

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

Colegio de Postgrados

**Mieloma múltiple en el Hospital Carlos Andrade Marín estadio
clínico al diagnóstico y sobrevida**

María Fernanda Luján Jiménez

Tesis de grado presentada como requisito para la obtención del título de
Especialista en Hematología

Quito, noviembre de 2012

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

Colegio de Postgrados

HOJA DE APROVACIÓN DE TESIS

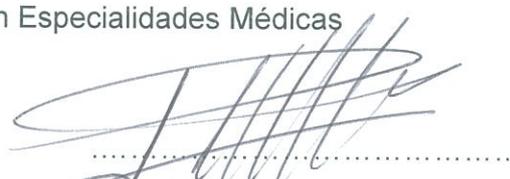
María Fernanda Luján Jiménez

Juan Francisco Fierro Renoy, M.D



Director del Programa de Postgrados en Especialidades Médicas

José Páez Espín, M.D.



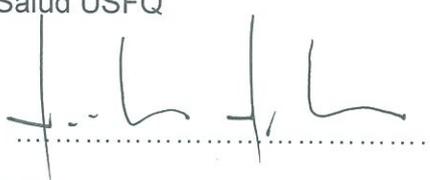
Director del Postgrado de Hematología USFQ

Gonzalo Mantilla Cabeza de Vaca



Decano del Colegio de Ciencias de la Salud USFQ

Victor Viteri Breedy, Ph.D.



Decano del Colegio de Postgrados USFQ

Quito, noviembre del 2012

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

Colegio de Postgrados

PUBLICACIONES

María Fernanda Luján Jiménez

Luján Fernanda, M.D., Salazar Grace, M.D., Páez José, M.D., Mieloma Múltiple en el Hospital Carlos Andrade Marín estadio clínico al diagnóstico y sobrevida., CAMBIOS 2012. Vol XII. N°20. In press.

Luján Fernanda, M.D., Ivan Aguilar, M.D., Mauricio Heredia, M.D., Páez José, M.D., Imatinib en el tratamiento de Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en el Hospital Carlos Andrade Marín durante el período octubre 2010 – diciembre 2011., CAMBIOS 2012. Vol XII. N°20. In press.

Heredia Mauricio, M.D., Luján Fernanda, M.D., Páez José, M.D., Respuesta al Tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica con Mesilato de Imatinib en el servicio de Hematología del Hospital Carlos Andrade Marín., CAMBIOS 2010. VolX. N°17. 55-59.

Heredia Mauricio, M.D., Luján Fernanda, M.D., Páez José, M.D., Síndrome Mielodisplásico con delección del cromosoma 5q- Enfermedad de Van Den Berghe a propósito de un caso., CAMBIOS 2010. VolX. N°17. 105-107.

Trabajo de titulación presentado como requisito para la obtención del título de Especialista en Hematología

Quito, Noviembre del 2012

***RESUMEN DE
PUBLICACIONES***

IMATINIB EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) EN EL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARIN (CAM) DURANTE EL PERIODO OCTUBRE 2010- DICIEMBRE DE 2011

Dra. María Fernanda Luján Jiménez (*), Dr. Ivan Aguilar (**), Dr. Mauricio Heredia (***),
Dr. José Páez Espín (****)

*Médico, Egresada del Postgrado de Hematología, Universidad San Francisco de Quito - HCAM

**Médico del Postgrado de Hematología, Universidad San Francisco de Quito - HCAM

***Médico Tratante del Servicio de Hematología HCAM

****Médico Tratante, Jefe del Servicio de Hematología HCAM

Correspondencia

Dra. María Fernanda Luján Jiménez: mariafernanda.lujan@hotmail.com

RESUMEN

La Leucemia Mieloide Crónica(LMC) es la patología hematológica más común y con tratamiento adecuado la que presenta la mejor sobrevida. Objetivo Conocer el comportamiento de la LMC y su respuesta al tratamiento con Imatinib en el Hospital Carlos Andrade Marín. Material y método: Análisis retrospectivo de una serie de casos de pacientes con LMC, desde octubre 2010 a diciembre 2011. Resultados: Del total de pacientes n=87 fueron estudiados, edad promedio 50 (DE. 15.4) años; rango: 4 - 86 años; treinta y cinco mujeres (40%). Se encontraron en fase crónica 87%, 3,4% fase acelerada y 9% crisis blástica. La mejor respuesta hematológica se registró en la fase crónica con 80%, así como respuesta citogenética (53%) y molecular (70%). La mayor mortalidad se asocia a pacientes en crisis blástica (62%). Conclusión: El 80% de los pacientes en fase crónica obtuvieron respuesta hematológica. El uso de Imatinib confirma que no es necesaria una respuesta citogenética para alcanzar una respuesta hematológica y alcanzar una respuesta hematológica no es suficiente predictor de una respuesta citogenética.

(Palabras clave: Leucemia mieloide crónica (LMC), Imatinib, mortalidad, tratamiento)

Referencia:

Luján Fernanda, M.D., Ivan Aguilar, M.D., Mauricio Heredia, M.D., Páez José, M.D., Imatinib en el tratamiento de Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en el Hospital Carlos Andrade Marín durante el período octubre 2010 – diciembre 2011., CAMbios 2012. Vol XII. N°20. In press.

MIELOMA MULTIPLE EN EL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARIN ESTADIO CLINICO AL DIAGNOSTICO Y SOBREVIDA

Dra. María Fernanda Luján Jiménez (*), Dra. Grace Salazar (**), Dr. José Páez Espín (***)

*Médico, Egresada del Postgrado de Hematología, Universidad San Francisco de Quito - HCAM

**Médico del Postgrado de Hematología, Universidad San Francisco de Quito - HCAM

***Médico Tratante, Jefe del Servicio de Hematología HCAM

Correspondencia

Dra. María Fernanda Luján Jiménez: mariafernanda.lujan@hotmail.com

RESUMEN

La mortalidad asociada a los pacientes con mieloma múltiple (MM) son los únicos datos disponibles en Ecuador. Objetivo Caracterizar, tasa de mortalidad y factores relacionados en los casos de MM tratados en el Hospital CAM. Material y método: Análisis retrospectivo de datos demográficos, características clínicas de los pacientes con MM, recogidos de enero a diciembre del 2011. Resultados: Se incluyeron 52 pacientes entre 29 a 89 años (media 61), 15 fueron mujeres (29%). 73% tenía mieloma IgG, el 25% IgA y 19% fueron cadenas ligeras. Según el sistema de estadificación Durie y Salmon (D&S) 13% se encontraron en etapa I, 25% en etapa II, 33% en estadio III. Fue excluido el 41% ya que la información no estaba disponible.

La mortalidad en estadio clínico avanzado del Mieloma (D&S etapa III) fue de 10% en las etapas I y II no fueron registradas muertes. El daño renal fue más frecuente en la etapa III (33%) comparado con las etapas I (13%) y II (25%) Conclusión: la mortalidad se asocio a un estadio avanzado del MM (etapa III) y daño renal presente (29%).

(Palabras clave: Mieloma múltiple, proteínas del mieloma, mortalidad)

Referencia:

Luján Fernanda, M.D., Salazar Grace, M.D., Páez José, M.D., Mieloma Múltiple en el Hospital Carlos Andrade Marín estadio clínico al diagnóstico y sobrevida., CAMBIOS 2012. Vol XII. N°20. In press.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA CON MESILATO DE IMATINIB EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARIN

Dr. Mauricio Heredia Fuenmayor (*), Dra. María Fernanda Luján Jiménez (**), Dr. José Páez Espín (***)

*Médico, Egresada del Postgrado de Hematología, Universidad San Francisco de Quito - HCAM

**Médico del Postgrado de Hematología, Universidad San Francisco de Quito - HCAM

***Médico Tratante, Jefe del Servicio de Hematología HCAM

Correspondencia

Dr. Mauricio Heredia Mauricioheredia@yahoo.com

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la Respuesta Hematológica, Citogenética y Molecular al tratamiento con Mesilato de Imatinib en los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica. Material y método: Estudio Descriptivo, serie de casos de 63 pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica, tratados en el Servicio de Hematología del Hospital Carlos Andrade Marín durante el período de enero 2009-; a septiembre de 2010 y que recibieron tratamiento de primera línea con Mesilato de Imatinib. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, fase clínica de la enfermedad tiempo de enfermedad, respuesta al tratamiento. Resultados: la edad promedio de los pacientes fue de 49.7 años (DE: 15.8). El 44.5% (n=28) fueron mujeres y 55.5% (n=35) hombres. El 77.8% (n=49) se encontró en Fase Crónica. El 11.1% en Fase Acelerada y el 11.1% en Crisis Blástica. Los pacientes en Fase Crónica el 100% alcanzó una Respuesta Hematológica, el 85.28% una Respuesta Citogenética y el 46.94% una Remisión Molecular. Discusión: Según la literatura revisada el 80 – 90 % de los pacientes en Fase Crónica alcanzan una Respuesta Hematológica Completa con Mesilato de Imatinib. En nuestro estudio del 100% de los pacientes en Fase Crónica alcanzaron Respuesta Hematológica Completa a los 3 meses de tratamiento. Conclusión: Todos los pacientes en Fase Crónica alcanzaron la Respuesta Hematológica completa al os 3 meses de tratamiento, la mitad de los pacientes alcanzaron una Respuesta Citogenética Completa hasta los 12 meses y solo el 61.22% de los pacientes llegaron a una Respuesta Molecular Completa a los 18 meses de tratamiento.

(Palabras clave: Leucemia Mieloide Crónica, Imatinib, tratamiento)

Referencia:

Heredia Mauricio, M.D., Luján Fernanda, M.D., Páez José, M.D., Respuesta al Tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica con Mesilato de Imatinib en el servicio de Hematología del Hospital Carlos Andrade Marín., CAMbios 2010. VolX. Nº17. 55-59.

SINDROME MIELODISPLASICO CON DELECCION DEL CROMOSOMA 5q- ENFERMEDAD DE VAN DEN BERGHE A PROPOSITO DE UN CASO

Dr. Mauricio Heredia Fuenmayor (*), Dra. María Fernanda Luján Jiménez (**), Dr. José Páez Espín (***)

*Médico, Egresada del Postgrado de Hematología, Universidad San Francisco de Quito - HCAM

**Médico del Postgrado de Hematología, Universidad San Francisco de Quito - HCAM

***Médico Tratante, Jefe del Servicio de Hematología HCAM

Correspondencia
Dr. Mauricio Heredia Mauricioheredia@yahoo.com

RESUMEN

Se describe el caso de una mujer de raza blanca, de 56 años de edad, con anemia crónica de 2 años de evolución, refractaria a tratamiento. Los estudios citogenéticos demostraron una anomalía única, la delección parcial del brazo largo del cromosoma N°5, defecto denominado "Síndrome del 5q-", descrito en aproximadamente 541 pacientes en la literatura mundial. Este síndrome se caracteriza por anemia refractaria, moderada leucopenia, trombocitosis e hipobululación de los megacariocitos. La anemia es resistente a los tratamientos conocidos, es de curso indolente y no evoluciona a leucemia aguda. Los pacientes en los que se suma otras anormalidades en el cariotipo fallecen por las complicaciones de la hemosiderosis producida por las transfusiones que requieren para mantener una hemoglobina adecuada. La terapia está dirigida a disminuir los requerimientos transfusionales y quelación del hierro. Este caso constituye el primer reporte documentado de esta enfermedad en la literatura nacional.

(Palabras clave: Síndrome Mielodisplásico (SMD), delección 5q-, anemia refractaria.)

Referencia:

Heredia Mauricio, M.D., Luján Fernanda, M.D., Páez José, M.D., Síndrome Mielodisplásico con delección del cromosoma 5q- Enfermedad de Van Den Berghe a propósito de un caso., CAMBIOS 2010. VolX. N°17. 105-107.



INSTITUTO ECUATORIANO DE SEGURIDAD SOCIAL
HOSPITAL "CARLOS ANDRADE MARIN"
DIRECCIÓN TÉCNICA DE INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA
AV. 18 DE SEPTIEMBRE S/N - TELÉFONO 2546-255

Quito, 21 de noviembre de 2012
111011241-JR-909

La Dirección Técnica de Investigación y Docencia

C E R T I F I C A

- Que el Estudio "INATINIB EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC) EN EL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN, DURANTE EL PERÍODO OCTUBRE 2010 – DICIEMBRE 2011", ha sido entregado en esta Dirección Técnica y ha sido aprobado para su publicación en la revista CAMBIOS volumen XII, No. 20 de enero a junio del 2012 y la doctora María Fernanda Luján Jiménez, se encuentra como autora de la misma, el mismo que será publicado en los próximos meses.

Atentamente,

Dr. Diego Calderón Masón
DIRECTOR TÉCNICO DE INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA
"Hospital Carlos Andrade Marín"

Ximena M.

