

Efecto de la glucoproteína P en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global de pacientes con leucemia aguda

Martha Alvarado-Ibarra
Jesús Emmanuel Medina-Coral
Óscar Salazar-Ramírez
Manuel López-Hernández
Maricela Ortiz-Zepeda
José Luis Álvarez-Vera
Ena Marcela Ramos-León

Servicio de Hematología. Centro Médico Nacional
20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios
Sociales de los Trabajadores del Estado, México, DF.

RESUMEN

Objetivo: evaluar la remisión completa, la recaída, la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en enfermos con glucoproteína P positiva (Gp+) y su asociación con factores de mal pronóstico.

Pacientes y método: estudio de casos y controles, retrolectivo, longitudinal, de enfermos con diagnóstico de leucemia aguda, atendidos de 2004 a 2014 en el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, en la Ciudad de México, tratados con los esquemas de quimioterapia intensiva propios de este servicio, y denominados LAL 6, LAL 10 y LANOL 9. Se consideraron dos grupos para el análisis de resultados: glucoproteína P positiva (grupo 1) y glucoproteína P negativa (grupo 2). Las variables que se analizaron fueron: edad, sexo, comorbilidades, deshidrogenasa láctica, biometría hemática inicial, blastos en sangre periférica, médula ósea, componente linfomatoso, infiltración al sistema nervioso central, expresión de Gp por citometría de flujo, retraso de más de 20% en la administración de los ciclos de quimioterapia, remisión completa, recaída, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Resultados: se incluyeron 54 pacientes con leucemia aguda linfoblástica y 29 pacientes con leucemia aguda no linfoblástica. Se dividieron en dos grupos: con glucoproteína P positiva (Gp+) y glucoproteína P negativa (Gp-) con 39 y 44 sujetos, respectivamente. Se analizaron variables conocidas de mal pronóstico: esplenomegalia, edad >35 años, leucocitos iniciales >50/mcL, retraso de más de 20% en la administración de los ciclos de quimioterapia, blastos al día 14 de la inducción y diabetes mellitus como comorbilidad. En el análisis comparativo no encontramos diferencia estadísticamente significativa en las siguientes variables ($p > 0.5$): edad, leucocitos, esplenomegalia y blastos en médula ósea. La remisión completa y la recaída fueron similares en ambos grupos ($p > 0.55$). En pacientes con leucemia aguda linfoblástica, la supervivencia global fue de 14 meses en el grupo Gp+ y de 28 meses en el Gp- ($p=0.02$); la supervivencia libre de enfermedad fue de 28 meses en el grupo Gp+ y no se alcanzó la mediana en el Gp- ($p=0.03$). La supervivencia global en sujetos mayores de 35 años con leucemia aguda linfoblástica en el grupo Gp+ fue de 14 meses y no se alcanzó la mediana en el grupo Gc- ($p=0.02$).

Conclusiones: la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en pacientes con Gp+ fueron menores que en los sujetos con Gp-; esto resultó mayormente afectado cuando los enfermos tenían diabetes mellitus, edad mayor de 35 y retraso en la administración de ciclos de quimioterapia.

Palabras clave: leucemia aguda, glucoproteína P, remisión completa, supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad.

Recibido: 15 de julio 2015

Aceptado: 17 de septiembre 2015

Correspondencia: Dra. Martha Alvarado Ibarra
Félix Cuevas 540
03229 México, DF
normoblasto@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Alvarado-Ibarra M, Medina-Coral JE, Salazar-Ramírez O, López-Hernández M y col. Efecto de la glucoproteína P en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global de pacientes con leucemia aguda. Rev Hematol Mex 2015;16:249-261.

Effect of P-glycoprotein on disease-free survival and overall survival of patients with acute leukemia

ABSTRACT

Objective: To evaluate the complete remission (CR), relapse, overall survival (OS) and disease free survival (DFS) in patients with positive p-glycoprotein (Gp +) and its association with poor prognostic factors.

Patients and method: A retrospective case-control, longitudinal analysis including patients diagnosed with acute leukemia from 2004-2014, in the hematology department of the Centro Medico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Mexico City, treated with intensive chemotherapy called LAL 6, LAL 10 and LANOL 9. Two groups were considered for the analysis of results: positive p-glycoprotein (group 1) and negative p-glycoprotein (group 2). The variables analyzed were: age, sex, comorbidities, lactic dehydrogenase, initial blood count, blast in peripheral blood, bone marrow, lymphomatous component, infiltration to central nervous system, the expression of Gp by flow cytometry, delay of more than 20% in the administration of chemotherapy cycles, CR, relapse, DFS and OS.

Results: We enrolled 54 patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and 29 patients with acute non lymphoblastic leukemia (LANOL). They were divided into the groups Gp+ and Gp- 39 and 44, respectively. Variables of poor prognostic were analyzed: splenomegaly, age > 35 years, initial > 50 /mCL leukocytes, delay of more than 20% in the administration of chemotherapy cycles, blasts on day 14 of induction and diabetes mellitus (DM) as comorbidity. In the comparative analysis we found no statistically significant difference in the following variables ($p>0.5$): age, leukocytes, spleen and bone marrow blasts. CR and relapse were similar in both groups ($p>0.55$). In patients with ALL, OS was 14 months in the group Gp+ and 28 months in the group Gp- ($p=0.02$), and DFS was of 28 months in the group Gp+ and median was not reached in the group Gp- ($p=0.03$). OS in >35 years in the group Gp+ was of 14 months and median was not reached in the Gp- ($p=0.02$).

