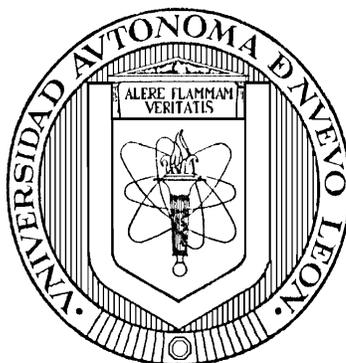


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**LA VELOCIDAD DE ELIMINACIÓN DE BLASTOS EN SANGRE PERIFÉRICA
EN LA INDUCCIÓN A LA REMISIÓN EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA.**

IMPACTO SOBRE LA REMISIÓN Y LA SOBREVIVENCIA

POR

DRA. ROSA ELENA LOZANO MORALES

Como requisito para obtener el Grado de

SUB ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA CLINICA

Febrero 2017

LA VELOCIDAD DE ELIMINACIÓN DE BLASTOS EN SANGRE PERIFÉRICA EN LA
INDUCCIÓN A LA REMISIÓN EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA. IMPACTO SOBRE LA
REMISIÓN Y LA SOBREVIVENCIA

APROBACIÓN DE TESIS

DR. DAVID GÓMEZ ALMAGUER
Jefe del Servicio de Hematología
Director de Tesis

DR. JOSÉ CARLOS JAIME PÉREZ
Coordinador de Investigación

DR. MED. FELIPE ARTURO MORALES MARTÍNEZ
Subdirector de Estudios de Posgrado

HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ”

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

PROYECTO No HE14-016

**“LA VELOCIDAD DE ELIMINACIÓN DE BLASTOS EN SANGRE
PERIFÉRICA EN LA INDUCCIÓN A LA REMISIÓN EN LA LEUCEMIA
MIELOIDE AGUDA. IMPACTO SOBRE LA REMISIÓN Y LA SOBREVIVENCIA”**

Tesista:

Dra. Rosa Elena Lozano Morales
Residente de tercer año de Hematología clínica

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A Dios, por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

A mi madre, por ser el apoyo incondicional en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante y por su amor. Todo esto te lo debo a ti, gracias por estar siempre ahí.

A mi padre, por ser el ejemplo de perseverancia y constancia que lo caracteriza y que me ha infundado siempre, por el valor mostrado para salir adelante y por su amor. Eres el mejor papá del mundo.

A mis hermanos por ser mis mejores amigos y apoyarme en todo este largo camino, los quiero mucho.

A mi maestro, Dr. David Gómez Almaguer por su gran apoyo y motivación para la culminación de nuestros estudios y para la elaboración de esta tesis.

A mis amigos y compañeros de residencia. Gracias por su apoyo y por compartir grandes momentos, con ustedes la carga fue más ligera.

Finalmente a los maestros, aquellos que marcaron cada etapa de nuestro camino en la residencia.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
Capítulo I	
1. RESÚMEN	1-2
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	3-7
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	8
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	9
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	10-12
Capítulo VI	
6. ASPECTOS ÉTICOS	13
Capítulo VII	
7. RESULTADOS	14-16
Capítulo VIII	
8. DISCUSIÓN	17
Capítulo IX	
9. CONCLUSIÓN.....	18

Capítulo X

10. ANEXOS.19

Capítulo XI

11. BIBLIOGRAFÍA.25

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1.	20
2.	21

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1.	22
2.	23
3.	24

LISTA DE ABREVIATURAS

LMA: Leucemia mieloide aguda

FSP: Frotis de sangre periférica

IR: Inducción a la remisión

OMS: Organización Mundial de la Salud

FAB: French-American-British

SVG: Sobrevida global

SLE: Sobrevida libre de enfermedad

SLR: Sobrevida libre de recaída

CAPÍTULO I

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el pronóstico más influyente a largo plazo de la leucemia mieloide aguda se realiza mediante diferentes factores citogenéticos y moleculares, sin embargo, no existe un parámetro para determinar el pronóstico a corto plazo. Además, uno de los problemas con este tipo de estudios son que los resultados pueden tardar entre 2-3 semanas y generalmente el costo de estos es muy elevado. En la leucemia linfoblástica aguda, la velocidad de eliminación de blastos posterior a la preinducción con esteroides, es factor pronóstico a corto plazo. Actualmente no existen estudios prospectivos que hayan realizado el conteo manual o frotis en sangre periférica para determinar si el tiempo de eliminación de blastos es factor pronóstico para LMA.

