

Experiencia del INCMNSZ en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda. Cohorte 2003-2008

Natalie Buitrón-Santiago,* Luis Arteaga-Ortiz,* Adriana Rosas-López,** Álvaro Aguayo,*
Xavier López-Karpovitch,* Erick Crespo-Solís**

Departamento de *Hematología y Oncología.

** Clínica de Leucemia Aguda, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Acute myeloid leukemia in adults: Experience at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán from 2003 to 2008

ABSTRACT

Introduction. Acute myeloid leukemia (AML) comprises a group of diseases with different biologic characteristics; despite knowledge improvements, these are not reflected in long term survival. **Objective.** To describe characteristics of adults with AML in a hospital of Mexico City, their treatment response, complications and to evaluate survival related factors. **Material and methods.** Cohort study. Between January 2003 and July 2008, patients with AML diagnosis were included (except promyelocytic). Treatment protocols used: 3+7, high doses of cytarabine and autologous bone marrow transplant as consolidation therapy. **Results.** 53 patients were included. Median age: 44 years (15-79). At diagnosis: tumor lysis syndrome in 4/53 (7.5%), 3/51 (5.9%) with altered liver function test and hyperleukocytosis in 8/53 (15.1%). 46 patients had available cytogenetic and this was successful in 28/46 (60.8%), 12/28 (42.8%) had adverse cytogenetic; 16/28 (57.1%) intermediate risk and none was favorable. There were 2 losses during follow up, 7 patients did not receive chemotherapy with curative intent and 1 died at diagnosis. 43 patients received 3+7, 13.9% died during aplasia, complete remission was achieved in 27/43 (62.7%) and 10/43 (23.2%) were refractory to treatment. A second induction attempt was required in 39.5% (17/43). Median disease free survival (DFS) was 491 days (366-615), with a median follow up of 993 days (105-1744). The median overall survival (OS) was 531 days (312-749). Aplasia related mortality decreased ($p = 0.09$) between the actual cohort (13.9%) and the historical cohort (37%). **Conclusions.** Long term survival in AML patients remains poor despite improvements in diagnosis, classification, and treatment. In our institution, it is required to improve induction protocols and cytogenetic analysis in order to adequately choose the group of patients that could benefit from stem cell transplant.

Key words. Acute myeloid leukemia. 3+7 protocol. High doses of cytarabine. Autologous bone marrow transplant.

RESUMEN

Introducción. La leucemia mieloide aguda (LMA) es un grupo de enfermedades con diferentes características biológicas entre sí; a pesar de los avances en su conocimiento, éstos aún no impactan en la supervivencia a largo plazo. **Objetivo.** Describir las características de la población de adultos con LMA en un hospital de la ciudad de México, la respuesta a tratamiento, las complicaciones y evaluar posibles factores relacionados con supervivencia. **Métodos.** Estudio de cohorte. Pacientes con diagnóstico de LMA (no promielocítica) en el periodo de enero de 2003 a julio de 2008. Esquemas de tratamiento utilizados: protocolo 7+3, dosis altas de citarabina y trasplante de células hematopoyéticas autólogo como consolidación. **Resultados.** Se registraron 53 pacientes. Mediana de edad: 44 años (15-79). Al diagnóstico: síndrome de lisis tumoral en 4/53 (7.5%), 3/51 (5.9%) con alteración de las pruebas de función hepáticas e hiperleucocitosis en 8/53 (15.1%). Se realizó citogenética (CG) en 46 casos y ésta fue exitosa en 28/46 (60.8%), de las cuales fueron de riesgo citogenético adverso 12/28 (42.8%); de riesgo citogenético intermedio 16/28 (57.1%) y ninguna de riesgo citogenético favorable. Hubo dos pérdidas de seguimiento, siete pacientes no recibieron quimioterapia con fines curativos y uno murió al diagnóstico. De los 43 pacientes a los que se les trató con 7+3, 13.9% falleció en aplasia, se logró remisión completa en 27/43 (62.7%) y 10/43 (23.2%) fueron refractarios al tratamiento. Se requirió segunda inducción en 39.5% (17/43). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 491 días (366-615), con una mediana de seguimiento de 993 días (105-1744). La supervivencia global (SG) fue de 531 días (312-749). Al comparar las tasas de muerte en aplasia, se encontró una tendencia ($p = 0.09$) a la disminución de ésta, entre la cohorte actual (13.9%) y la cohorte histórica (37%). **Conclusiones.** En pacientes con LMA las tasas de supervivencia a largo plazo continúan siendo pobres, a pesar de los avances en los métodos de diagnóstico, clasificación y tratamiento. En nuestra institución, es necesario mejorar los esquemas de inducción y la estrategia de análisis citogenético, con el fin de poder elegir correctamente al grupo de pacientes que se beneficia con trasplante de células troncales hematopoyéticas (TCH).

Palabras clave. Leucemia mieloide aguda. Protocolo 7+3. Dosis altas de citarabina. Trasplante de células hematopoyéticas autólogo.

