



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
I.S.S.S.T.E.
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”**

**SOBREVIDA GLOBAL Y SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN
PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE NOVO**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA SUBESPECIALIDAD EN:
HEMATOLOGÍA**

**PRESENTA:
DRA. LIDIA VIRGINIA GUERRA ALARCÓN**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA**

**NUM. DE REGISTRO
625.2016**

MEXICO, D.F. 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA
PROFESOR TITULAR

DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE

Introducción.....	5
Antecedentes.....	7
Objetivos.....	14
Pacientes y Métodos.....	15
Análisis Estadístico.....	16
Definición de Términos.....	17
Resultados.....	19
Discusión.....	25
Conclusiones.....	28
Referencias.....	29

INTRODUCCIÓN

Introducción. Las leucemias mieloides agudas previamente conocidas como una sola enfermedad son un grupo heterogéneo de enfermedades con distintas características morfológicas y diversas alteraciones genéticas que se correlacionan con el pronóstico, siendo en general, la sobrevida global a cinco años para pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) de novo solamente del 25% según Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) en Estados Unidos de Norteamérica. La quimioterapia estándar para este tipo de leucemia con mejores resultados son los esquemas basados en la administración de Citabina y Antraciclina logrando tasas de Respuesta Completa (RC) de 85%.

Pocos avances se han registrado acerca del tratamiento, algunos anticuerpos monoclonales anti CD33 como Gemtuzumab Ozogamicin, inhibidores de tirosin quinasa como Zorafenib han logrado beneficiar solo a un grupo pequeño de pacientes con ciertas alteraciones genéticas específicas, por lo que el panorama en general para este grupo de pacientes continua siendo poco favorable. La toxicidad de la quimioterapia es un tema de interés ya que en centros oncológicos especializados aproximadamente el 16% fallecen en las primeras 4 semanas de la inducción.

En América Latina las estadísticas no son distintas a las de Norte América y Europa. En México, el Hospital 20 de Noviembre utiliza Doxorubicina por 3 días sumados a una infusión continua de Citabina por 7 días para la inducción a la remisión seguida de dos consolidaciones al alcanzar la remisión con el objetivo de llevar al paciente a un trasplante alogénico de médula ósea la cual es la única terapia potencialmente curativa a nivel mundial para este grupo de pacientes, por lo que deseamos conocer las tasas de supervivencia global, respuesta completa y tiempo de recaída de los pacientes con LMA en el servicio de Hematología de este centro médico nacional.

Objetivo. Conocer la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con LMA de Novo atendidos con el protocolo Lanol-9 del Servicio de Hematología del CMN 20 Noviembre.

Pacientes y Métodos. Estudio Descriptivo, Retrospectivo, Prolectivo, Longitudinal, Unicentrico, en pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda de Novo desde enero de 2001 a enero de 2017 que recibieron quimioterapia de LANOL-9 del Servicio de Hematología de CMN 20 de Noviembre.

Resultados. Se analizaron 118 expedientes de pacientes con diagnóstico de LMA tratados con el esquema LANOL, la edad media fue 39 años, siendo el 91% de los pacientes menores a 60 años, la variedad M2 fue la más frecuente con un 34.7% de los casos y la antraciclina más

utilizada fue Idarrubicina en el 67% de los casos; la tasa de respuesta a la inducción con el esquema LANOL fue del 74.4% y la media de supervivencia global fue de 58 meses.

Conclusiones. La LMA se presenta a edades más tempranas, de 10 a 15 años al compararse con la población occidental, así como también hay mayor incidencia de la enfermedad en las mujeres. La supervivencia global de los pacientes tratados con el esquema LANOL fue similar a la observada en los pacientes con un riesgo favorable desde el punto de vista citogenético, así como también coincide con lo reportado para el sub tipo M2, el cual fue el más frecuente en nuestra población.

Palabras clave. Leucemia Mieloide Aguda, LANOL, tasa de respuesta, supervivencia global, antraciclina, inmunofenotipo.

ANTECEDENTES

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es un tipo de cáncer que se caracteriza por la proliferación clonal de células de sistema hematopoyético, con diferenciación anormal, capacidad de infiltrar la médula ósea, sangre y otros tejidos [1]. Es el tipo de leucemia más frecuente en adultos, con un aproximado del 80% de los casos, en EU la incidencia va de 3 a 5 casos por 100,000 habitantes [2]. En México, las neoplasias hematológicas representan el 17.9% de los reportes de enfermedades malignas, en una revisión del registro epidemiológico de neoplasias malignas la incidencia de la LMA de 0.7 casos por 100,000 habitantes [3]. La incidencia de la LMA incrementa con la edad, de tal forma que se ha observado que en menores de 65 años la incidencia es de 1.3 por 100,000 habitantes, mientras que en mayores de 65 años esta se incrementa a 12.2 casos por 100,000 habitantes; el pronóstico en este grupo de edad sigue siendo pobre, con una mortalidad del 70% tras un año del diagnóstico [4, 5].