Conclusions: Disease-free survival and overall survival in patients with Gp+ were lower than in the GP- group, this resulted mostly affected when the patients had DM, age >35 and delayed chemotherapy.

Key words: acute leukemia, p-glycoprotein, complete remission, overall survival, disease free survival.

ANTECEDENTES

La Organización Mundial de la Salud, en su clasificación de neoplasias hematopoyéticas y linfopoyéticas, expresa que para que una

leucemia se identifique correctamente deben precisarse aspectos importantes, como morfología, inmunofenotipo y alteraciones genéticas, sin dejar de lado las manifestaciones clínicas.¹

La Organización Mundial de la Salud define a la leucemia aguda como la enfermedad hematopoyética en la que existe más de 20% de blastos en la sangre periférica y la médula ósea.²

En México, la tasa de mortalidad por enfermedades hematooncológicas es de 10%; de ellas, la leucemia aguda linfoblástica se ubicó entre las primeras 15 causas, que corresponde a 8%; asimismo, la mortalidad por leucemia aguda linfoblástica y leucemia aguda no linfoblástica se reportó en 5%.^{3,4}

La glucoproteína P es codificada por el gen ABCB1 en el brazo corto del cromosoma 7 y se expresa en 47% de pacientes adultos y en 34% de pacientes jóvenes con leucemias agudas. La glucoproteína P es integrante de la familia de las proteínas de membrana transportadoras ATP dependientes, que incluye 48 diferentes transportadores, de los que 10 están relacionados con la resistencia a la quimioterapia. Su peso molecular es de 170 kDa y contiene 1,280 residuos; se expresa en el intestino, el fluido espínocerebral, los riñones, el hígado, los testículos, la placenta y en las células madre hematopoyéticas; de manera adicional, funciona como molécula antiapoptósica en células neoplásicas.⁵⁻⁷

En dos estudios efectuados con 368 y 1,521 pacientes con leucemia aguda que recibieron quimioterapia intensiva, sin analizar la existencia de la glucoproteína P, se encontraron factores que influyeron directamente en la disminución de la remisión de la enfermedad, como: hepatoesplenomegalia ($p=0.004$), remisión tardía (>4 semanas) con disminución de la supervivencia global ($p=0.002$), edad mayor a 35 años con disminución de la supervivencia libre de enfermedad ($p=0.0008$) y conteo leucocitario $>30,000$ con disminución de la supervivencia global ($p=0.01$).^{8,9}

En México se hizo un estudio de 121 pacientes en el que se encontraron factores de pronóstico

adverso de pacientes con leucemia aguda linfoblástica, en que el retraso en el apego de más de 20% tuvo repercusión en la recaída ($p=0.0001$) y relación con la supervivencia libre de enfermedad, edad mayor de 39 años y comorbilidades (como diabetes mellitus) ($p=0.004$).¹⁰

En un estudio multicéntrico efectuado con 208 pacientes de origen caucásico, con diagnóstico de leucemia aguda no linfoblástica se observó mejor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a 11 meses con la ausencia de glucoproteína P en conjunto con trasplante de células progenitoras ($p=0.003$) y conteo de menos de 50,000 leucocitos al diagnóstico ($p=0.04$).¹¹

Otro estudio con 151 pacientes con leucemia aguda no linfoblástica encontró que el grupo con glucoproteína P tenía menor remisión, comparado con el grupo control, 57 vs 77%, respectivamente ($p=0.0038$).¹² En un estudio multicéntrico con 369 pacientes, en el que se buscó la relación de monosomía en cariotipo codificante de la glucoproteína P, se encontró supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a tres años de 18% y remisión completa de 35%.¹³

En un estudio previo realizado en el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en 54 pacientes con leucemia aguda linfoblástica no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes con glucoproteína P.¹⁴

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio de casos y controles, retrolectivo, longitudinal, de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda atendidos en el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, de la Ciudad de México,

de enero de 2004 a enero de 2014, y tratados con los esquemas de quimioterapia intensiva del servicio, denominados LAL 6, LAL 10 y LANOL 9 (Cuadros 1 a 3). Todos los pacientes tenían análisis de citometría de flujo que incluía glucoproteína P (Gp). Se consideró Gp+ cuando había más de 20% de su expresión. Se tomaron los datos del expediente clínico y electrónico, así como de las hojas de seguimiento. Se excluyeron los pacientes con leucemias secundarias, leucemia aguda promielocítica y los sujetos que no contaban con datos completos para el análisis.

Se consideraron dos grupos para el análisis de resultados: con glucoproteína P positiva (grupo 1) y glucoproteína P negativa (grupo 2). Las variables que se analizaron fueron: edad, sexo, comorbilidades, deshidrogenasa láctica, biometría hemática inicial, blastos en sangre periférica, médula ósea, componente linfomatoso, infiltración al sistema nervioso central, expresión de glucoproteína P por citometría de flujo, retraso de más de 20% de administración en los ciclos de quimioterapia, remisión completa, recaída, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Definición de términos

Remisión completa: desaparición de las manifestaciones clínicas, con normalización de la biometría hemática y aspirado de médula ósea con menos de 5% de blastos.