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) representa un grupo de alteraciones clonales de la célula madre hematopoyética, en los cuales hay tanto falla para la diferenciación, así como sobreproducción de éstas, lo que lleva a acumulación de células no funcionales llamadas mieloblastos.¹ Involucra un número heterogéneo de enfermedades, que difieren en sus características clínicas, de pronóstico y de respuesta a tratamiento. El riesgo de desarrollar esta enfermedad incrementa 10 veces más a partir de los 30 años (un caso por 100,000 habitantes) hasta los 65 años (un caso en 10,000 habitantes).²

Históricamente, el diagnóstico y la respuesta al tratamiento se han evaluado a través de criterios morfológicos y aunque son la herramienta inicial para el diagnóstico, en las últimas décadas ha adquirido importancia la utilización de inmunofenotipo, realizado con citometría de flujo,³ así como los marcadores citogenéticos y moleculares; los cuales, además son importantes en el pronóstico de estos pacientes.³

El uso de quimioterapia de combinación con un antraciclino y citarabina se utiliza desde hace más de 30 años⁴. Aproximadamente 50 a 75% de los adultos con LMA alcanza la remisión completa (RC), pero sólo 20 a 30% de los pacientes logra una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a largo plazo.² La mayoría de los pacientes fallece por persistencia o recaída de la enfermedad. La mortalidad relacionada con el tratamiento de inducción oscila entre 8-22%,^{5,6} y entre 14-18%⁷ según protocolos que administran esquemas de inducción dobles⁷.

El objetivo primario de este estudio es describir las características de la población de adultos con LMA de la cohorte de los años 2003 a 2008, describir la respuesta al tratamiento y toxicidad al mismo, así como evaluar los posibles factores relacionados con la supervivencia de ellos en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México. Los objetivos secundarios son determinar si existen diferencias en la supervivencia entre la cohorte estudiada en el presente estudio y una cohorte histórica de este hospital⁸.

MATERIAL Y MÉTODOS

Grupo de estudio

- **Estudio de cohorte.** Se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes con diagnóstico de LMA en el periodo de octubre 2003 a julio de

2008. Se registraron prospectivamente los datos clínicos y de laboratorio durante el diagnóstico y evolución de todos los pacientes en un formato adicional al expediente clínico. Para el presente análisis se excluyeron a los pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA). El diagnóstico de LMA se realizó de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud³ y cuando fue necesario, se utilizó el equivalente de la FAB.⁹ Para evaluar los frotis de sangre y médula ósea se utilizó la tinción de Wright y la inmunotipificación celular se realizó mediante citometría de flujo en muestras de médula ósea o en sangre cuando la cuenta de blastos era de 20% o más. El equipo empleado para realizar la inmunotipificación fue el CyAn ADP (*Dako, Fort Collins, USA*) utilizando el siguiente panel de anticuerpos monoclonales: CD45, CD34, CD10, CD19, CD20, CD22, CD79a, CD2, CD3, CD5, CD7, CD13, CD33, CD15, CD14, CD64, CD117 y MPO. A todos los pacientes se les realizaron estudios de citogenética convencional con bandas G (CG) y a algunos mediante FISH (*Fluorescence in situ hybridization*) con sonda para *PML/RARalfa* para excluir los casos con LPA. La hiperleucocitosis fue definida como una cifra de leucocitos $\geq 100 \times 10^9/L$, y síndrome de lisis tumoral como la presencia de hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hiperuricemia acompañados de falla renal. Se definió una prueba hepática alterada cuando la AST o ALT eran ≥ 2.5 del valor normal.

Para fines de comparación con una cohorte histórica, se revisaron de forma retrospectiva los expedientes de los pacientes con leucemia mieloide aguda en el periodo de 1993 a 2003.

TRATAMIENTO

Los esquemas de tratamiento utilizados fueron 7+3,¹⁰ para la inducción a la remisión, el cual consta de citarabina 100 mg/m² en infusión continua los días 1 a 7 y daunorrubicina 45 mg/m² en infusión de 30 minutos los días 1 a 3. El esquema de consolidación utilizado fue de dosis altas de citarabina (DAAC),¹¹ el cual consiste en citarabina 3000 mg/m² c/12 h (días 1 a 3) y daunorrubicina 45 mg/m²/d (días 1 y 2). A los pacientes que no lograron remisión completa con el primer régimen de inducción se les repitió el esquema de inducción 7+3 o DAAC o esquema 5+2 (citarabina 100mg/m² en infusión continua los días 1 a 5 y daunorrubicina 45mg/m² en

infusión de 30 minutos los días 1 y 2) según la preferencia del médico tratante. A los pacientes con riesgo citogenético favorable¹² se les trató con 3 consolidaciones con DAAC y a los pacientes con riesgo citogenético intermedio¹², se les dieron 2 consolidaciones con DAAC seguido de TCH autólogo como tercera consolidación. En quienes no se lograba movilización adecuada de células troncales hematopoyéticas o si no había disponibilidad para la realización de un TCH autólogo se les trataba con 3 consolidaciones de DAAC. Cuando la citogenética era desconocida (por ausencia de metafases o ausencia del estudio) se consideró a los pacientes en riesgo citogenético intermedio. Los pacientes de riesgo citogenético adverso¹² eran candidatos para TCH alogénico y si estos no tenían donador HLA compatible, podía considerarse un TCH autólogo. La decisión de recibir quimioterapia en los pacientes mayores de 60 años, se estableció con base en el estado funcional evaluado mediante ECOG y en la presencia o no de LMA secundaria.

Clínica de Evaluación Rápida (CER): Tratamiento de apoyo y vigilancia

La vigilancia médica durante la mielosupresión post-quimioterapia (post-Qt), se realizó ambulatoriamente por un hematólogo y una enfermera, con exploración física y citología hemática tres veces por semana en la CER. Se hospitalizaron los pacientes con infecciones graves o aquellos con neutropenia grave y fiebre.