La mayoría de casos de LMA, se tratan de neoplasias de *novo*, sin embargo, puede corresponder a una neoplasia secundaria en pacientes con diagnóstico previo de malignidad hematológica, o a tratamientos como inhibidores de topoisomerasa II, agentes alquilantes y radiación. En un análisis genómico de 200 pacientes con LMA, se documentaron 59% de alteraciones en genes de vías de señalización, 44% de metilación del ADN, 30% de alteraciones en genes de modulación de cromatina, 27% de alteraciones en el gen de la nucleofosmina (NPM1), genes supresores de tumor en 16%, alteraciones en histonas en un 30% [6, 7]. Independientemente de la etiología, la proliferación y diferenciación anormales de una población clonal de células precursoras mieloides es el principal mecanismo patogénico. Se han caracterizado

translocaciones cromosómicas como t(8:21) o t(15:17) con la generación de las proteínas quiméricas RUNX1-RUNX1T1 y PML-RARA, lo que provoca alteraciones en los procesos de maduración de los precursores mieloides [8], alteraciones en la supervivencia y proliferación sin interferir en la maduración celular son conocidas como mutaciones genéticas Clase I como FLT3, ALM, Oncogén Ras, y PTPN11, y las fusiones en los genes BCR/ABL y TEL/PDGFR [9]. La fosforilación de STAT3 vía JAK2 a través de distintos inductores como IL-6 se ha encontrado en el 50% de los casos de LMA y se asocia a mal pronóstico [10]. La LMA es el resultado de la adquisición de mutaciones de Clase I y Clase II por las células progenitoras hematopoyéticas (CPH). Las células leucémicas parten de distintos estadios en la maduración. La célula leucémica progenitora también conocida como célula leucémica inicial autorenovada, se encuentra localizada en el compartimiento celular CD34+ en una baja frecuencia (0.2-200 x 10⁶ células mononucleares) [11].

Las manifestaciones clínicas son el resultado de la infiltración por células leucémicas a la médula ósea y sitios extra medulares. La sustitución de células hematopoyéticas normales de la médula ósea por células leucémicas da como resultado neutropenia, anemia y trombocitopenia. Los trastornos de la coagulación son frecuentes, principalmente en la leucemia promielocítica, y con menor frecuencia las variedades M1, M2 y M4. La infiltración extra medular se presenta como linfadenopatías, hepato y esplenomegalia, e infiltración en piel (leucemia cutis), orbita y espacio epidural, especialmente en las LMA con componente monocítico. La infiltración testicular es rara en LMA. La infiltración a SNC se presenta en 15% de los casos al momento del diagnóstico. Los pacientes con cifras de leucocitos superiores a 100,000 al diagnóstico pueden presentar signos leucostasis pulmonar y cerebral [12].

El diagnóstico de LMA requiere el 20% de blastos de las células en MO. El recuento de blastos debe obtenerse de al menos 200 células. Mutaciones genéticas específicas como t(8;21), inv(16), t(16;16) y t(15;17) son diagnósticas de LMA. De igual forma la presencia de sarcoma mieloides es diagnóstico de LMA independientemente del número de blastos en MO y sangre periférica. [1-3, 12]

Los elementos diagnósticos reconocidos en LMA como morfología, inmunofenotipo y citoquímica están siendo sustituidos por la citogenética y los factores moleculares y a pesar de esta variación, el tratamiento no ha cambiado a través de los años, a excepción del advenimiento de trasplante alogénico seguido de autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. De los factores de riesgo relacionados al paciente, la edad es un factor determinante al estar ligado con el estado funcional del paciente, el registro nacional Suizo encontró una relación directa entre edad

avanzada y la presencia de factores de resistencia a quimioterapia como la glicoproteína de resistencia a multidrogas tipo 1, sin embargo ante un estado funcional adecuado, la edad avanzada por sí sola no contraindica ofrecer tratamiento al paciente .⁴ De igual forma, la presencia de comorbilidades crónico degenerativas se asocian a mal pronóstico. Insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, obesidad, infecciones y enfermedades pulmonares son considerados factores predictores de muerte temprana y menor SG [13].

Las características socioeconómicas del paciente también repercuten en el pronóstico. Una cohorte suiza de más 9,000 pacientes con LMA entre 1973 y 2005, observo que los trabajadores con mayor escolaridad tuvieron menor mortalidad frente a otros grupos con un estado socioeconómico menor ($p < .005$), las posibles explicaciones para esta observación son las diferentes características biológicas de la enfermedad, la diferencia en la calidad de atención médica, la comprensión del tratamiento y la distinta frecuencia con que los pacientes se someten a trasplante de CPH [14]. La raza y género favorecen a las mujeres de raza blanca frente a otros grupos. Un estudio retrospectivo realizado por el Cancer and Leukemia Group B (CALGB) en el que evaluaron a 2300 pacientes de raza blanca y 270 afro americanos con LMA de novo encontraron una tasa de RC más baja y peor SG en los afro americanos comparados con los pacientes de raza blanca ($p = .001$ y $p = .004$ respectivamente). De igual forma, la Revisión Suiza demostró un riesgo de muerte menor ($p = .02$) en mujeres comparado con hombres [14].

Dentro de los factores pronósticos asociados a la enfermedad el recuento de leucocitos al diagnóstico, el inmunofenotipo y cariotipo son los principales determinantes para la evolución de la enfermedad. La leucocitosis mayor a 100,000 al diagnóstico se asocia con alta carga tumoral. Inicialmente la leucocitosis fue considerada factor pronóstico, sin embargo, se ha visto que la misma está relacionada a otros factores que por sí mismos son predictores de mal pronóstico [15-17]. Por ejemplo, un recuento de leucocitos elevado se asocia a alteraciones genéticas como la mutación de FLT3-ITD, y este como tal es un factor de mal pronóstico por lo que el impacto en el pronóstico es atribuible a la mutación genética y no a la leucocitosis. Además, el punto de corte varía de acuerdo al autor, algunos consideran el punto de corte desde 20,000 hasta 50,000 glóbulos blancos, por lo que tales valores podrían considerarse arbitrarios [18-20].

