioseguridad	24
20.Resultados	25
21.Discusión	37
22.Conclusiones	38
23.Referencias	39
24.Anexos	41

VI. Lista de Figuras y Cuadros

- Tabla 1. Remisión al término de la inducción.
Gráfico 1. Remisión al término de la inducción.
Tabla 2. Remisión al 2do ciclo de inducción.
Gráfico 2. Remisión al 2do ciclo de inducción.
Tabla 3. Remisión según género.
Gráfico 3.1 Remisión según género
Gráfico 3.2 Distribución de género
Tabla 4. Remisión según grupos de edad
Gráfico 4.1 Remisión según grupo etéreo
Gráfico 4.2 Distribución etérea
Tabla 5. Remisión según ECOG
Gráfico 5.1 Distribución ECOG
Gráfico 5.2 Correlación ECOG y remisión
Tabla 6. Remisión según FAB
Gráfico 6.1 Remisión según FAB
Gráfico 6.2 Distribución según FAB
Tabla 7. Remisión según porcentaje de blastos al diagnóstico
Tabla 8. Remisión según recuento leucocitario al diagnóstico
Tabla 9. Remisión según determinación de hemoglobina al diagnóstico
Tabla 10. Remisión según plaquetas al diagnóstico
Tabla 11. Remisión según DHL al diagnóstico
Gráfico 11. Remisión según DHL
Gráfico 12. Distribución de CG
Gráfico 12.1 Remisión según CG
Gráfico 12.2 Distribución de remisión en grupo de riesgo CG adverso
Gráfico 12.3 Distribución de remisión en grupo de riesgo CG intermedio
Tabla 12. Remisión según riesgo CG
Tabla 13. Mortalidad relacionada al tratamiento
Gráfico 13.1 Mortalidad relacionada al tratamiento
Gráfico 14. Mortalidad según grupo etéreo
Tabla 14. Mortalidad según grupo etareo
Tabla 15. Mortalidad según ECOG
Gráfico 15.1 Mortalidad según ECOG
Gráfico 16. Mortalidad según leucocitos al diagnóstico
Tabla 16. Mortalidad según leucocitos al diagnóstico
Tabla 17. Duración de estancia intrahospitalaria
Gráfico 18. Mortalidad asociada a los días de estancia intrahospitalaria
Tabla 18. Mortalidad asociada a días de estancia intrahospitalaria
Tabla 19. Complicaciones relacionadas al tratamiento
Gráfico 19. Complicaciones relacionadas al tratamiento
Gráfico 20. Número de complicaciones por paciente
Gráfico 21. Mortalidad según número de complicaciones por paciente
Tabla 21. Mortalidad según el número de complicaciones
Tabla 22. Remisión según el número de complicaciones
Tabla 23. Relación entre el número de complicaciones por paciente y remisión al término de la inducción
Tabla 24. Mucositis
Tabla 25. Leucostasis
Tabla 26. Complicaciones hemostáticas
Gráfico 26. Complicaciones hemostáticas
Tabla 27. Relación entre refractariedad y mortalidad relacionada al tratamiento
Gráfico 27. Mortalidad según remisión
Tabla 28. Supervivencia en relación a la remisión
Gráfico 28. Supervivencia en relación a la remisión

VII. Abreviaturas

LAM – Leucemia Aguda Mieloide

NAACCR – Asociación Norteamericana de Registros Centrales de Cáncer

ECOG – Grupo de Oncología Cooperativa del Este

ELN – Red Europea de Leucemia

FAB – Clasificación Franco-Británica-Americana

CR – Remisión Completa

CID – Coagulación Intravascular Diseminada

STV – Sangrado Transvaginal

STDA – Sangrado de Tubo Digestivo Alto

TVP – Trombosis Venosa Profunda

EVC – Evento Vascular Cerebral

SLT – Síndrome de Lisis Tumoral

VIII. Resumen Estructurado

Antecedentes: La leucemia aguda mieloide (LAM) es la segunda leucemia más común, y la primera leucemia aguda en frecuencia, según la estadística internacional. Desde 1973 se designó el esquema de quimioterapia 7+3 como el tratamiento estándar de inducción en esta enfermedad, que consta de citarabina en infusión continua durante 7 días, con la administración de un antracíclico los primeros 3 días de tratamiento, obteniendo tasas de respuesta completa al término de la inducción hasta del 80%.

Justificación: Los antracíclicos más frecuentemente usados en el esquema de quimioterapia 7+3 son: daunorrubicina e idarrubicina. Sin embargo, estos fármacos son mas costosos y no están disponibles en todos los centros en México, por lo cual, al pertenecer al mismo grupo farmacológico, se ha usado en su lugar doxorubicina.

Objetivos: Establecer la proporción de pacientes con LAM que integran respuesta completa al término de la inducción tratados con doxorubicina y citarabina, como alternativa al esquema convencional de quimioterapia 7+3.

Metodología: Se realizó un estudio de corte transversal, retrospectivo basado en la revisión de los expedientes de pacientes con diagnostico de LAM tratados con doxorubicina y citarabina durante la inducción. Se incluyeron expedientes de pacientes entre 18 y 65 años candidatos a quimioterapia intensiva. Se empleó para análisis estadístico SPSS y Excel.

Resultados: El uso de doxorubicina en combinación con citarabina como tratamiento de inducción nos brinda un porcentaje de remisión al término de la inducción de un 48.1% con un ciclo de quimioterapia y un 62.9% de remisión al término de dos ciclos de tratamiento, con una mortalidad a 60 días de 23%.

Se encontró también una relación estadísticamente significativa entre la mortalidad y la refractariedad al tratamiento con una $p=0.03$. Por lo que este esquema no debería ser utilizado como alternativa del esquema 7+3 convencional.

Palabras clave:

Leucemia aguda mieloide, Antracíclicos, Citarabina, Remisión completa.

IX. Abstract

Background: According to international statistics acute myeloid leukemia (AML) is the second most common leukemia, and the first acute leukemia in frequency. Since 1973 the chemotherapy induction treatment "7+3" has been designated as standard of care in this disease, which consists of cytarabine in continued infusion over 7 days and an anthracycline the first 3 days of treatment, obtaining complete responses up to 80% at the end of induction.

Rationale Behind this Paper: The anthracyclines most frequently used in the chemotherapy treatment 7+3 are: daunorubicin and idarubicin. Nevertheless these drugs are more expensive and are not available in all hospitals in Mexico. In these settings doxorubicin has been used in its place, due to its common mechanism of action and pharmacologic group.

Objectives: Determine the proportion of patients with AML that achieve a complete remission at the end of the induction with the "7+3" chemotherapy treatment, using doxorubicin and cytarabine as an alternative to the conventional scheme.

Methodology: A retrospective, cross-sectional study was conducted based on the review of clinical records of patients with AML treated with doxorubicin and cytarabine during induction. Records of patients between 18 and 65 years, who were candidates for intensive chemotherapy were included. SPSS and Excel were used for statistical analysis.

Results: Doxorubicin and cytarabine as induction chemotherapy results in 48.1% of complete remissions with 1 cycle of treatment and 62.9% with two cycles of treatment, the 60 day mortality with this scheme is 23%.

The association between mortality and refractoriness was statistically significant with a p value of 0.03. Therefore, we can conclude that this chemotherapy treatment should not be used as an alternative of the conventional 7+3 scheme.

Key Words:

Acute myeloid leukemia, Anthracyclines, Cytarabine, Complete Remission.

X. Antecedentes

La leucemia aguda mieloide (LAM) es una neoplasia hematológica resultado de la expansión clonal de un precursor hematopoyético maligno dentro de la médula ósea y en algunas ocasiones en tejido extrahematopoyético (sarcoma mieloide). Estos precursores tienen una capacidad reducida de diferenciación, resultando en acumulación de blastos en médula ósea, sangre periférica y ocasionalmente en otros tejidos, así como una reducción del resto de los elementos sanguíneos normales. Su diagnóstico se realiza con los hallazgos morfológicos del aspirado de médula ósea, evidenciando más de 20% de blastos y se confirma caracterizando el inmunofenotipo de la población blástica para determinar si se trata de una leucemia mieloide o linfoide. [1]

En adultos, según estadísticas de la NAACCR, la leucemia es el décimo cáncer en frecuencia en Estados Unidos con aproximadamente 35,000 nuevos casos diagnosticados anualmente. De éstos, 46% corresponde a leucemias agudas y 50% a leucemias crónicas, el 5% restante se clasificó como no especificado. Entre las leucemias agudas la más frecuente fue la LAM explicando el 29% de los diagnósticos de leucemia. [2]

Entre los años de 1950-1960 el tratamiento para pacientes con leucemia aguda mieloide se basaba en 6-mercaptopurina 150-200 mg/día y prednisona 40 mg/día, aunado a soporte transfusional con sangre total. La tasa de remisión completa era de 0% y la mediana de supervivencia era de 40 días después del diagnóstico. [3]

Hoy en día, el tratamiento de esta enfermedad inicia con la clasificación de los pacientes según su estado funcional, para determinar si son candidatos a recibir quimioterapia intensiva. A mayor edad disminuye el estado funcional de los pacientes (evaluado mediante la escala ECOG con un puntaje de 0 a 5). El estado funcional impacta de forma dramática en la probabilidad de muerte relacionada al tratamiento, alcanzando una mortalidad de 82% en los pacientes con un ECOG mayor o igual a 3, por lo que estos pacientes se benefician de tratamiento de baja intensidad o en medidas de soporte exclusivamente. [4] Lamentablemente en este grupo de pacientes, la mediana de supervivencia resulta sombría, estimándose entre 5 a 10 meses, aun con el uso de nuevas estrategias de tratamiento. [1]

En pacientes jóvenes, candidatos a quimioterapia intensiva, se inicia tratamiento de inducción con el fin de alcanzar la remisión completa de la enfermedad (se pueden ver los criterios de remisión según la European Leukemia Network del 2017 en la sección de anexos). Posterior al tratamiento de inducción, en los pacientes que logran integrar remisión completa, se debe continuar con el tratamiento de consolidación. La decisión en cuanto al mejor esquema de consolidación se basa en la estratificación del riesgo de la enfermedad. La LAM de alto riesgo (>35% de probabilidad de recaída) debe consolidarse con trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas, mientras que la enfermedad de bajo riesgo puede consolidarse con ciclos adicionales de quimioterapia. En cuanto a la LAM de riesgo intermedio no existe un consenso definitivo, y se debe individualizar la evaluación del paciente para decidir el mejor esquema de consolidación. [5] Hoy en día, con estas pautas de tratamiento, la tasa de remisión

completa al término de la inducción supera el 80% y la supervivencia global a 5 años se estima en 40%. [1]

En 1973 Yates, Wallace, Ellison y Holland reportaron el resultado del tratamiento de 16 pacientes de entre 17 y 78 años con leucemia aguda mieloide que recibieron una infusión continua de 7 días de citarabina, 100 mg/m², y 3 días de daunorrubicina, 45 mg/m², intravenosa concomitante. Integraron remisión completa 63% de los pacientes con un adecuado equilibrio entre efectividad del tratamiento y toxicidad tolerada. [3]