Dentro de los cuidados de apoyo, no se indicó profilaxis con antibióticos en forma rutinaria (de acuerdo a lo encontrado en un estudio previo en esta institución¹³), sólo la recibieron algunos pacientes de alto riesgo con base en datos obtenidos durante ciclos previos; tales como aislamiento de microorganismos en sangre, herpes simple de repetición o herpes zoster, e infecciones graves. A los pacientes que presentaron neutropenia grave y fiebre (NGF), se les administró factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) durante el evento de NGF o como profilaxis secundaria para los ciclos de quimioterapia subsecuentes, a dosis de 150 o 300 µg/día, según la disponibilidad de éste y se continuaba hasta tener una cifra de neutrófilos $\geq 1 \times 10^9/L$ en dos días consecutivos. La transfusión de plaquetas se hizo también de forma ambulatoria, cuando la cifra de plaquetas llegaba a $< 10 \times 10^9/L$, o entre 10 y $20 \times 10^9/L$ en presencia de fiebre o infección o con hemorragia en presencia de cifra plaquetaria de $< 50 \times 10^9/L$.

Criterios de respuesta

La respuesta fue evaluada entre el día +21 y +28, y la RC se definió como un porcentaje de blastos en medula ósea (MO) $< 5\%$, ausencia de blastos en sangre, ausencia de cuerpos Auer, ausencia de leucemia extramedular, cuenta de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ ¹⁴. Si se detectaba persistencia de enfermedad se administraba un segundo ciclo de 7+3, y en una minoría de casos se indicaron otros esquemas a juicio del médico tratante. Si después de este esquema no se lograba RC se catalogaba como enfermedad refractaria y se administraba un esquema de rescate. Se definió recaída como la reaparición franca de blastos en sangre o $\geq 5\%$ de éstos en médula ósea en quienes previamente se había documentado RC. En los pacientes que lograron RC, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) se midió desde la RC hasta la recaída o último seguimiento. La supervivencia global (SG) se midió desde el diagnóstico de LMA hasta la muerte por cualquier causa o último seguimiento.

Análisis estadístico

Las variables continuas se describieron mediante medianas e intervalos y las variables categóricas en frecuencias y proporciones. Se emplearon curvas de Kaplan-Meier para SG y SLE, y se compararon las curvas mediante el método de Log-Rank. Los factores relacionados con supervivencia se evaluaron mediante el método de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Se estableció correlación entre variables mediante r de Pearson.

Cuando se evaluaron factores de riesgo para SG con las cohortes histórica y actual, en el análisis multivariado hubo necesidad de construir el modelo manualmente mediante el método de regresión de Cox, debido a que la variable recaída hacía que no confluyeran los coeficientes y el programa no emitió ningún cálculo, quizá por tratarse de una variable con muchas pérdidas debido a que en esta población ($n = 43$) se incluyeron pacientes que no lograron remisión completa; y por definición, en estos casos la variable recaída se introdujo en la base de datos como faltante.

RESULTADOS

Se analizó un total de 53 pacientes, 26 (49.1%) del sexo femenino y 27 (50.9%) del sexo masculino. La mediana de edad fue de 44 años (intervalo de 15 a 79 años). En el cuadro 1 se muestran las característi-

cas generales de la población estudiada. Se les realizó estudio de citogenética a 46 pacientes, de los cuales el porcentaje de citogenética exitosa, definida como la presencia de metafases analizables fue de 60% (28/46). De éstas, 12/28 (42.9%) fueron de riesgo citogenético adverso (más de tres anormalidades citogenéticas) y 16/28 (57.1%) de riesgo intermedio: (10 pacientes con citogenética normal, dos con trisomía 8, uno con poliploidia, uno con *del* 14q22 y trisomía 14, uno con *t*(9;11) y uno con *t*(8;13;21). Ningún paciente se reportó con riesgo citogenético favorable. De los 52 pacientes con inmunofenotipo disponible, hubo una frecuencia de CD7 aberrante en 21.1% (11/52) y de CD2 aberrante en 5.7% (3/52).

De 53 pacientes con diagnóstico de LMA hubo dos pérdidas de seguimiento antes de iniciar tratamiento debido a traslados a otros hospitales, por lo que esos pacientes fueron eliminados del análisis de supervivencia. De los 51 pacientes restantes, uno falleció durante la etapa de diagnóstico, antes de iniciar tratamiento como consecuencia de neumonía adquiri-

da en la comunidad y choque séptico; este paciente no fue incluido en el presente análisis. De los 50 pacientes con datos analizables, siete (14%) fueron tratados de forma paliativa desde el inicio (debido a edad avanzada y pobre desempeño físico). De este grupo de 50 pacientes, 39 (78%) habían fallecido para el momento de este análisis: 25 (64.1%) fallecieron por progresión, 10 (25.6%) por sepsis, dos (5.1%) por hemorragia, uno (2.5%) por lisis tumoral y un paciente falleció, pero la causa de muerte no fue documentada en el expediente, debido a que el paciente abandonó tratamiento después de inducción. De los 43 pacientes que recibieron quimioterapia con fines curativos, cuatro (9.3%) murieron por sepsis durante el periodo de aplasia medular post-quimioterapia (post-Qt). Hubo tres casos con leucemia secundaria, uno posterior a leucemia mielomonocítica crónica, otro secundario a síndrome mielodisplásico (anemia refractaria con exceso de blastos) y el tercero, secundario a anemia aplásica. La variable "leucemia secundaria" no fue incluida en el análisis de supervivencia debido al escaso número de casos.

Cuadro 1. Características generales de la cohorte 2003-2008 (n = 53).