IMATINIB EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) EN EL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARIN (CAM) DURANTE EL PERIODO OCTUBRE 2010- DICIEMBRE DE 2011

Dra. María Fernandadá Luján Jiménez (*), Dr. Ivan Aguilar (**), Dr. Mauricio Heredia (***),
Dr. Jose Paez Espín (****)

*Médico, Egresada del Postgrado de Hematología, Universidad San Francisco de Quito - HCAM
**Médico del Postgrado de Hepatología, Universidad San Francisco de Quito - HCAM
***Médico Tratante del Servicio de Hematología HCAM
****Médico Tratante, Jefe del Servicio de Hematología HCAM

Correspondencia

Dra. María Fernanda Luján Jiménez: mariafernanda.lujan@hotmail.com

RESUMEN

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es la patología hematológica más común y con tratamiento adecuado la que presenta la mejor sobrevida. **Objetivo** Conocer el comportamiento de la LMC y su respuesta al tratamiento con Imatinib en el Hospital Carlos Andrade Marín. **Material y método:** Análisis retrospectivo de una serie de casos de pacientes con LMC, desde octubre 2010 a diciembre 2011. **Resultados:** Del total de pacientes n=87 fueron estudiados, edad promedio 50 (DE. 15.4) años; rango: 4 - 86 años; treinta y cinco mujeres (40%). Se encontraron en fase crónica 87%, 3,4% fase acelerada y 9% crisis blástica. La mejor respuesta hematológica se registró en la fase crónica con 80%, así como respuesta citogenética (53%) y molecular (70%). La mayor mortalidad se asocia a pacientes en crisis blástica (62%). **Conclusión:** El 80% de los pacientes en fase crónica obtuvieron respuesta hematológica. El uso de Imatinib confirma que no es necesaria una respuesta citogenética para alcanzar una respuesta hematológica y alcanzar una respuesta hematológica no es suficiente predictor de una respuesta citogenética.

(Palabras clave: Leucemia mieloide crónica (LMC), Imatinib, mortalidad, tratamiento)

BACKGROUND

Chronic Myeloid Leukemia (CML) is the most common hematological disorder and with appropriate treatment which present the best survival. **Aim:** To determine the behavior of CML and its response to imatinib treatment at Carlos Andrade Marín Hospital. **Material and Methods:** Retrospective study, case series of patients with CML, from October 2010 to December 2011. **Results:** were include 87 patients, average age 50 (DE. 15.4) range 4 to 86 years, thirty five were women (40%). From de total of patients 87% were in chronic phase, accelerated phase 3.4%, 9% blast crisis. The best hematologic response is recorded in the chronic phase with 80%, cytogenetic response (53%) and molecular (70%). Higher mortality was associated with blast crisis patients (62%). **Conclusion:** 80% of patients in chronic phase were complete hematologic response. The use of Imatinib confirms that to achieve hematologic response it is not necessary a cytogenetic response and achieve a hematologic response is not sufficient predictor of cytogenetic response.

(Keywords: Chronic myeloid leukemia (CML), imatinib, mortality, treatment)

INTRODUCCION

La leucemia mieloide crónica (LMC) ha sido definida como una proliferación clonal cuyo blanco es la célula madre pluripotente². Se descubrió en las células leucémicas una anomalía citogenética constante, que se utiliza como un marcador cromosómico de la enfermedad, denominado cromosoma Filadelfia (Ph)³ siendo una translocación entre el brazo largo del cromosoma 9 y el corto del 22, t(9; 22)(q34; q11)^{4,5,6}. Las técnicas de análisis molecular han demostrado que la translocación que da lugar al cromosoma Ph es recíproca. Dicho material genético, parece constituir el factor clave para la aparición de la LMC⁸, que

controla el crecimiento y diferenciación celular y parece ser la responsable que las células hematopoyéticas adquieran un comportamiento neoplásico⁹.

La LMC inicia con una fase Crónica, seguida por una fase acelerada, finalizando con una transformación mas agresiva a crisis blástica.¹⁰

En la actualidad es la neoplasia mieloproliferativa mas común, representa el 15 al 20% de los casos de leucemia y una incidencia en el mundo de 1 a 1.5 casos por cada 100.000 habitantes/año, puede ocurrir en cualquier edad, pero la edad media de diagnóstico son 50 años.¹¹

El Imatinib induce una respuesta hematológica durable en la LMC en fase crónica^{12,13, 5}. Inhibe de manera selectiva la proliferación e induce la apoptosis de las células leucémicas de pacientes con LMC¹⁶.

La LMC es una enfermedad común y en nuestro país es un problema de salud publica¹⁷, debemos conocer el comportamiento en los pacientes que inician tratamiento con Imatinib en el Servicio de Hematología del Hospital CAM.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizó una serie de casos, con pacientes atendidos en consulta externa y el área de hospitalización del Hospital CAM durante los periodos del 1 de octubre del 2011 hasta el 31 de diciembre del 2011.

Se utilizó como criterio de inclusión todos los pacientes con diagnóstico de LMC¹⁸ como consulta de primera vez o subsecuentes, excluyendo a todos los pacientes que no contaban con datos en su Historia Clínica para llenar apropiadamente el Instrumento de recolección de datos con controles citogenéticos, moleculares y hematológicos (CUADRO I)^{18,19}.

CUADRO I: CRITERIOS DE RESPUESTA DE LMC AL IMATINIB

Remisión Hematológica: (Valorada a los 3 meses de tratamiento)	
Completa	Normalización del conteo periférico y diferencial en la biometría y desaparición de todos los síntomas de LMC, incluyendo esplenomegalia.
Parcial	Persistencia de células inmaduras en sangre periférica Plaquetas menor 50% de la cuenta pre tratamiento, pero mayor de 450.000xmm. Esplenomegalia persistente, pero menor 50% de tamaño pre tratamiento.
Remisión Citogenética: (Valorada desde los 6 meses hasta los 12 meses de tratamiento)	
Completa	0 % Ph (+) en por lo menos 25 metafases
Parcial	1 – 34 % Ph (+) en por lo menos 25 metafases
Menor	35– 95 % Ph (+) en por lo menos 25 metafases
Ninguna	> 95 % Ph (+) en por lo menos 25 metafases
Remisión completa y parcial constituyen remisión citogenética mayor (0 – 34 %)	
Remisión Molecular: (Valorada hasta los 18 meses de tratamiento).	
Completa	Transcripción BCR – ABL indetectable confirmado por PCR
Mayor	Tasa BCR – ABL menor del 0.05 %, o reducción mayor de 2 a 3 logaritmos de la línea de base.

Fuente: Baccarani M. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia. Recommendations from an expert panel on behalf of the European leukemianet. Blood 2006; 108: 1809 – 1820

Se utilizaron los datos de los registros médicos del sistema médico AS400 para llenar una hoja de recolección de datos completos demográficos y clínicos de interés.

Los datos fueron procesados en Hoja de Cálculo Numbers (MacOS).

RESULTADOS

Fueron incluidos 87 pacientes luego de que se excluyeran 10 por no cumplir criterios del estudio. La edad promedio de los pacientes fue de 50,5 años (DE 15,4), teniendo como edad mínima 4 años y máxima 86 años. 40,22% (n=35) de los pacientes en el estudio fueron mujeres y 59,7% (n= 52) hombres (TABLA I).

En cuanto a las fases clínicas de la enfermedad, el 87,35 % (n= 76) se encontró en Fase Crónica, el 3,45 % (n= 3) en Fase Acelerada y el 9,19 % (n= 8) en Crisis Blástica. Los pacientes que progresaron a Crisis Blástica, el 6,89% (n= 6) presentaron un fenotipo mieloblástico el 100% (TABLA II)

Los pacientes en Fase Crónica, el 80,45% (n=70) alcanzaron una Respuesta Hematológica Completa a los tres meses de tratamiento, y 6,89% (n=6) tuvieron una respuesta menor o ausente. Los pacientes en Fase de Aceleración y Crisis Blástica alcanzaron una respuesta completa de 1,14% (n=1) cada uno, manteniendo una respuesta ausente un 2,29% (n=3) y 8% (n=8) para la fase acelerada y blástica respectivamente (TABLA III).

En los pacientes en Fase Crónica la Respuesta Citogenética completa la alcanzó el 36,78% (n=32), el 24,13% (n=21) una respuesta Citogenética Mayor y el 19,54% (n=17) una Respuesta Citogenética Menor. El 6,89% (n= 6) de los pacientes no alcanzaron una respuesta citogenética. El tiempo requerido para alcanzar esta respuesta fue de 6 a 12 meses (TABLA IV).

La Respuesta Molecular de los pacientes en Fase Crónica fue completa en el 26,43% (n=23) y Mayor en el 54% (n=47) alcanzada hasta los 18 meses (TABLA V). El promedio de tiempo (en años) de la enfermedad desde su diagnóstico se encontró entre 1 a 5 años, y la mortalidad asociada fue fuertemente relacionada con la fase de la enfermedad 5,7% del total de pacientes (n=5) que representa el 62% de los pacientes en crisis blástica (TABLA VI).

Se reporta una incidencia de diagnóstico de LMC en el año 2011 de 32 casos nuevos (36,7% del total de la muestra) (TABLA VII).

DISCUSIÓN

La leucemia Mieloide Crónica es considerada actualmente como un importante problema de salud pública, que tiende a incrementarse a medida que la población envejece, el 50 % de las LMC son diagnosticadas por exámenes de laboratorio de rutina.¹¹

Es una enfermedad común en el ser humano, pero con mayor impacto en países subdesarrollados como el nuestro, está entre las 25 primeras causas de muerte en Ecuador y se encuentra cerca del 5% de todas las muertes por cáncer^{17,23}.

La respuesta hematológica según los hallazgos del frotis de sangre periférica y el mielograma con el tratamiento con Imatinib mostró luego de 3-6 meses de tratamiento los pacientes alcanzaban respuestas hematológicas mayores al 80% y solo un 7% no alcanzaron una respuesta hematológica.

La respuesta hematológica se alcanza antes de obtener una respuesta citogenética, esta última predice la probable evolución a formas avanzadas de la enfermedad y resistencia al tratamiento cuando no se obtienen a los 3-6 meses de tratamiento continuo y a dosis ajustadas^{16,23}.

Las respuestas citogenéticas mayores y completas obtenidas a los 11- 14 meses, (ya que ningún paciente tuvo seguimiento exacto a los 12 y 18 meses que es lo establecido en la literatura), se relaciona con mayor supervivencia libre de progresión. La respuesta citogenética en los pacientes estudiados (53%) muestra similitud a los estudios internacionales, lo cual modificará la supervivencia de la enfermedad en estos pacientes.^{14,16,3}

La mortalidad fue preferentemente asociada a la fase de la enfermedad (crisis blástica), comparada con el tiempo de enfermedad en años o a las características demográficas (TABLA VIII).

Es interesante observar que en los pacientes con LMC en fase crónica la progresión a fase acelerada y crisis blástica ocurren en un 10% a los 5 años de iniciado el tratamiento (n=2) y la progresión evidenciada por falta de respuesta citogenética ocurre en un 20% a los dos años de iniciado el tratamiento (n=4).

CONCLUSIONES:

El uso del Imatinib en nuestros pacientes muestra el avance más importante de los últimos años en la terapéutica de la LMC, y se confirma que no es necesaria una respuesta citogenética para alcanzar una respuesta hematológica. Alcanzar una respuesta hematológica, no es suficiente predictor para la obtención de respuesta citogenética mayor o completa.

De los pacientes evaluados en este estudio se observó una mayor incidencia en pacientes algo jóvenes (media menor a 50a); este fenómeno pudo ser causado por el pequeño tamaño de la muestra estudiada, y el tipo de paciente que accede al servicio hospitalario del IESS; es necesario comparar los resultados con una población mas amplia con fin de acercarnos mas a los datos mostrados en la literatura.

Se observó que a pesar de los problemas administrativos que impiden un adecuado seguimiento de la enfermedad, los pacientes muestran una excelente respuesta.

La falta del seguimiento encontrado en la revisión de las historias clínicas de los pacientes con LMC nos muestra que a pesar de esta falla en el Sistema, los pacientes que continúan en tratamiento logran alcanzar respuestas citogenéticas del 53 % y hematológicas 83% completas.

El tratamiento con Imatinib es en la actualidad el tratamiento de elección en LMC Ph positivo, ya que consigue, en la mayoría de los pacientes, remisiones hematológicas y citogenéticas.

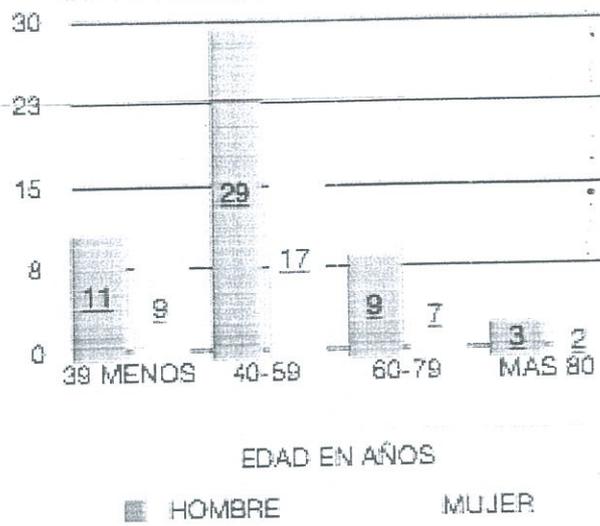
La respuesta hematológica no necesariamente corresponde con la respuesta citogenética, ya que ésta última predice la evolución a formas avanzadas fase acelerada y Crisis blástica de la enfermedad y falta de respuesta al tratamiento.