Es así como hasta el día de hoy, 48 años después de su descripción inicial, el tratamiento estándar de inducción para la leucemia aguda mieloide, continúa siendo el 7+3, con pequeñas variaciones a su descripción original. La administración de la quimioterapia consta de 7 días continuos. Posteriormente, el paciente permanece en vigilancia hospitalaria durante un periodo de 14-28 días (duración de la aplasia hematológica pos-quimioterapia) para tratar posibles complicaciones relacionadas al tratamiento como neutropenia febril, toxicidad renal, hepática, cardíaca, hemostática y metabólica, entre otras. Al término de la aplasia se evalúa la respuesta al tratamiento para determinar si se alcanzó la remisión. [6]

Uno de los ejes de este tratamiento es el uso de antracíclicos en el día 1 a 3. Existen varios antracíclicos para uso médico dentro de los que se encuentran: daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina e idarrubicina. Estos fármacos son antibióticos derivados de *Streptomyces peucetius*, que actúan como fármacos citotóxicos mediante varios mecanismos: 1) inhibidores del complejo topoisomerasa II, b) intercaladores del DNA y c) generación de radicales libres hidroxilo que generan ruptura del DNA, efecto alquilante y peroxidación de lípidos celulares. Su actividad antitumoral es máxima en la fase S de replicación del DNA. Estructuralmente, las diferencias entre la daunorrubicina y la doxorubicina son mínimas, siendo la daunorrubicina su precursor biosintético inmediato. [7,8]

Se ha evaluado la eficacia de distintas dosis de antracíclicos aunado a citarabina con los siguientes resultados:

El estudio realizado por el grupo cooperativo del este (que incluyó 657 pacientes entre 17 y 60 años) comparó el uso de daunorrubicina a 45 mg/m² y 90mg/m², ambos en el día 1-3. La remisión completa fue de 70.6% con la dosis incrementada vs. 57.3% en la dosis baja (p<.001). La mediana de supervivencia global mejoró de 15.7 a 23.7 meses (p=.003). Sin diferencia en la tasa de efectos adversos. [9, 10]

El estudio HOVON-SAKK-AMLSG (que incluyó pacientes de 60 A 83 años) realizó esta misma comparación, confirmando los resultados. El porcentaje de remisión completa fue mayor en el grupo de dosis incrementada (64 vs 54%p=.002). Hubo mejoría en la supervivencia libre de eventos y supervivencia global de forma significativa en los pacientes de 60 a 65 años, no así en los pacientes de mayor edad. [9, 11]

Estos resultados fueron replicados por el grupo Koreano, encontrando mejoría en el porcentaje de remisión posterior al tratamiento de inducción, en la supervivencia libre de eventos y la supervivencia global, sin diferencias significativas en la toxicidad del tratamiento con la dosis incrementada de antracíclico. [9, 12]

Otros estudios, han comparado el uso de daunorrubicina 90 vs 60 mg/m². En el estudio UK NCRI AML17 no encontró diferencias en el porcentaje de remisión completa, en la supervivencia libre de eventos, ni en la supervivencia global. Si se encontró una diferencia significativa en la muerte temprana (a 60 días), en aquellos pacientes que recibieron la dosis de 90 mg/m² comparado con 60 mg/m² (10 vs 5% p=.001). [9, 13]

Con esta información es posible establecer la superioridad de la dosis incrementada de daunorrubicina, ya sea 60 o 90 mg/m² sobre la dosis de 45 mg/m² en pacientes de hasta 65 años. [9-13, 16]

Se ha evaluado también el uso de distintos antracíclicos aunado a citarabina con los siguientes resultados:

El estudio ALFA-9801 comparó daunorrubicina 80 mg/m² en los días 1-3, idarrubicina 12 mg/m² día 1-3 e idarrubicina 12 mg/m² en los días 1-4. No hubo diferencia significativa en el porcentaje de remisión, ni mortalidad relacionada a tratamiento entre los grupos. [9, 14]

El estudio japonés JALSG AML201 incluyó 1057 pacientes de entre 15 y 64 años para recibir daunorrubicina 50 mg/m² del día 1 al 5 o idarrubicina 12 mg/m² día 1 al 3. No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de remisión, en la supervivencia libre de eventos ni en la supervivencia global. Hubo un aumento de la mortalidad temprana en el grupo de idarrubicina (4.7 vs 2.1% p=.03). [9, 15] Estableciendo que no hay diferencias significativas entre la administración de daunorrubicina e idarrubicina. [9, 14-16]

La doxorubicina, ya conocida por su actividad antitumoral en otras neoplasias hematológicas, también ha sido evaluada como variante del esquema 7+3. En el estudio realizado por Bezwoda y Dansey del Hospital de Johannesburgo en Sudáfrica, describieron la comparación entre doxorubicina e idarrubicina en el tratamiento de inducción para la leucemia aguda mieloide en 104 pacientes. La dosis de idarrubicina empleada fue de 20 mg/m² en los días 1 a 3 y la dosis de doxorubicina fue de 30 mg/m² en el día 1 a 3. El porcentaje de remisión completa fue de 67% con idarrubicina y 58% con doxorubicina, sin alcanzar diferencia estadística entre los grupos. Es de notar que un mayor número de pacientes requirieron 2 ciclos de inducción para alcanzar la remisión en el grupo de doxorubicina, nuevamente sin alcanzar significancia estadística estableciendo así, que la doxorubicina es una alternativa viable al esquema convencional 7+3. [17]

En el Hospital General de México no contamos con disponibilidad de idarrubicina ni de daunorrubicina desde octubre de 2020, motivo por el cual se ha utilizado como alternativa al esquema 7+3 convencional, el uso de doxorubicina (medicamento disponible actualmente en el Hospital General de México), administrándose 30 mg/m² en los días 1 a 3 en combinación con citarabina 100 mg/m² en los días 1 a 7.

En México desde enero de 2019 el Gobierno Federal decretó la implementación de un nuevo modelo de compras consolidadas con base en un diagnóstico realizado por la Oficialía Mayor de la Secretaría de Hacienda y Crédito Público donde se encontró que el 80% de las compras realizadas en la anterior administración se hicieron sin licitación pública. Durante la primera mitad del año 2019 se utilizaron las compras de medicamento realizadas durante el 2018, sin

embargo, para mayo de 2019 comenzó a ser evidente el desabasto de medicamentos ya que la licitación bajo el nuevo esquema, incluyó únicamente 16 de los 36 fármacos necesarios para el tratamiento de cáncer. [18]

Aunado a esto en marzo de 2019 las siguientes distribuidoras: Grupo Fármacos Especializados (Grufesa), Distribuidora Internacional de Medicamentos y Equipo Médico (Dimesa) y Maypo fueron vetadas por el gobierno por ser consideradas un monopolio. [19]

Como resultado, para diciembre de 2019, 1,923 claves de medicamentos (62%) no lograron comprarse, según información de la Comisión de Abasto de la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica. Por lo que para diciembre de 2020 según la Comisión Nacional de Derechos Humanos hubo un incremento del 410% en los reportes de falta de medicamentos para el tratamiento de distintos tipos de neoplasias. [20]

Lo que llevó a diferentes instituciones, como el Hospital General de México, a buscar alternativas para no dejar desatendidos a los pacientes con estas enfermedades. Derivado la falta de disponibilidad de daunorrubicina o idarrubicina se inició el uso de doxorrubicina como alternativa al del esquema de quimioterapia 7+3 convencional en el servicio de Hematología de este hospital.

XI. Planteamiento del Problema

Debido a la escasez de medicamentos en el país, diversas instituciones han buscado alternativas de tratamiento de quimioterapia en diversas neoplasias. En el Hospital General de México desde octubre del 2020, no se cuenta con daunorrubicina o idarrubicina, motivo por el cual se modificó el tratamiento de primera línea 7+3 para la leucemia aguda mieloide. Considerando la similitud farmacológica entre doxorrubicina y daunorrubicina, que ha presentado respuestas clínicas similares, se decidió esta variación al esquema. Sin embargo, aún no existía un registro de aquellos pacientes que alcanzaban remisiones completas tratados con doxorrubicina. Es por esto, que fue de suma importancia determinar: ¿Cuál es la proporción de pacientes con leucemia aguda mieloide que integran remisión completa al término de la inducción con el uso de doxorrubicina?

XII. Justificación

Hoy en día, los pacientes con leucemia aguda mieloide que se encuentran con un adecuado estado funcional y sin comorbilidades importantes, deben tratarse con la finalidad de alcanzar la supervivencia a largo plazo y la posibilidad de curación. Para que esto sea posible, se requiere alcanzar una remisión completa al término del tratamiento de inducción.

La doxorrubicina ha demostrado ser un fármaco efectivo para el tratamiento de varias neoplasias hematológicas, sin embargo no es un fármaco de primera línea para el tratamiento de la leucemia aguda mieloide.

El analizar la información sobre los resultados de esta modificación al tratamiento serán de utilidad tanto para los pacientes del Hospital General de México como para otros centros donde no se tenga acceso a los antracíclicos usados de primera línea en esta enfermedad.

XIII. Hipótesis

Si la doxorubicina y la daunorrubicina son medicamentos que pertenecen al mismo grupo farmacológico, entonces los resultados de su uso, en el tratamiento de la leucemia aguda mieloide durante la inducción, obtendrán resultados similares.

XIV. Objetivos

Objetivo general

Establecer la proporción de pacientes con leucemia aguda mieloide que integraron remisión completa al término de la inducción, con el uso de doxorubicina en combinación con citarabina como alternativa al esquema de quimioterapia 7+3 convencional.

Objetivos específicos

-Conocer el porcentaje de pacientes con enfermedad primaria refractaria al tratamiento (por definición incluye a los pacientes que no integran remisión completa tras la administración de 2 ciclos de inducción) con el uso de doxorubicina.

-Determinar el porcentaje de pacientes con mortalidad temprana o asociada a la inducción (60 días posteriores al diagnóstico) con el uso de doxorubicina durante la inducción.

-Establecer el tiempo promedio de días de hospitalización con este tratamiento de quimioterapia.

XV. Metodología

1. Tipo y diseño de estudio

Se utilizó como unidad de estudio los expedientes clínicos de pacientes atendidos en el Hospital General de México durante el periodo octubre 2020 hasta agosto de 2021, de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda mieloide de novo que recibieron tratamiento de inducción 7+3 modificado con doxorubicina y citarabina.