Característica	Número (%)	Intervalo
Sexo		
Masculino	27 (50.9)	
Femenino	26 (49.1)	
Mediana de edad (años)	44	15-79
> 60 años	13 (24.5)	
Leucocitos* (x10 ³)	12.7	5-335
Hiperleucocitosis	8 (15)	
Blastos mo (%)	54	20-92
Blastos sp (%)	34	0-98
Plaquetas* (x 10 ⁹ /L)	46	9-791
Hemoglobina* (g/dL)	8.6	3.9-14.3
DHL* (U/L)	448	81-3118
Síndrome de lisis tumoral al diagnóstico	4 (7.5)	
Alteración de PFH	3 (5.6)	
Clasificación de la OMS		
LMA con diferenciación mínima	5 (9.4)	
LMA sin maduración	6 (11.3)	
LMA con maduración	16 (30.1)	
LMMA	15 (28.3)	
Monoblástica aguda	2 (3.7)	
Eritroide aguda	3 (5.6)	
Megacarioblástica	1 (1.8)	
No clasificables	5 (9.4)	

mo: Médula ósea. sp: Sangre periférica. DHL: Deshidrogenasa láctica, PFH: Pruebas de función hepáticas. OMS: Organización Mundial de la Salud. LMA: Leucemia mieloide aguda. LMMA: Leucemia mielo-monocítica aguda. * Medianas.

Respuesta al tratamiento

Se dio quimioterapia de inducción con 7+3 a 43 pacientes, de éstos, 17 lograron RC con el primer 7+3 (39.5%); por otro lado, 17 pacientes (39.5%) recibieron un segundo intento de inducción a la remisión, de los cuales 10 (58.8%) lograron remisión completa. Los esquemas para segunda quimioterapia de inducción fueron un segundo 7+3 en 14 pacientes (82.3%), dos (11.7%) recibieron 5+2 y un paciente (5.8%) recibió DAAC. De los 43 pacientes que recibieron quimioterapia, 10 (23.2%) se consideraron refractarios al tratamiento, de los cuales siete pacientes fallaron a un segundo intento de inducción con 7+3, uno falleció por hemorragia antes de intentar un segundo esquema de inducción y en dos pacientes mayores de 60 años el estado funcional no permitió aplicar un segundo esquema. Finalmente se logró RC en 27 de 43 pacientes (62.7%). De los 27 pacientes que alcanzaron RC, hubo pérdida de seguimiento en uno y de los 26 restantes, la mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 491 días (IC 95%, 366-615 días), y de supervivencia global de 531 días (IC 95%, 312-749 días). La mediana de seguimiento fue de 993 días (intervalo: 105-1744 días).

Mortalidad en inducción

De los 43 pacientes que recibieron tratamiento de inducción, seis (13.9%) fallecieron en aplasia antes

de evaluar la respuesta al tratamiento y las causas de muerte en aplasia fueron síndrome hemorrágico en uno (2.3%) paciente, sepsis en cuatro (9.3%) y en el otro paciente que falleció la causa no está especificada en el expediente clínico por pérdida de seguimiento.

La mediana de días para la recuperación de neutrófilos durante inducción fue de 20 días (intervalo de 7-60 días) y de plaquetas fue de 25 días (intervalo de 13-64 días). La frecuencia de Neutropenia grave febril (NGF) durante la inducción fue de 88.1% y se documentó microorganismo por cultivos en 56.7% de éstas. Durante el evento de NGF post-inducción, la fiebre se presentó a los dos días posteriores al desarrollo de neutropenia grave (intervalo de 1-18 días); la mediana en días para resolución de la fiebre fue de 10 (1-49 días) y la cuenta de neutrófilos más bajos al momento de la presentación de la fiebre fue de 0 (intervalo de 0-192). En 62.2% de casos se usó factor estimulante de colonias de granulocitos, con una mediana de 6 ámpulas de 300 microgramos (1-15 ámpulas). El número de días de hospitalización por el evento de neutropenia febril fue de 21.5 (3-96 días). Presentó choque séptico durante inducción el 17.1% de los pacientes (siendo de presentación nosocomial 42.9% y en la comunidad 57.1%). El 2.7% de pacientes usó antibióticos profilácticos, pero en etapas subsecuentes a la inducción. Durante las consolidaciones, la incidencia de NGF fue de 78.3%, de choque séptico de 17.4% y no hubo mortalidad relacionada a NGF y choque séptico durante éstas.

Factores de riesgo

Para analizar los posibles factores de riesgo en la cohorte de pacientes que recibió tratamiento (n = 43), primero se determinó la posible correlación entre las variables mediante el coeficiente de Pearson (r), y se encontró correlación entre leucocitos con síndrome de lisis tumoral (r = 0.975, p = 0.005);

leucocitos con síndrome de hiperleucocitosis (r = 0.825, p = 0.0001); y leucocitos con DHL (r = 0.695, p = 0.0001). También hubo correlación menos intensa entre leucocitos y blastos en sangre (r = 0.59, p = 0.0001); leucocitos y blastos en médula ósea (r = 0.402, p = 0.009) y leucocitos y creatinina (r = 0.368, p = 0.015). Debido al sustento biológico entre cuenta leucocitaria y las seis variables con las que correlacionó, se decidió utilizar únicamente leucocitos para el análisis univariado.

En el grupo de pacientes que alcanzaron remisión completa (n = 26), se hizo un análisis univariado tomando en cuenta las siguientes variables: edad, género, cuenta de leucocitos, cuenta plaquetaria, pruebas funcionales hepáticas alteradas, subtipo de la FAB, citogenética, marcadores de inmunofenotipo aberrantes (CD7, CD22, CD2), requerir un segundo esquema de inducción a la remisión, número de consolidaciones, consolidación con trasplante de médula ósea, uso de factor estimulante de colonias durante los episodios de neutropenia, días para recuperación de neutrófilos a más $1.0 \times 10^9/L$, presencia de choque séptico durante inducción y durante etapas de consolidación. Se encontró que los factores que afectaron la SLE, fueron: pruebas de función hepáticas alteradas (p = 0.028), leucemia eritroblástica (p = 0.046) y presencia de choque séptico en inducción (p = 0.007). Al realizar el análisis multivariado (Cuadro 2), conservaron significancia estadística la presencia de PFH alterada (p = 0.021) y la presencia de choque séptico en inducción (p = 0.049). En el cuadro 2 se muestran datos de este análisis (se plasman sólo los valores de variables de interés reconocidas en la literatura así como los que tuvieron valores significativos).