Recaída: existencia de más de 5% de blastos en la médula ósea.

Supervivencia libre de enfermedad: periodo libre de manifestaciones clínicas y paraclínicas de la enfermedad documentada por citoinmunomorfología, expresada en meses.

Supervivencia global: periodo desde el diagnóstico de remisión de la enfermedad hasta

la defunción relacionada con actividad de la enfermedad, expresada en meses.

Glucoproteína P positiva: más de 20% expresada por citometría de flujo.

Retraso en la administración de quimioterapia: más de 20% de atraso de días en la administración de la quimioterapia.

Análisis estadístico

Se recolectó la información, con la que se creó una base de datos con el programa SPSS v.22. Para realizar el análisis descriptivo, las variables nominales se expresaron en porcentaje y las numéricas, en mediana; la correlación de variables se realizó mediante χ^2 o ANOVA. La supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global se analizaron con el método de Kaplan y Meier. La comparación de curvas de supervivencia, con log-rank. Consideraremos significación estadística un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se analizaron 83 pacientes (45 hombres y 38 mujeres), con mediana de edad de 38 años; la edad mínima fue de 14 años y la máxima de 73 años. La mediana de leucocitos al inicio fue de 11.5/mcL (0.3-700), la mediana de plaquetas fue de 41/mcL (1-722), la mediana de hematócrito fue de 26% (14-38) y la mediana de deshidrogenasa láctica de 753 U/L (108-5,080).

La remisión completa fue de 94% y hubo 6% de fallas. Sin embargo, al dividirla por tipo de leucemia, la remisión completa fue de 96% en leucemia aguda linfoblástica vs 90% en leucemia aguda no linfoblástica.

Se encontró que la proporción de infiltración extramedular fue de 5% en la retina, 2% en el sistema nervioso central y 1% en el mediastino.

Cuadro 1. Esquema de quimioterapia intensiva LAL 6

Inducción a la remisión	Día	Quimioterapia
	-4, -3, -2, -1 0	Dexametasona 10 mg/m ² /día QT intratecal: metotrexato 12.5 mg+citarabina 50 mg+dexametasona 5 mg
	0-1 2	Daunorrubicina 60 mg/m ² /día Ciclofosfamida 1,200 mg/m ²
	2, 9, 16, 23 2-23	Vincristina 1.5 mg/m ² Prednisona 60 mg/m ²
	4-hasta la consolidación (lunes-miércoles-viernes)	Asparaginasa 4,000 U/m ²
	8 9 15, 22	QT intratecal FEC-G 5 µg/kg/día QT intratecal*
* Sólo si hay infiltración al sistema nervioso central		
Intensificación 2.0	28-31 38	Citarabina q.5 g/m ² cada 12 horas FEC-G 5 µg/kg/día
Consolidación 3.1	45 46-47	Vincristina 1.5 mg/m ² metotrexato 1.0 g/m ² Ácido folínico 50 mg/m ² por 6 dosis
3.2	59 59-65	Vincristina 1.5 mg/m ² Prednisona 180 mg/m ²
Mantenimiento temprano 4.1	73, 80, 87, 94	QT intratecal
4.2	73-76 77 77, 83, 90, 97, 104,111, 118, 125, 132	Mercaptopurina 300 mg/m ² Ciclofosfamida 600 mg/m ² L-asparaginasa 4,000 U/m ²
4.3	84, 91, 98	Vincristina 1.5 mg/m ²
4.4	91-97	Prednisona 180 mg/m ²
4.5	98 99-100	Metotrexato 650 mg/m ² Ácido folínico 50 mg/m ² cada 6 horas por 6 dosis
4.6	112	Daunorrubicina 40 mg/m ² /día
4.7	113-115	Citarabina 100 mg/m ² cada 12 horas Mercaptopurina 50 mg/m ² cada 12 horas
Mantenimiento subse-cuente 5.1	129	QT intratecal
5.2	129-132	Mercaptopurina 300 mg/m ²
5.3	133	Ciclofosfamida 1,200 mg/m ²
5.4	140,147,154	Vincristina 1.5 mg/m ²
5.5	147-153	Prednisona 180 mg/m ²
5.6	154 155-156	Metotrexato 650 mg/m ² Ácido folínico 50 mg/m ² cada 6 horas por 6 dosis
5.7	169	Daunorrubicina 40 mg/m ² /día
5.8	170-172	Citarabina 100 mg/m ² cada 12 horas Mercaptopurina 50 mg/m ² cada 12 horas
** Se repite el mante-nimiento temprano y el mantenimiento subse-cuente por 12 ciclos		

Cuadro 2. Esquema de quimioterapia intensiva LAL 10 (continúa en la siguiente página)