Tipo de estudio	
Restrospectivo	Se analizaron expedientes clínicos desde octubre de 2020, cuando se inició la modificación al esquema de 7+3 como esquema de inducción para pacientes con leucemia aguda mieloide (doxorubicina 30 mg/m ² en lugar de daunorubicina 60 mg/m ² en los días 1-3 y citarabina 100 mg/m ² en los días 1-7). Según los censos del servicio de Hematología hasta septiembre de 2021 ya se había alcanzado el número de pacientes necesarios para la realización de este estudio.
Transversal	El estudio analizó datos de variables recopiladas en un mismo periodo de tiempo.
Observacional	No se realizó ninguna maniobra ya que se obtuvieron los datos de registros clínicos
Analítico	Se analizaron los datos clínicos y se estableció la proporción de pacientes con leucemia aguda mieloide que integraron remisión completa al término de la inducción con la modificación a este esquema de tratamiento.

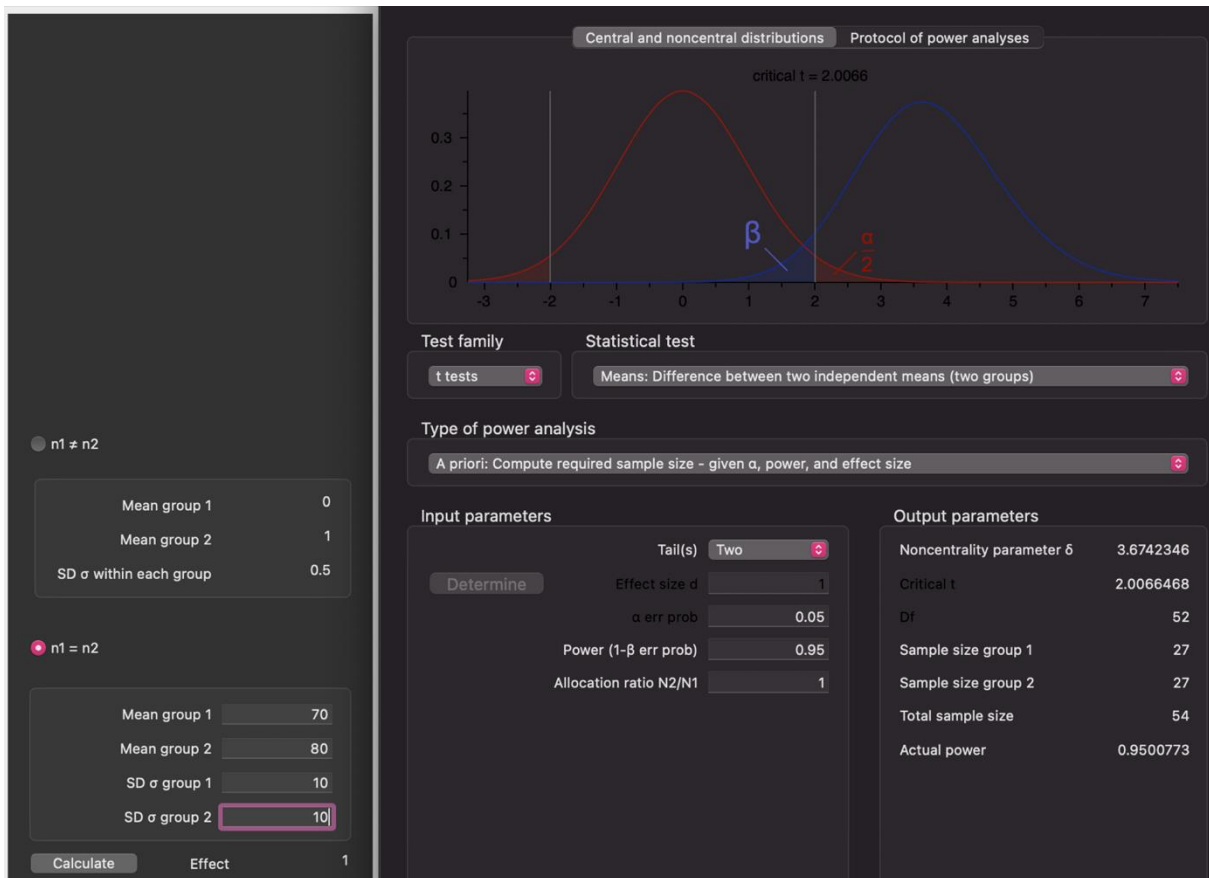
2. Población

El análisis retrospectivo incluyó expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de novo de leucemia aguda mieloide de entre 18 a 65 años, candidatos a tratamiento intensivo de quimioterapia durante la inducción.

3. Tamaño de la Muestra

Se utilizó el programa G*Power versión 3.1 para el cálculo de muestra. Se determinó un nivel de confianza del 95% y un error muestral del 5%, obteniendo 27 como número mínimo necesario de expedientes clínicos de pacientes para la realización de este estudio. Este cálculo se ejemplifica en la imagen a continuación.

Según los censos diarios del servicio Hematología, Unidad 111 se atienden mensualmente entre 4 y 7 casos nuevos de LAM, por lo que en el periodo determinado para este estudio (Octubre 2020-Septiembre de 2021) ya se había alcanzado la muestra necesaria para la realización de este estudio.



4. Criterios de Selección

INCLUSIÓN:

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda mieloide, acorde a los hallazgos morfológicos, y corroborados mediante inmunofenotipo, atendidos en el departamento de Hematología del Hospital General de México.
- Diagnóstico de novo de la enfermedad, sin importar el tiempo de evolución de la misma.
- Haber completado los 7 días de tratamiento de inducción con el esquema de quimioterapia 7+3, con doxorubicina 30 mg/m² como antracíclico durante los días 1 a 3 y citarabina 100 mg/m² en los días 1-7.
- Edad de entre 18 y 65 años al momento del diagnóstico.
- Ambos géneros.

EXCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes considerados unfit por su estado funcional o presencia de comorbilidades, no candidatos a esquema de quimioterapia intensiva.
- Ausencia de registros clínicos completos que no permitan analizar los desenlaces deseados.

ELIMINACIÓN:

- No aplican por ser un estudio retrospectivo.

5. Operacionalización de las Variables a Evaluar

Tabla de operacionalización de las variables independientes

Variable	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de medición	Codificación
Edad	Número de años de vida al diagnóstico de la enfermedad	Cuantitativa discontinua	Años	18 a 65
Género	Género del paciente en estudio	Cualitativa nominal	H-Hombre M-Mujer	H/M
ECOG	Escala de medición recomendada para determinar el estado funcional de pacientes oncológicos, realizada por el grupo del mismo nombre.	Cuantitativa discontinua	0-Totalmente asintomático, capaz de realizar un trabajo y actividades de la vida diaria. 1-Síntomas que le impiden realizar trabajos pesados. 2- El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, permanece en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche. 3- Permanece encamado más de la mitad del día. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria. 4- El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria. 5-Fallecido	0 a 5

Clasificación FAB	Clasificación morfológica de la enfermedad	Cualitativa ordinal	M0-Indiferenciada M1-Con maduración mínima M2-Con maduración M4- Mielomonoblástica M5-Monoblástica M6-Eritroleucemia M7- Megacarioblástica	M0 a M7
Blastos al diagnóstico	Porcentaje de blastos presentes en médulas ósea al diagnóstico	Cuantitativa discontinua	Valor porcentual	0-100
Leucocitos al diagnóstico	Cantidad de leucocitos al diagnóstico	Cuantitativa discontinua	$\times 10^9/L$ (1000/microL)	0 al infinito
Hemoglobina al diagnóstico	Cantidad de hemoglobina al diagnóstico	Cuantitativa continua	g/dl	0 al infinito
Plaquetas al diagnóstico	Cantidad de plaquetas al diagnóstico	Cuantitativa continua	$\times 10^9/L$ (100,000/microL)	0 al infinito
DHL al diagnóstico	Cantidad de DHL al diagnóstico	Cuantitativa continua	mg/dl	0 al infinito
Citogenética	Estudio realizado con técnicas de bandeo cromosómico y otras técnicas moleculares que permiten analizar la estructura y número de cromosomas de una célula.	Cualitativa ordinal	46 XX, 46 XY y alteraciones	46 XX, 46 XY y alteraciones

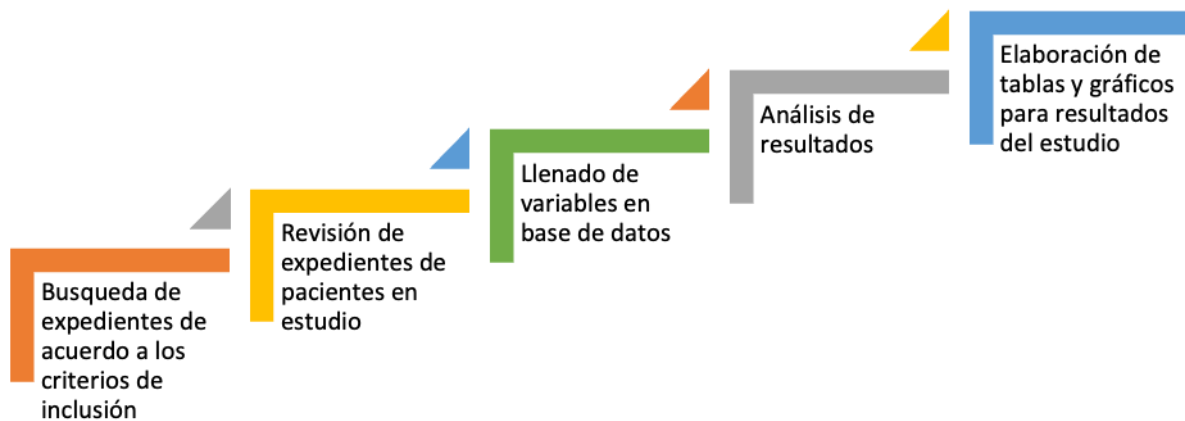
Tabla de operacionalización de las variables dependientes

Variable	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de medición	Valores
Remisión completa	Recuento de blastos <5% en médula ósea, ausencia de blastos en sangre periférica, ausencia de enfermedad extramedular. *No se utilizará la definición convencional de la ELN	Cualitativa nominal	0-Remisión 1-Refractariedad	0/1
Tiempo de hospitalización	Número de días de hospitalización	Cuantitativa continua	días	0 al infinito
Desenlace final	Motivo de alta hospitalaria	Cualitativa nominal	0-Alta por mejoría 1-Alta por defunción	0/1
Toxicidad hepática inducida por fármacos	Incapacidad del hígado para metabolizar el fármaco o sus metabolitos. Como resultado presenta aumento de amonio plasmático, bilirrubinas, DHL, FA, AST, o prolongación del TP	Cualitativa nominal	0-Ausente 1-Presente	0/1
Lesión renal aguda	Deterioro agudo de la función renal (<2 semanas), caracterizado por aumento de urea, creatinina y BUN.	Cualitativa nominal	0-Ausente 1-Presente	0/1
Neutropenia febril	Recuento total de neutrófilos <1.0 × 10 ⁹ /L (1000/microL) y una medición de	Cualitativa nominal	0-Ausente 1-Presente	0/1

	temperatura >38.3°C, o temperatura sostenida por más de una hora >38°C.			
Síndrome de lisis tumoral	Dos o más de los siguientes cambios iniciados 2 días antes del tratamiento con quimioterapia o hasta 7 días después: Acido úrico >8 mg/dl, potasio >6 mEq/L, fosforo >4.5 mg/dl, calcio <7mg/dl.	Cualitativa nominal	0-Ausente 1-Presente	0/1
Alteraciones hemostáticas	Alteración significativa en los tiempos de coagulación (>3seg), presencia de sangrado o trombosis.	Cualitativa nominal	0-Ausente 1-Presente	0/1
Toxicidad cardiaca	Cardiotoxicidad inducida por antracíclicos, definida como insuficiencia cardiaca de novo o disfunción ventricular izquierda.	Cualitativa nominal	0-Ausente 1-Presente	0/1

6. Procedimiento

Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de novo de leucemia aguda mieloide desde octubre de 2020 a septiembre de 2021 que cumplieron con los criterios de inclusión. Una vez identificada la población de estudio se procedió a la revisión de los expedientes seleccionados, los cuales se encontraban almacenados en el archivo del servicio de Hematología. Las variables consideradas se registraron en la hoja de recolección de datos (Anexo 2) y posteriormente se descargaron en una base de datos (Excel, Microsoft Office) para realizar el análisis estadístico.