Por otro lado, en el grupo total de pacientes que recibieron quimioterapia de inducción y consolidaciones (n = 43) se evaluaron las variables para identificar posibles factores de riesgo relacionados con SG. En el análisis univariado se consideraron las si-

Cuadro 2. Análisis univariado y multivariado (regresión de Cox) de factores relacionados con supervivencia libre de enfermedad (n = 26).

Característica	Análisis univariado			Análisis multivariado		
	p	HR	IC al 95%	p	HR	IC al 95%
Alteración de PFH	0.028	22.4	1.407-359.69	0.021	21.4	1.65-454.5
Leucemia eritroblástica aguda	0.046	11.5	1.042-126.76	ns		
Citogenética de riesgo adverso	0.684		0.366-4.634	ns		
CD7 aberrante	0.138		0.734-9.368	ns		
CD2 aberrante	0.458		0-175.05	ns		
Choque séptico post-inducción	0.007	6.7	1.698-26.226	0.049	5.1	1.08-25.05

PFH: Pruebas de función hepática. IC: Intervalo de confianza. ns: No significativo. HR: Siglas del inglés: Hazard ratio (razón de riesgo).

guientes variables: edad, género, edad mayor de 60 años, leucocitos, pruebas funcionales hepáticas alteradas, citogenética, marcadores inmunofenotípicos aberrantes (CD2, CD22 y CD7), requerimiento de un segundo esquema de inducción, número de consolidaciones, trasplante de médula ósea como tercera consolidación, recaída, uso de factor estimulante de colonias de granulocitos durante neutropenia, días para recuperación de neutrófilos a más de $1.0 \times 10^9/L$, choque séptico durante inducción y durante etapas de consolidación. Las variables con significancia estadística fueron: edad ($p = 0.037$), leucocitos ($p = 0.013$), remisión completa ($p = 0.0001$), enfermedad refractaria primaria ($p = 0.020$), recaída ($p = 0.034$) y choque séptico en la inducción ($p = 0.0001$). Las variables remisión completa y enfermedad refractaria primaria mostraron correlación inversa ($r = -0.726$, $p = 0.0001$) por lo que se decidió trabajar únicamente con remisión completa. Finalmente, las variables que se conservaron independientes para supervivencia global fueron: remisión completa ($p = 0.001$), choque séptico durante inducción ($p = 0.002$) y edad ($p = 0.01$); en el cuadro 3 se observan los resultados de los análisis uni y multivariado.

Se comparó la cohorte actual (2003-2008) de 43 pacientes que recibieron 7+3 y esquemas de consolidación, con una cohorte histórica (1993-2003) de 56 pacientes de este instituto que recibieron el mismo tratamiento. No encontramos diferencias en relación con variables demográficas ni con el número de consolidaciones con DAAC recibidas entre los grupos; tampoco hubo diferencia en la SG entre ambas cohortes (Figura 1).

Se realizó un análisis uni y multivariado entre los 99 pacientes de las dos cohortes para evaluar factores relacionados con SLE, cabe señalar que para el análisis univariado se incluyeron todas las variables previamente señaladas. Mantuvieron significancia estadística como factores adversos: choque séptico

en inducción ($p 0.029$, HR: 6.29, IC 95%: 1.21-32.6) y alteración de las pruebas de función hepáticas ($p 0.019$, HR: 29.7, IC 95%: 1.77-499.6). Al evaluar los factores relacionados con la SG de ambas cohortes (Cuadro 4), en el análisis univariado se encontraron como factores deletéreos tener el subtipo M1 de la FAB y los leucocitos; por otro lado, se encontró como factores que incrementan la SG, lograr remisión completa, tener el subtipo M2 de la FAB, citogenética intermedia, la administración de 2 o 3 consolidaciones con DAAC y la consolidación con TCH autólogo. Al valorar estos factores en el análisis multivariado, conservaron su significancia estadística como factores protectores independientes, lograr remisión completa ($p = 0.001$), tener citogenética intermedia ($p = 0.01$), el tener el subtipo M2 de la FAB ($p = 0.002$), recibir tres consolidaciones con dosis altas de citarabina ($p 0.001$) y recibir consolidación con TCH autólogo ($p 0.005$). En la cohorte actual, hubo tres pacientes a los que se les realizó

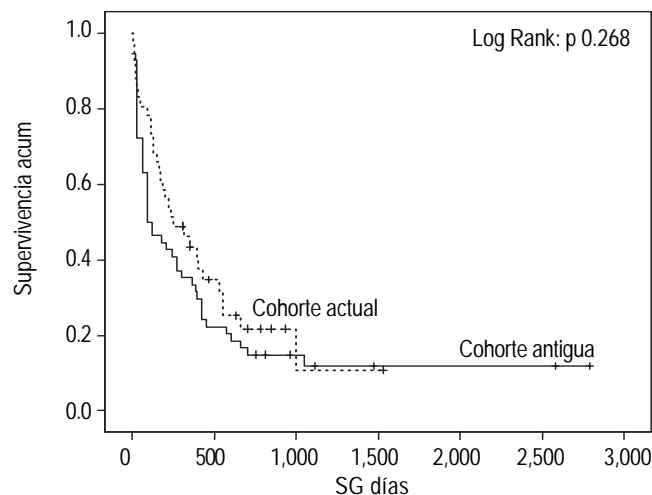


Figura 1. Comparación de SG entre las cohortes 1993-2003 y cohorte 2003-2008.