Inducción a la remisión	Día	Quimioterapia
	-4, -1	Dexametasona 10 mg/m ² /día
	0-1	Daunorrubicina 60 mg/m ² /día
	0	Quimioterapia intratecal (QT IT) (metotrexato 12.5 mg, citarabina 50 mg, dexametasona 5 mg)
	1-7, 15-21	Prednisona 100 mg/m ² /día
	2	Ciclofosfamida 1,200 mg/m ²
	2, 9, 16, 23	Vincristina 1.5 mg/m ²
	4	Asparaginasa 4,000 U/m ²
	8	QT intratecal*
	9	FEC-G 5 µg/kg/día
	15	QT intratecal*
	22	QT intratecal*
* solo si hay infiltración al sistema nervioso central		
Intensificación (2.0)	28-31	Citarabina 1.5 g/m ² cada 12 horas
	38	FEC-G 5 µg/kg/día
Consolidación (3.1)	45	Vincristina 1.5 mg/m ² **
		Metotrexato 1 g/m ² /día
		QT IT
3.1	46-47	Ácido folínico 50 mg/m ² cada 6 horas por 6 dosis
3.2	59	Ciclofosfamida 750 mg/m ²
		Vincristina 2 mg/día
		Daunorrubicina 50 mg/m ²
		Mitoxantrona 8 mg/m ²
3.2	59-63	Prednisona 100 mg/m ²
3.2	63	L-asparaginasa 6,000 UI/m ²
3.2.1	66	Fludarabina 30 mg/m ² *
3.3	73-75	Etopósido 150 mg/m ²
		Citarabina 300 mg/m ²
3.3	76	L-asparaginasa 6,000 UI/m ²
3.3.1	82	Fludarabina 30 mg/m ² *
		FEC-G 300 µg
*sólo rama LALAFLU		
	89, 128, 172	3.1
	103, 142, 186	3.2
	112-114, 156-158, 200-202	3.3
Profilaxis al sistema nervioso central (4.0)	203, 207, 210, 214, 217	QT IT

Cuadro 2. Esquema de quimioterapia intensiva LAL 10 (continuación)

Inducción a la remisión	Día	Quimioterapia
pacientes con leucocitosis $>50 \times 10^9/L$, infiltración al sistema nervioso central, componente linfomatoso inicial o inmunofenotipo T	203-212	Radioterapia craneal 1.8 Gy
	203, 210	Vincristina 2 mg/día**
	203-216	Prednisona 60 mg/m ² **
Mantenimiento (5.0)	230-257	Mercaptopurina 100 mg/m ² Metotrexato 12.5 mg/m ² , martes y jueves
Reinducción (6.0)	271	QT IT ciclofosfamida 600 mg/m ²
	271-274	Citarabina 100 mg/m ² /día
	281	FEC-G 300 µg
	Cada 2 semanas hasta completar 30 meses de remisión continua	3.1, 3.2, 3.3, 5.0, 6.0, 5.0, 3.1, 3.2, 3.3, 5.0, 6.0, 5.0, 3.1...

El 65% de los pacientes correspondió a leucemia aguda linfoblástica y 35% a leucemia aguda no linfoblástica. Por variedad morfológica, las L1, L2 y L3 aparecieron en 17, 46 y 2%, respectivamente; de la misma manera, la M1, M2, M4, M5 y M7 en 7, 14.5, 10, 2 y 1%, respectivamente.

Hubo 29 recaídas (35%), de las que 15 aparecieron en sujetos mayores de 35 años ($p=0.2$) y 26 defunciones (31%) Cuadro 4. Al analizar la mortalidad por tipo de leucemia se encontró que en la leucemia aguda no linfoblástica fue de 34% y en la leucemia aguda linfoblástica fue de 29% ($p=0.48$); la principal causa de muerte fueron los procesos infecciosos, en 19 pacientes (73%).

La supervivencia global fue de 16 y 9 meses en pacientes con leucemia aguda linfoblástica y leucemia aguda no linfoblástica, respectivamente ($p=0.32$), con mediana de supervivencia libre de enfermedad de 34 meses en leucemia aguda linfoblástica y de 60 meses en leucemia aguda no linfoblástica ($p=0.98$).

Se encontró la existencia de Gp+ en 47% de los pacientes; 53% en los pacientes con leucemia aguda linfoblástica y 34% en pacientes con leucemia aguda no linfoblástica. La Gp+ se expresó en 20 hombres y 19 mujeres ($p=0.38$). La edad no influyó en los resultados, con mediana de 38 años en el grupo Gp+ y de 37 años en el grupo Gp- ($p=0.85$).

La mediana de leucocitos fue de 19.1/mcL en el grupo de Gp+ y de 8.4/mcL en el grupo Gp- ($p=0.51$); de plaquetas, 46 en el grupo Gp+ y 36 en el grupo Gp- ($p=0.88$); de deshidrogenasa láctica en el grupo Gp+ fue de 445 y de 340 en el grupo Gp- ($p=0.7$); el hematocrito reportó mediana de 27 en el grupo Gp+ y de 25 en el grupo Gp- ($p=0.0017$).