7. Análisis estadístico

Se utilizó el software estadístico SPSS para el procesamiento de los datos. Inicialmente se describieron las características demográficas de la población a estudiar, dentro de lo que se incluyó: edad, género, tipo de leucemia mieloide (según la clasificación de la FAB), porcentaje de blastos en médula ósea al diagnóstico, parámetros iniciales de la citometría hemática y DHL al diagnóstico. También se revisó el porcentaje de pacientes alcanzaron una remisión completa posterior al tratamiento de inducción, así como el tiempo de recuperación hematológica pos-quimioterapia, tiempo total de hospitalización, desenlace final (alta a domicilio o fallecimiento), y en caso de presentarlas, descripción de las complicaciones durante el tratamiento de inducción. El análisis descriptivo consistió en frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas nominales u ordinales, mientras que para las variables cuantitativas se utilizará la media, la mediana, la desviación estándar y el rango. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba t: diferencia de promedios.

XVI. Aspectos éticos y de bioseguridad

De acuerdo con 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, ya que se trata de un estudio que se basó en la revisión de expedientes, se engloba dentro de la categoría sin riesgo para el paciente.

Los autores damos testimonio que, al manejar información retrospectiva encontrada en expedientes clínicos, se cumplieron con los aspectos éticos de privacidad, confidencialidad y además que la información aquí recabada se utilizó para fines académicos y de investigación.

Los autores no contamos con ningún tipo de interés económico, farmacéutico, político, o social de dicha investigación.

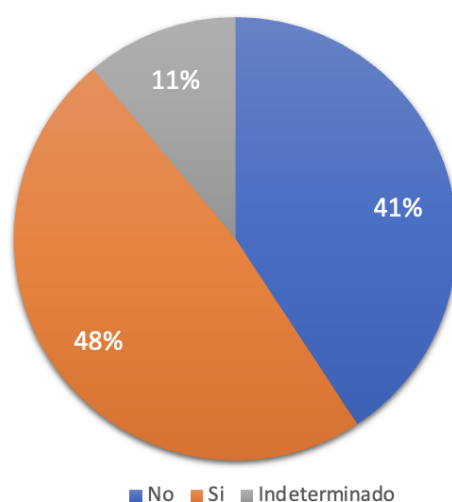
XVII. Resultados

En el análisis final se incluyeron 27 pacientes, las características generales iniciales, acorde a remisión o no, se muestran en la siguiente tabla:

Remisión al Término de la Inducción			
No	Si	Indeterminado	Total
11 (40.7)	13 (48.1)	3 (11.1)	27 (100)

*De los pacientes indeterminados 2 corresponden a defunciones previas al aspirado de médula ósea de control, y una paciente por no completar el tiempo para la determinación.

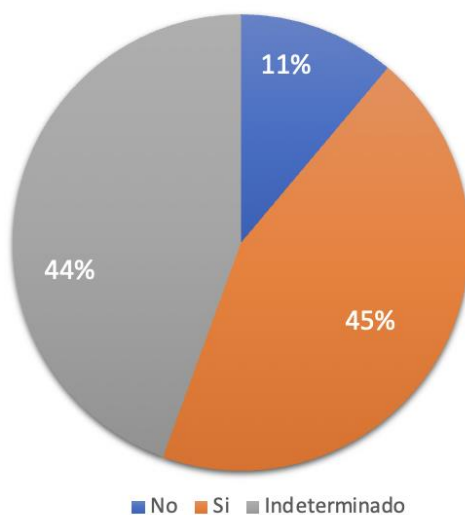
Remisión al Término de la Inducción



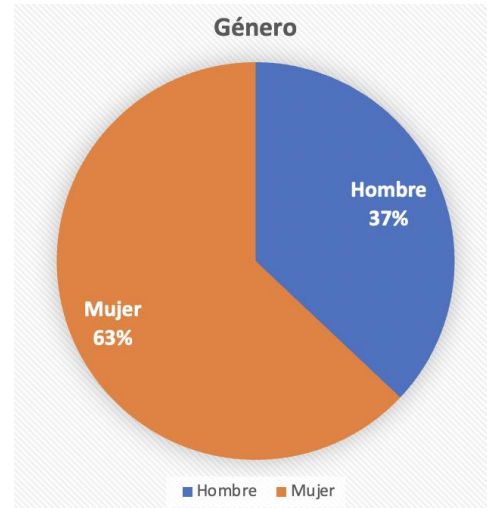
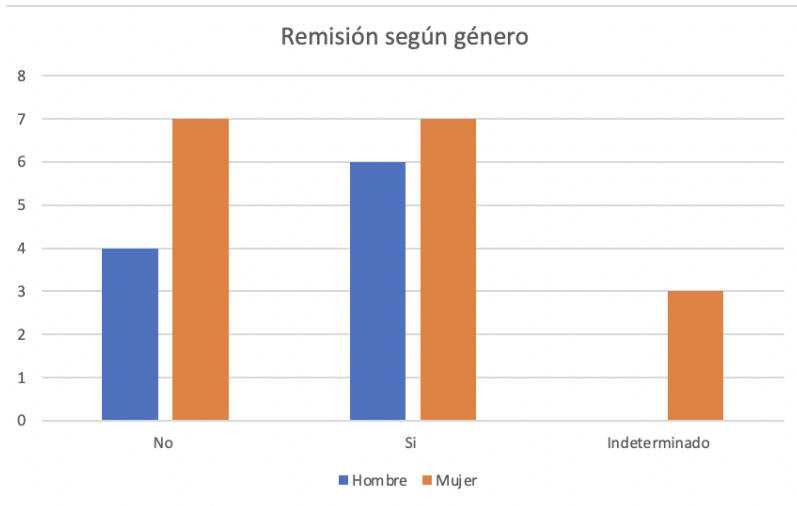
Remisión al 2do Ciclo de Inducción n=9			
No	Si	*Indeterminado	Total
1 (11.1)	4 (44.4)	4 (44.4)	9 (100)

*Los 4 pacientes indeterminados, corresponden a defunciones previas al aspirado de médula ósea de control.

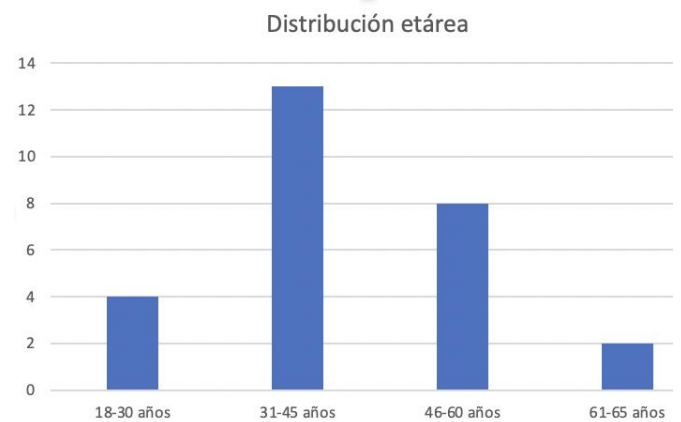
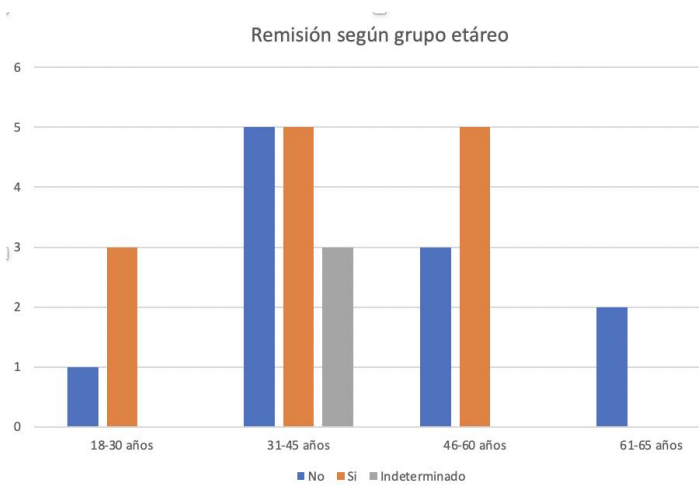
Remisión al 2do Ciclo de Inducción



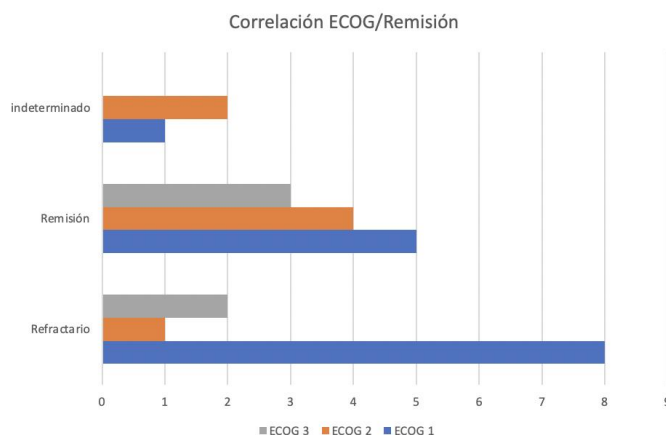
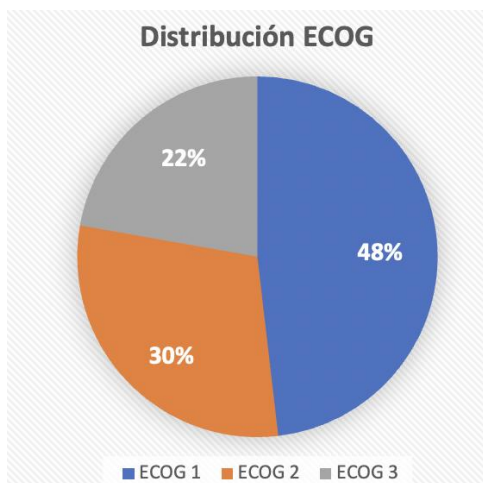
		Remisión según Género			
		No (n=11)	Si (n=13)	Indeterminado (n=3)	Total (n=27)
Género, n (%)	Hombre	4 (14.8)	6 (22.2)	0 (0)	10 (37.0)
	Mujer	7 (25.9)	7 (25.9)	3 (11.1)	17 (62.9)