Cuadro 3. Factores relacionados con la supervivencia global de la cohorte 2003-2008 (n = 43). Método de regresión de Cox.

Característica	Análisis univariado			Análisis multivariado		
	p	HR	IC al 95%	p	HR	IC al 95%
Edad	0.037	1.03	1.002-1.048	0.01	1.04	1.01-1.072
Recaída	0.034	3.36	1.099-10.293	ns		
Leucocitos	0.013	1.00	1.00-1.00	ns		
Remisión completa	0.0001	0.13	0.046-0.357	0.001	0.023	0.003-0.204
Enfermedad refractaria primaria	0.020	2.94	1.188-7.280	ns		
Choque séptico en inducción	0.0001	6.37	2.471-16.42	0.002	10.78	2.39-48.5
CG de riesgo adverso	0.131		0.832-4.131	ns		

CG: Citogenética. HR: Siglas del inglés: hazard ratio (razón de riesgo).

Cuadro 4. Factores relacionados con la supervivencia global de las dos cohortes, tratadas con 7+3, DAAC y TCH autólogo. Periodo de 1993-2008 (n = 97). Método de regresión de Cox.

Característica	Análisis univariado			Análisis multivariado		
	p	HR	IC al 95%	p	HR	IC al 95%
Leucocitosis	0.013	1.004	1.001-1.007	0.285		0.328-1.741
FAB M1	0.038	2.051	1.039-4.047	0.51		0.311-1.709
FAB M2	0.035	0.555	0.321-0.96	0.002	0.341	0.169-0.684
Remisión completa	0.0001	0.15	0.087-0.258	0.001	0.292	0.145-0.589
Citogenética intermedia	0.047	0.519	0.272-0.99	0.01	0.322	0.135-0.765
Consolidación con 2 DAAC	0.023	0.471	0.246-0.901	0.373	0.673	0.282-1.609
Consolidación con 3 DAAC	0.0001	0.242	0.11-0.536	0.001	0.183	0.069-0.488
Consolidación con TCH auto	0.021	0.255	0.08-0.816	0.005	0.135	0.034-0.543

FAB: Clasificación francesa/americana/británica. DAAC: Dosis altas de citarabina. TCH auto: Trasplante de células troncales hematopoyéticas autólogo, HR: Siglas del inglés: *hazard ratio* (razón de riesgo).

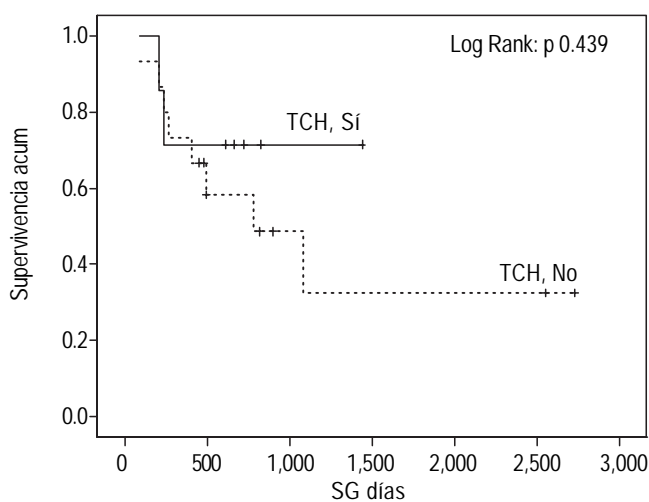


Figura 2. Comparación de SG entre los grupos de pacientes tratados con tres consolidaciones de DAAC vs. el grupo de TCH autólogo.

TCH autólogo y en la cohorte histórica se realizaron seis TCH autólogos y dos alogénicos (estos últimos se excluyeron con la finalidad de analizar únicamente casos con TCH autólogo). Al comparar la supervivencia global entre los siete pacientes a los que se les administró dos DAAC más TCH autólogo y los 15 pacientes a los que se les administró tres consolidaciones con DAAC sin TCH, no se encontró diferencia en la supervivencia global (Figura 2), ni en la SLE (curvas no mostradas). De los 15 pacientes del grupo de 3 DAAC, 14 tuvieron citogenética de riesgo intermedio y uno con citogenética de pobre pronóstico; y de los siete pacientes del grupo de TCH, tres tuvieron citogenética de pobre pronóstico y cuatro de riesgo intermedio. No hubieron diferencias significativas entre estos dos grupos en cuanto a frecuencia de citogenética intermedia, aunque sí una

tendencia en el grupo de TCH a tener una citogenética de mal pronóstico, p: 0.077.

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró una mediana de edad de 44 años, lo cual es menor a lo reportado en la literatura (mediana de 65 años),¹⁵ sin diferencias en cuanto a género.¹⁵ Hubo una frecuencia de CD7 aberrante en 21.1% (11/52) y de CD2 aberrante en 5.7% (3/52); no se encontró relación de estos parámetros con la supervivencia global, similar a lo encontrado en otros reportes.^{16,17} Aunque uno de los factores de pronóstico más importantes en los pacientes con LMA es la citogenética de riesgo adverso,¹⁸⁻²⁰ en este estudio este factor no fue significativo, probablemente debido a que solamente en 60.8% de casos hubo metafases analizables, por lo que desconocemos el riesgo citogenético real en 39.2% de los pacientes.

El porcentaje de remisión completa de 62.7%, concuerda con lo reportado para el esquema de inducción 7+3,^{4,10,21} que va de 50 a 70%, aunque cabe señalar que el porcentaje de remisión con un esquema de inducción 7+3 fue de sólo 39.5%. Hubo cuatro pacientes mayores de 60 años que recibieron quimioterapia de inducción, lográndose RC en dos de ellos. El porcentaje de refractariedad primaria al tratamiento de inducción fue de 23%, lo cual es similar a lo reportado en la literatura²¹ al utilizar esquemas de inducción con daunorrubicina.