BIBLIOGRAFIA:

1. J.W. Vardiman, J.V. Melo, M. Baccarani, J Thiele *Chronic myelogenous leukemia, BCR-ABL1 positive*, 2008; 32-37
2. *granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/macrophage. Am J Med 1977; 63:125-30. Fialkow PJ, Jacobson RJ, Papayannopoulou T. Chronic myelocytic leukemia: clonal origin in a stem cell*
3. Michael W. N. Deininger and Brian J. Drunker. *Specific therapy of chronic myelogenous leukemia with Imatinib. pharmacol Rev 2003; 55: 401-423*
4. Rowley JD. *A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and giemsa staining. Nature 1973; 243:290-3*
5. Heisterkamp N, Groffen J, Stephenson JR, et al. *chromosomal localization of human cellular homologues of two viral oncogenes, Nature 1982;299: 747-49*
6. Nowell PC, Hungerford DA. *A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. Science 1960; 132:1497.*
7. Rene R. *Mechanisms of BCR- Abl in the pathogenesis of chronic myelogenous leukemia. Nat Rev cancer 2005;5:172-83*
8. Helhman R, Andreas H, Michele Bacarani, et al. *Chronic myeloid leukemia. Lancet 2007;370:432-50*
9. AS Shet, BN Jahagirdar, CM Verfaillie, et al. *Chronic myelogenous leukemia: mechanisms underlying disease progression. Leukemia 2002;16, 1402-14*
10. JW wardiman, R Pierre, Jthiele. et al *chronic myelogenous leukemia. World health organization classification of tumours pathology & genetics. tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Ed Elaine S 2001:17-26*
11. M. Kantarjian, M.D Susan O'Brien et al. *The biology of chronic myeloid leukemia. The new England journal of medicine 1999; 194-172*
12. Sawyers CL. *Chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 1999;340:1330-40*
13. Kantarjian HM, deisseroth A, Kurzrock, Estrov Z, Talpaz M. *chronic myelogenous leukemia: a concise update. Blood 1993;82:691-703*
14. Silver Rt, Woolf SH, Hehlman r, et al, *an evidence based analysis of the effects of busulfan, hidroxiurea, interferon, and allogenic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. Blood 1999; 94:1517-36*

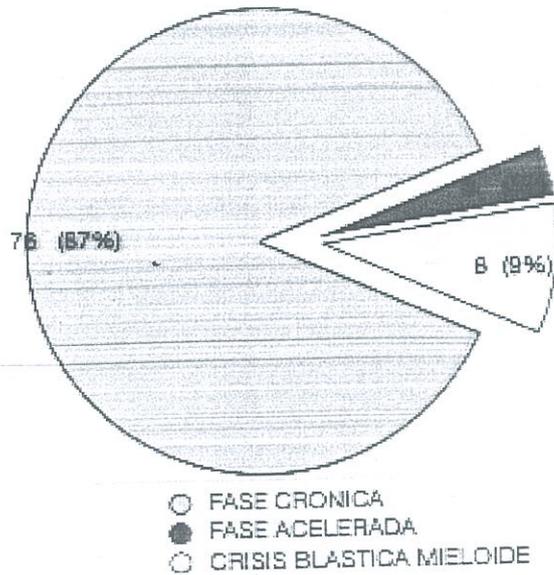
15. Michael W.N. Deininger John M. Goldman and Junia V Melo. *The molecular biology of chronic myeloid leukemia* 2000; 96:3343-3356
16. www.glivec.com
17. *Epidemiología del Cáncer en Quito 2003 - 2005. Registro Nacional de Tumores Quito, SOLCA núcleo Quito, <http://www.solcaquito.org.ec>.*
18. *Recursos y actividades de salud; INEC, Ecuador, 2012; <http://www.inec.gob.ec/estadisticas>*
19. Heredia, M; Luján, M.; Páez, J.; *Respuesta al Tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica con mesilato de imatinib en el servicio de hematología del hospital Carlos Andrade Marín, Revista Cambios, Vol X, Julio - Dic. 2010; 17:55-59.*
20. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF. *SEER Cancer Statistics Review, 1993-1994. Bethes, MD, National Cancer Institute. 1997, NIH Pub. No.97-2789.*

TABLA I: EDAD Y SEXO



NÚMERO DE PACIENTES

TABLA II: FASES DE LMC



- FASE CRONICA
- FASE ACELERADA
- CRISIS BLASTICA MIELOIDE

TABLA III: RESPUESTA HEMATOLOGICA

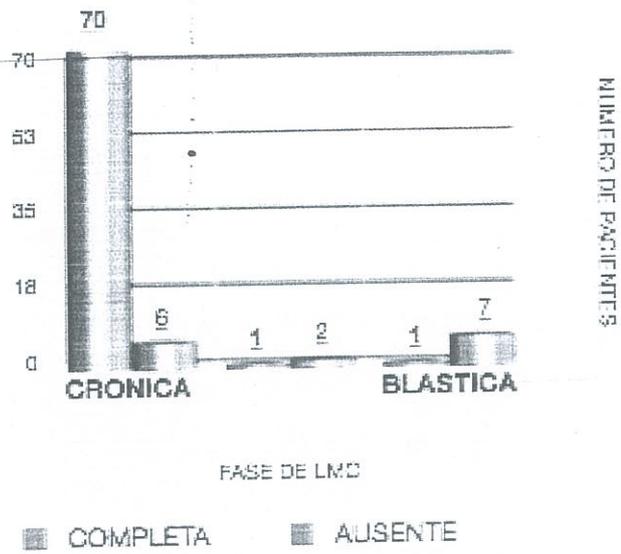


TABLA IV: RESPUESTA CITOGENETICA

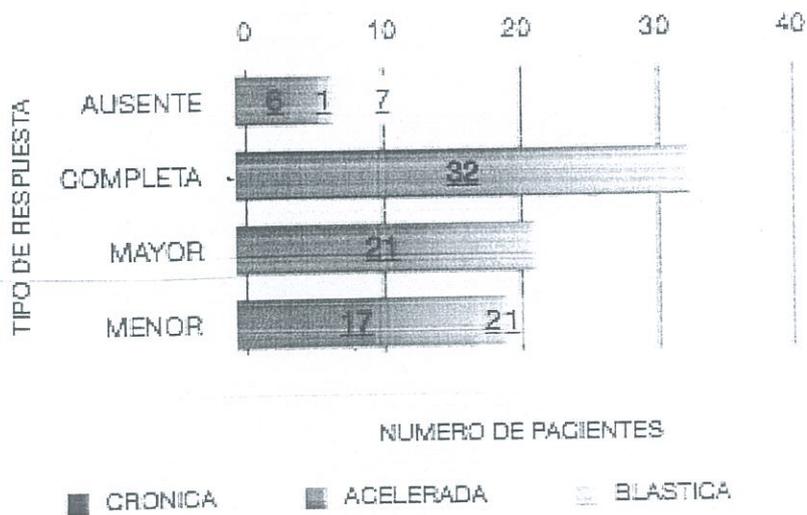


TABLA V: RESPUESTA MOLECULAR

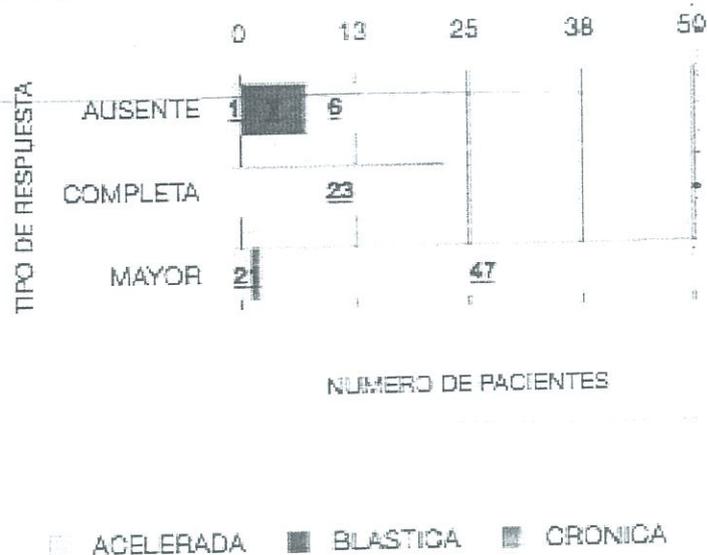
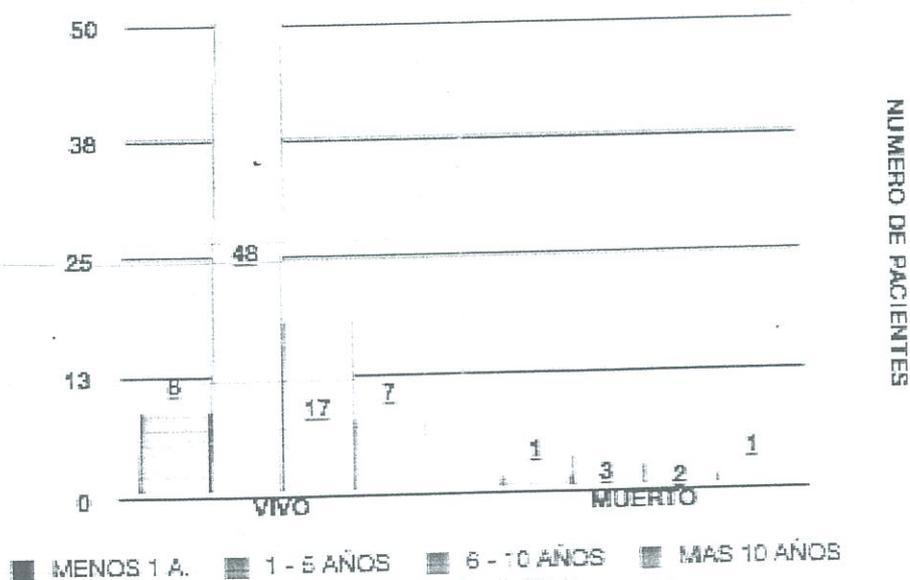


TABLA VI: VMORTALIDAD POR TIEMPO DE ENFERMEDAD



TALBLA VII: CASOS NUEVOS LMC EN HCAM 2011

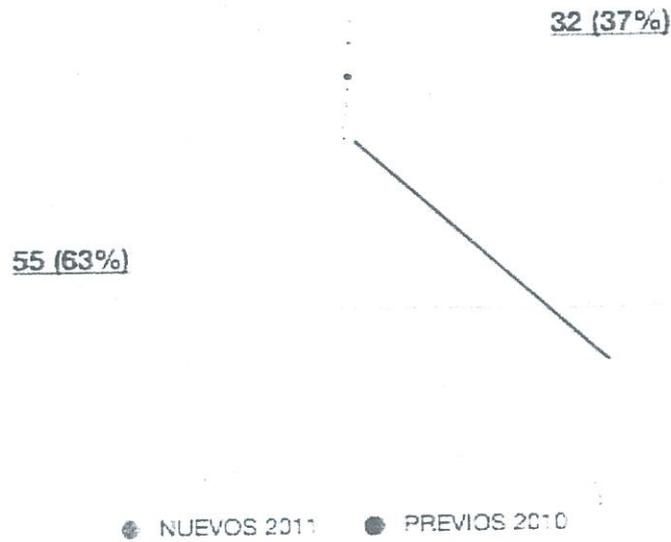
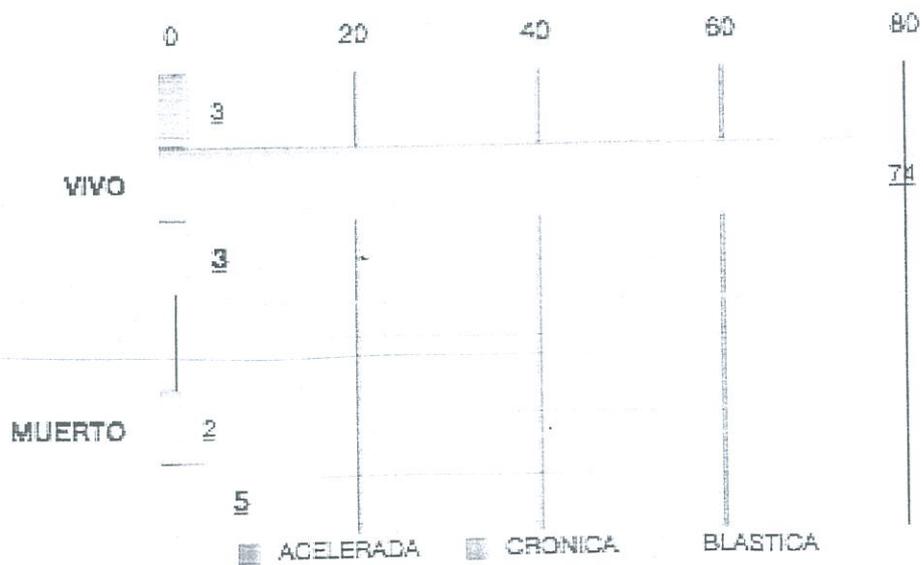


TABLA VIII: MORTALIDAD POR FASES DE LMC





INSTITUTO ECUATORIANO DE SEGURIDAD SOCIAL
HOSPITAL "CARLOS ANDRADE MARIN"
DIRECCIÓN TÉCNICA DE INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA
AV. 18 DE SEPTIEMBRE S/N - TELÉFONO 2546-255

Quito, 12 de agosto de 2012
111011241-JR-732

La Dirección Técnica de Investigación y Docencia

C E R T I F I C A

- Que el Estudio "MIELOMA MULTIPLE EN EL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARIN ESTADIO CLÍNICO AL DIAGNÓSTICO Y SOBREVIVENCIA", ha sido entregado en esta Dirección Técnica y ha sido aprobado para su publicación en la revista CAMBIOS volumen XII, No. 20 de enero a junio del 2012 y la doctora María Fernanda Luján, se encuentra como autora de la misma, el mismo que será publicado en los próximos meses.