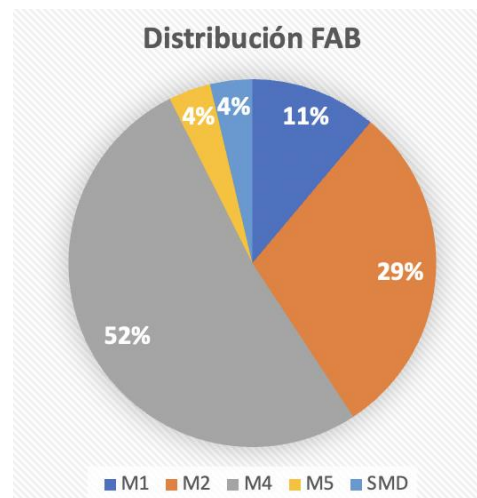
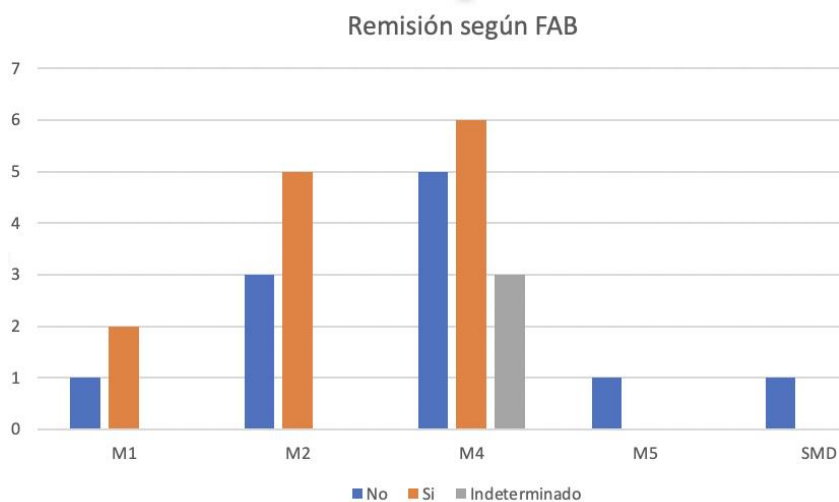
		Remisión según Grupos de Edad			
		No (n=11)	Si (n=13)	Indeterminado (n=3)	Total (n=27)
Edad, n (%)	18-30 años	1 (3.7)	3 (11.1)	0 (0)	4 (14.8)
	31-45 años	5 (18.5)	5 (18.5)	3 (11.1)	13 (48.1)
	46-60 años	3 (11.1)	5 (18.5)	0 (0)	8 (29.6)
	61-65 años	2 (7.4)	0 (0)	0 (0)	2 (7.4)



		Remisión según ECOG			
		No (n=11)	Si (n=13)	Indeterminado (n=3)	Total (n=27)
ECOG, n (%)	1	8 (29.6)	5 (18.5)	0 (0)	13 (48.1)
	2	1 (3.7)	5 (18.5)	2 (7.4)	8 (29.6)
	3	2 (7.4)	3 (11.1)	1 (3.7)	6 (22.2)



		Remisión según FAB			
		No (n=11)	Si (n=13)	Indeterminado (n=3)	Total (n=27)
FAB, n (%)	M1	1 (3.7)	2 (7.4)	0 (0)	3 (11.1)
	M2	3 (11.1)	5 (18.5)	0 (0)	8 (29.6)
	M4	5 (18.5)	6 (22.2)	3 (11.1)	14 (51.8)
	M5	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)
	SMD	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)



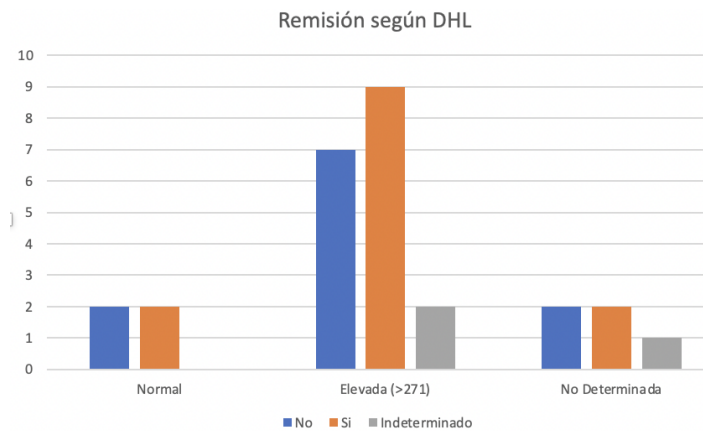
		Remisión según Porcentaje de Blastos al Diagnóstico			
		No (n=11)	Si (n=13)	Indeterminado (n=3)	Total (n=27)
Blastos, n (%)	<50%	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (3.7)	3 (11.1)
	50-60%	0 (0)	2 (7.4)	0 (0)	2 (7.4)
	61-70%	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0)	2 (7.4)
	71-80%	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0)	2 (7.4)
	81-90%	0 (0)	2 (7.4)	0 (0)	2 (7.4)
	91-100%	2 (7.4)	3 (11.1)	1 (3.7)	6 (22.2)
	N/D	6 (22.2)	3 (11.1)	1 (3.7)	10 (37)

		Remisión según Recuento Leucocitario al Diagnóstico			
		No (n=11)	Si (n=13)	Indeterminado (n=3)	Total (n=27)
Leucocitos, n (%)	<4.5x10e3/uL	3 (11.1)	5 (18.5)	0 (0)	8 (29.6)
	4.5-10x10e3/uL	2 (7.4)	1 (3.7)	0 (0)	3 (11.1)
	10-50x10e3/uL	6 (22.2)	4 (14.8)	2 (7.4)	12 (44.4)
	51-100x10e3/uL	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	>100x10e3/uL	0 (0)	3 (11.1)	1 (3.7)	4 (14.8)

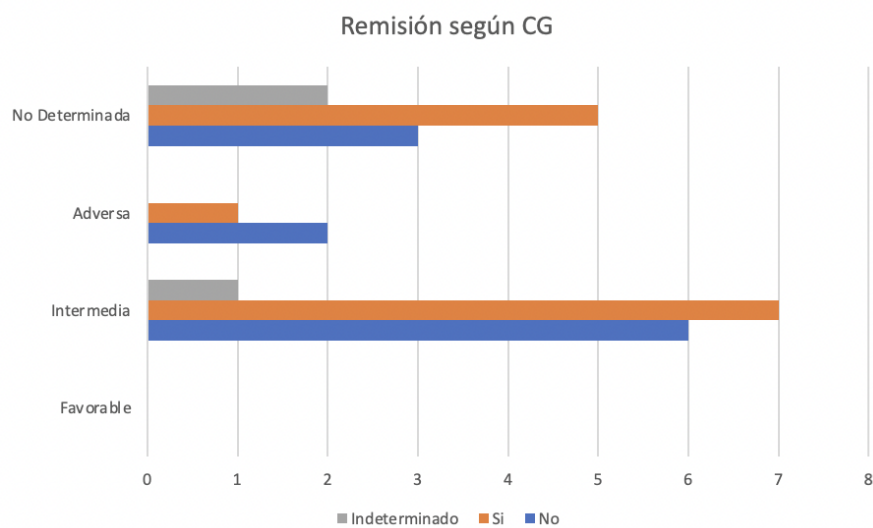
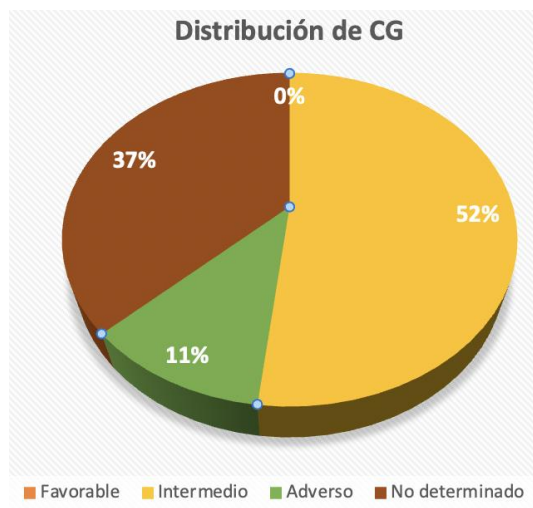
		Remisión según Determinación de Hg al Diagnóstico			
		No (n=11)	Si (n=13)	Indeterminado (n=3)	Total (n=27)
Hemoglobina, n (%)	<5 g/dl	5 (18.5)	1 (3.7)	2 (7.4)	8 (29.6)
	5-7.5 g/dl	3 (11.1)	5 (18.5)	1 (3.7)	9 (33.3)
	7.6-10 g/dl	3 (11.1)	4 (14.8)	0 (0)	7 (25.9)
	>10 g/dl	0 (0)	3 (11.1)	0 (0)	3 (11.1)

		Remisión según plaquetas al diagnóstico			
		No (n=11)	Si (n=13)	Indeterminado (n=3)	Total (n=27)
Plaquetas, n (%)	<10,000	2 (7.4)	2 (7.4)	1 (3.7)	5 (18.5)
	10,000-50,000	8 (29.6)	7 (25.9)	2 (7.4)	17 (62.9)
	51,000-100,000	1 (3.7)	3 (11.1)	0 (0)	4 (14.8)
	>100,000	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	1 (3.7)

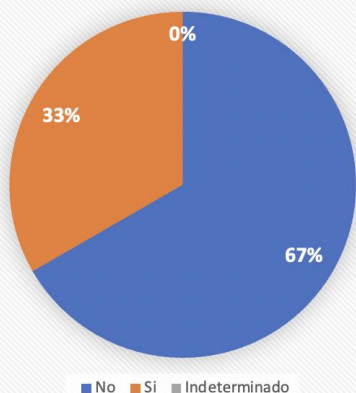
		Remisión según DHL al diagnóstico			
		No (n=11)	Si (n=13)	Indeterminado (n=3)	Total (n=27)
DHL, n (%)	Normal	2 (7.4)	2 (7.4)	0 (0)	4 (14.8)
	Elevada (>271)	7 (7.4)	9 (33.3)	2 (7.4)	18 (66.6)
	No Determinada	2 (7.4)	2 (7.4)	1 (3.7)	5 (18.5)