La mediana de blastos en sangre periférica fue de 35 y 38% en el grupo Gp+ y Gp-, respectivamente ($p=0.71$). En la médula ósea, la mediana de blastos fue de 86 y 83% en el grupo Gp+ y Gp-, respectivamente ($p=0.5$); de igual manera, los blastos al día 14 en los pacientes con <5 y

Cuadro 3. Esquema de quimioterapia intensiva LANOL 9

Inducción a la remisión	Día	Quimioterapia
Primera posremisión	1-7	Citarabina 100 mg/m ² /día
	1-3	Idarubicina 12 mg/m ² /día
		Daunorrubicina 45 mg/m ² /día
	14	FEC-G 5 µg/kg
	1-4	Citarabina 1,500 mg/m ² cada 12 horas
Segunda posremisión	1-2	Etopósido 250 mg/m ² /día
	11	FEC-G 5 µg/kg
	1-4	Citarabina 1,500 mg/m ² cada 12 horas
	1-2	Idarubicina 12 mg/m ² /día
		Daunorrubicina 45 mg/m ² /día
	11	FEC-G 5 µg/kg

Cuadro 4. Características iniciales de los pacientes

Datos	Resultados
Sexo, H/M	45/38
Edad, mediana	38 (14-73)
Leucocitos/mcL, mediana	11.5 (0.3-700)
Hematócrito %, mediana	26 (14-38)
Plaquetas/mcL, mediana	41 (1-722)
Blastos en médula ósea, %	84 (27-100)
DHL UI/L, mediana	743 (108-5,080)
Glucoproteína P, sí/no	39/44
LAL, núm. (%)	54 (65)
LANOL, núm. (%)	29 (35)
Remisión completa, sí/no	78/5
Leucemia aguda linfoblástica, núm. (%)	52 (96)
Leucemia aguda no linfoblástica, núm. (%)	26 (89)
Recaída, no (%)	29 (35)

DHL: deshidrogenasa láctica.

>6 no tuvieron efecto en el grupo Gp+ y Gp-, respectivamente (p=0.4).

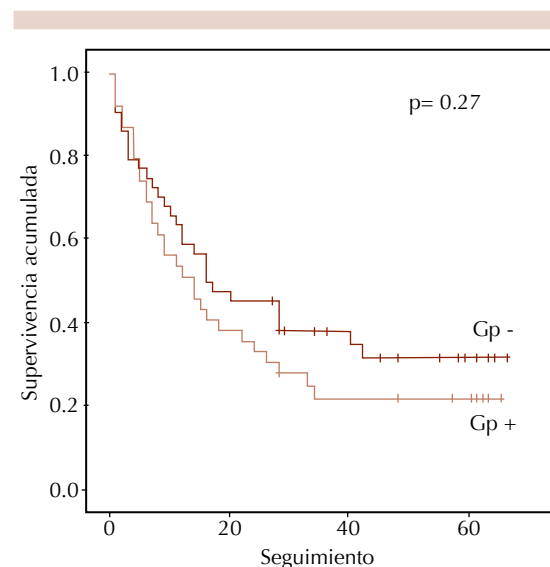
La edad mayor de 35 años no tuvo repercusión en la recaída, en el grupo Gp+ fue de 9

y de 6 en el grupo Gp-; en los pacientes con menos de 35 años, la recaída fue de 6 en el grupo Gp+ y de 8 en el grupo Gp- (p=0.2). La supervivencia global en el grupo de pacientes con Gp+ mayores de 35 años fue de 14 meses y de 11 meses en el grupo Gp- mayores de 35 años (p=0.8).

La remisión completa en el grupo Gp+ fue de 95% y en el grupo Gp- fue de 93% (p=0.55); la recaída apareció en 38% de los pacientes del grupo Gp+ y en 31% del Gp- (p=0.3).

En cuanto a la mediana de supervivencia global en relación con la existencia de Gp+ fue de 14 meses vs 16 meses en el grupo Gp- (p=0.27) (Figura 1). La supervivencia libre de enfermedad tuvo una mediana de 33 meses en el grupo Gp+, en tanto que en el grupo Gp- no alcanzó mediana, sin observarse significación estadística (p=0.3) Figura 2 y Cuadro 5.

Al realizar el análisis individual de leucemia aguda linfoblástica, la mediana de deshidrogenasa


Figura 1. Supervivencia global.

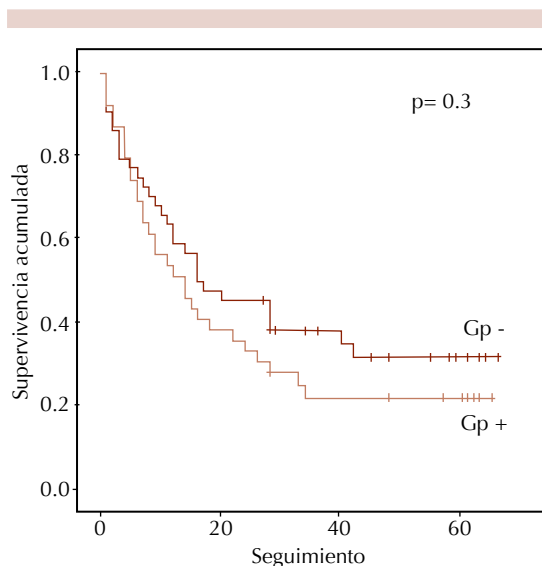


Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad.

láctica fue de 445 en el grupo Gp+ y 359 en el grupo Gp-; y en leucemia aguda no linfoblástica, la mediana de deshidrogenasa fue de 393 y 316 en Gp+ y Gp-, respectivamente ($p=0.004$). La remisión completa en los grupos Gp+ y Gp- fue de 96% ($p=0.7$); la recaída en el grupo Gp+ fue de 41% y en el grupo Gp- fue de 32% ($p=0.33$); de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica y comorbilidad asociada (diabetes mellitus), en

ocho del grupo Gp+ hubo recaída y del grupo Gp- en ninguno ($p=0.004$).