Muchos estudios han intentado demostrar la relación entre el inmunofenotipo y el pronóstico de LMA [21]. Actualmente se han identificado algunos "Cluster of Differentiation" que se asocian a mal pronóstico: CD7, CD 11b, CD14, CD34 y HLA-DR. En una corte de más de 800 pacientes con LMA, que estos antígenos que se asocian a mal pronóstico también se asocian a citogenéticas desfavorables, por lo que se confirma que estos antígenos en las células

leucémicas no influyen de forma independiente el pronóstico. Estos marcadores se asocian a cambios genéticos más importantes [22].

Desde la década de 1970 la citogenética se ha vuelto indispensable para la determinación del pronóstico en LMA. Actualmente la citogenética se considera el factor más importante en el manejo de LMA. Un cariotipo anormal se encuentra en aproximadamente el 60% de los pacientes con LMA. En los últimos años se han realizado esfuerzos por agrupar las alteraciones citogenéticas de acuerdo al pronóstico. Actualmente se conocen solo 3 cariotipos con riesgo favorable posterior a quimioterapia intensiva: t(15:17), inv(16)/t(16:16) y t(8;21). Por otro lado, existen cariotipos que representan pronóstico adverso y están asociadas a mayor resistencia a quimioterapia intensiva. Estos cariotipos incluyen anomalías de (3q), monosomía 5 o 7, del(5q) o (7q), t(9;22) y cariotipos complejos. Pacientes con otras alteraciones distintas a las ya mencionadas se consideran de riesgo intermedio [20, 22].

Otros factores como trombocitopenia, elevación de DHL y visceromegalias han sido propuestos como factores de mal pronóstico, sin embargo, estas propuestas no han sido evaluadas de forma consistente [23].

Algunas escalas pronosticas en las que se incluyen parámetros clínicos asociados al paciente y factores propios de la enfermedad han sido propuestas por grupos japoneses e italianos, pero estas no han sido evaluadas en cohortes prospectivas por lo que carecen de utilidad clínica.

Una serie de estudios por el Cancer and Leukemia Group B previos a 1985 establecieron el esquema de quimioterapia 7 + 3 como estándar para inducción en pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda de Novo. A lo largo del tiempo se ha evaluado la dosis de antraciclinas que ofrezca mejores resultados. Por ejemplo, Daunorubicina a dosis de 45 mg/m² por día (DNR 45) fue superior a DNR 30 mg/m² por día (DNR 30) en el esquema 7 + 3 en términos de alcanzar la remisión completa (RC) en pacientes menores a 60 años. Incrementar la dosis de Ara C a 200 mg/m² por día extendiendo el periodo de infusión a 10 días (10 + 3) o la adición de thioguanina oral 100 mg/m² dos veces al día en los días 1 a 7 no agrego ninguna mejoría en los rangos de RC del esquema 7 + 3 que va del 53% en pacientes mayores de 60 años, estos resultados son más altos en pacientes jóvenes, sosteniendo esta respuesta en menos del 15% de los pacientes. El valor de la terapia de post remisión fue reconocido de forma temprana, partiendo del hecho de que alcanzar una RC con la quimioterapia actual no es suficiente para curar la LMA [24-26].

Otro antracíclico utilizado en el esquema 7 + 3 es Mitoxantrona a dosis de 8 a 12 mg/m² por día, la cual comparada con DNR 30 a DNR 50 dio mejores tasas de RC en algunos estudios, pero no en otros. Sin embargo, la evidencia actual favorece IDA 12 a 13 mg/m² por día comparado con DNR 45 a 50 en términos de rangos de RC (70% a 80% versus 58% a 59%) y posiblemente en términos de probable supervivencia [27 - 31].

En nuestro centro, utilizamos el esquema LANOL que se basa en las recomendaciones de la National Comprehensive Cancer Network, ofreciendo citarabina a dosis de 100 mg/m² en infusión de 24 horas por 7 días (día 1 a 7), Idarrubicina 12 mg/m² en bolo por 3 días (día 1 a 3) o Daunorrubicina 45 mg/m² en bolon por 3 días (día 1 a 3) [citar el manual]

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con LMA de Novo atendidos con el protocolo Lanol-9 del Servicio de Hematología del CMN 20 Noviembre.

OBJETIVOS ESPÉCIFICOS

- Conocer las tasas de respuesta con el esquema de quimioterapia propio del Servicio de Hematología denominado LANOL.
- Conocer las tasas de recaída de LMA de Novo.
- Conocer la frecuencia de mortalidad en pacientes con LMA de Novo.
- Identificar las principales causas de mortalidad en pacientes con LMA de Novo de acuerdo al ciclo de quimioterapia.
- Conocer el porcentaje de pacientes con LMA sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos.
- Conocer el tipo de LMA más frecuente en el servicio.
- Conocer los tipos de CD asociados a mal pronóstico.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio Descriptivo, Retrospectivo, Prolectivo, Longitudinal, Unicentrico.

Se incluyeron enfermos con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda de Novo desde enero de 2001 a enero de 2017 que recibieron quimioterapia de LANOL-9 del Servicio de Hematología de CMN 20 de Noviembre, en relación a los siguientes criterios:

- Mayores de 15 años con diagnóstico de LMA de Novo candidatos a quimioterapia intensiva de acuerdo al protocolo de Lanol – 9 vigente del servicio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables nominales serán expresadas en porcentaje. Las variables numéricas serán expresadas con media, mediana, mínimos y máximos y desviación estándar.