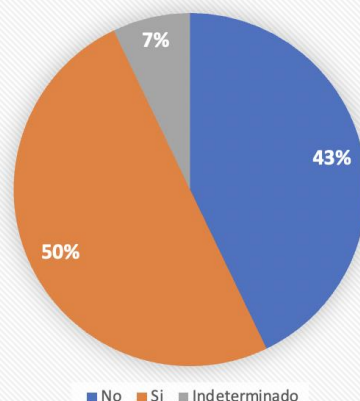
Los resultados de citogenética se agruparon según los grupos de riesgo establecidos por la ELN 2017, (Ver en anexos)



Distribución de Remisión en grupo de Riesgo CG Adverso



Distribución de Remisión en grupo de Riesgo CG Intermedio



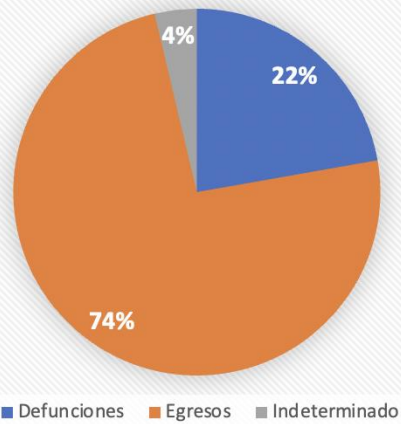
		Remisión según riesgo CG			
		No (n=11)	Si (n=13)	Indeterminado (n=3)	Total (n=27)
Citogenética, n (%)	Favorable	0 (0)	0 (0)	0 (0)	(0)
	Intermedia	6 (22.2)	7 (25.9)	1 (3.7)	14 (51.8)
	Adversa	2 (7.4)	1 (3.7)	0 (0)	3 (11.1)
	No Determinada	3 (11.1)	5 (18.5)	2 (7.4)	10 (37)

A continuación, se hace el análisis de la toxicidad y mortalidad relacionada al tratamiento. Se incluyeron 27 pacientes, de los cuales el 100% presentó algún tipo de complicación relacionada al tratamiento.

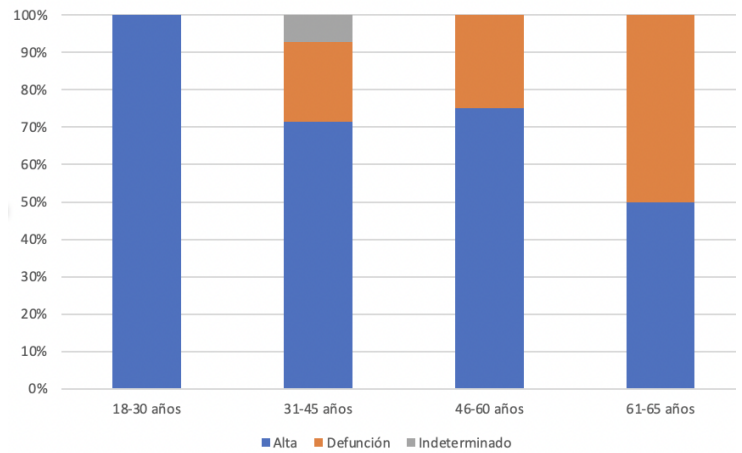
Mortalidad Relacionada al Tratamiento, n (%)	
Defunciones	Egresos
6 (23.0)	20 (76.9)

*Una paciente continúa hospitalizada, por lo que se incluyeron 26 pacientes en el análisis de mortalidad. El 100% de las defunciones se registraron en el grupo que no integro remisión completa al término de la inducción.

Mortalidad Relacionada al Tratamiento



Mortalidad según grupo etáreo



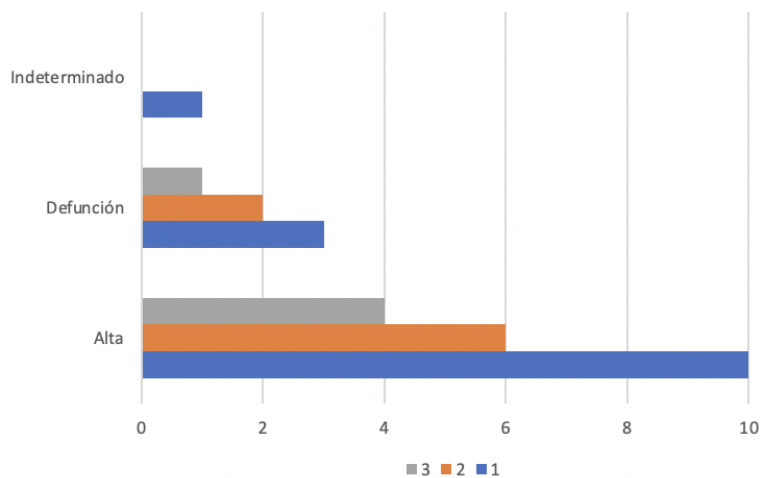
Mortalidad según grupo etáreo

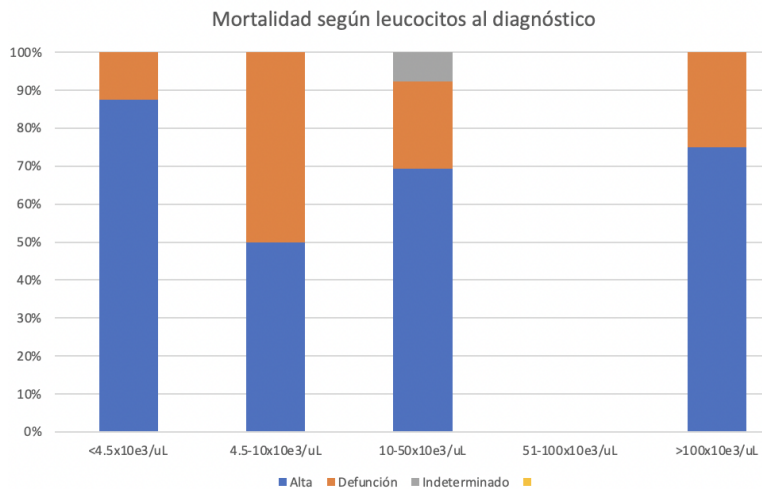
	Alta	Defunción	Indeterminado
18-30 años	3 (100%)	0	0
31-45 años	10 (71.4%)	3 (21.4%)	1 (7.1%)
46-60 años	6 (75%)	2 (25%)	0
61-65 años	1 (50%)	1 (50%)	0

Mortalidad según ECOG

	Alta	Defunción	Indeterminado
1	10 (71.4%)	3 (21.4%)	1 (7.1%)
2	6 (75%)	2 (25%)	0
3	4 (80%)	1 (20%)	0

Mortalidad según ECOG

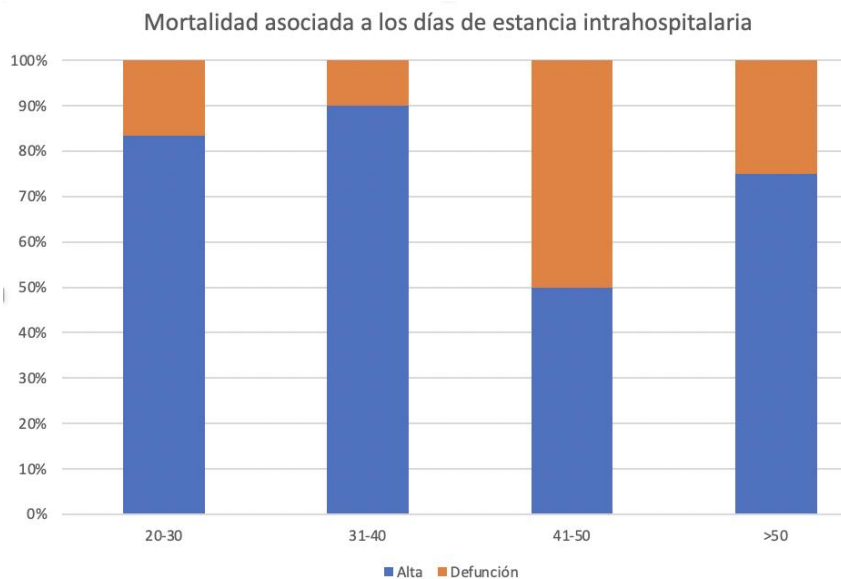




	Alta	Defunción	Indeterminado	Total
<4.5x10e3/uL	7 (87.5%)	1 (12.5%)	0	8 (100%)
4.5-10x10e3/uL	1 (50%)	1 (50%)	0	2 (100%)
10-50x10e3/uL	9 (69.2%)	3 (23%)	1 (7.6%)	13 (100%)
51-100x10e3/uL	0	0	0	0
>100x10e3/uL	3 (75%)	1 (25%)	0	4 (100%)

Estancia Hospitalaria	
Rango	14-67 días
Promedio	38.5 días
Moda	31 días
Mediana	35 días

*Una paciente continúa hospitalizada, por lo que se incluyeron 26 pacientes en el análisis de estancia hospitalaria.



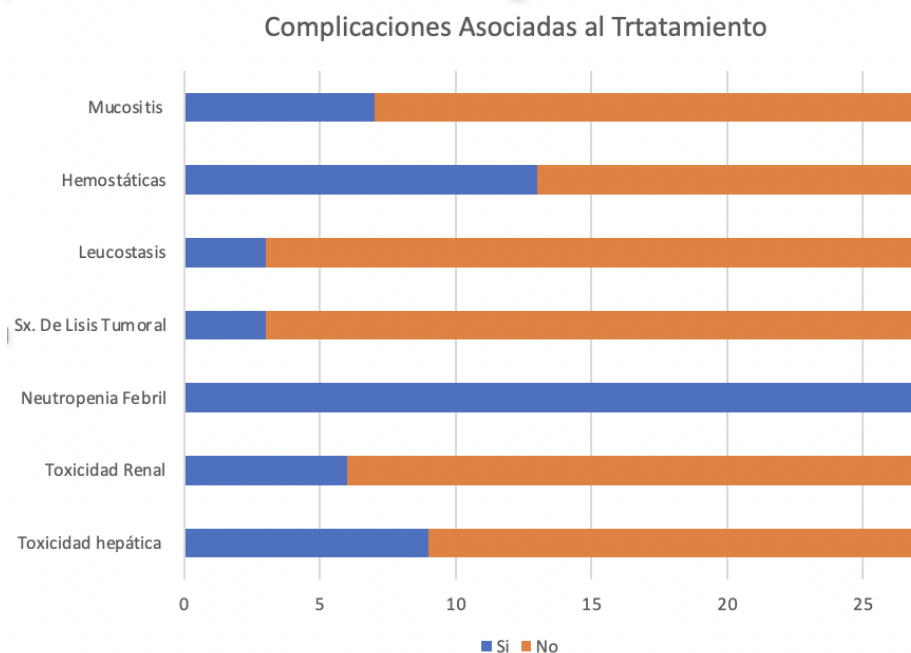
En el análisis de mortalidad relacionada a días de estancia intrahospitalaria, se incluyeron 26 pacientes, ya que una paciente aún se encontraba hospitalizada.