En pacientes con leucemia aguda no linfoblástica, la remisión completa en el grupo Gp+ fue de 90% y en el grupo Gp- fue de 89% ($p=0.7$); la recaída en el grupo Gp+ fue de 30% y en el grupo Gp- fue de 31% ($p=0.63$). En los pacientes con leucemia aguda linfoblástica, la mediana de supervivencia global en el grupo Gp+ fue de 14 meses vs 28 meses en el grupo Gp- ($p=0.02$) (Figura 3), y la supervivencia libre de enfermedad en el grupo Gp+ tuvo mediana de 28 meses y en el grupo Gp- no se alcanzó la mediana ($p=0.03$) (Figura 4). Al asociar edad mayor de 35 años y Gp+ en los pacientes con leucemia aguda linfoblástica, la mediana de supervivencia global fue de 14 meses y en el grupo Gp- no se alcanzó la mediana ($p=0.02$); la mediana de la supervivencia libre de enfermedad en sujetos mayores de 35 años en el grupo Gp+ fue de 26 meses y en el grupo Gp- no se alcanzó la mediana ($p=0.1$).

En pacientes con leucemia aguda no linfoblástica, la mediana de supervivencia en el grupo Gp+ fue de 9 meses y de 6 meses en el grupo Gp- ($p=0.4$); la mediana de supervivencia libre de enfermedad en el grupo Gp+ fue de 60 meses y de 42 meses en el grupo Gp- ($p=0.65$). Cuadro 6.

Cuadro 5. Resultados en relación con la expresión de glucoproteína en leucemias agudas

Dato	Gp+	Gp-	Valor de p
Sexo, H/M	20/19	25/19	0.38
Edad, mediana	38	37	0.85
Leucocitos/mcL, mediana	19	8	0.51
Plaquetas/mcL, mediana	46	36	0.88
Hematócrito %, mediana	27	25	0.01
DHL UI/L, mediana	445	340	0.70
Blastos en médula ósea %, mediana	86	83	0.50
Remisión completa %	95	93	0.50
Recaída %	38	31	0.30
Supervivencia global en meses, mediana	14	16	0.21
Supervivencia libre de enfermedad en meses, mediana	33	NA	0.30

DHL: deshidrogenasa láctica; NA: no disponible.

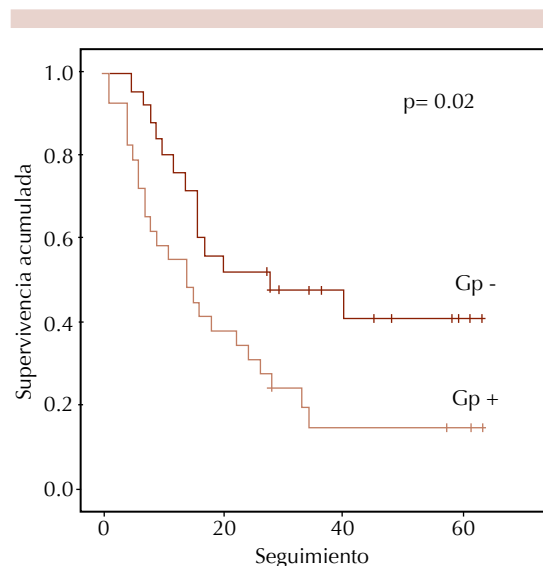


Figura 3. Supervivencia global en leucemia aguda linfoblástica.

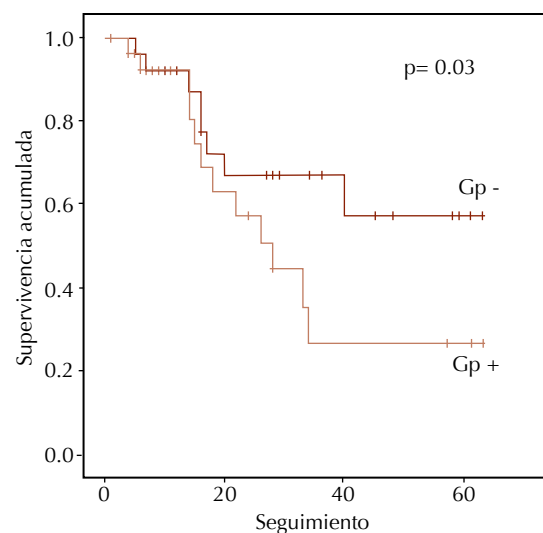


Figura 4. Supervivencia libre de enfermedad en leucemia aguda linfoblástica.

DISCUSIÓN

Durante años se intentó relacionar a la resistencia a múltiples fármacos, específicamente la

glucoproteína P, con la resistencia, la recaída y la disminución de supervivencia libre de enfermedad y mal pronóstico de leucemia aguda sin encontrar un resultado contundente;^{7-9,14} sin embargo, se retomó el estudio de la resistencia a múltiples fármacos debido a que existen reportes en los que su expresión en las leucemias agudas es de incluso 40%, principalmente en leucemia aguda no linfoblástica, y tiene repercusión en la remisión completa.¹⁵ Lo anterior es uno de los principales motivos para realizar este análisis, porque la recaída y la resistencia son de los principales inconvenientes que encontramos en las leucemias agudas en relación con el tratamiento.