Atentamente,

Dr. Diego Calderón Masón
DIRECTOR TÉCNICO DE INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA
"Hospital Carlos Andrade Marin"

Ximena M.

Recibido:
13/09/2012
10h0
[Handwritten signature]

MIELOMA MULTIPLE EN EL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARIN ESTADÍO CLÍNICO AL DIAGNÓSTICO Y SOBREVIDA

Dra. María Fernandada Luján Jiménez (*), Dra. Grace Salazar (**), Dr. Jose Paez Espín (***)

*Médico, Egresada del Postgrado de Hematología, Universidad San Francisco de Quito - HCAM

**Médico del Postgrado de Hematología, Universidad San Francisco de Quito - HCAM

***Médico Tratante, Jefe del Servicio de Hematología HCAM

Correspondencia

Dra. María Fernanda Luján Jiménez: mariafernanda.lujan@hotmail.com

RESUMEN

La mortalidad asociada a los pacientes con mieloma múltiple (MM) son los únicos datos disponibles en Ecuador. Objetivo Caracterizar, tasa de mortalidad y factores relacionados en los casos de MM tratados en el Hospital CAM. Material y método: Análisis retrospectivo de datos demográficos, características clínicas de los pacientes con MM, recogidos de enero a diciembre del 2011. Resultados: 52 pacientes entre 29 a 89 años (media 61), 15 fueron mujeres (29%). 73% tenía un mieloma IgG, el 28% IgA y 19% fueron cadenas ligeras. Según el sistema de estadificación Durie y Salmon (D&S) 13% en etapa I, 25% en etapa II, 33% en estadio III. Fue excluido el 41% ya que la información no estaba disponible. Mortalidad: En el estadio clínico avanzado del Mieloma (D&S etapa III) fue de 10%, en las etapas I y II no fueron registradas muertes. El daño renal fue más frecuente en la etapa III (33%) comparado con las etapas I (13%) y II (25%). Conclusiones: la mortalidad se asocio a un estadio avanzado del MM (etapa III) y al daño renal presente (29%).

(Palabras clave: Mieloma múltiple; proteínas del mieloma, mortalidad)

BACKGROUND

Mortality associated with patients with multiple myeloma (MM) are the only data available in Ecuador. Aim: To characterize mortality and related factors in the cases of MM treated CAM Hospital. Material and Methods: Retrospective analysis of demographic data, clinical characteristics of patients with MM, collected between January and December 2011. Results: 52 patients between 29 to 89 years (mean 61), 15 were women (29%). 73% had an IgG myeloma, 28% IgA and 19% were light chains. According to the staging system Durie and Salmon (D & S) 13% in stage I, stage II 25%, 33% stage III. 41% was excluded because information was not available. Mortality in the advanced clinical stage of myeloma (D & S stage III) was 10% in stages I and II were not registering deaths. Renal damage was more frequent in stage III (33%) compared with stages I (13%) and II (25%). Conclusions: mortality was associated with advanced stages of MM (stage III) and kidney damage present (29%).

(Keywords: Multiple myeloma, myeloma proteins, mortality)

INTRODUCCION

De acuerdo a la OMS, el Mieloma Múltiple (MM) se define como una neoplasia de células plasmáticas multifocal que afecta la médula ósea y se asocia a la producción una proteína monoclonal sérica y/o urinaria. Esta enfermedad se caracteriza principalmente por la presencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal y lesiones óseas (World Health Organization, 2008)¹.

La incidencia reportada internacionalmente varía de 0,2 a 5,1 casos x 100.000 habitantes año³, correspondiendo a 1% - 2% de todas las neoplasias y a 10% de las neoplasias hematológicas⁴. En la actualidad no existen estudios sobre la epidemiología del MM en Ecuador y los únicos datos disponibles corresponden a los registrados en el Informe proporcionado por el Registro Nacional de Tumores que corresponden a los períodos 2003 - 2005, publicado en el 2009; en el que solo se proporcionan datos sobre mortalidad asociada al diagnóstico de MM⁵.

Ya que el MM es una de las 25 principales patologías oncológicas de mayor mortalidad en el país, y que el Hospital CAM cuenta con la mayor cobertura de la población adulta económicamente activa y adulta mayor (jubilados) para un aproximado de atención de casi el 40% de toda a población que accede a Servicios de Salud⁶; se torna imprescindible el proporcionar datos que tal vez puedan reflejar la situación epidemiológica

en la que se encuentra el MM; para que así se planifiquen medidas sanitarias que fomenten el mejoramiento en la atención para obtener mejores resultados para los pacientes con éste diagnóstico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo con pacientes atendidos en consulta externa y el área de hospitalización del Hospital CAM durante los períodos del 1 enero 2011 hasta el 31 de diciembre del 2011.

Se utilizó como criterio de inclusión todos los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple⁷ como consulta de primera vez o subsecuentes, excluyendo a todos los pacientes que no contaban con datos en su Historia Clínica para llenar apropiadamente el Instrumento de recolección de datos.

Se utilizaron los datos de los registros médicos del sistema médico AS400 para llenar una hoja de recolección de datos completos demográficos y clínicos de interés.

Los datos fueron procesados en el programa estadístico SPSS 13.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA).

RESULTADOS

Se recolectó información de 88 pacientes, luego de excluir a 36 pacientes que no reunían criterios de inclusión, la población total incluía a ser estudiada fue de 52 pacientes. La media de edad de los pacientes fue 61 años (29 a 89 años) (TABLA I), 1 paciente (2%) entre 20 y 40 años, 23 pacientes (44%) entre 40 y 60 años y 28 pacientes (54%) mayores de 60 años de edad. La relación de hombres (n=37) y mujeres (n=15) fue 1:2,4 (TABLA II). Las características demográficas y clínicas de los pacientes al momento del diagnóstico de MM se presentan en los gráficos, destacando una elevada frecuencia de insuficiencia renal (29%), asociada a estadio avanzado de la enfermedad según escala de Durie Salmon (estadio III) al momento del diagnóstico (56%). La caracterización del tipo de inmunoglobulina monoclonal reveló que la mayoría de los casos corresponde a IgG (73%), seguido de IgA (8%) y cadenas livianas (19%), no fueron descritos otros tipos inmunoglobulinas (TABLA III).

Del total de pacientes, 13% de los pacientes se encontraba en etapa I de D&S, 31% en etapa II y 56% en etapa III al momento del diagnóstico. En 36 pacientes (41%) no se contó con información respecto a la etapa según D&S⁷ (TABLA IV).

En 52 casos se obtuvo información de sobrevida (94%). La mortalidad con diagnóstico de MM no se vio relacionada por los años de diagnóstico de la Enfermedad, si se evidenció relación en la tasa de mortalidad y el estadio clínico avanzado del Mieloma (D&S etapa III) con una mortalidad de 10% (n=3), comparada con las etapas I y II donde no fueron registradas muertes (TABLA V).

El daño renal fue más frecuente en la etapa III de la enfermedad (33%) comparado con las etapas I (13%) y II (25%) (TABLA VI).

DISCUSION Y CONCLUSIONES

En Ecuador y los únicos datos disponibles corresponden a los registrados en el Informe proporcionado por el Registro Nacional de Tumores que corresponden a los períodos 2003 - 2005, publicado en el 2009; en el que solo se proporcionan datos sobre mortalidad asociada al diagnóstico de MM. Durante este periodo se observa un permanente incremento en las tasas de mortalidad, que en el año 2005 llegó a 2,0 x 100.000 habitantes-año en los hombres y 2,3 x 100.000 habitantes-año en las mujeres. La International Agency for Research on Cancer (OMS) estima una incidencia de MM a nivel mundial (basado en datos de mortalidad) de 2,2 x 100.000 habitantes-año, lo que representa unos 330 casos nuevos cada año. Se ha observado un aumento en la incidencia de MM a nivel mundial, que puede estar en relación al aumento en la media de edad observada en diversas poblaciones^{8,9,10}.

Destaca en esta serie de pacientes la alta proporción de pacientes con edades inferiores a 60 años (46%), lo cual discrepa de lo informado clásicamente en la literatura^{11,12}, pero que es coincidente con una reciente publicación de la Clínica Mayo¹⁴, que reportaron 10% de pacientes menores de 50 años y una mediana de 66 años de edad, similar a la del presente estudio (61 años). Esto puede ser explicado por sesgo, incluyendo el presente estudio, al ser un estudio basado en un centro de referencia nacional que solo abarca un grupo específico poblacional.

La literatura internacional informa una relación de hombres y mujeres de 1,4:19¹³, distinta a la encontrada en este estudio (1:2,46), diferencia que puede sugerir un sesgo en la muestra de pacientes estudiados.

Diversos factores se han asociado a mortalidad en pacientes con MM, desde variables clínicas (anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia, plasmocitosis medular elevada, trombocitopenia, beta2-microglobulina e

hipoalbuminemia)¹⁵ a estudios citogenéticos y de genética molecular^{16,17}. Sin embargo, en el presente estudio nos hemos centrado en la presencia o no de compromiso renal y la etapa de la enfermedad según D&S; los mismos que reflejan de manera directa las variables clínicas presentadas en otros estudios. De nuestro análisis el hallazgo de una etapa avanzada del MM y la asociación a falla renal fueron las variables que se asociaron a mayor mortalidad; que coincide con los hallazgos reportados en la literatura¹⁸. Esta situación ha sido también descrita por Augustson et al en un análisis combinado de varias series de ensayos clínicos y por Phekoo et al, en un estudio en población inglesa^{9,15}. Se precisa mayor seguimiento para poder tener una asociación adecuada entre los años de enfermedad (sobrevivida) y las variables clínicas incluidas.

Factores como la edad avanzada de los pacientes (mediana 65-70 años)¹⁹, comorbilidades, insuficiencia renal y efectos adversos del tratamiento (inmunosupresión, eventos tromboembólicos)^{20,21} son asociados a esta mortalidad precoz²² y deberían ser tomados en cuenta para iniciar estudios que permitan determinar no solo la situación epidemiológica del MM en el Ecuador, sino la repercusión del tratamiento instaurado con el que se cuenta actualmente.

Las limitaciones en el presente estudio son: análisis retrospectivo de datos, información incompleta en una proporción elevada de los casos y manejo no protocolizado de la totalidad de los casos. Todo esto nos plantea la necesidad de realizar un estudio prospectivo epidemiológico y considerar este trabajo sólo como el primer intento de conocer la realidad epidemiológica del MM en nuestro país.

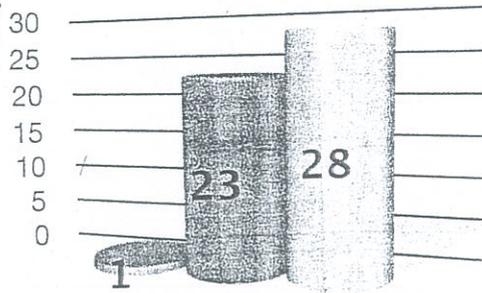
Bibliografía

1. GLOBOCAN 2002 project. International Agency for Research on Cancer, <http://www-dep.iarc.fr/> [Consultado el 30 de marzo de 2006]
2. Estadísticas sanitarias mundiales 2011. Organización Mundial de la Salud, OMS; ISBN 978 92 4 356419 7, Francia, 2011.
3. Guillermo Conté L1,7, Gastón Figueroa M1, Vivianne Lois V2, María Elena Cabrera C3, Alvaro León R4, Hernán García L5, Hernán Rojas R6. Mieloma múltiple en Chile. Características clínicas y supervivencia; Rev. méd. Chile v.135 n.9 Santiago sep. 2007
4. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple Myeloma. N Eng J Med 2004; 351: 1860-73
5. Epidemiología del Cáncer en Quito 2003 - 2005, Registro Nacional de Tumores Quito, SOLCA núcleo Quito, <http://www.solcaquito.org.ec>.
6. Recursos y actividades de salud; INEC, Ecuador, 2012; <http://www.inec.gob.ec/estadisticas>
7. Dispenzieri A, Lacy M, Greipp P. Multiple Myeloma. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader BE (eds). Wintrobe's Clinical Hematology, 11th Edition. Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 2583-2636.
8. Anderson KC, Pazdurn R, Farrell AT. Development of Effective New Treatments for Multiple Myeloma. J Clin Oncol 2005; 23: 7207-11.
9. Augustson BM, Begum G, Dunn J, Barth NJ, Davies F, Morgan G et al. Early Mortality after diagnosis of multiple myeloma: Analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council Trials between 1980 and 2002 -Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. J Clin Oncol 2005; 23: 9219-26.
10. Hungria VTM, Maiolino A, Martinez G, Coelho EOM, Bittencourt R, Souza CA et al. South american multiple myeloma study: Epidemiological and clinical characteristics of 751 patients. Haematologica 2005; SI: 120 (abstract po.521).
11. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003; 121: 749-57.
12. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma: Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer 1975; 36: 842-54.
13. Sirohi B, Powles R. Epidemiology and outcomes research for MGUS, myeloma and amyloidosis. Eur J Cancer 2006; 42: 1671-83.
14. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2003; 78: 15-17.