Para comparar dos variables numéricas será utilizada T Student y será corroborada con Kruskal-Wallis. Para comparar dos variables nominales será utilizada Chi Cuadrada y corroborada con Pearson. Se realizará análisis univariado y multivariado con intervalo de confianza del 95%. La SG y SLE serán expresados con curvas de Kaplan-Meier.

Se considerará significancia estadística con valor de $p < 0.05$. Para la realización de pruebas estadísticas y generación de las curvas de sobrevivencia, se utilizará el programa estadístico SPSS 22.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA)

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

- **Sobrevivencia global (SG):** Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la muerte del paciente.
- **Sobrevivencia libre de evento:** Progresión, muerte o recaída.

RESULTADOS

Se analizaron 118 expedientes de pacientes con diagnóstico de LMA tratados con el esquema LANOL, al estudiar las características generales de la población se observó que la edad media en años fue de 39 años con un rango de 15 a 64 años; el 56.8% de los pacientes eran mujeres y el 43.2% hombres; de acuerdo al tipo de LMA, las tres más frecuentes fueron: LMA M2, M4 y M1 con un 34.7%, 25.4% y 14.4% respectivamente. En cuanto al tipo de antracilina utilizada en el esquema LANOL, idarrubicina se indicó en un 67.8% de los casos, seguida por daunorrubicina utilizada en el 26.3% de los pacientes. Respecto al estado de desempeño del paciente previo al inicio del tratamiento con el esquema LANOL, la media del Karnofsky fue del 90%. (Tabla 1)

Tabla 1. Características Generales (n = 118)

Edad (años)	39 (15 – 64)
- < de 60 años	91.5% (n = 108)

- > de 60 años	8.5% (n = 10)
Sexo (%)	
Mujer	56.8
Hombre	43.2
Tipo de LMA (%)	
- M0	0.8
- M1	14.4
- M2	34.7
- M4	25.4
- M5	11.9
- M6	6.8
- M7	3.4
Tipo de Antraciclina (%)	
- Daunorrubicina	26.3
- Idarrubicina	67.8
- Doxorrubicina	4.2
- Mitoxantrona	1.7
Karnofsky (media)	90 (60-100)
Conteo periférico de Leucocitos (%)	
- < 30,000	60.2%
- > 30,000	39.2%
Conteo periférico de Plaquetas (%)	
- < 50,000	57.6%
- > 50,000	42.4%
% Blastos periféricos (media)	43.5%
% Blastos en MO (media)	77.5%

Al evaluar la efectividad el tratamiento de pacientes con LMA tratados con el esquema LANOL, se observó un 74.4% de respuesta a la inducción de forma general, de este total de pacientes que alcanzaron respuesta, el 53% lo hizo con Idarrubicina y el 17.9% con Daunorrubicina (tabla 2). Por otra parte, se documentó un 25.4% de recaídas, de este porcentaje, un 17.8% ocurrió en pacientes tratados con Idarrubicina y un 7.6% en aquellos tratados con Daunorrubicina. (tabla 3)

Tabla 2. Tasa de Respuesta con esquema LANOL por tipo de Antraciclina

% de respuesta	Daunorrubicina	Idarrubicina	Doxorrubicina	Mitoxantrona	Total
	17.9%	53%	2.6%	0.9%	74.4%

Tabla 3. Tasa de Recaída con esquema LANOL por tipo de Antraciclina

% de recaída	Daunorrubicina	Idarrubicina	Doxorrubicina	Mitoxantrona	Total
	7.6%	17.8%	0.0%	0.0%	25.4%

Al realizar el análisis de supervivencia global de los pacientes con LMA tratados con el esquema LANOL mediante el método estadístico de Kaplan – Meier se investigó si existía diferencia en este desenlace comparando las diferentes antraciclinas utilizadas en el servicio de Hematología, Daunorrubicina, Idarrubicina, Doxorrubicina y Mitoxantrona, observando una mediana de supervivencia global de 50, 62, 13 y 8 meses respectivamente, sin observar diferencias estadísticamente significativas entre las antraciclinas estudiadas ($p = 0.525$), (Figura 1). De la misma forma al analizar la supervivencia global por sub tipo de LMA no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.275$), sin embargo, el sub tipo M2 sugiere tener una tendencia favorable con una mediana de supervivencia de 72 meses. (Figura 2) (Tabla 4)

Figura 1. Supervivencia de pacientes con LMA tratados con LANOL-9 dividido por tipo de antraciclina