OBJETIVOS

Determinar si la velocidad de eliminación de blastos en el frotis de sangre periférica durante la inducción es factor pronóstico temprano para la remisión y la supervivencia global en la leucemia mieloide aguda.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio longitudinal, observacional, prospectivo. La población de estudio son pacientes con diagnóstico reciente de LMA durante el periodo de Septiembre del 2014 a Enero 2016 del Hospital Universitario “Dr. José E. González” mayores de 16 años, de ambos géneros y sometidos a la inducción a la remisión (IR). Se determinó el número absoluto de blastos en sangre periférica y en médula ósea al diagnóstico. Posteriormente, se realizó un frotis de sangre periférica al día 5 durante la IR para determinar la persistencia o no del número de blastos en sangre periférica. La persistencia o no de blastos, se comparó con el resultado de la respuesta al final de la inducción, ya sea por la enfermedad mínima residual por citometría de flujo o por la persistencia de

blastos en el aspirado de médula ósea después de la inducción.

RESULTADOS

Se analizaron 17 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda de reciente diagnóstico en el periodo de Septiembre del 2014 a Septiembre del 2016. Se realizaron dos grupos de trabajo, los pacientes que al día 5 de la inducción no presentaban blastos en sangre periférica y aquellos pacientes que al día 5 continuaban observándose blastos en sangre periférica. Fueron 7 pacientes dentro del primer grupo y 10 que continuaban con blastos al día 5. En el primer grupo, la edad mediana fue de 39 (16-72), la mediana de blastos contabilizados en el FSP al diagnóstico fue de 80% (48-90%), posterior a la inducción la mediana de recuperación de las citopenias post quimioterapia fue de 0 días (0-62) y su sobrevida global fue de 6 meses (1-12m).

En el segundo grupo, la edad mediana fue de 46 (28-77), los blastos contabilizados al diagnóstico fueron de 67% (2-90%), la mediana de recuperación de citopenias post quimioterapia fue de 21 días (0-45), la sobrevida global fue de 12 meses (1-18 m).

CONCLUSION

Aunque por el tamaño de la muestra los resultados no son estadísticamente significativos, se observó que el grupo sin blastos al quinto día tuvieron una mejor supervivencia global. El frotis de sangre periférica es accesible y fácil de realizar por lo que podría ayudar a clasificar a los pacientes en categorías de riesgo durante la etapa temprana de su enfermedad.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda es un grupo heterogéneo de leucemias que proceden de líneas celulares precursoras mieloides, eritroides megacariocíticas y monocíticas. Es el resultado de una transformación clonal a través de la adquisición de arreglos cromosómicos y múltiples mutaciones genéticas.¹

En los Estados Unidos, se estiman que habrá 18,860 nuevos casos y 10,060 muertes en el 2014.¹ En México el número de pacientes ha aumentado de forma significativa. En 1998, se reportaron 600 casos nuevos.² En el Hospital Universitario se presenta 16 casos nuevos por año aproximadamente, la edad media de presentación es de 32 años, la remisión completa se obtiene en un 55%, la sobrevida global es de 35% y la sobrevida libre de enfermedad es de 32%.³

El tratamiento se divide en dos fases, la inducción a la remisión y la terapia post remisión. El objetivo del tratamiento de inducción es obtener una remisión completa.⁴ Después del tratamiento de inducción, se calcula que del 60 al 70% de los adultos con leucemia mieloide aguda puede tener un estatus de remisión completa. Más del 25% de los adultos con leucemia mieloide aguda (45% de los que presentan remisión completa) pueden esperar sobrevivir 3 o más años y pueden presentar curación.⁵ La tasa de remisión en un adulto con leucemia mieloide aguda está inversamente proporcional a la edad, con una tasa de remisión esperada de más del 65% para aquellos menores de 60 años. Los datos sugieren que una vez obtenido esto, la duración de remisión puede ser

corta en pacientes de edad avanzada.⁶

La remisión completa se determina después de la inducción a la remisión en el momento de recuperación de las citopenias. Se define al presentar independencia transfusional, neutrófilos más de 1000/ul y plaquetas de 100,000, blastos en menos del 5% en el aspirado de médula ósea, ausencia de bastones de Auer en los blastos y la ausencia de leucemia extramedular. Además de utilizar estos parámetros, recientemente se ha utilizado la citometría de flujo posterior a la inducción para detectar persistencia de la enfermedad midiendo enfermedad mínima residual. También se ha propuesto detectar la enfermedad por citogenética al presentar una reversión de cariotipo normal posterior a la quimioterapia.