La incidencia de muerte en aplasia medular post-Qt fue de 13.9%, siendo la sepsis la causa principal (cuatro de siete pacientes, 57.1%) y hemorragia en uno de siete pacientes (14.2%); estos resultados contrastan con los resultados de la cohorte histórica,⁸ en los cuales hubo una mortalidad en inducción de

30%, siendo la causa principal hemorragia en 53% de los pacientes, seguido por sepsis en 40%. Las diferencias de la mortalidad en inducción entre ambas cohortes mostraron sólo una tendencia ($p = 0.09$), probablemente por efecto del tamaño de muestra; sin embargo, es importante resaltar que estas diferencias son clínicamente relevantes. En una comunicación previa de esta institución,²² se reportó una mortalidad en aplasia para una cohorte histórica (1993-2003) de 37%, y en otra publicación anterior de colaboración entre el INCMNSZ y otros hospitales⁸ se reportó mortalidad en inducción de 30%. En nuestra opinión, la reducción de la tasa de mortalidad en aplasia entre la cohorte actual y los estudios previos se debe probablemente a una vigilancia ambulatoria más estrecha de los pacientes y a que los estudios fueron conducidos en épocas diferentes. La SG a dos años fue de 23% y lo reportado en la literatura es de 33%, esta diferencia podría explicarse en parte debido a que en nuestra cohorte hubo un número importante de factores de alto riesgo como 25% de los pacientes con edad mayor de 60 años y 15% de los casos con hiperleucocitosis. Los pacientes en el presente estudio no utilizaron profilaxis antimicrobiana, de acuerdo con lo encontrado en un estudio previo en esta institución,¹³ en donde se evaluó el uso de profilaxis en un grupo de pacientes con LMA y leucemia linfocítica aguda, encontrándose poca utilidad de ésta, debido a la alta prevalencia de resistencia a fluoroquinolonas; por lo que en este grupo de pacientes se tendrían que analizar otras opciones de profilaxis como una medida para tratar de disminuir la incidencia de infecciones en aplasia post-inducción y choque séptico.

La supervivencia libre de enfermedad a dos años fue de 30%, y los factores que favorecieron recaída fueron la presencia de alteración en PFH al diagnóstico y la presencia de choque séptico durante la inducción. No hubo correlación entre la alteración de PFH al diagnóstico y el choque séptico en inducción ($r = -0.063$, $p = 0.77$). La alteración de las PFH podría ser un indicador de infiltración hepática al diagnóstico y tal vez una mayor carga tumoral, o bien, un indicador de mal estado general del paciente. Este dato ha sido encontrado por otros grupos como factor de riesgo para una peor supervivencia durante la inducción²³. La presencia de infecciones graves durante la inducción se relaciona con una prolongación en el tiempo de aplicación entre la quimioterapia de inducción y la quimioterapia de consolidación²⁴, lo cual podría explicar una mayor recaída en estos pacientes.

Se ha reportado que los casos con LMA y $t(8;21)$, que les confiere buen pronóstico, en su mayoría tie-

ne morfología M2;^{25,26} en el análisis de supervivencia del presente estudio encontramos que entre los factores favorables para la SG estaba la presencia de morfología M2 de la FAB; por lo que una posible explicación para este factor protector encontrado es que haya casos con $t(8;21)$ no diagnosticados por citogenética en este subgrupo de pacientes. Otros factores favorables para SG fueron la aplicación de tres consolidaciones con dosis altas de citarabina y la realización de TCH autólogo luego de dos consolidaciones con DAAC. Cuando se comparó la SG entre estos dos grupos (2 DAAC y TCH vs. 3 DAAC) no se encontraron diferencias significativas; sin embargo, estos datos deben tomarse con cautela debido al tamaño pequeño de la muestra. En el estudio del grupo GIMEMA en donde se encontró un beneficio en la SLE y SG en los grupos a los que se les realizó TCH autólogo y alogénico *versus* quimioterapia, sólo se administró un ciclo de consolidación con DAAC,²⁷ a diferencia del estudio de Harousseau, *et al*,²⁸ en el que se encontró que no hay diferencias en la SLE y SG entre los pacientes a los que se les administró quimioterapia intensiva de consolidación y a los que se les realizó TCH autólogo, y además encontraron una mayor duración en las hospitalizaciones y toxicidad hematológica en los pacientes de TCH autólogo; estos datos han sido reproducidos por otros grupos.^{29,30}

En los últimos años se han encontrado factores adversos³¹ para el pronóstico; tales como la presencia de la mutación *flt3*-ITD, *EVI1* y ausencia de *CEBPA*, entre otros. La presencia de estas mutaciones logra una mejor separación de los grupos de riesgo, lo cual podría explicar las diferencias en respuestas a tratamiento y pronóstico entre diferentes estudios. Debido a la gran variabilidad genética de esta enfermedad, es necesario mejorar la estrategia de análisis citogenético de la cohorte presente, con el fin de poder estratificar por grupo de riesgo citogenética y elegir correctamente al grupo de pacientes que se beneficia con TCH; así como diseñar esquemas de quimioterapia ajustados para el riesgo.

Según los datos del presente estudio, es importante disminuir las tasas de choque séptico durante la aplasia medular post-quimioterapia y aumentar las tasas de RC, quizá mediante el empleo de esquemas más intensivos ajustados por grupos de riesgo.

REFERENCIAS

1. Stone R. Acute myeloid leukemia. *Hematology* 2004; 98-117.
2. Tallman M, Gilliland G, Rowe J. Drug therapy for acute myeloid leukemia. *Blood* 2005; 106: 1154-63.