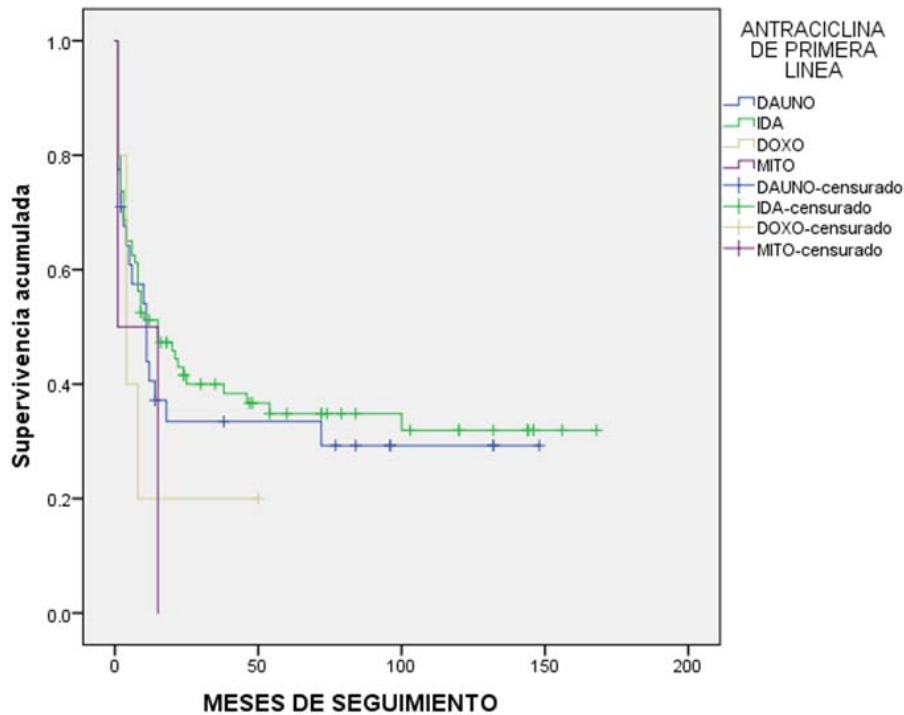


Figura 2. Supervivencia de pacientes con LMA tratados con esquema LANOL-9 por sub tipo de LMA

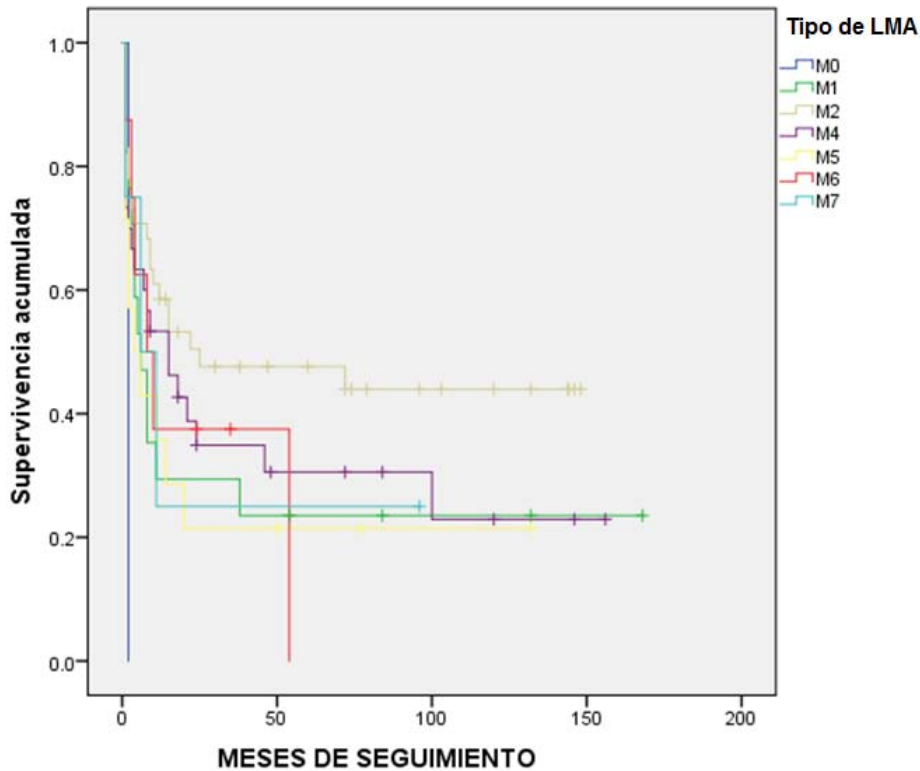


Tabla 4. Supervivencia Global por sub tipo de LMA

Tipo de LMA	Mediana de supervivencia (meses)
M0	2
M1	44.9
M2	71.5
M4	50.2
M5	32.7
M6	23.5
M7	28.5
Global	58

La supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con LMA tratados con el esquema LANOL comparando las diferentes antraciclinas utilizadas en el servicio de Hematología, Daunorrubicina, Idarrubicina, Doxorrubicina y Mitoxantrona fue de 57, 63, 12 y 8 meses respectivamente, sin observar diferencias estadísticamente significativas entre las antraciclinas estudiadas ($p = 0.328$), (Figura 3). De la misma forma al analizar la supervivencia libre de evento por sub tipo de LMA no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.375$), (Figura 4).

Figura 3. SLE en pacientes con LMA tratados con esquema LANOL dividido por Antraciclina