Al igual que el estudio realizado por Elsayed y colaboradores en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, no encontramos diferencia en cuanto a las características basales, de mal pronóstico y en la remisión completa al relacionarlas con la Gp+; no así en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global, donde sí hubo repercusión en los pacientes que tuvieron Gp+.¹⁶

Resultados en relación con el tipo de leucemia

A diferencia de lo reportado por Pallis y su grupo en pacientes tratados con citarabina, antracíclico o etopósido, con remisión completa de 78% en leucemia aguda no linfoblástica con Gp+, así como disminución de la supervivencia libre de enfermedad,¹⁷ nosotros no encontramos diferencia o repercusión en los pacientes con leucemia aguda no linfoblástica, porque la remisión completa fue similar en los grupos Gp+ y Gp-, sin diferencia estadística, lo que concuerda con Trnková y colaboradores, en cuyo estudio no encontraron repercusión en la remisión completa ni en la supervivencia global de los pacientes con leucemia aguda no linfoblástica que tenían positividad para Gp con $p=0.9$,¹⁸ lo que difiere de lo reportado por Pallis y su grupo. Apoyados en los resultados

Cuadro 6. Resultados de supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con leucemia aguda linfoblástica y leucemia aguda no linfoblástica

Dato	Gp+	Gp-	Valor de p
DHL UI/L			
LAL mediana	445	359	0.004
LANOL mediana	393	316	0.004
Remisión completa, %			
LAL	96	96	0.70
LANOL	90	89	0.70
Recaída, %			
LAL	41	32	0.33
LAL + diabetes mellitus	8	0	0.004
LANOL	30	31	0.63
Supervivencia global, mediana			
LAL	14	28	0.02
LAL >35 años	14	NA	0.02
LANOL	9	6	0.40
Supervivencia libre de enfermedad, mediana			
LAL	28	NA	0.03
LAL >35 años	26	NA	0.10
LANOL	60	42	0.65
LANOL	60	42	0.65

DHL: deshidrogenasa láctica; LAL: leucemia aguda linfoblástica; LANOL: leucemia aguda no linfoblástica; NA: no disponible.

de Trnková, consideramos que el esquema estándar aún es 7+3 de inducción.

Los resultados de este estudio coinciden con los de Tazawa y colaboradores en un estudio japonés, donde demuestran que los pacientes que expresan glucoproteína tienen incremento en la resistencia a los tratamientos con base en antracíclicos e inhibidores de topoisomerasa II, por lo que consideran adicionar fármacos que actúan en la misma fase del ciclo celular o incrementar las dosis.¹⁹ En otros dos estudios con el mismo objetivo que el nuestro, se incluyeron pacientes pediátricos con glucoproteína, observaron que la existencia de glucoproteína está relacionada con la recaída en pacientes con leucemia aguda linfoblástica ($p=0.005$)²⁰ y que la expresión de la resistencia a múltiples fármacos, como la glucoproteína, aparece incluso en 30% de los

pacientes y que condiciona disminución de la supervivencia libre de enfermedad ($p=0.03$),²¹ lo que nos permite identificar a estos pacientes de mal pronóstico y discutir el incremento de las dosis de fármacos o adicionar más medicamentos a nuestros esquemas; sin embargo, esto deberá tomarse en cuenta, porque se asocia con el incremento en la mortalidad relacionada con el tratamiento, que en nuestro caso fue de 29%, por lo que se abre la puerta para el diseño de otros protocolos en nuestro servicio.

No sólo deberá tomarse en cuenta la glucoproteína de manera aislada en el pronóstico de estos pacientes, porque en la recaída, a diferencia de los demás estudios, la diabetes mellitus en los pacientes con leucemia aguda linfoblástica y Gp+ fue un factor que tuvo repercusión en la recaída ($p=0.004$) y que está relacionado con el retraso de más de 20% de días en la administración de quimioterapia, reportado en un estudio realizado por López y su grupo.¹⁰

Asimismo, en los estudios realizados por Sang y su grupo y por García y colaboradores, se demuestra que la expresión de la resistencia a múltiples fármacos y la glucoproteína no es exclusiva en pacientes con leucemia aguda linfoblástica, sino también está relacionada con leucemias mieloides crónicas y con la falta de respuesta a inhibidores de tirosin cinasa o respuestas subóptimas que se relacionaron con mayor expresión de glucoproteína ($p=0.005$)²² y en pacientes con enfermedades reumatológicas (artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico), y que está relacionada con falla en el tratamiento de estos pacientes.⁶

Con la información recolectada y con los resultados que obtuvimos durante este análisis, consideramos que deberá realizarse una búsqueda intencionada de glucoproteína y realizar nuevos estudios no sólo en leucemia

aguda, sino en enfermedades linf y mieloproliferativas.