3. Jaffe E, Stein H, Vardiman JW. (2001) WHO: Classification of Tumours. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. IARC Press, Lyon.
4. Yates JW, Wallace HR, Ellison RR, et al. Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Chemother Rep* 1973; 57: 485.
5. Berman E, Heller G, Santorsa J, et al. Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood* 1991; 77: 1666-74.
6. Vogler W, Velez-Garcia E, Weiner R, et al. Phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group Study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1103-11.
7. Buchner T, Hiddemann W, Wörmann B, et al. Double induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard-dose cytarabine with daunorubicin and 6-thioguanine: a randomized trial by the German AML Cooperative Group. *Blood* 1999; 93(12): 4116-24.
8. Lobato-Mendizabal E, Ruiz-Arguelles G, Gomez-Almaguer D, et al. Tratamiento a largo plazo y factores pronósticos en leucemia aguda mieloblástica del adulto. Experiencia del grupo INNSZ (Puebla-Monterrey-México). *Rev Invest Clin* 1991; 43: 215-22.
9. Bennett J. Proposals for the classification of the acute leukemias. *Br J Haematol* 1976; 33: 451-8.
10. Omura G, Vogler R, Lefante J, et al. Treatment of acute myelogenous leukemia: influence of three induction regimens and maintenance with chemotherapy of BCG immunotherapy. *Cancer* 1982; 49: 1530-6.
11. Mayer R, Davis R, Schiffer C, et al. intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994; 331: 896-903.
12. Byrd J, Mrozek K, Dodge R, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from cancer and leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* 2002; 100: 4325-36.
13. Ugarte A, Villasis A, Hernández ME, Crespo E, Ruiz GM, Ponce-De-León, et al. Utilidad de la profilaxis con fluoroquinolonas durante la neutropenia grave inducida por quimioterapia en pacientes con leucemia aguda, en un hospital de referencia de la ciudad de México con alta prevalencia de resistencia a fluoroquinolonas. *Rev Invest Clin* 2006; 58: 547-54.
14. Cheson BD, Cassilth PA, Head DR, Schiffer, et al. Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1990; 8: 813-19.
15. Miller K. Clinical manifestations of acute leukemia. In: Hoffman Hematology, Basic Principles and Practice. 5th. Ed. Churchill and Livingstone; 2008.
16. Pillay Y, McLellan G, Davison G, et al. CD7 expression does not predict for poor outcome in acute myeloblastic leukemia. *Blood* 1995; 85: 3357-9.
17. Griffin J, Davis R, Nelson D, et al. Use of surface marker analysis to predict outcome of adult acute myeloblastic leukemia. *Blood* 1986; 68: 1232-41.
18. Byrd J, Mrozek K, Dodge R. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from cancer and leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* 2002; 100: 4325-36.
19. Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 Trial. *Blood* 1998; 92: 2322-33.
20. Slovak M, Kopecky K, Cassileth P, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *Blood* 2000; 96: 4075-83.
21. Jeha S, Giles F. Chapter 10: Acute myeloid leukemia in American Society of Hematology Self Assessment Program. 2007.
22. Infante-Sierra H, Crespo-Solis E, López-Karpovitch X, et al. Reporte preliminar: evaluación del esquema 7+3 en leucemia mieloide aguda y tasa de mortalidad temprana en una cohorte retrospectiva versus cohorte prospectiva. *Rev Fac Med UNAM* 2008; 51(4): 150-5.
23. Estey E, Smith TL, Keating MJ, et al. Prediction of survival during induction therapy in patients with newly diagnosed acute myeloblastic leukemia. *Leukemia* 1989; 3(4): 257-63.
24. Moore J, Dodge R, Amrein P, et al. Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Filgrastim) Accelerates Granulocyte Recovery After Intensive Postremission Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia With Aziridinyl Benzoquinone and Mitoxantrone: Cancer and Leukemia Group B Study 9022. *Blood* 1997; 89: 780-8.
25. Khalidi HS, Medeiros LJ, Chang KL, et al. The immunophenotype of adult acute myeloid leukemia: high frequency of lymphoid antigen expression and comparison of immunophenotype, French-American-British classification, and karyotypic abnormalities. *Am J Clin Pathol* 1999; 109(2): 211-20.
26. Jiao B, Wu CF, Liang Y, et al. AML1-ETO9a is correlated with C-KIT overexpression/mutations and indicates poor disease outcome in t(8;21) acute myeloid leukemia-M2. *Leukemia* 2009, 21 de mayo (publicación electrónica antes de la impreza).
27. Zittoun R, Mandelli F, Willemze R, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995; 332: 217-23.
28. Harousseau JL, Cahn J, Pignon B, et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. *Blood* 1997; 90: 2978-86.
29. Cassileth P, Harrington D, Apperbaum F, et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998; 339: 1649-56.
30. Ferrant A, Labopin M, Frasconi F, et al. Karyotype in acute myeloblastic leukemia: prognostic significance for bone marrow transplantation in first remission: a European Group for Blood and Marrow Transplantation Study. *Blood* 1997; 90: 2931-8.
31. Löwenberg B. Acute myeloid leukemia: the challenge of capturing disease variety. *Hematology* 2008: 1-11.

Reimpresos:

Dr. Erick Crespo Solis

Vasco de Quiroga No. 15

Col. Sección XVI, Tlalpan,

14080, México, D.F.

Correo electrónico: erickerickmx@yahoo.com.mx

Tel.: (55) 5487-0900, ext.: 2723

Fax: (55) 5485-1760.

Recibido el 19 de agosto de 2009.

Aceptado el 9 de febrero de 2010.