Mortalidad según días de estancia intrahospitalaria

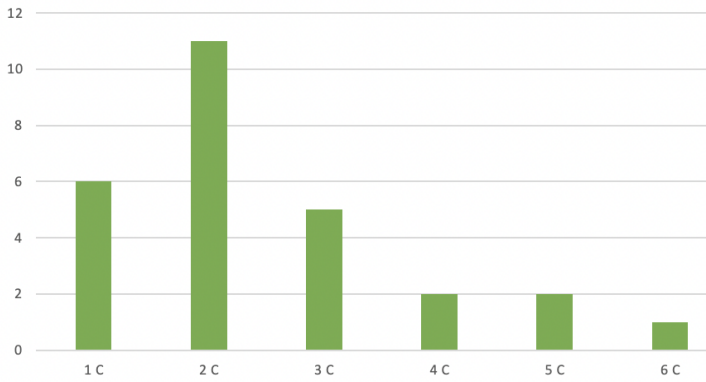
	Alta	Defunción	Total
20-30	5 (83.3)	1 (16.6%)	6 (100%)
31-40	9 (90%)	1 (10%)	10 (100%)
41-50	3 (50%)	3(50%)	6 (100%)
>50	3 (75%)	1 (25%)	4 (100%)

Complicaciones, n (%)		
	Si	No
Toxicidad hepática	9 (33.3)	18 (66.6)
Toxicidad Renal	6 (22.2)	21 (77.7)
Neutropenia Febril	*27 (100%)	0 (0)
Sx. De Lisis Tumoral	3 (11.1)	24 (88.8)
Leucostasis	3 (11.1)	24 (88.8)
Hemostáticas	13 (48.1)	14 (51.8)
Mucositis	7 (25.9)	20 (74.0)

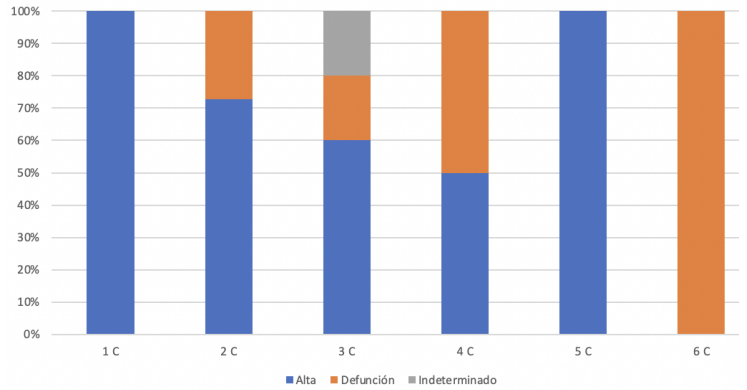
*En un paciente con neutropenia febril se confirmó infección por SARS-COV2.



Número de Complicaciones por Paciente



Mortalidad según número de complicaciones por paciente



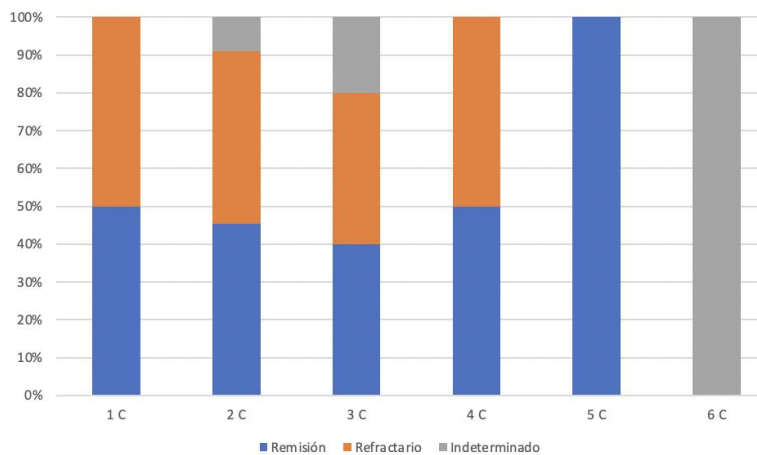
Mortalidad según el número de complicaciones

	1 C	2 C	3 C	4 C	5 C	6 C
Alta	6 (100%)	8 (72.7)	3 (60%)	1 (50%)	2 (100%)	0
Defunción	0	3 (27.3)	1 (20%)	1 (50%)	0	1 (100%)
Indeterminado	0	0	1 (20%)	0	0	0

Remisión según el número de complicaciones

	1 C	2 C	3 C	4 C	5 C	6 C
Remisión	3 (50%)	5 (45.4%)	2 (40%)	1 (50%)	2 (100%)	0
Refractario	3 (50%)	5 (45.4%)	2 (40%)	1 (50%)	0	0
Indeterminado	0	1 (9.0%)	1 (20%)	0	0	1 (100%)

Relación entre el número de complicaciones por paciente y remisión al término de la inducción

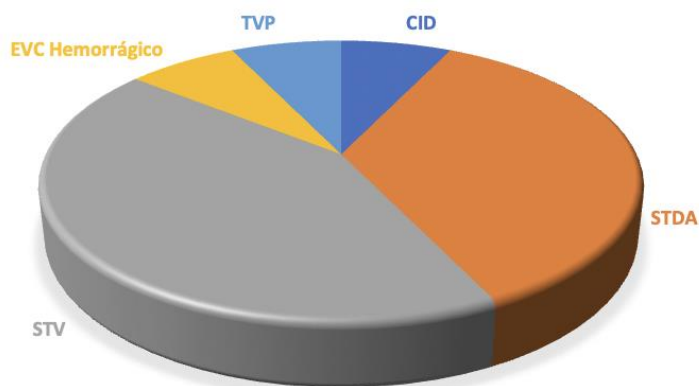


Mucositis (n=7)	
Grado I	0 (0)
Grado II	4 (57.1)
Grado III	3 (42.8)
Grado IV	0 (0)

Leucostasis (n=3)	
Pulmonar	2 (66.6)
Neurológica	0 (0)
Ambas	1 (33.3)

Complicaciones Hemostáticas (n=13)	
CID	1 (7.6)
STDA	5 (38.4)
STV	6 (46.1)
EVC Hemorrágico	1 (7.6)
TVP	1 (7.6)

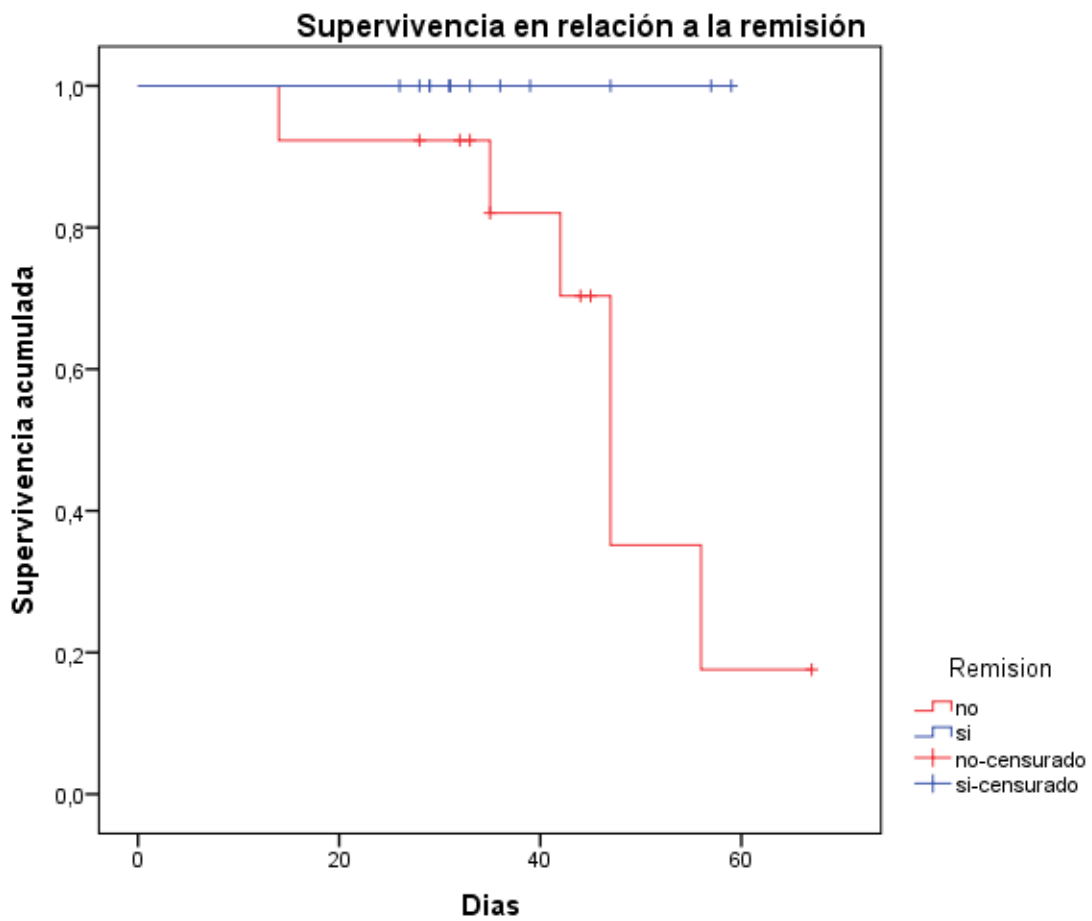
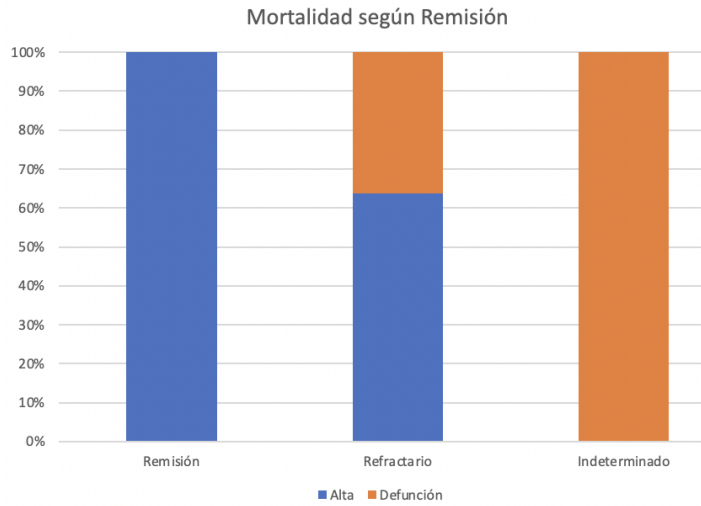
COMPLICACIONES HEMOSTÁTICAS



A continuación se realiza el análisis de la mortalidad asociada a la remisión o refractariedad al término de la inducción. Se incluyeron 26 pacientes ya que una paciente continuaba hospitalizada al momento del análisis.