15. Phekoo KJ, Schey SA, Richards MA, Bevan DH, Bell S, Gillett D et al. A population study to define the incidence and survival of multiple myeloma in a National Health Service Region in UK. *Br J Haematol* 2004; 127: 299-304.
16. Blade J, Rosinol L. Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 635-52.
17. Cesana C, Nosari AM, Klersy C, Miqueleiz S, Rossi V, Ferrando P et al. Risk factors for the development of bacterial infections in multiple myeloma treated with two different vincristine-adriamycin-dexamethasone schedules. *Haematologica* 2003; 88: 1022-8.
18. Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, Bennett JM. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med* 1996; 100: 624-8.
19. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG. Randomized trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet* 1994; 343: 1059-63.
20. San Miguel JF, Garcia-Sanz R. Prognostic features of multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 569-83.
21. Stewart AK, Fonseca R. Prognostic and therapeutic significance of myeloma genetics and gene expression profiling. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6339-44.
22. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412-20.

ANEXOS:

TABLA I: RANGO DE EDAD



NÚMERO DE PACIENTES

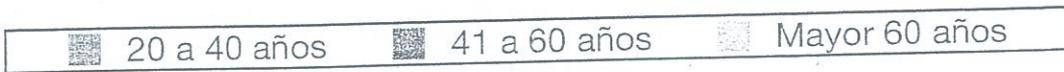
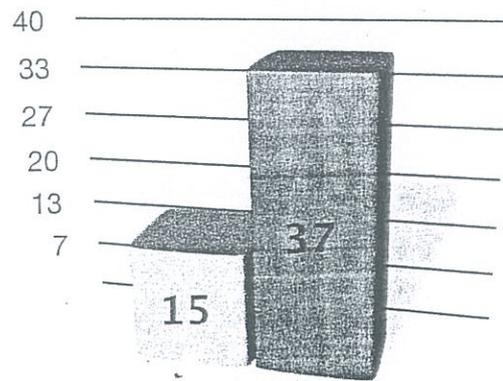


TABLA II: SEXO



Número de pacientes

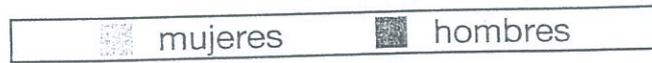


TABLA III: TIPO DE PROTEINA

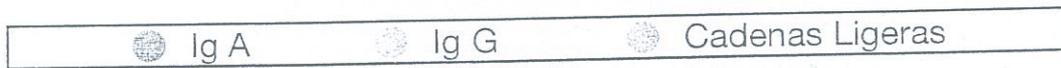
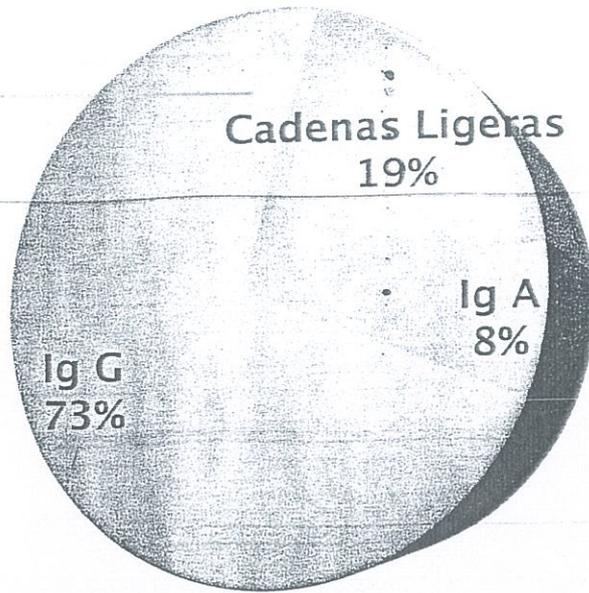


TABLA IV: MORTALIDAD Y ESTADIO DE MIELOMA

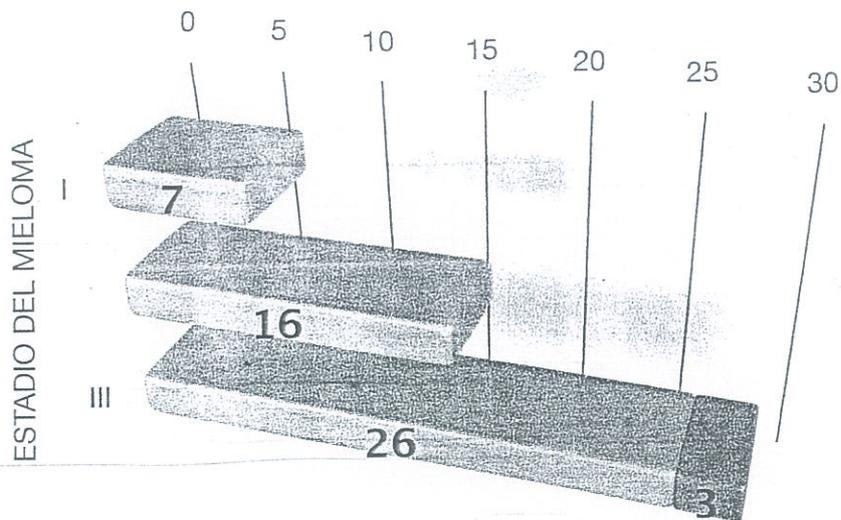


TABLA V: ESTADIO DE MIELOMA ASOCIADO A DAÑO RENAL

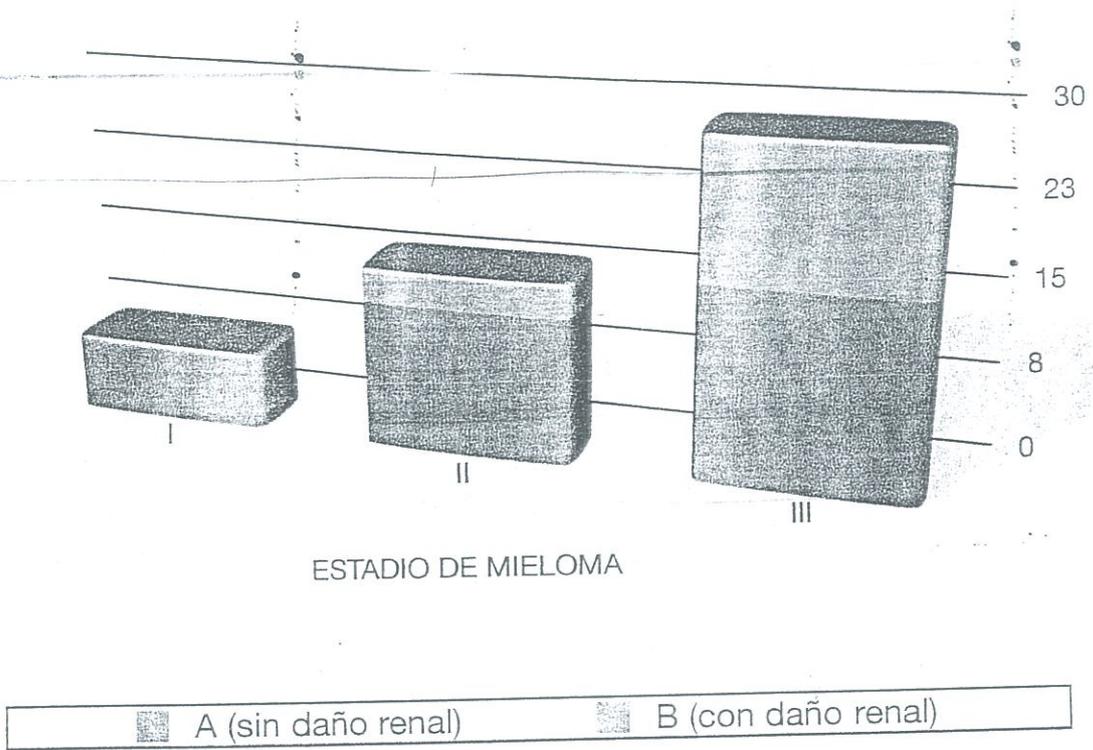
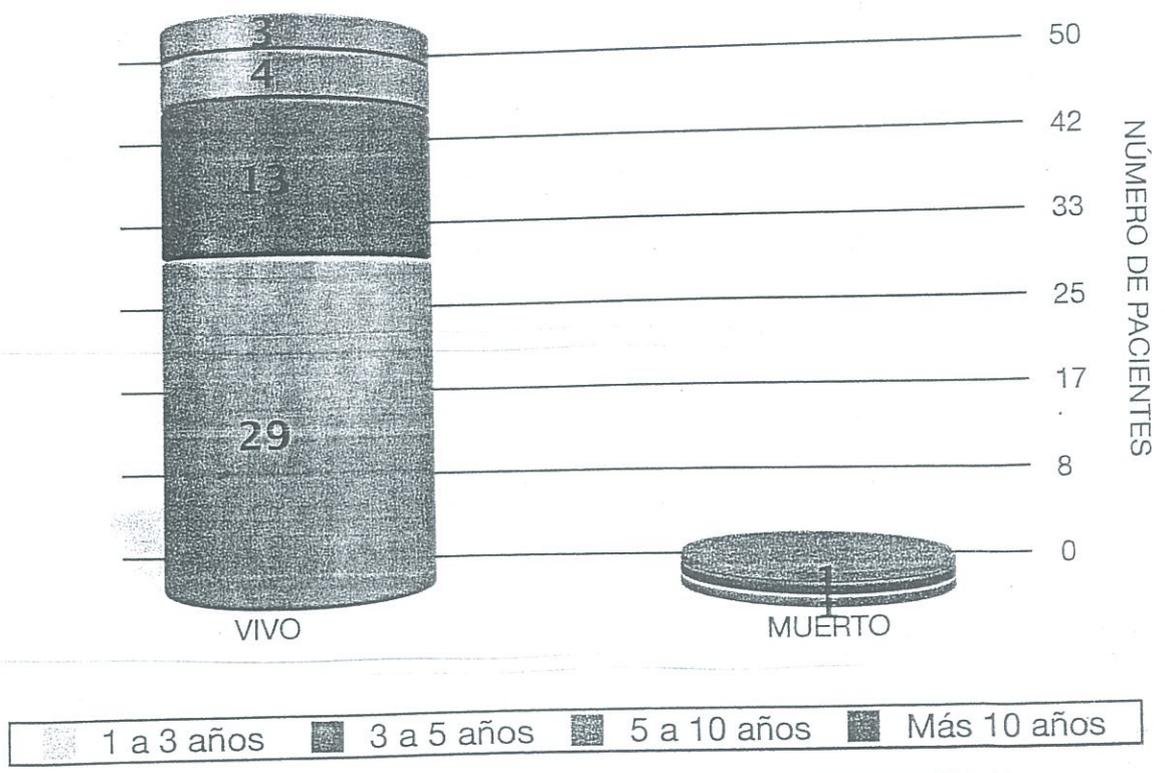
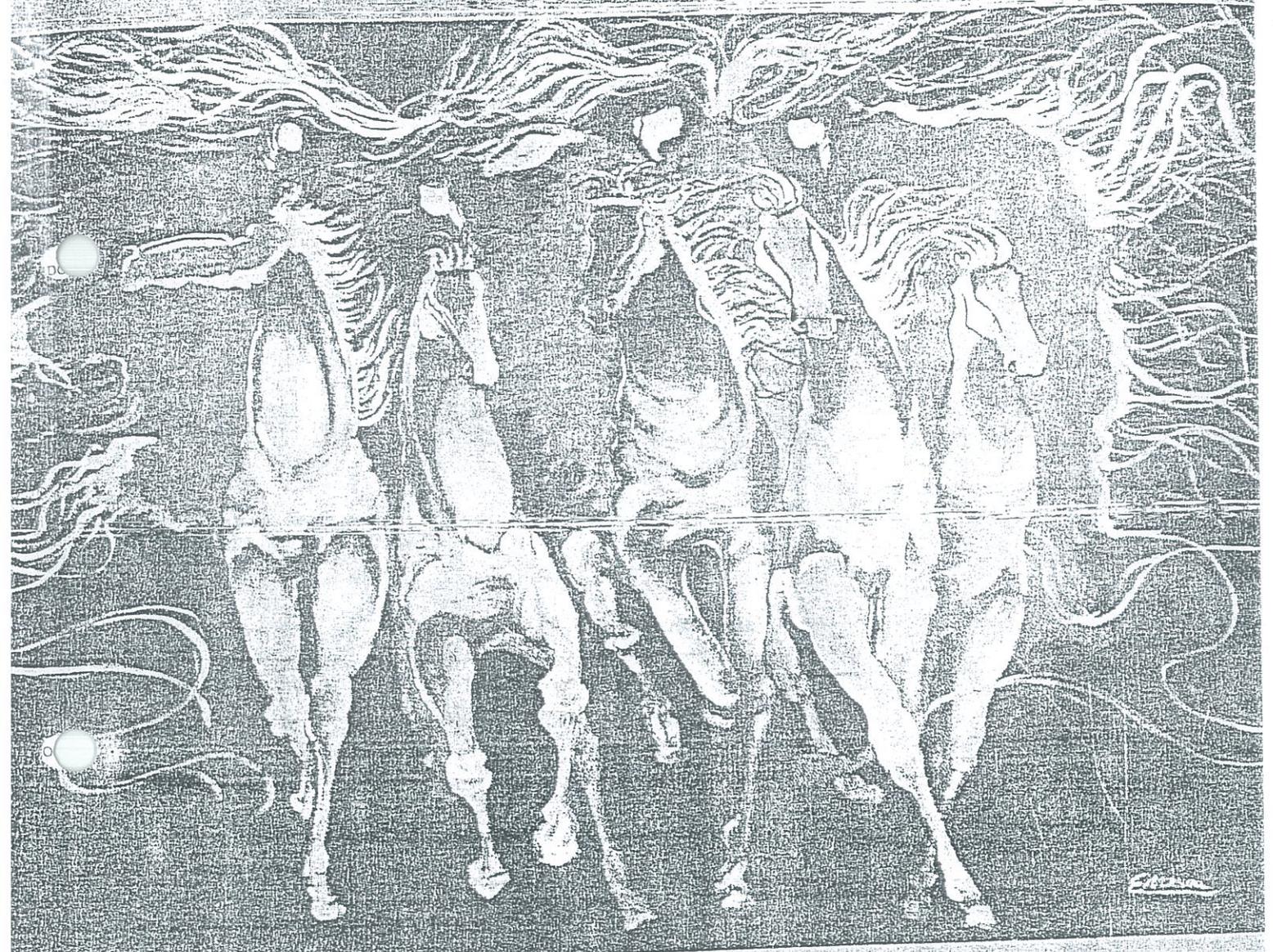