El pronóstico en la leucemia mieloide aguda se realiza mediante varios factores, aquellos específicos de la enfermedad y los específicos del paciente. Las aberraciones cromosómicas son los factores de riesgo más importantes específicos de la enfermedad. En cambio, la edad es el factor más importante específico del paciente. Para los pacientes con una citogenética normal, el pronóstico se puede especificar con mutaciones genéticas como NPM1, FLT3 y CEBPA.⁷

Las anormalidades citogenéticas que indican un buen pronóstico incluyen t(8;21), inv(16) o t(16;16), y t(15;17). La citogenética normal provee un LMA de riesgo moderado. Los pacientes con deleciones del brazo largo o monosomías en los cromosomas 5 o 7, por translocaciones o inversiones del cromosoma 3, t(6;9), t(9;22) o anormalidades del cromosoma 11q23 tiene un pronóstico pobre particular con quimioterapia.⁸

Otros factores pronósticos adversos incluyen la afección al sistema nervioso central, infecciones sistémicas al diagnóstico, leucocitos $>100,00/\text{mm}^3$, LMA por tratamiento, e historia de síndrome mielodisplásico o algún antecedentes de enfermedad hematológica previa. Los pacientes con leucemia que expresen CD34 antígeno de célula progenitora y/o la P-glicoproteína (MDR1) pueden tener un resultado inferior.⁹

A pesar del uso de factores pronósticos adicionales como los blastos de la médula ósea residual, el pronóstico de los pacientes no se puede estimar individualmente posterior al tratamiento. Por otro lado, en la leucemia linfoblástica aguda en el paciente pediátrico, la disminución rápida de los blastos periféricos circulantes en respuesta a la quimioterapia de inducción o prednisona durante la primera semana de tratamiento, es un muy importante factor pronóstico, no solo para obtener la remisión sino para pronosticar recaída. En cambio, en la leucemia mieloide aguda, los parámetros de respuesta a la quimioterapia se restringen por la rapidez en la que se obtiene una remisión completa o en la evaluación de la médula ósea residual durante aplasia.¹⁰

Por lo anterior, a partir del 2006, se han realizado diversos estudios de investigación sobre los blastos periféricos durante el tratamiento en la leucemia mieloide aguda. En la mayoría de los estudios, se observó una buena correlación de la determinación del día de la eliminación de blastos en sangre periférica durante el tratamiento con la supervivencia global y de la recaída. Las pruebas utilizadas fueron la morfología con frotis de sangre periférica y conteo manual de blastos y en otros se utilizó la citometría de flujo de sangre periférica.

El primer estudio fue un estudio piloto realizado en Italia, en donde se analizaron por citometría de flujo 30 muestras de sangre periférica de pacientes con leucemia mieloide aguda de recién diagnóstico. Todos los días durante la inducción se determinó el número de blastos circulantes en sangre periférica. Observaron que el tiempo de eliminación de blastos durante la inducción se correlacionó bien con la eliminación de blastos de la médula ósea al día 14. La tasa de eliminación de blastos periféricos aparecían ser más alta en pacientes en remisión completa que en los pacientes que no obtuvieron remisión completa con una diferencia estimada entre grupos igual a 0.26 (95% IC, 0.15-0.37; $p < 0.001$).¹¹

Posteriormente, en el 2007, en la Clínica Mayo se realizó un estudio retrospectivo que demostró en 73 pacientes que el tiempo de eliminación de blastos en sangre periférica es un marcador pronóstico independiente de la sobrevida libre de recaída. Mediante revisión del conteo manual con frotis de sangre periférica diario se observó que día se eliminaban los blastos de la sangre periférica. Se hicieron dos grupos, los que lograron eliminar los blastos antes del día 5 y los de después del día 5, ya que ese día fue el que logró mayor distribución y la diferencia más significativa entre cada subgrupo, con diferencias significativas en las tasas de recaída, 33% y 79% respectivamente ($p < 0.001$).¹² Concordante con este estudio, en el 2012, se publicó un estudio similar. Fue realizado de manera retrospectiva, en 162 pacientes, y se concluyó que la eliminación temprana de blastos en sangre periférica después de la inducción con quimioterapia predecía la eliminación temprana de blastos en médula ósea, la remisión completa, la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global.¹³