CONCLUSIONES

En pacientes con leucemia aguda no linfoblástica, la existencia de glucoproteína, de acuerdo con lo publicado, no tiene repercusión en la remisión completa, recaída, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

La existencia de glucoproteína en pacientes con leucemia aguda linfoblástica de manera aislada tiene efecto directo en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global.

Los pacientes con edad mayor de 35 años con leucemia aguda linfoblástica y Gp+ tienen menor supervivencia global que los que tienen Gp-, sin haber diferencia en la supervivencia libre de enfermedad. Los pacientes con leucemia aguda linfoblástica y diabetes mellitus tienen mayor probabilidad de recaer, porque esto se asocia con retraso en la administración de quimioterapia, por lo que en los pacientes con comorbilidades deberá vigilarse la continuidad de la quimioterapia.

Además, deberá continuarse con la investigación de Gp+ en pacientes con neoplasias linf y mieloproliferativas como dato de mal pronóstico.

REFERENCIAS

1. Swedlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, et al. Who classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO 2008;2:14-15.
2. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. Springer Science Business 2007;19:379-390.
3. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States. Blood 2012;119:34-43.
4. Tirado Gómez L, Mohar Betancourt A. Epidemiología de las neoplasias hematológicas. Revista del Instituto Nacional de Cancerología 2007;2:109-120.
5. Xia CQ, Smith PG. Drug efflux transporters and multidrug resistance in acute leukemia: therapeutic impact and novel approaches to mediation. The American Society Pharmacology and Experimental Therapeutics 2012;82:1008-1021.
6. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Macías-Díaz S, Vera-Recabarren M, et al. P-glycoprotein in autoimmune rheumatic diseases. Autoimmun Rev 2015;14:594-600.
7. Seedhouse CH, Mills KI, Ahluwalia S, Grundy M, et al. Distinct poor prognostic subgroups of acute myeloid leukemia FLT3-ITD and P-glycoprotein-positive, have contrasting levels of FOXO 1. Science Direct 2014;38:131-137.
8. Kim DH, Lee NY, Sung WJ, Baek JH, et al. Multidrug resistance as a potential prognostic indicator in acute myeloid leukemia with normal karyotypes. Karger 2004;114:78-83.
9. Tsuji K, Wang YH, Takanashi M, Odajima T, et al. Overexpression of lung resistance-related protein and P-glycoprotein and response to induction chemotherapy in acute myelogenous leukemia. Hematol Rep 2012;4:18.
10. López-Hernández M, Guajardo-Leal M, Alvarado-Ibarra M, Álvarez-Vera J. Supervivencia libre de recaída en pacientes con leucemia aguda linfoblástica con retraso en el cumplimiento del programa de quimioterapia. Rev Hematol 2014;15:141.
11. Ahn HK, Jang JH, Kim K, Kim HJ, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia predicts adverse treatment outcome and associates with high functional multidrug resistance activity. Am J Hematol 2012;87:37-41.
12. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, Büchner A, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. Blood 1988;71:123-131.
13. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. Blood 2005;106:3760-3767.
14. Alvarado-Ibarra M, Salazar-Ramírez O, López-Hernández M, et al. ¿Realmente tiene impacto negativo en los resultados terapéuticos la presencia de glicoproteína p en enfermos con leucemia linfoblástica aguda? Rev Hematol 2014;15:144.
15. Chauhan PS, Bhushan B, Singh LC, Mishra AK, et al. Expression of genes related to multiple drug resistance and apoptosis in acute leukemia: response to induction chemotherapy. Exp Mol Pathol 2012;92:44-49.
16. Elsayed GM, Ismail MM, Moneer MM. Expression of P-glycoprotein, Cyclin D1 and Ki-67 in acute lymphoblastic leukemia: relation with induction chemotherapy and overall survival. Indian J Hematol Blood Transfus 2011;27:157-163.
17. Pallis M, Hills R, White P, Grundy M, et al. Analysis of the interaction of induction regimens with p-glycoprotein expression in patients with acute myeloid leukaemia: results from the MRC AML15 trial. Blood Cancer J 2011;1:23. doi:10.1038/bcj.2011.23.

18. Trnková Z, Bedrlíková R, Marková J, Michelová K, et al. Semiquantitative RT-PCR evaluation of the MDR1 gene expression in patients with acute myeloid leukemia. *Neoplasma* 2007;54:383-390.
19. Tazawa Y, Usukubo I, Takada K, Takekuma Y, et al. Schedule-dependent cytotoxicity of etoposide and cyclophosphamide in P-glycoprotein-expressing human leukemic K-562 cells. *Biol Pharm Bull* 2014;37:1323-1329.
20. Mahjoubi F, Akbari S. Multidrug resistance-associated protein 1 predicts relapse in Iranian childhood acute lymphoblastic leukemia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2012;13:2285-2289.
21. Kourti M, Vavatsi N, Gombakis N, Sidi V, et al. Expression of multidrug resistance 1 (MDR1), multidrug resistance-related protein 1 (MRP1), lung resistance protein (LRP), and breast cancer resistance protein (BCRP) genes and clinical outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 2007;86:166-177.
22. Park SH, Park CJ, Kim DY, Lee BR, et al. MPR and P-glycoprotein expression assays would be useful in the additional detection of treatment non-responders in CML patients without ABL 1 mutation. *Leuk Res* 2015;39:1109-1116.