TABLA VI: AÑOS DE ENFERMEDAD Y MORTALIDAD



CAMBios

ÓRGANO OFICIAL DE DIFUSIÓN CIENTÍFICA



Trabajos de Investigación | Casos Clínicos | Revisión Bibliográfica | Médico de Servicio



HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN

RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON MESILATO DE IMATINIB EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN

Dr. Mauricio Heredia Fuenmayor
Médico, Postgrado de Hematología,
Universidad San Francisco de Quito - HCAM

Dra. Fernanda Luján Jiménez
Médico, Postgrado de Hematología,
Universidad San Francisco de Quito - HCAM

#2
50%

Dr. José Páez Espín
Médico Tratante, Jefe del Servicio de Hematología - HCAM

Correspondencia:
Dr. Mauricio Heredia
E-mail: mauricioheredia@yahoo.com

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la Respuesta Hematológica, Citogenética y Molecular al tratamiento con Mesilato de Imatinib en los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica.

Materiales y Métodos: Estudio Descriptivo, Serie de Casos, 63 pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica tratados en el Servicio de Hematología del Hospital Carlos Andrade Marín durante el período enero 2009 - septiembre de 2010 y que recibieron tratamiento de primera línea con Mesilato de Imatinib. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, fase clínica de la enfermedad, tiempo de enfermedad, respuesta al tratamiento con Mesilato de Imatinib.

Resultados: La edad promedio de los pacientes fue de 49.7 años (DE: ± 15.8). El 44.5% (n=28) de los pacientes fueron mujeres y 55.5% (n=35) hombres. El 77.8% (n=49) se encontró en Fase Crónica, el 11.1% en Fase Acelerada y el 11.1% en Fase Blástica. Los pacientes en Fase Crónica el 100% alcanzaron una Respuesta Hematológica, el 61.22% una Respuesta Citogenética y el 46.94% una Respuesta Molecular.

Conclusión: Según la literatura revisada el 80 a 90% de los pacientes en Fase Crónica alcanzan una Respuesta Hematológica completa a los 3 meses de tratamiento con Imatinib. En nuestro estudio el 100% de los pacientes en Fase Crónica alcanzaron una Respuesta Hematológica completa a los 3 meses de tratamiento con Imatinib.

En Fase Crónica alcanzaron una Respuesta Hematológica completa a los 3 meses de tratamiento con Imatinib.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the hematologic, cytogenetic and molecular response to treatment with imatinib mesylate in patients with chronic myeloid leukemia.

Materials and Methods: Descriptive case series, 63 patients diagnosed with chronic myeloid leukemia treated at the Hematology Department of Hospital Carlos Andrade Marín during the period January 2009 - September 2010 and received first-line treatment with Imatinib Mesylate. The variables analyzed included age, sex, clinical stage of disease, duration of illness and response to treatment with Imatinib Mesylate.

Results: The mean patient age was 49.7 years (SD ± 15.8). 44.5% (n = 28) patients were female and 55.5% (n = 35) men. In chronic phase, was found 77.8% (n = 49) of patients, in accelerated phase 11.1% and in blast crisis 11.1%. Patients in Chronic phase achieved a 100% of the hematologic response, the cytogenetic response was 61.22%, and 46.94% a molecular remission.

Discussion: According to the literature reviewed 80 to 90% of patients in chronic phase achieved a complete hematologic response with imatinib mesylate. In our study 100% of patients in chronic phase achieved a complete hematologic response at 3 months of treatment.

Conclusions: All patients in chronic phase achieved complete hematologic response at 3 months of treatment, half of patients achieved a complete cytogenetic response to 12 months and only 61.22% of patients reached a complete molecular response to 18 months of treatment.

Respuesta Citogenética Completa hasta los 12 meses y solo el 61.22% de los pacientes llegaron a una Respuesta Molecular Completa a los 18 meses de tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Leucemia Mieloide Crónica, Imatinib, tratamiento.

KEYWORDS: chronic myeloid leukemia, Imatinib treatment.

INTRODUCCIÓN

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una neoplasia producto de la transformación y la expansión monoclonal de una célula madre pluripotencial (stem-cell) de la médula ósea.¹

La LMC se caracteriza por presentar una anomalía citogenética en el 95% de los pacientes, el cromosoma Filadelfia (Ph) que resulta de la translocación recíproca entre los brazos largos del cromosoma 9 y el 22.² Esta translocación produce la formación del oncogén de fusión BCR-ABL que produce una proteína anormal con acción tirosina-quinasa aumentada.³

La premisa inicial es que el único tratamiento curativo es el trasplante de médula ósea (TMO) alogénico, pero sólo el 30% de los pacientes tienen un donante histocompatible idéntico.⁴

Hasta hace poco tiempo la Leucemia Mieloide Crónica era una enfermedad de mal pronóstico, con pocas opciones de tratamiento, éstos lograban respuesta hematológica en un 50 a 60% de los pacientes, solo lograban retrasar por meses o pocos años la evolución de la enfermedad.^{5,6} El Imatinib está aprobado para el tratamiento de primera línea de la LMC, pertenece a la familia llamada inhibidores de la Tirosin-quinasa.⁸ Su eficacia se ha demostrado en pacientes en fase crónica con respuesta significativa y por períodos prolongado, siendo superior a interferón solo o combinado con citarabina.⁷ A cinco años, la tasa estimada de recaída en pacientes es del 15-20%, mientras que el 5-10% progresan a la Fase Acelerada o a Crisis Blástica.⁹ La tasa de supervivencia global a los 5 años es del 80%, superior a cualquier otro tratamiento hasta el momento, excepto el Trasplante de Médula Ósea. Uno de los puntos más importantes de las investigaciones efectuadas sobre el Imatinib, y en el cual se ha puesto gran énfasis, ha sido el de la dosificación óptima de esta droga. Tal como refieren Cortés y col. la dosis óptima es la destinada a lograr la máxima actividad antitumoral u otro efecto terapéutico con una toxicidad mínima.^{8,9,10}

Según los diferentes estudios realizados la dosis recomendada es de 400 mg al día en pacientes con LMC en Fase Crónica, sin

embargo los grupos americanos y europeos de estudio para el tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica han ampliado el rango de dosificación óptima desde 400 mg hasta 800 mg de acuerdo a la respuesta individual de los pacientes en cada fase, por tanto la monitorización de la respuesta se torna más compleja pero clave en el tratamiento de esta enfermedad.^{11,12}

El tratamiento farmacológico está orientado en obtener criterios de remisión de la enfermedad dada por una Respuesta Hematológica valorada por biometría hemática, Respuesta Citogenética valorada por la ausencia del cromosoma Filadelfia mediante cariotipo y/o FISH (Hibridación fluorescente In Situ); y una Respuesta Molecular valorada por la disminución logarítmica o desaparición del oncogén BCR-ABL mediante estudio de PCR. (Reacción en Cadena de la Polimerasa).¹¹

Con la introducción de la tecnología para estudios genéticos y moleculares en nuestra institución, hemos logrado ubicarnos en la monitorización de esta enfermedad al mismo nivel de los principales centros de importancia mundial y presentamos este estudio, el cual nos permite evaluar la respuesta al tratamiento de primera línea para la LMC en los pacientes de nuestro Servicio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se plantea un estudio descriptivo, serie de casos, de un universo de 65 pacientes diagnosticados de Leucemia Mieloide Crónica confirmados todos por la presencia del cromosoma Filadelfia (Ph) y que recibieron tratamiento de primera línea con Mesilato de Imatinib en el Servicio de Hematología del Hospital "Carlos Andrade Marín" durante el período enero 2009 - septiembre 2010.

Se incluye a todos los pacientes con diagnóstico establecido de LMC; en sangre periférica y médula ósea que poscan estudios citogenéticos con cromosoma Filadelfia y que se encuentren en cualquiera de las tres fases clínicas de la enfermedad definidas por los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS):

- Remisión Hematológica: (Valorada a los 3 meses de tratamiento)		
Completa	Normalización del conteaje periférico y diferencial en la biometría y desaparición de todos los síntomas de LMC, incluyendo esplenomegalia.	
Parcial	Normalización del conteaje periférico y diferencial en la biometría y desaparición de todos los síntomas de LMC, incluyendo esplenomegalia.	
- Remisión Citogenética: (Valorada desde los 6 meses hasta los 12 meses de tratamiento)		
Completa	0	% Ph (+) en por lo menos 25 metafases
Parcial	1- 34	% Ph (+) en por lo menos 25 metafases
Menor	35- 95	% Ph (+) en por lo menos 25 metafases
Ninguna	> 95	% Ph (+) en por lo menos 25 metafases
Remisión completa y parcial constituyen remisión citogenética mayor (0 - 34 %)		
- Remisión Molecular: (Valorada hasta los 18 meses de tratamiento).		
Completa	Transcripción BCR - ABL indetectable confirmado por PCR	
Mayor	Tasa BCR - ABL menor del 0.05 %, o reducción mayor de 2 a 3 logaritmos de la línea de base.	

Las dosis de Mesilato de Imatinib fueron administradas de acuerdo a los protocolos establecidos por el MD Anderson Cancer Center con 400 mg, escalonado la dosis a 600 y 800 mg de acuerdo a la respuesta, la fase clínica de la enfermedad y la tolerancia al medicamento.

La recopilación y procesamiento de la información fue llevada a cabo por los Investigadores mediante la revisión de los expedientes clínicos, inicialmente se realizó la búsqueda en el sistema informático del Departamento de Estadística de los pacientes con diagnóstico de LMC atendidos en el Servicio de Hematología en el periodo de Enero 2009 - Septiembre 2010.

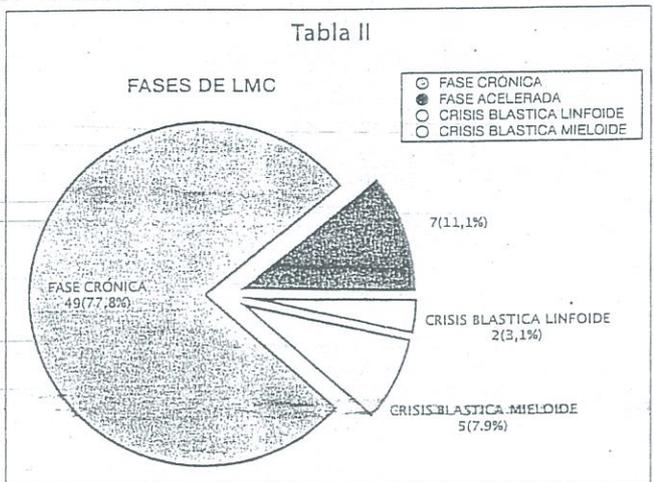
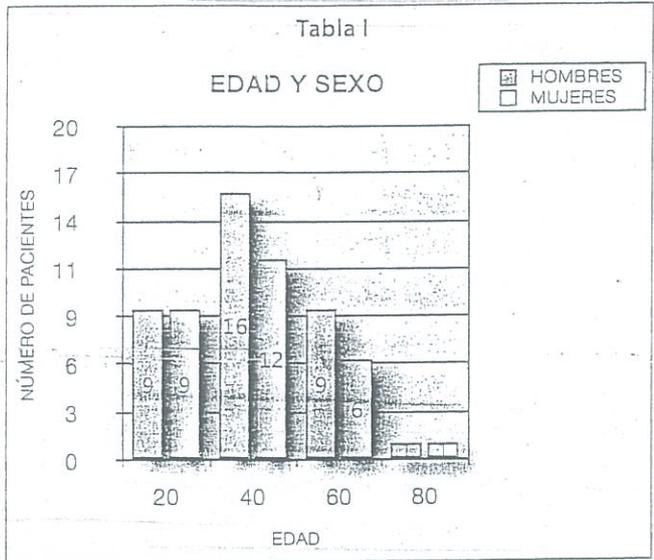
Los datos fueron transferidos a una base de datos elaborada en Microsoft Excel 2003, posteriormente la información fue analizada utilizando el paquete estadístico SPSS versión 11.5. La presentación de los resultados se realizó en tablas que reflejan medidas de tendencia central, así como frecuencias y porcentajes.