En el 2014, se publicaron dos estudios que demuestran la eficacia de la búsqueda del tiempo de eliminación de blastos en sangre periférica. El estudio fue retrospectivo, en 155 pacientes, y se investigó con un modelo matemático sobre la dinámica de los blastos periféricos usando el conteo automatizado. El porcentaje de remisión completa se correlacionó significativamente con una tasa de eliminación de blastos periféricos alta, además con porcentajes de blastos disminuidos al día 14 de la médula ósea, citogenética favorable y desaparición temprana de blastos periféricos.¹⁴

Por último, utilizando la citometría de flujo, Sujun et al, realizó de manera prospectiva la determinación de blastos periféricos en el día 7 de la inducción de la quimioterapia por citometría de flujo en 46 pacientes con leucemia mieloide aguda. El porcentaje de blastos en el día 7 (“D7PBBP”) de la inducción con quimioterapia predice la respuesta al tratamiento y la supervivencia global (OS; $r=-0.437$, $P=0.003$) y recaída (RFS; $r=-0.388$, $P=0.007$) en pacientes con leucemia mieloide aguda. El “D7PBBP” fue un indicador pronóstico independiente de supervivencia global ($P=0.036$) y supervivencia libre de recaída ($P=0.035$).¹⁵

Se puede observar que, los estudios prospectivos han utilizado solo, la citometría de flujo. Actualmente no existen estudios prospectivos que hayan realizado el conteo manual o frotis de sangre periférica para determinar si el tiempo de eliminación de blastos es factor pronóstico en estos pacientes.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

La velocidad en el que se eliminen los blastos en sangre periférica en el día 5 de la inducción a la remisión de la leucemia mieloide aguda puede ser un buen método para determinar el impacto sobre la remisión y sobrevida global.

HIPÓTESIS ALTERNA

La velocidad en el que se eliminen los blastos en sangre periférica en el día 5 de la inducción a la remisión de la leucemia mieloide aguda no es un buen método para determinar el impacto sobre la remisión y sobrevida global.

CAPÍTULO IV

OBJETIVO

Objetivos generales

Determinar si la velocidad de eliminación de blastos durante la inducción a la remisión es factor pronóstico para la leucemia mieloide aguda.

Objetivos específicos

- Analizar los datos demográficos de los pacientes con leucemia mieloide aguda.
- Determinar el riesgo y pronóstico de la leucemia mieloide aguda.
- Determinar el tipo de tratamiento que recibirá para la inducción a la remisión en cada paciente.
- Realizar frotis de sangre periférica en el día del diagnóstico, previo a inicio de esquema de quimioterapia (IR).
- Realizar frotis de sangre periférica en el día 5 de la inducción.
- Seguir a los pacientes por 1 año para determinar la remisión posterior a completar el tratamiento, la sobrevida global y sobrevida libre de recaída.
- Analizar datos y realizar estadística.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Estudio

Estudio experimental, longitudinal, observacional, prospectivo.

Lugar

Servicio Hematología, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, UANL.

Grupo problema

Pacientes con diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda.

Población y tamaño de muestra:

A conveniencia del investigador

Análisis estadístico:

Medidas de tendencia central con presentación de porcentajes y proporciones análisis estadístico descriptivo en el programa Microsoft Excel versión 2010. Para establecer relación genotipo-fenotipo se utilizó prueba de Chi 2, t student, U de Mann-Whitney según correspondiera con el programa SPSS versión 19.

Criterios de selección de la muestra:

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 16 años.
- Pacientes de ambos géneros.
- Pacientes de diagnóstico de leucemia mieloide aguda confirmada.
- Pacientes sometidos a la inducción a la remisión.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda (M3)

Criterios de eliminación:

- Pacientes con datos incompletos

Descripción General

El estudio se realizó en Hospital Universitario "Dr. Eleuterio González" , en Monterrey N.L., en el departamento de Hematología, en pacientes con leucemia mieloide aguda de recién diagnosticados durante el periodo de Septiembre del 2014 a Septiembre del 2016.

Se recolectaron datos demográficos de todos los expedientes durante este periodo de acuerdo a la hoja de datos. Además, se clasificó el riesgo de la enfermedad utilizando la clasificación de la OMS del 2008 para leucemia mieloide aguda.

