

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA - MANAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS.
HOSPITAL MILITAR ESCUELA “DR ALEJANDRO DAVILA BOLAÑOS”**



**TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA.**

TEMA:

**NUESTRA EXPERIENCIA EN EL MANEJO CON TERAPIA DE INDUCCIÓN A
LA REMISIÓN EN PACIENTES ADULTOS DIAGNOSTICADOS DE NOVO CON
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN EL HOSPITAL MILITAR ESCUELA DR.
ALEJANDRO DÁVILA BOLAÑOS EN EL PERÍODO ENERO 2017 – DICIEMBRE
2018.**

**AUTOR: TNTE. DR. FAUSTINO JESÚS SILVA CENTENO
MÉDICO RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA.**

**TUTOR: TNTE PRO. DRA. LINETH MAGALY HODGSON REYES
INTERNISTA - HEMATÓLOGA**

MANAGUA, MARZO, 2019.

DEDICATORIA

A Dios.

Por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

A mis padres.

Por formarme con valores, por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.

A mi esposa.

Por ser mi compañera fiel, mi amiga y mi consejera, por su apoyo incondicional y desinteresado en aquel camino que inicialmente parecía sin fin, por permanecer junto a mí en el diario vivir, por su amor y entrega durante este proceso.

A mis hijos.

Por ser la fuente de motivación más importante para seguir adelante.

Dr. Faustino Silva Centeno.

AGRADECIMIENTO

Gracias a Dios primeramente por obsequiarme este nuevo triunfo, a todas las personas que me apoyaron y que junto a mi creyeron en este sueño.

A mi tutora Dra. Lineth Magaly Hodgson Reyes, por la orientación y ayuda que me brindó para la realización de este estudio.

A todos los maestros de Medicina Interna por impulsarme a ser mejor día a día.

A los pacientes por permitirme aprender de ellos y llenarme de humanidad en esta labor.

“La dicha de la vida consiste en tener siempre algo que hacer, alguien a quien amar y alguna cosa que esperar”.

Dr. Faustino Silva Centeno.

OPINIÓN DEL TUTOR

El 90% de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda mueren antes del tratamiento; el diagnóstico rápido y el inicio de la terapia dirigida es esencial, especialmente cuando la rápida proliferación de blastos neoplásicos se acompañan de síndrome de lisis tumoral o coagulación intravascular diseminada, que pueden ser rápidamente mortales sin un manejo de apoyo agresivo y tratamiento subyacente.

Considero de gran relevancia este estudio, además que los datos aquí reflejados nos servirán de base para evaluar el comportamiento del paciente en terapia de inducción, individualizando diferentes esquemas en el contexto de cada paciente; además de sus requerimientos transfusionales e importancia de profilaxis antimicrobiana, antimicótica y antifúngica.

Felicitaciones al Dr. Faustino Jesús Silva Centeno de mi parte, por este estudio, deseo que continúe mostrando entusiasmo por el trabajo realizado y que el éxito se multiplique, para continuar desarrollando investigaciones y de esta forma mejorar la calidad de atención de los pacientes con este tipo de neoplasia.

Tnte. Pro. Dra. Lineth Magaly Hodgson Reyes
Especialista en Medicina Interna - Hematóloga
Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua.
UNAN - Managua

RESUMEN

La leucemia mieloide aguda (LMA) es la leucemia aguda más común en adultos, es una neoplasia caracterizada por proliferación anormal de células mieloides de origen clonal que infiltran la médula ósea, la sangre periférica y otros tejidos.

Su pronóstico es sombrío, aproximadamente el 90% de enfermos muere antes de recibir tratamiento, el manejo de esta patología incluye terapia de inducción a la remisión y de consolidación o post-remisión, utilizando citarabina y antraciclina, dosificado en base al contexto de cada paciente tomando en cuenta edad, grupo de riesgo y su estado funcional.

Realizamos un estudio descriptivo, observacional, tipo serie de casos, en pacientes diagnosticados con LMA en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños entre los años Enero 2017 y Diciembre 2018.

Se estudiaron un total de 15 casos diagnosticados en este periodo y encontramos que hubo predominio del género femenino, la enfermedad incrementa con la edad adulta después de los 50 años.

Las principales formas de presentación clínica fueron síndrome anémico, síndrome purpúrico; las de laboratorio fueron bicitopenia (anemia – trombocitopenia) y leucocitosis.