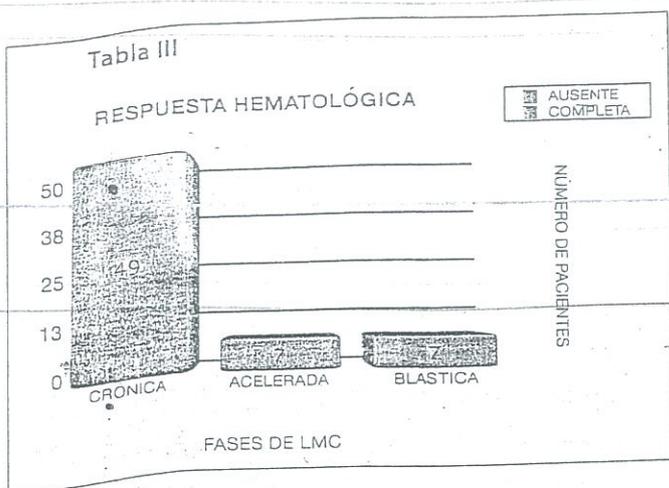
Las variables analizadas fueron: edad, sexo, fase clínica de la enfermedad, tiempo de enfermedad, respuesta al tratamiento con Mesilato de Imatinib.

RESULTADOS

Se obtiene una muestra de 63 pacientes (n=63) luego de que 2 pacientes cumplieron criterios de exclusión.

La edad promedio de los pacientes fue de 49 años (DE: ±15.8), teniendo como edad mínima 19 años y máxima de 86 años. 44.5% (n=28) de los pacientes en el estudio fueron mujeres y 55.5% (n= 35) hombres. (Tabla I).



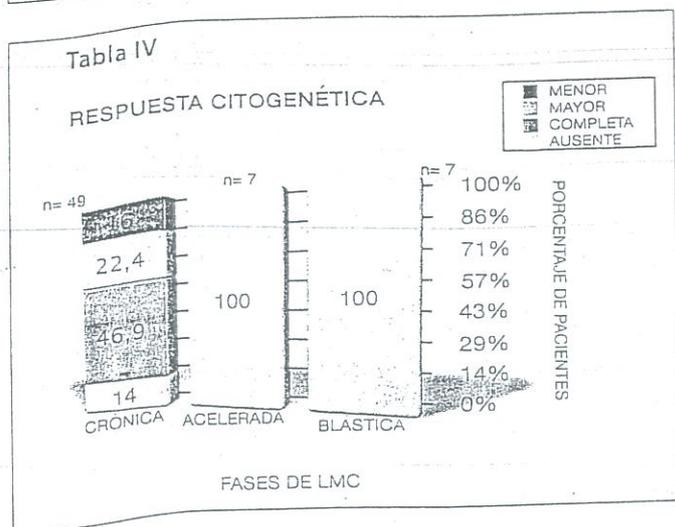


Los pacientes que progresaron a Crisis Blástica, el 71.4% (n= 5) presentaron un fenotipo mieloblástico y un 28.6% (n= 2) presentaron un fenotipo linfoblástico. (Tabla II).

Los pacientes en Fase Crónica, el 100% (n= 49) alcanzaron una Respuesta Hematológica Completa a los tres meses de tratamiento. (Tabla III. 1, 2, 3).

Los pacientes en Fase de Aceleración y Crisis Blástica no han alcanzado ningún tipo de respuesta (n= 14) (22.2%).

En los pacientes en Fase Crónica la Respuesta Citogenética Completa la alcanzó el 46.9% (n= 23), el 22.4% (n= 11) una respuesta Citogenética Mayor y el 16.3% (n= 8) una Respuesta Citogenética Menor. El 14.2% (n= 7) de los pacientes no alcanzaron una respuesta citogenética. El tiempo requerido para alcanzar esta respuesta fue de 6 a 12 meses.



La Respuesta Molecular de los pacientes en Fase Crónica fue completa en el 46.9% (n= 23) y Mayor en el 14.2% (n= 7) alcanzada hasta los 18 meses. El promedio de tiempo (en años) de la enfermedad desde su diagnóstico para los pacientes en Fase Crónica fue de 4.28 (DE ± 3.61), en Fase de Aceleración 2.43 (DE ± 0.98), y en Crisis Blástica 0.68 (DE ± 0.39).

Se reportan 8 fallecidos (12.69%), 4 de ellos se encontraban en Crisis Blástica al momento del diagnóstico y 2 en Fase Aceleración. (Tabla IV).

DISCUSIÓN

En esta serie de casos la edad promedio de aparición de la enfermedad es de 49.78 ± 15.85 . Hay leve predominio del sexo masculino con una relación de 1.2 por cada caso femenino. Estos datos obtenidos son similares a la epidemiología reportada por la OMS para esta enfermedad.

Como se expuso anteriormente la tasa de progresión de la enfermedad a Fase de Aceleración o Crisis Blástica para Imatinib oscila entre 10% y alcanzan una Respuesta Hematológica Completa el 80% de los pacientes en Fase Crónica. Nuestra serie de casos reveló una progresión de la enfermedad a Fase de Aceleración y Crisis Blástica de un 11.1%, sin embargo, el 100% de los pacientes en Fase Crónica alcanzaron la Respuesta Hematológica Completa a los tres meses de tratamiento superior a la reportada por la OMS.

En cuanto a las fases clínicas de la enfermedad, el 77.8% (n= 49) se encontró en Fase Crónica, el 11.1% (n= 7) en Fase Acelerada y el 11.1% (n= 7) en Crisis Blástica. (Tabla II)

La Leucemia Mieloide Crónica es una enfermedad progresiva y lenta que en cualquier momento puede evolucionar a formas más agresivas como son las fases de Aceleración y Blástica en las que se utiliza escalonamiento de dosis para parar

evolución clonal, muchas veces sin lograrlo; la resistencia mesilato de imatinib documentada en los estudios mundiales; la necesidad de adherencia por parte del paciente al medicamento y la presencia de nuevas mutaciones genéticas en algunas de las variables que deben ser evaluadas en estudios prospectivos posteriores para los pacientes que no han alcanzado una respuesta citogenética (14.2%), y una respuesta molecular (38.9%).

El tiempo de evolución de la enfermedad en los pacientes en Fase de Aceleración o Crisis Blástica no difiere significativamente de la literatura con un promedio de 2.43 años (DE ± 0.98), y 0.68 (DE ± 0.39) respectivamente, pero cabe anotar que dos pacientes salen fuera del contexto literario pues involucraron de Crisis Blástica a Fase Crónica con una supervivencia de 3 años hasta el momento.

CONCLUSIONES

- La edad promedio de los pacientes con LMC fue de 49 años con un predominio de la enfermedad en el sexo masculino.
- El 77.8% de los pacientes del estudio se encuentran en Fase Crónica de la enfermedad.
- El 100% de los pacientes en Fase Crónica de la enfermedad alcanzaron una Respuesta Hematológica Completa a los tres meses de tratamiento.
- El 46.9% de los pacientes en Fase Crónica alcanzaron una respuesta Citogenética Completa, el 22.4% una respuesta citogenética mayor y el 16.3% una respuesta citogenética menor.
- Solo el 61.2% de los pacientes en Fase Crónica han alcanzado una Respuesta Molecular.
- Debe realizarse estudios con mayor Poder para evaluar a los pacientes que no han obtenido la respuesta deseada al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aster JC., Enfermedades de los leucocitos, los glóbulos rojos, el bazo y el timo. En: Kumar V, Abbas AK, Fausto N (editores). Patología Estructural y Funcional. 7ª edición. Madrid: Elsevier; 2005: 665-713.
2. Bumbea H, Vladareanu AM, Voican I, Cisleanu D, Barsan L, Onisai. Chronic myeloid leukemia therapy in the era of tyrosine kinase inhibitors—the first molecular targeted treatment. *J Med Life*. 2010 Apr-Jun;3(2):162-6.
3. Besa EC, Woermann U. Chronic Myelogenous Leukemia. E-medicine 12 de julio de 2006 [fecha de acceso 12 de agosto de 2010]. URL disponible en: www.emedicine.com/med/topic371.htm.
4. Cortés J., Silver R., Kantarjian H. Chronic myelogenous Leukemia. Cancer Management: A Multidisciplinary approach 5th Edition. 2008: Pag 797- 809.
5. J. L. Steegmann Olmedillas y P.Martin Regueira. Síndromes mieloproliferativos: Leucemia mieloide crónica. Servicio de Hematología. Hospital de Oncología. Madrid. *Medicine*; 2001;8(52):2755-2763.
6. Baccarini M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006; 108: 1809-20.
7. Deininger M, Buchdunge E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood*, 2005; 105:2640-5263.
8. Cortés J, Giles F, O'Brien S, et al. Result of high-dose imatinib mesylate in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia after failure of interferon- α . *Blood* 2003; 102:83-86.
9. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A. Hematologic and cytogenetic responses to Imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002; 346:645-52.
10. Baccaranti M, Cortés J, Pane F. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):6041-6051.
11. Wadhwa J, Szydlo RM, Apperley JF, Chase A, Bua M, Marin D, et al. Factors affecting duration of survival after onset of blastic transformation of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2002; 99:2304-9.
12. Giles FJ, Kantarjian H, Cortés J. Novel therapies for patients with chronic myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; 4:271-82.
13. Takahashi N, Wakita H, Miura M, Scott SA, Nishii K, Masuko M, Sakai M, Maeda Y, col. Correlation Between Imatinib Pharmacokinetics and Clinical Response in Japanese Patients With Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Oct 27.
14. Susan O' Brien and col. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia. V.2.2009.
15. Kurzrock R, Kantarjian HM, Druker BJ, et al.: Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Ann Intern Med* 138 (10): 819-30, 2003. [PUBMED Abstract]
16. Goldman JM, Melo JV: Chronic myeloid leukemia—advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 349 (15): 1451-64, 2003. [PUBMED Abstract]
17. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV: The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 96 (10): 3343-56, 2000. [PUBMED Abstract]
18. Nida F, Ball C, Kantarjian HM, et al.: Characteristics and outcome of patients with Philadelphia chromosome negative, bcr/abl negative chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 95 (8): 1673-84, 2002. [PUBMED-Abstract]
19. Martiat P, Michaux JL, Rodhain J: Philadelphia-negative (Ph-) chronic myeloid leukemia (CML): comparison with Ph+ CML and chronic myelomonocytic leukemia. The Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. *Blood* 78 (1): 205-11, 1991. [PUBMED Abstract]
20. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999 Jul 15;341(3):164-72.

SÍNDROME MIELODISPLÁSICO CON DELECCIÓN DEL CROMOSOMA 5q- ENFERMEDAD DE VAN DEN BERGHE A PROPÓSITO DE UN CASO

Dr. Mauricio Heredia Fuenmayor
Médico, Postgrado de Hematología,
Universidad San Francisco de Quito - HCAM

Dra. Fernanda Luján Jiménez
Médico, Postgrado de Hematología,
Universidad San Francisco de Quito - HCAM

Dr. José Páez Espín
Médico Tratante y Jefe del Servicio de Hematología - HCAM

Dr. Hugo Espín Villacrés
Médico, Jefe del Servicio de Genética - HCAM

Correspondencia:
Dr. Mauricio Heredia
E-mail: mauricioheredia@yahoo.com

#2 5q-

RESUMEN

Se describe el caso de una mujer de raza blanca, de 56 años de edad, con anemia crónica de 2 años de evolución, refractaria a tratamiento. Los estudios citogenéticos demostraron una anomalía única, la delección parcial del brazo largo del cromosoma No. 5, defecto denominado "Síndrome del 5q-", descrito en aproximadamente 541 pacientes en la literatura mundial. Este síndrome se caracteriza por anemia refractaria, moderada leucopenia, trombocitosis e hipolobulación de los megacariocitos. La anemia es resistente a los tratamientos conocidos, es de curso indolente y no evoluciona a leucemia aguda. Los pacientes en los que se suma otras anomalías en el cariotipo fallecen por las complicaciones de la hemosiderosis producida por las transfusiones que requieren para mantener una hemoglobina adecuada. La terapia está dirigida a disminuir los requerimientos transfusiones y quelación del hierro. Este caso constituye en el primer reporte documentado de esta enfermedad en la literatura nacional.

PALABRAS CLAVE: Síndrome Mielodisplásico (SMD), delección 5q-, anemia refractaria.

ABSTRACT

We describe the case of a white woman, 56 years old with chronic anemia of 2 years duration, refractory to treatment. Cytogenetic studies showed a single abnormality, the partial deletion of the long arm of chromosome No. 5, defect called "5q-Syndrome" described in approximately 541 patients in the literature. This syndrome is characterized by refractory anemia, mild leucopenia, thrombocytosis, and hypolobulation of megakaryocytes. Anemia is resistant to known treatments, is indolent and do not progress to acute leukemia. The patients who joins other karyotype abnormalities die from complications caused by transfusion hemosiderosis required to maintain adequate hemoglobin. The therapy is aimed at reducing the requirements for blood transfusion and iron chelation. This case represents the first documented report of this disease in the national literature.