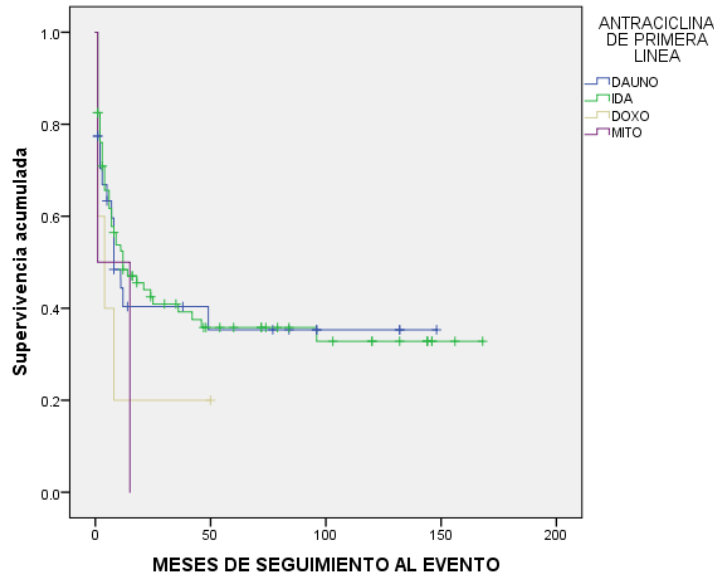
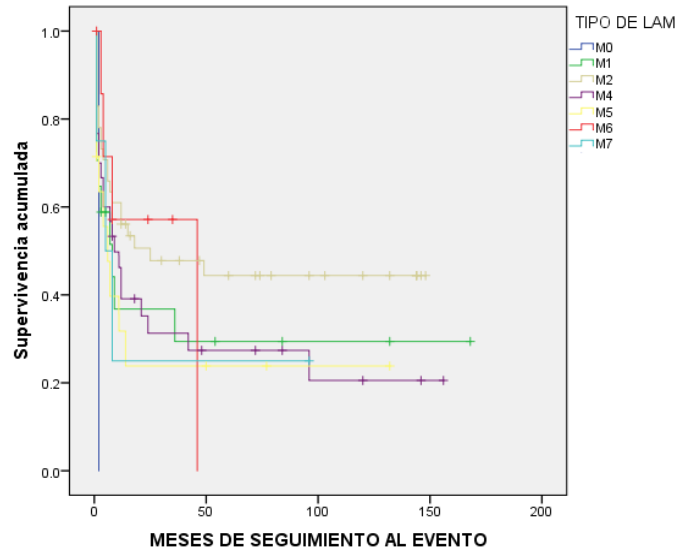


Figura 4. SLE en pacientes con LMA tratados con esquema LANOL divididos por tipo de LMA



Las causas de defunción observados fueron infecciosas en primer lugar con un 35% seguidas por hemorragia y lisis tumoral. (tabla 5)

Tabla 5. Causas de defunción en los pacientes con LMA tratados con esquema LANOL

	N	%
NO DOCUMENTADA	66	55.9
INFECCION	35	29.7
HEMORRAGIA	6	5.1
LISIS	4	3.4
OTRAS	7	5.9
Total	118	100.0

Se analizó el inmunofenotipo de los pacientes con SG menor a 12 meses comparado con aquellos que tenían una SG > 12 meses sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. (Tabla 6)

Tabla 6. Inmunofenotipo en paciente con LMA tratados con LANOL
Comparado por supervivencia global, < 12 meses vs > 12 meses

	CD13	CD34	HLADR	CD33	CD15	CD14	CD64	CD11	CD117
SG < 12 meses	83%	79.2%	79%	85.4%	37.5%	37.5%	18.8%	54.2%	33.3%
SG > 12 meses	89.5%	90%	90%	85%	50%	35%	25%	40%	45%
Valor de P	0.415	0.242	0.264	0.616	0.246	0.536	0.391	0.213	0.262

DISCUSIÓN

Las leucemias mieloides agudas previamente conocidas como una sola enfermedad, son un grupo heterogéneo de enfermedades con un pronóstico ligado al perfil genético de la misma, por ello la descripción de las características de esta enfermedad en nuestra población, así como los desenlaces en términos de supervivencia y respuesta al tratamiento son de gran relevancia, para desarrollar nuevas estrategias de tratamiento. En el presente trabajo mostramos la evidencia respecto a las características epidemiológicas de la LMA en el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional “Hospital 20 de Noviembre” del ISSSTE, así como también se presenta un análisis de la supervivencia de los pacientes atendidos en este centro desde el año 2000 a la actualidad.

El día de hoy la enfermedad es clasificada integrado información genética a la morfología, inmunofenotipo y presentación clínica [32], sin embargo, el análisis genético es una prueba de difícil acceso, por lo que la clasificación basada en las características morfológicas y cito químicas de las células leucémicas aún es adoptada por la mayoría de centros en américa latina [33, 34]. Por lo que se presentó la información de la LMA clasificada por FAB y por el tipo de antraciclina utilizada en el tratamiento inicial de los pacientes.

La LMA representa el 1.2% de los nuevos casos de cáncer reportados en EU, con una incidencia para hombres y mujeres de 4.1 casos por 100,000 habitantes, y la edad media al diagnóstico es de 67 años. En nuestro análisis observamos una edad media de presentación al diagnóstico de 39 años, que vario de los 15 a los 69 años, estos datos son consistentes con lo reportado previamente en la literatura para la población mexicana, que varía de los 32 a los 44 años [35-37]. Respecto al sexo, la literatura occidental reporta una incidencia mayor en los hombres

respecto a las mujeres, nosotros reportamos una población predominante femenina 56.8% versus 43.2% de hombres; al evaluar el tipo de LMA por clasificación de la FAB excluyendo la M3, la más frecuente fue la LMA M2 con un 34.7%, los datos del sexo y la incidencia por tipo de LMA son similares a lo reportado previamente con la literatura, esta información es relevante para la población hispana, ya que evidencia un inicio más temprano de la enfermedad, y predominio del sexo femenino, estudios posteriores dirigidos a estudiar el perfil genético de estos enfermos podrían ofrecer posibles respuestas de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen esta presentación clínica [37].