Posterior a realizar el diagnóstico de leucemia mieloide aguda, se realizó frotis de sangre periférica y se contabilizaron el número de blastos por cada 100 células, posteriormente se realizó un segundo frotis de sangre periférica en el día 5 del esquema de inducción a la remisión y al igual que al diagnóstico, se contabilizaron los blastos por cada 100 células.

Posterior a finalizar el tratamiento, se continuó el seguimiento de los pacientes para determinar sobrevida global y sobrevida libre de recaída.

Se llenó la información en una base de datos electrónica.

Capítulo VI

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se realizó en el Departamento de Genética y el Servicio de Hematología del “Hospital Universitario Dr. José E. González”, de la Universidad Autónoma de Nuevo León: Institución Pública de tercer nivel de atención localizado en Monterrey Nuevo León, México, la cual cumple con las consideraciones formuladas en la declaración de Helsinki; para los trabajos de investigación biomédica en sujetos humanos. La investigación se realiza con riesgo mínimo para los participantes, ya que la única intervención directa realizada a los pacientes fue mediante una veno-punción directa y/o de lecho capilar para extracción de sangre. El financiamiento del presente estudio fue con recursos propios del departamento

El protocolo se registró en septiembre del 2014 y se autorizó por el Comité de Ética de la Subdirección de Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José E. González, de la Universidad Autónoma de Nuevo León Clave HE14-016.

CAPITULO VII

RESULTADOS

Datos demográficos de los pacientes

Se analizaron 17 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda de reciente diagnóstico en el periodo de Septiembre del 2014 a Septiembre del 2016. Las características demográficas en los pacientes con leucemia mieloide aguda corresponden a 11 mujeres y 6 hombres. La edad mediana fue de 39 años (rango: 16 a 77). La mediana de leucocitos al diagnóstico fue de 23,000 (2-237). De acuerdo a la FAB, el tipo de LMA más frecuente fue la M2 (n=10). En cuanto a la escala pronóstica por citogenética, 2 pacientes presentaron citogenética de riesgo intermedio, 1 paciente con citogenética de riesgo alta y 1 paciente con citogenética de riesgo bajo. En los esquemas de inducción, 15 pacientes recibieron el esquema 7+3, y 2 pacientes recibieron el esquema 5+2.

Se realizaron dos grupos de trabajo, los pacientes que al día 5 de la inducción no presentaban blastos en sangre periférica y aquellos pacientes que al día 5 continuaban observándose blastos en sangre periférica. Fueron 7 pacientes dentro del primer grupo y 10 que continuaban con blastos al día 5. En el primer grupo, la edad mediana fue de 39 (16-72), la mediana de blastos contabilizados en el FSP al diagnóstico fue de 80% (48-90%), posterior a la inducción la mediana de recuperación de las citopenias post quimioterapia fue de 0 días (0-62).

En el segundo grupo, la edad mediana fue de 46 (28-77), los blastos contabilizados al diagnóstico fueron de 67% (2-90%), la mediana de

recuperación de citopenias post quimioterapia fue de 21 días (0-45),

Remisión Completa

Para valoración de la enfermedad posterior a la inducción a la remisión, 12 pacientes obtuvieron remisión completa hematológica, una paciente fue refractaria al tratamiento y 4 pacientes fallecieron durante la inducción por infección.

Además, a todos los pacientes se les realizó el estudio de enfermedad mínima residual por citometría de flujo en 13 pacientes, en el cual 2 pacientes presentaron EMR positiva y 10 con EMR negativa.

Sobrevida global y Sobrevida libre de recaída

La mayoría (70%) completaron los 3 ciclos planeados de consolidación. La mediana de seguimiento fue de 12 meses (rango 8-12). La mediana de SVG y SLR fue de 12 meses (rango 1-12) y 6 meses (rango: 1-18), respectivamente. La mediana de SLR fue diferente en los que presentaban blastos al 5to día durante la inducción, 6 meses (2-12) y 12 meses (2-18) para los que no presentaban blastos al 5to día.