KEYWORDS: myelodysplastic syndromes, 5q deletion, "refractory anemia."

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Mielodisplásico con delección del cromosoma 5q-, más conocido como "Síndrome del 5q-", "Enfermedad de Van den Berghe" fue descrito por primera vez por este autor en 1974.¹

En 1982 se publica la primera clasificación de los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) por el grupo franco-americano-británico (FAB) en donde no se incluye a este síndrome. Debi-

do a las características clínicas y patológicas distintivas de los pacientes con este SMD, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año de 1997 reconoce en su clasificación a esta patología.¹

El "Síndrome del 5q-" se caracteriza por una delección del brazo largo del cromosoma 5. Se produce mayoritariamente en mujeres, siendo la relación varón/mujer de 3:1, con una edad media de presentación de 68 años y el 80% de los pacientes supera los

57 años. Cursa con anemia macrocítica refractaria y cifras normales o elevadas de plaquetas.²

En médula ósea existen rasgos morfológicos distintivos como son la hiperplasia micromegacariocítica hipolobular e hiperplasia eritroide con ausencia de sideroblastos en anillo. En el momento de establecer el diagnóstico, alrededor del 80% de los pacientes no tiene blastos, ocasionalmente se ha descrito hasta el 5% de blastos en médula ósea.^{3,4}

De acuerdo a la IPSS (Prognostic Scoring System), la delección del cromosoma 5 [del(20), -Y] (como única anormalidad) o cariotipo normal tienen pronóstico favorable, mientras que más de 3 anormalidades en el cariotipo o la presencia de la monosomía 7 le confiere un pobre pronóstico a la enfermedad. La delección (5q-) se presenta en un 5% de los síndrome mielodisplásicos de novo y en al menos el 50% de los secundarios. Esta alteración es frecuentemente asociada con anemia y los pacientes requieren de transfusiones frecuentes. Los puntos de ruptura dentro de la región 5q son altamente variables entre distintos pacientes aunque se ha concluido que las regiones críticas son: la 5q31, 5q32, 5q33, 5q12-35. La ruptura en 5q31 está asociada a Leucemia mieloide aguda.⁵

CASO CLÍNICO

Paciente de 56 años, nacida y residente en Quito, instrucción secundaria completa, empleada privada. Sin antecedentes patológicos personales ni familiares de importancia es remitida al Servicio de Hematología por la persistencia de anemia tratada con suplementos de hierro en una institución médica privada desde hace 2 años sin respuesta.

La paciente se presenta asintomática, al examen físico no se encuentra hepato-esplenomegalia. La biometría muestra una bicitopenia con neutropenia grado I y anemia moderada, macrocítica normocrómica. Las cifras de reticulocitos, hierro sérico, capacidad de fijación total y libre, ferritina, ácido fólico y vitamina B12 se encontraron dentro de rangos normales. Las pruebas que valoran el perfil hepático y renal también se encontraron dentro de la normalidad.

Se le realiza un estudio de médula ósea evidenciándose una hiperplasia eritroide normoblastica, línea mieloide y megacariocítica conservada.

Estudios de imagen de hígado y bazo descartan patología relacionada con esos órganos.

Se la considera como una Anemia Refractaria. A los 3 meses la paciente se presenta a consulta externa clínicamente bien pero con una biometría que reporta leuco-neutropenia, anemia moderada macrocítica, normocrómica. La médula ósea muestra hiperplasia global con hiperplasia eritroide normoblastica e hiperplasia megacariocítica. (Figura 1)

El estudio citogenético de células de médula ósea realizado a través del extendido y análisis directo de la muestra mediante técnica convencional⁷ reporta la ausencia de gran parte del brazo largo del cromosoma 5 en la mitad de las células en metafase estudiadas. (Figura 2)

Con el estudio citogenético y medular se confirma el diagnóstico de "Síndrome del 5q-".

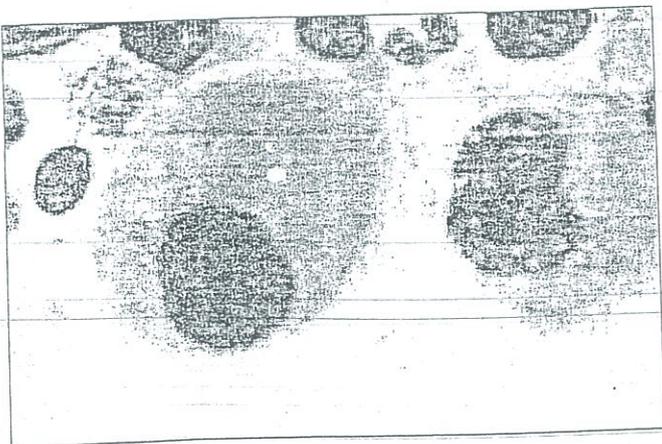


Figura 1. Megacariocito Hipolobular. Servicio de Hematología. Hospital Carlos Andrade Marín.

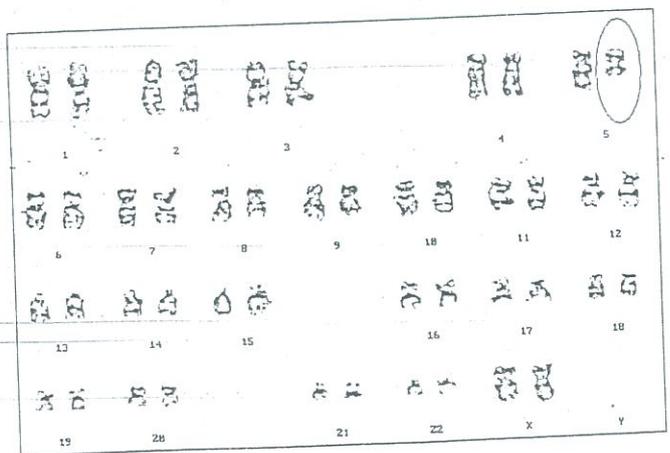


Figura 2. Delección del brazo largo del cromosoma 5. Estudio de metafases teñidas mediante técnica GTG con ampliación a 1200X. El análisis y la documentación se la realizó con el sistema Leica CW4000®. Dr. Hugo Espín. Servicio de Genética. Hospital Carlos Andrade Marín.

paciente no ha requerido tratamiento con terapia transfusional y se ha mantenido con ácido fólico diario con una evolución favorable.

DISCUSIÓN

SMD afecta aproximadamente a 10.000 personas por año en Estados Unidos con una tasa ajustada por edad de 2.7 por la 100.000 mujeres. El 60% de este SMD es de novo, es decir se presenta en pacientes sin antecedentes de otras enfermedades neoplásicas, a tratamientos de quimioterapia o radioterapia. De este, solo en el 5% se presenta la delección del cromosoma 5q.

La búsqueda de las alteraciones genéticas en las enfermedades hematológicas como factor de riesgo incide importante-mente en la decisión terapéutica y en el pronóstico de los casos que cursan con cualquiera de ellas.

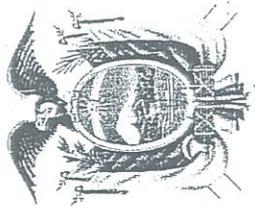
La presencia sola de la delección del cromosoma 5q determina un curso relativamente indolente de su enfermedad con un riesgo estratificado bajo en comparación con el resto de SMD en la progresión hacia leucemia mieloide aguda, sin embargo también se reporta en la literatura que pueden existir cuadros de anemia moderada y severas que requieren de soporte transfusional cada vez mayor y con ello el desarrollo de hemosiderosis.

La terapia para este tipo de SMD está encaminada a disminuir la necesidad transfusional en los pacientes, para ello en la actualidad se están usando la Amifostina, Talidomida, Lenalidomida logrando satisfactoriamente la reducción de los requerimientos de trasfusiones de glóbulos rojos pero; contradictoriamente se reporta un número considerable de casos de otras citopenias relacionadas al tratamiento.

La ausencia de requerimientos transfusionales en la paciente y el conocimiento de la evolución natural de su enfermedad nos permite mantener a la paciente con un tratamiento conservador evitando la exposición al tratamiento farmacológico y sus efectos secundarios.

BIBLIOGRAFÍA

- Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005; 23:7594-603.
- Bernasconi P, Klersy C, Boni M, et al. Incidence and prognostic significance of karyotype abnormalities in de novo primary myelodysplastic syndromes: a study on 331 patients from a single institution. *Leukemia* 2005;19:1424-31
- Boultonwood J, Fidler C, Strickson AJ, et al. Narrowing and genomic annotation of the commonly deleted region of the 5q- syndrome. *Blood* 2002;99:4638-41
- Brunn J, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100:2292-302
- List A, Kurtin S, Roe DJ, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2005;352:549-57.
- Mallo M, Cervera J, Schanz J, Such E, García-Manero G, Luño E, and col. Impact of adjunct cytogenetic abnormalities for prognostic stratification in patients with myelodysplastic syndrome and deletion 5q. *Leukemia*. 2010 Sep 30;24:30-41.
- De Rooney. *Human Cytogenetics: Constitutional Analysis*. Third edition Oxford University press 2001;32-34.
- Hasse D. Características de los síndromes mielodisplásicos. *Ann. Hematología* 07 2008; 87 (7): 515-26 Epub 2008 15 de abril.
- SH Swerdlow, E Campo, Harris ES L, Jaffe, Pileri SA, H Stein, Thiele JW J, Vardiman. Clasificación de la OMS de los tumores de los tejidos hematopoyéticos y linfoides. 4ta Edición, 2008; 102.
- Seth J. Corey, Mark D. Minden, Dwayne L. Barber, Hagop Kantarjian, CY Wang Jean y Aaron D. Schimmer. Los síndromes mielodisplásicos: la complejidad de las enfermedades con células madre. *Nature Reviews Cancer* 7, 118-129 (febrero 2007) | doi: 10.1038/nrc2047
11. Eva Hellström-Lindberg, Cheryl Willman, A. John Barrett, and Yogen Sauntharajah. Achievements in Understanding and Treatment of Myelodysplastic Syndromes. *Hematology*, Jan 2000; 2000: 110 - 132.
12. James W. Vardiman. Hematopathological Concepts and Controversies in the Diagnosis and Classification of Myelodysplastic Syndromes. *Hematology*, Jan 2006; 2006: 199 - 204.
13. Mario Cazzola, Matteo G. Della Porta, and Luca Malcovati. Clinical Relevance of Anemia and Transfusion Iron Overload in Myelodysplastic Syndromes. *Hematology*, Jan 2008; 2008: 166 - 175.
14. A. Thomas Look. Molecular Pathogenesis of MDS. *Hematology*, Jan 2005; 2005: 156 - 160.
15. Pierre Fenaux and Charikleia Kelaidi. Treatment of the 5q- Syndrome. *Hematology*, Jan 2006; 2006: 192 - 198.
16. Mikkael A. Sekeres. Treatment of MDS: something old, something new, something borrowed. *Hematology*, Jan 2009; 2009: 656 - 663.
17. Laurent Garderet, Ladan Kobari, Christelle Mazurier, Caroline De Witte, Marie-Catherine Giarratana, Christine Pérot, Norbert Claude Gorin, Hélène Lapillonne, Luc Douay. Unimpaired terminal erythroid differentiation and preserved enucleation capacity in myelodysplastic 5q(del) clones: a single cell study. *Haematologica*, March 2010; 95: 398 - 405.
18. Virginie Eclache, Anna Da Rocha, G enevieve Le Roux, Pierre Fenaux. Unusual clonal evolution involving 5q in a case of myelodysplastic syndrome with deletion 5q 31 treated with lenalidomide. *Haematologica*, February 2008; 93: 315 - 316.
19. Peter L. Greenberg, Neal S. Young, and Norbert Gattermann. Myelodysplastic Syndromes. *Hematology*, Jan 2002; 2002: 136 - 161.
20. Alan F. List, James Vardiman, Jean-Pierre J. Issa, and Theo M. DeWitte. Myelodysplastic Syndromes. *Hematology*, Jan 2004; 2004: 297 - 317.



UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

LA ASOCIACIÓN NACIONAL DE MÉDICOS RURALES
LA ASOCIACIÓN MÉDICOS RURALES FILIAL CHIMBORAZO



Confieren el presente

C E R T I F I C A D O

A la Doctora

LUJÁN FERNANDA

Por su participación en calidad de EXPOSITORA con el Tema:
LINFOMAS

en las **"I JORNADAS NACIONALES DE MEDICINA INTERNA Y MANEJO DEL DOLOR"**

Realizado en la ciudad de Riobamba, del 23 al 27 de junio de 2010

Quito, 28 de junio de 2010

Duración: 60 horas

Dr. Milton Tapia C.,
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Dr. Freddy Ponce,
PRESIDENTE ASOCIACION ECUATORIANA
DE MEDICINA INTERNA

Md. Salomón Proaño R.,
PRESIDENTE ANAMER NACIONAL

Md. Ximena Viera M.,
COMISION CIENTIFICA
ANAMER NACIONAL

Dr. Mario Artieda I., MSc.,
SECRETARIO ABOGADO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