En relación a la antraciclina utilizada aún existe debate sobre cual ofrece mayor beneficio, de los estudios comparativos publicados, se sugiere una tendencia en observar mejores tasas de respuesta con Idarrubicina; en nuestro análisis Idarrubicina fue utilizada en el 67.8% de los casos. De forma global se observó que la tasa de respuesta a la inducción con el esquema LANOL fue del 74.4%, respecto a estos datos, la mayoría de la población tratada en nuestro hospital es menor a 60 años (91.5%), en este grupo de pacientes con diagnóstico *de novo* y menores de 60 años, se ha observado tasas de respuesta completa a esquema estándar "7 + 3" del 65% a 75%, en estudios prospectivos [38-40]. La supervivencia global media alcanzada en nuestro estudio tratando a los enfermos de LMA con el esquema LANOL fue de 58 meses, en general la literatura reporta medianas de supervivencia global de 23 a 25 meses, sin embargo para pacientes con el sub tipo LMA M2 se ha reportado medias de supervivencia global de hasta 97.7 meses, y para pacientes con riesgo citogenético favorable medias superiores a 90 meses, lo que hace pensar que en nuestros resultados influyo el hecho que el sub tipo M2 fue el más frecuente, y que conteo de leucocitos periféricos menor a 30,000 que en nuestro estudio fue 60.2%, y que ambos son factores de buen pronóstico; además abre la necesidad de conocer el riesgo citogenético de nuestros pacientes, ya que estos resultados podrían sugerir que en nuestra población existe un grupo de riesgo citogenético favorable mayor al reportado en población occidental [41-43].

CONCLUSIONES

En México es escasa la información de enfermos con LMA, nosotros presentamos los datos de la serie más grande de pacientes con LMA analizada en el país, podemos concluir respecto a las características generales de la población que la enfermedad se presenta a edades más tempranas, de 10 a 15 años antes comparado con la población occidental, así como también hay mayor incidencia de la enfermedad en las mujeres. Esto es importante debido a que genera la

hipótesis que los enfermos de LMA en México pueden presentar un perfil genético distinto al de la población occidental.

La supervivencia global de los pacientes tratados con el esquema LANOL fue similar a la observada en los pacientes con un riesgo favorable desde el punto de vista citogenético, así como también coincide con lo reportado para el sub tipo M2, el cual fue el más frecuente en nuestra población. Estos datos son importantes para el servicio de Hematología ya que ofrece un parámetro sobre que desenlaces esperar en los pacientes con LMA tratados en nuestro hospital con el esquema LANOL y abre la posibilidad a nuevas investigaciones que respondan interrogantes como el riesgo citogenético de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dohner, H., D.J. Weisdorf, and C.D. Bloomfield, Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*, 2015. 373(12): p. 1136-52.
2. De Kouchkovsky, I. and M. Abdul-Hay, 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. *Blood Cancer J*, 2016. 6(7): p. e441.
3. Santoyo-Sanchez, A., et al., [Clinical features of acute leukemia and its relationship to the season of the year]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2014. 52(2): p. 176-81.
4. Shah, A., et al., Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study. *Br J Haematol*, 2013. 162(4): p. 509-16.
5. Meyers, J., et al., Medicare fee-for-service enrollees with primary acute myeloid leukemia: an analysis of treatment patterns, survival, and healthcare resource utilization and costs. *Appl Health Econ Health Policy*, 2013. 11(3): p. 275-86.
6. Cancer Genome Atlas Research, N., Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2013. 368(22): p. 2059-74.
7. Cho, Y.U., et al., Preferential occurrence of spliceosome mutations in acute myeloid leukemia with preceding myelodysplastic syndrome and/or myelodysplasia morphology. *Leuk Lymphoma*, 2015. 56(8): p. 2301-8.
8. Gilliland, D.G. and J.D. Griffin, The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*, 2002. 100(5): p. 1532-42.
9. Takahashi, S., Current findings for recurring mutations in acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol*, 2011. 4: p. 36.
10. Cook, A.M., et al., Role of altered growth factor receptor-mediated JAK2 signaling in growth and maintenance of human acute myeloid leukemia stem cells. *Blood*, 2014. 123(18): p. 2826-37.
11. Lynn, R.C., et al., Targeting of folate receptor beta on acute myeloid leukemia blasts with chimeric antigen receptor-expressing T cells. *Blood*, 2015. 125(22): p. 3466-76.
12. Loghavi, S., et al., Clinical features of de novo acute myeloid leukemia with concurrent DNMT3A, FLT3 and NPM1 mutations. *J Hematol Oncol*, 2014. 7: p. 74.
13. Giles, F.J., et al., The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*, 2007. 136(4): p. 624-7.