Relación entre refractariedad y mortalidad relacionada al tratamiento

	Alta	Defunción	Total
Remisión	13 (100%)	0	13
Refractario	7 (63.6%)	4 (36.3%)	11
Indeterminado	0	2 (100%)	2



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,690	1	,030

XVIII. Discusión

El objetivo principal de este estudio fue establecer la proporción de pacientes con leucemia aguda mieloide que integraron remisión completa al término de la inducción, con el uso de doxorubicina en combinación con citarabina como alternativa al esquema de quimioterapia 7+3 convencional.

Según los resultados anteriormente enumerados podemos ver que de 27 pacientes incluidos en el estudio, 11 no integraron remisión al término de 1 ciclo de inducción, es decir el 40.7%, 13 si lograron la remisión, es decir el 48.1% y 3 tuvieron un estatus indeterminado al término de la inducción, es decir 11.1%. Sin embargo es necesario tomar en cuenta que 2 de los pacientes indeterminados no se les realizó aspirado de médula ósea final por mortalidad temprana, por lo que podemos concluir que tampoco tuvieron un desenlace favorable con este esquema.

Tomando esto en cuenta, las conclusiones finales indican que 13 pacientes obtuvieron resultados desfavorables con este esquema de quimioterapia, correspondiente al 48.1%, mientras que los que obtuvieron resultados favorables (inducción al término de la remisión) 48.1%, y un paciente es decir el 3.7% del total, se mantiene indeterminado, ya que continua en hospitalización al tiempo de realización de este análisis.

Según los antecedentes conocidos en el tratamiento de esta enfermedad el porcentaje de remisión completa al término de la inducción, se estima entre 60-80% de los pacientes menores de 65 años. En nuestro estudio, que incluyó esta misma población, este resultado se obtuvo en un 48.1% de los pacientes, es decir, 11.9% por debajo del límite inferior de lo esperado para este tratamiento.

De 11 pacientes refractarios al primer ciclo de inducción 9 fueron candidatos a recibir un segundo ciclo de inducción. De estos, 4 pacientes lograron integrar remisión. Esto nos daría un total de 17 pacientes en remisión al término de 2 ciclos de inducción, correspondiente a 62.9% del total, que, si bien entra dentro del rango esperando de resultados en este esquema, es muy distante al mejor resultado esperado de 80% de remisión.

En cuanto a la toxicidad del tratamiento se realizó el análisis de mortalidad. Se tomó como total a 26 pacientes, ya que un paciente continúa en hospitalización al momento de la realización de este estudio. Se registraron 6 defunciones y 20 egresos, correspondiente a un 23 y 76.9% del total respectivamente.

Al hacer la comparación con la estadística internacional encontramos una mortalidad a 60 días de tratamiento de hasta 5% con dosis de daunorrubicina de 60 mg/m² y de hasta 10% con dosis de 90 mg/m² en el esquema 7+3 convencional. Estos resultados son alarmantes ya que la mortalidad encontrada en este estudio supera en más del doble estos resultados.

Al hacer el análisis entre mortalidad y refractariedad encontramos una relación estadísticamente significativa con una $p=0.03$. De los pacientes que lograron integrar remisión completa al término de la inducción, tuvieron una supervivencia a 60 días del 100%, mientras que de los pacientes refractarios se encontró una

supervivencia a 60 días de 63.6%, si a estos pacientes refractarios les adicionamos los dos pacientes que fallecieron previo a la realización de un aspirado encontramos una supervivencia a 60 días de los pacientes con resultados desfavorables de 53.8%.

Es interesante también el análisis de las complicaciones, ya que estas se presentaron en el 100% de los pacientes. La complicación más frecuentes fueron: 1) neutropenia febril que se presentó en el 100% de los pacientes, 2) complicaciones hemostáticas que se presentaron en un 48.1% de los pacientes y 3) toxicidad hepática que se presentó en un 33.3% de los pacientes.

El promedio de complicaciones por paciente fue de 2.4, con una rango de entre 1 y 6 complicaciones por paciente.

XIX. Conclusiones

El uso de doxorubicina en combinación con citarabina como alternativa al esquema de quimioterapia 7+3 convencional nos brinda un porcentaje de remisión al término de la inducción de un 48.1% con un ciclo de quimioterapia y un 62.9% de remisión al término de dos ciclos de tratamiento, con una mortalidad a 60 días de 23%.

Se encontró también una relación estadísticamente significativa entre la mortalidad y la refractariedad al tratamiento con una $p=0.03$.

Al realizar la comparativa con lo descrito en la estadística internacional, podemos concluir que este tratamiento de quimioterapia no es seguro ya que aumenta considerablemente la mortalidad. Si bien los porcentaje de remisión, se encuentra dentro de lo descrito en la estadística internacional, dista mucho de obtener los mejores resultados esperados de tratamiento, que están descritos entre un 80 a un 85% en pacientes menores de 65 años.

XX. Referencias

1. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373:1136.
2. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control* 2008; 19:379.
3. Marshall a. Litchman. A historical perspective on the development of the cytarabine (7 days) and daunorubicin (3 days) treatment regimen for acute myelogenous leukemia: 2013 the 40th anniversary of 7 + 3. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 50 (2013) 119–130.
4. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006; 107:3481.
5. Nicholas J Short, Michael E Rytting, Jorge E Cortes. Acute myeloid leukaemia. *Lancet* 2018; S0140-6736(18)31041-9.
6. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129:424.
7. Marinello J, Delcuratulo M, Capranico G. Anthracyclines as topoisomerase II poisons: from early studies to new perspectives *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19, 3480.
8. Antitumour anthracyclines: progress and perspectives. Martins-Teixeira M, Carvalho I. *ChemMedChem* 2015; 10.1002
9. Dombret H, Gardin C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood* 2016; 127:53.
10. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2009;361(13):1249-1259.
11. Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2009; 361(13): 1235-3841
12. Lee JH, Joo YD, Kim H, et al. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2011; 118:3832.
13. Burnett AK, Russell NH, Hills RK et al. A randomized comparison of daunorubicin 90mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: results from de UK NCRI AML 17 trial in 1206 patients. *Blood.* 2015;125(25):3878-3885.

14. Pautas C, Merabet F, Thomas X, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. J Clin Oncol 2010; 28:808.
15. Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, et al. Randomized trial of induction therapy comparing standard-dose idarubicin vs. high dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML 201 study. Blood. 2011;117(8):2358-2365.
16. Teuffel O, Leibundgut K, Lehrnbecher T, et al. Anthracyclines during induction therapy in acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. Br J Haematol 2013; 161:192.
17. Bezwoda, Danzey. Idarubicin plus Cytarabine versus Doxorubicin plus Cytarabine in Induction Therapy for Acute Non- Lymphoid Leukaemia: A Randomized Trial. *Leukemia & Lymphoma*, 1:3-4, 221-225.
18. SHCP. Comunicado No. 052 La Oficial Mayor de la SHCP informa sobre el nuevo modelo de compras consolidadas. 24 de mayo de 2019.
19. Saldaña I, Morales A. Cofece investiga posible monopolio en farmacéuticas. *El universal*. 09 de abril de 2019.
20. Badillo D. Ineptitud del gobierno genera desabasto de medicamentos. *El economista*. 21 de febrero de 2021.

XXI. Anexos

Criterios de respuesta posterior al tratamiento de inducción:

Response

<ul style="list-style-type: none"> CR without minimal residual disease (CR_{MRO}) 	If studied pre-treatment, CR with negativity for a genetic marker by real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR), or CR with negativity by multi-color flow cytometry	Sensitivities vary by marker tested, and by method used; therefore, test used and sensitivity of the assay should be reported; analyses should be done in experienced laboratories (centralized diagnostics)
<ul style="list-style-type: none"> Complete remission (CR) 	Bone marrow blasts <5%; absence of circulating blasts and blasts with Auer rods; absence of extramedullary disease; absolute neutrophil count $\geq 1.0 \times 10^9/L$ (1,000/ μ L); platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$ (100,000/ μ L)	MRD positive or unknown
<ul style="list-style-type: none"> CR with incomplete hematologic recovery (CR) 	All CR criteria except for residual neutropenia [$< 1.0 \times 10^9/L$ (1,000/ μ L)] or thrombocytopenia [$< 100 \times 10^9/L$ (100,000/ μ L)]	
<ul style="list-style-type: none"> Morphologic leukemia-free state (MLFS) 	Bone marrow blasts <5%; absence of blasts with Auer rods; absence of extramedullary disease; no hematologic recovery required	Marrow should not merely be "aplastic"; at least 200 cells should be enumerated or cellularity should be at least 10%
<ul style="list-style-type: none"> Partial remission (PR) 	All hematologic criteria of CR; decrease of bone marrow blast percentage to 5% to 25%; and decrease of pretreatment bone marrow blast percentage by at least 50%	Especially important in the context of phase 1-2 clinical trials

Tomado de:

Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129:424.

Riesgo citogenético de la Leucemia Aguda Mieloide:

Risk Category	Genetic abnormalities
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 Mutated NPM1 without FLT3-ITD or with FLT3-ITDlow Biallelic mutated CEBPA
Intermediate	Mutated NPM1 and FLT3-ITDhigh Wild type NPM1 without FLT3-ITD or with FLT3-ITDlow (w/o adverse risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); KMT2A rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EVI1) -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype, monosomal karyotype Wild type NPM1 and FLT3-ITDhigh Mutated RUNX1 Mutated ASXL1 Mutated TP53

Tomado de:

Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017; 129:424.

Hoja de Recolección de Datos:

Nombre: _____ ECU: _____

Edad: _____
Género: Masculino
Femenino

Clasificación FAB:
M0 Indiferenciada
M1 Mínima maduración
M2 Con maduración
M4 Mielomonoblástica
M5 Monoblástica
M6 Eritroleucemia
M7 Megacarioblástica
Blastos al diagnóstico: _____ %

DHL Inicial: _____ mg/dl

Tiempo de Hospitalización: _____ días
Desenlace Final: Alta a domicilio
Defunción

Estado Funcional (ECOG):
0-Totalmente asintomático, capaz de realizar un trabajo y actividades de la vida diaria.
1-Síntomas que le impiden realizar trabajos pesados.
2- El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, permanece en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche.
3- Permanece encamado más de la mitad del día. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria.
4- El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria.
5-Fallecido

Biometría Hemática Inicial:
Hemoglobina: _____ g/dl
Leucocitos: _____ $\times 10^9/L$ (1000/microL)
Plaquetas: _____ $\times 10^9/L$ (100,000/microL)

Citogenética Inicial:

Respuesta al tratamiento:
Respuesta completa
Refractario

Evaluación de Toxicidad Relacionada al tratamiento:
Toxicidad Hepática 0/1
Neutropenia Febril 0/1
Toxicidad Renal 0/1
Sx. Lisis Tumoral 0/1
Toxicidad Cardíaca 0/1
Alteraciones hemostáticas 0/1