Las formas de presentación más predominante según la clasificación FAB, fueron M4 y M2, la terapia de inducción más utilizada fue esquema de 3+7, con principal complicación a la terapia aplasia medular completa e infecciones.

Logramos remisión de la enfermedad en el 80% de los pacientes y la mortalidad de los que recibieron terapia durante el estudio fue del 13.3%.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	3
3. JUSTIFICACIÓN.....	5
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
5. OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS.....	7
6. MARCO TEORICO.....	8
I. DEFINICIÓN.....	8
II. EPIDEMIOLOGIA.....	8
III. ETIOPATOGENIA.....	10
IV. CLASIFICACIÓN.....	11
V. CUADRO CLÍNICO.....	12
VI. DIAGNÓSTICO.....	15
VII. FACTORES PRONÓSTICOS.....	18
VIII. TRATAMIENTO.....	19
7. MATERIAL Y MÉTODO.....	26
8. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	28
9. RESULTADOS.....	32
10. ANALISIS DE LOS RESULTADOS.....	35
11. CONCLUSIONES.....	39
12. RECOMENDACIONES.....	40
13. BIBLIOGRAFIA.....	41
14. ANEXOS.....	43
ANEXO 1 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	44
ANEXO 2 CLASIFICACIÓN DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA.....	46
ANEXO 3 TABLAS Y GRAFICOS DEL ESTUDIO.....	50

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) se ha reportado como la leucemia aguda más común en adultos, es una neoplasia caracterizada por proliferación anormal de células mieloides de origen clonal que infiltran la médula ósea, la sangre periférica y otros tejidos. La acumulación de estas células que se encuentran en distintos estados de maduración incompleta debido a fallas en la diferenciación desplaza a los elementos hematopoyéticos sanos, lo que causa insuficiencia medular e infiltración extramedular en el bazo, el hígado, la piel, las encías y el sistema nervioso central. ¹

Es una enfermedad muy heterogénea con muy diferentes pronósticos que dependen de factores de riesgo, como la edad, la existencia de comorbilidades y la cuenta inicial de leucocitos. El pronóstico de estos pacientes está determinado por los subtipos de leucemia mieloide aguda o las entidades definidas a través de sus cariotipos o características moleculares específicas. La leucemia mieloide aguda asociada con quimioterapia o radioterapia previa o bien, con la evolución de una enfermedad hematológica como el síndrome mielodisplásico, tiene pronóstico considerablemente más adverso. ¹

El tratamiento de la LMA incluye la terapia de inducción y la de consolidación o post-remisión. Para los pacientes menores de 60 años y con enfermedad recientemente diagnosticada, se recomiendan las dosis estándar de tratamiento de inducción que incluyen citarabina combinada con una antraciclina. En los pacientes mayores de 60 años deberá decidirse su tratamiento según su grupo de riesgo y su estado funcional. ¹

Entre 60 y 80% de los pacientes adultos con LMA recién diagnosticada obtendrán una remisión completa con quimioterapia de inducción intensiva. Sin embargo, sin terapia citotóxica adicional, casi todos estos pacientes recaerán dentro de una mediana de cuatro a ocho meses. Por el contrario, los pacientes que reciben tratamiento de consolidación o post remisión pueden esperar tasas de supervivencia a cuatro años de incluso 40% en adultos jóvenes y de mediana

edad, por lo que la finalidad de la terapia de consolidación o post inducción es prevenir la recaída y erradicar la enfermedad mínima residual en la médula ósea después de la inducción. ¹

ANTECEDENTES

En el año 2015, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de Perú, Pedro Eduardo Lovato realizó un estudio comparativo sobre tratamiento y pronóstico por grupos etarios de la leucemia mieloide aguda en adultos con el objetivo de comparar la evolución de pacientes menores de 60 años (adultos jóvenes) y de mayores de 60 años (adultos mayores) con LMA que recibieron quimioterapia, se estudiaron 208 pacientes, 153 fueron adultos jóvenes y 55 adultos mayores, los grupos tuvieron características similares. Las tasas de remisión completa y sobrevida total mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo adultos jóvenes, mientras que las tasas de persistencia de enfermedad y sobrevida libre de enfermedad no mostraron diferencias. En conclusión según dicho estudio los pacientes adultos mayores que reciben quimioterapia tienen peor pronóstico en comparación con los pacientes adultos jóvenes. La decisión de tratamiento con quimioterapia debe individualizarse, comparando riesgo – beneficio en cada caso. ²