A 3 pacientes se les realizó trasplante de células hematopoyéticas, 2 alogénicos idénticos y 1 alogénico haploidéntico sin depleción de células T. De los pacientes con TCH alogénico idéntico, obtuvo respuesta completa y quimerismo completo a los 30, y 100 días, con recaída a los 6 meses, posteriormente falleció por EICH crónico, el segundo paciente con TCH alogénico idéntico fue la paciente con refractariedad presentó quimerismo

completo sin embargo continuaba con enfermedad posterior al trasplante, falleciendo 40 días después. El paciente con trasplante haploidéntico entró con actividad al trasplante, y se le realizó trasplante secuencial, presentando respuesta completa y quimerismo completo a los 30, y 100 días, continúa con buena respuesta.

En total, 8 pacientes murieron, 4 por complicaciones de la aplasia durante la inducción a la remisión, y 3 en la segunda recaída y 1 por enfermedad refractaria.

CAPITULO VIII

DISCUSIÓN

Dentro del presente estudio, la mayoría de los pacientes que terminaron la inducción respondieron al tratamiento, presentando remisión completa. En el análisis de la sobrevida global y sobrevida libre de recaída, se observó que los pacientes con blastos al 5to día de inducción a la remisión tienen una tendencia de tener un mejor pronóstico. Esto podría explicarse porque la enfermedad puede ser menos agresiva y por lo tanto más sensible al tratamiento con quimioterapia actual.

Los pacientes con LMA después del tratamiento de inducción a la remisión estándar, es decir, el esquema 7 +3, tienen una respuesta completa aproximadamente en el 40-50%, sin embargo el pronóstico de estos pacientes continúa siendo pobre aun con este tratamiento. Actualmente, es un reto determinar hacia dónde dirigir el tratamiento después de obtener la remisión completa.

Este estudio concuerda con los resultados de otros estudios mencionados previamente ya que la presencia de blastos al quinto día determinó una tendencia hacia una disminución de la sobrevida global, sin embargo no se obtuvo *p* significativa, ya que probablemente falta la inclusión de más pacientes. Esta valoración temprana de respuesta al tratamiento es útil para definir el pronóstico de cada paciente ya que es de fácil acceso y se realiza de rutina en todos los pacientes con LMA.

CAPITULO IX

CONCLUSIÓN

Nuestros datos sugieren que la velocidad de la eliminación de blastos pudiera ser importante en la supervivencia de la leucemia mieloide aguda. Sin embargo, se necesita una mayor inclusión de pacientes para obtener conclusiones precisas.

Se sugiere continuar con el estudio para incluir más pacientes y realizar un análisis estadístico con más tiempo de seguimiento, esto dará la base para mejorar la clasificación de estos pacientes en las categorías de riesgo. A diferencia de los estudios de citogenética, este estudio no toma tanto tiempo, es fácil, no es costoso y se puede tener una idea del pronóstico del paciente y ayudaría a la búsqueda temprana de un donador para trasplante de células hematopoyéticas.

CAPITULO X

ANEXOS

Tabla 1. Datos demográficos

n=17	
Edad (mediana)	39 años (16-77)
H/M	6/11
ECOG	0 : 15 1 : 2
Tipo de LMA más frecuente	M2 (FAB)
Citogenética más frecuente	Riesgo Estándar: 1 Riesgo Intermedio: 2 Riesgo Alto:: 1
Tipo QT	Esquema 7+3 : 15 Esquema 5+2 : 2
Leucocitos al diagnóstico	23 (2-237 ; DS : 56)

Tabla 2. Tabla de Correlaciones.

<u>Variable</u>	<u>Con blastos al 5</u> <u>dia</u> <u>N=10</u>	<u>Sin blastos al 5</u> <u>dia</u> <u>N=7</u>	<u>Global</u>	<u>P</u>
Edad, mediana (min – max)	39 (16-72)	46 (28 – 77)	39 (16-77)	0.30
Blastos en FSP al diagnóstico , mediana (min – max)	80% (48 - 90%)	67% (2-90%)	70 (20-90)	0.006
Días de recuperación	0 (0-62)	21 (0-45)	20 (17-62)	0.5
Sobrevida Global, mediana (min- max)	6 (1-12m)	12 m (1-18m)	4 (1-18)	0.03

Figura 1. Columna 1. Sin blastos al día 5. Columna 2. Con blastos al día 5.
Azul: Vivo, Rojo: Muerto.