14. Kristinsson, S.Y., et al., Socioeconomic differences in patient survival are increasing for acute myeloid leukemia and multiple myeloma in Sweden. *J Clin Oncol*, 2009. 27(12): p. 2073-80.
15. Malagola, M., et al., A simple prognostic scoring system for newly diagnosed cytogenetically normal acute myeloid leukemia: retrospective analysis of 530 patients. *Leuk Lymphoma*, 2011. 52(12): p. 2329-35.
16. Greenwood, M.J., et al., Leukocyte count as a predictor of death during remission induction in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2006. 47(7): p. 1245-52.
17. Vaughan, W.P., et al., Factors affecting survival of patients with acute myelocytic leukemia presenting with high wbc counts. *Cancer Treat Rep*, 1981. 65(11-12): p. 1007-13.
18. Chen, C.C., et al., Pretreatment prognostic factors and treatment outcome in elderly patients with de novo acute myeloid leukemia. *Ann Oncol*, 2005. 16(8): p. 1366-73.
19. Dutcher, J.P., C.A. Schiffer, and P.H. Wiernik, Hyperleukocytosis in adult acute nonlymphocytic leukemia: impact on remission rate and duration, and survival. *J Clin Oncol*, 1987. 5(9): p. 1364-72.
20. Arellano, M., et al., Prognostic significance of leukopenia at the time of diagnosis in acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2011. 11(5): p. 427-32.
21. Mason, K.D., S.K. Juneja, and J. Szer, The immunophenotype of acute myeloid leukemia: is there a relationship with prognosis? *Blood Rev*, 2006. 20(2): p. 71-82.
22. Li, X., et al., Relevance of immunophenotypes to prognostic subgroups of age, WBC, platelet count, and cytogenetics in de novo acute myeloid leukemia. *APMIS*, 2011. 119(1): p. 76-84.
23. Sekeres, M.A., et al., Differences in prognostic factors and outcomes in African Americans and whites with acute myeloid leukemia. *Blood*, 2004. 103(11): p. 4036-42.
24. Stone, R.M., Consolidation chemotherapy for adults with AML in first remission: is there a best choice? *J Clin Oncol*, 2013. 31(17): p. 2067-9.
25. Burnett, A., M. Wetzler, and B. Lowenberg, Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 2011. 29(5): p. 487-94.
26. Cassileth, P.A., et al., A randomized study of the efficacy of consolidation therapy in adult acute nonlymphocytic leukemia. *Blood*, 1984. 63(4): p. 843-7.
27. Schaich, M., et al., High-dose cytarabine consolidation with or without additional amsacrine and mitoxantrone in acute myeloid leukemia: results of the prospective randomized AML2003 trial. *J Clin Oncol*, 2013. 31(17): p. 2094-102.
28. Weick, J.K., et al., A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood*, 1996. 88(8): p. 2841-51.
29. Shigeki Ohtake et al., Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. *Blood* 117, no. 8 (2011): 2358-65.
30. Pengcheng Shi, Jie Zha, Xutao Guo, Feili Chen, Zhiping Fan, Fen Huang, Fanyi Meng, Xiaoli Liu, Ru Feng, and Bing Xu. Idarubicin is superior to daunorubicin in remission induction of de novo acute myeloid leukemia patients with high MDR1 expression. *Pharmacogenomics* 2013 14:1, 17-23.
31. Wiernik, P., Banks, P., Case, D. J., Arlin, Z., Periman, P., Todd, M., Ritch, P., Enck, R., & Weitberg, A. (1992). Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood*, 79(2), 313-19.

32. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391–2405.
33. Pollyea DA, Kohrt HE, Yang J, Chang ET, Gomez SL, Clarke CA. Acute leukemia in adult Hispanic Americans: differences in incidence rates by nativity. *J Cancer Prev Curr Res* 2014; 1: 1–7.
34. Bacher U, Kern W, Schnittger S, Hiddemann W, Schoch C, Haferlach T. Further correlations of morphology according to FAB and WHO classification to cytogenetics in *de novo* acute myeloid leukemia: a study on 2235 patients. *Ann Hematol* 2005; 84: 785–791.
35. Buitrón-Santiago N, Arteaga-Ortiz L, Rosas-López A, et al. Experiencia del INCMNSZ en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda. Cohorte 2003-2008. *Rev Invest Clin* 2010; 62:100-8 (Article in Spanish).
36. Jaime-Pérez JC, Brito-Ramirez AS, Pinzón-Uresti MA, et al. Characteristics and clinical evolution of patients with acute myeloblastic leukemia in northeast Mexico: an eight-year experience at a university hospital. *Acta Haematol* 2014; 132: 144-51.
37. David Gómez-Almaguer, et al., Acute Leukemia Characteristics are Different Around the World: the Mexican Perspective, *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, Volume 17, Issue 1, January 2017, Pages 46-51, ISSN 2152-2650, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2016.09.003>.
38. Estey, E.; Döhner, H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet* 2006, 368, 1894–1907.
39. Lowenberg, B.; Ossenkoppele, G.J.; van Putten, W.; Schouten, H.C.; Graux, C.; Ferrant, A.; Sonneveld, P.; Maertens, J.; Jongen-Lavrencic, M.; von Lilienfeld-Toal, M.; et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2009, 361, 1235–1248.
40. Fernandez, H.F.; Sun, Z.; Yao, X.; Litzow, M.R.; Luger, S.M.; Paietta, E.M.; Racevskis, J.; Dewald, G.W.; Ketterling, R.P.; Bennett, J.M.; et al. Anthracycline Dose Intensification in Acute Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2009, 361, 1249–1259.
41. Padilha SL, Souza EJ dos S, Matos MCC, Domino NR. Acute myeloid leukemia: survival analysis of patients at a university hospital of Paraná. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.* 2015;37(1):21-27. doi:10.1016/j.bjhh.2014.11.008.
42. Pulte, D., et al. (2013). "Recent trends in survival of adult patients with acute leukemia: overall improvements, but persistent and partly increasing disparity in survival of patients from minority groups." *Haematologica* 98(2): 222-229.
43. de Jonge, H. J., et al. (2011). "Prognostic impact of white blood cell count in intermediate risk acute myeloid leukemia: relevance of mutated NPM1 and FLT3-ITD." *Haematologica* 96(9): 1310-1317.