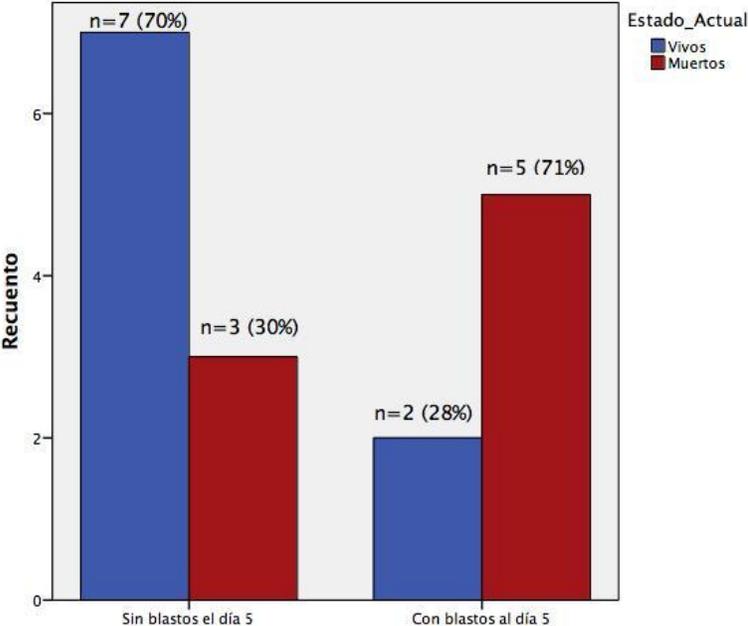


Figura 2 . Curva Kaplan- Meier . Supervivencia Global. Línea Azul: Grupo sin blastos al quinto día. Línea Verde: Grupo con persistencia de blastos al quinto día.

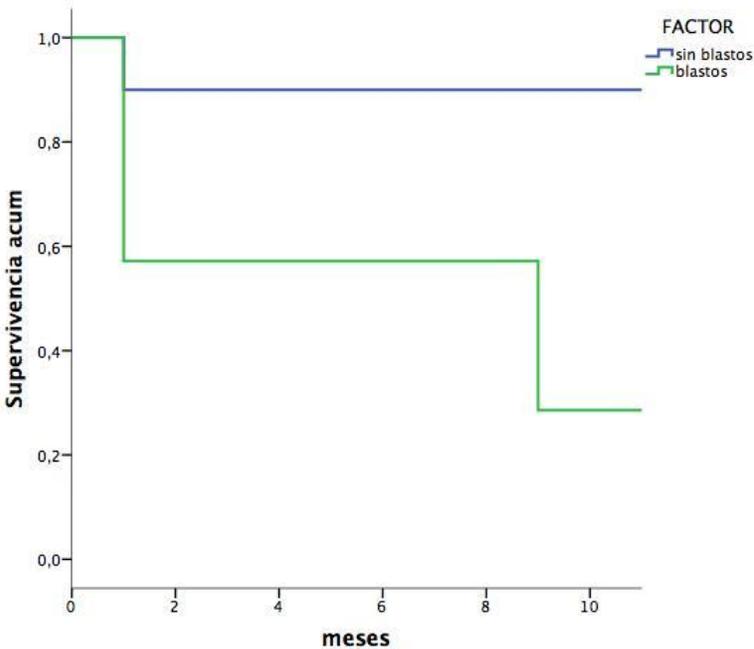
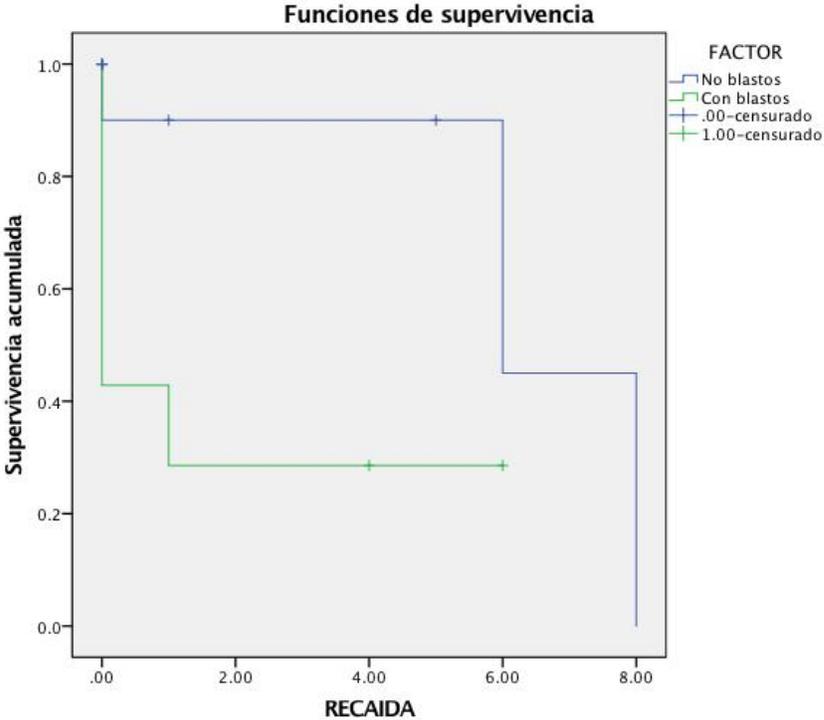


Figura 3 . Curva Kaplan- Meier . Supervivencia libre de recaída. Línea Azul: Grupo sin blastos al quinto día. Línea Verde: Grupo con persistencia de blastos al quinto día.



CAPITULO XI

BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society. (2014) Cancer Facts & Figures. *Atlanta: American Cancer Society*;
2. Secretaría de Salud. (1998) Registro Histopatológico de Neoplasias en México. *Dirección General de Epidemiología*.
3. Jaime-Pérez JC, Brito-Ramirez AS, Pinzon-Uresti MA, Gutiérrez-Aguirre H, Cantú-Rodríguez OG, Herrera-Garza JL, Gomez-Almaguer D (2014). Characteristics and clinical evolution of patients with acute myeloblastic leukemia in northeast Mexico: an eight-year experience at a university hospital. *Acta Hematologica* 132(2): 144-51.
4. Estey E. (2008) Response in acute myeloid leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol*. 6(2):113-7.5.
5. Wiernik PH, Banks PL, Case DC Jr, Arlin ZA, Periman PO, Todd MB, Ritch PS, Enck RE, Weiberg AB (1992) Cytarabine plus idarubicin o daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 79 (2) ; 313-9.
6. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. (2006) Age and acute myeloid leukemia. *Blood*; 107(9); 3481-3485.
7. Liersch R, Müller-Tidow C, Berdel WE, Krug U.Br (2014) Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults--biological significance and clinical use. *J Haematol*. 165(1):17-38.
8. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison

C, Harrison G, Rees J, Hann I, Stevens R, Burnett A, Goldstone A. (1998). The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRCAML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood*. 92(7):2322-33.

9. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al (2000) Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood*. 96 (13): 4075-83,

10. Gajjar A, Ribeiro R, Hancock ML, Rivera GK, Mahmoud H, Sandlund JT, Crist WM, Pui CH. (1995) Persistence of circulating blasts after 1 week of multiagent chemotherapy confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia, *Blood*. 15;86 (4); 1292-5.

11. Gianfaldoni G, Mannelli F, Baccini M, Antonioli E, Leoni F, Bosi A (2006) , Clearance of leukaemic blasts from peripheral blood during standard induction treatment predicts the bone marrow response in acute myeloid leukaemia: a pilot study. *British Journal of Hematology*, 134 (1); 54-7

12. Elliott, MA, Litzow MR, Letendre LL, Wolf RC, Hanson CA, Tefferi A, Tallman MS, (2007). Early peripheral blood blast clearance during induction chemotherapy for acute myeloid leukemia predicts superior relapse-free survival. *Blood*. 110 (13);4172-4.

13. Arellano M, Pakkala S, Langston A, Tighiouart, M, Pan L, Chen Z, Heffner LT, Lonial S, Winton E, Khoury HJ (2012), Early clearance of peripheral blood blasts predicts response to induction chemotherapy in acute myeloid leukemia. *Cancer*. 1;118(21) :5278-82.

14. Vainstein V, Buckley SA, Shukron O, Estey EH, Abkowitz JL, Wood BL, Walter RB (2014). Rapid rate of peripheral blood blast clearance accurately predicts complete remission in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 28, 713-716.
15. Gao S, Tan Y, Liu X, Su L, Yu P, Han W, Cui J, Li W. (2014) The percentage of peripheral blood blasts on day 7 of induction chemotherapy predicts response to therapy and survival in patients with acute myeloid leukemia. *Chin Med J* ; 127 (2) 290-293
16. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galtron DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. (1976) *British Journal of Haematology*. 33(4);451-8.