Natalie Buitrón-Santiago y colaboradores en México en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), se realizó una cohorte sobre la experiencia del instituto en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda durante el periodo 2003 a 2008, dicho estudio se realizó con 53 pacientes, de los cuales 43 pacientes a los que se les trató con protocolo de protocolo 7+3, dosis altas de citarabina, el 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. ³

En nuestro país en el año 2016 se publicó un estudio sobre respuesta terapéutica a Citarabina y Doxorubicina en pacientes diagnosticado con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez durante el período Enero 2008 - Diciembre 2012; se encontró que la respuesta hematológica al primer ciclo 3 + 7 con doxorubicina y citarabina tuvieron una remisión completa

un 45.3% de los pacientes, en un 14.1% la respuesta fue parcial y en un 40.6% la respuesta fracaso, de estos un 70% tuvo recaída. ⁴

JUSTIFICACIÓN

En nuestra población la leucemia mieloide aguda no se encuentra adecuadamente documentada en base a datos estadísticos sobre todo en la población adulta, tampoco se ha evaluado el comportamiento de los pacientes ante terapia de inducción como para establecer un protocolo estandarizado de la misma, el presente estudio persigue realizar un análisis que permita ser el inicio de estudios posteriores que evalúen la respuesta al tratamiento por parte de los pacientes y que se encamine a contribuir al momento de establecer un protocolo de manejo.

Con este estudio se pretende ofrecer una visión general de la efectividad y respuesta a la terapia de inducción y sus resultados permitirán mejorar la calidad de atención a este tipo de pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿CUAL ES NUESTRA EXPERIENCIA EN EL MANEJO CON TERAPIA DE INDUCCIÓN A PACIENTES ADULTOS DIAGNOSTICADOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN EL HOSPITAL MILITAR ESCUELA DR. ALEJANDRO DÁVILA BOLAÑOS EN EL PERÍODO ENERO 2017 – DICIEMBRE 2018?.

OBJETIVO GENERAL:

- Describir nuestra experiencia en el manejo con terapia de inducción a pacientes adultos diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños en el período de estudio.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Definir las características sociodemográficas de la población en estudio.
2. Mencionar las principales formas de presentación clínicas y de laboratorio al diagnóstico de los pacientes en estudio.
3. Reportar diagnóstico morfológico según la asociación Franco – Américo - Británica del grupo en estudio.
4. Mencionar esquema de inducción administrado a pacientes en estudio
5. Determinar las principales complicaciones presentadas por los pacientes en estudio, durante la etapa de inducción a la remisión.
6. Reflejar la respuesta de los pacientes ante la terapia de inducción, evaluada con estudio morfológico de medula ósea.
7. Describir porcentaje de mortalidad en inducción de los pacientes en estudio.

MARCO TEÓRICO

I. Definición

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) se ha reportado como la leucemia aguda más común en adultos, es una neoplasia caracterizada por proliferación anormal de células mieloides de origen clonal que infiltran la médula ósea, la sangre periférica y otros tejidos. ¹

Son proliferaciones neoplásicas de células hematopoyéticas inmaduras (blastos) que se caracterizan por una alta tasa de replicación y ocupan más del 20% de la celularidad de la médula ósea (MO), desplazando la hematopoyesis normal, estas células pueden además aparecer en sangre periférica y otros tejidos. ²

La acumulación de estas células que se encuentran en distintos estados de maduración incompleta debido a fallas en la diferenciación desplaza a los elementos hematopoyéticos sanos, lo que causa insuficiencia medular e infiltración extramedular en el bazo, el hígado, la piel, las encías y el sistema nervioso central. ¹

II. Epidemiología

Las Leucemias agudas (LA) son enfermedades poco frecuentes, con una incidencia aproximada de 2-3 casos por cada 100.000 habitantes y año. Suponen alrededor del 10% de todos los cánceres. ⁵

En la edad pediátrica, la Leucemia aguda linfoblástica (LAL) representa el tumor más frecuente, con un pico de incidencia entre los tres y cinco años, siendo la LMA alrededor del 25% de las LA en esta edad. En los adultos, por el contrario, predomina la LMA (80% de los casos) y la incidencia aumenta con la edad, sobre todo a partir de los 50 años. ⁵

Aproximadamente 6500 niños y adolescentes en los Estados Unidos desarrollan LMA cada año, comprende solo 15% al 20% de estos casos pero se encuentra una desproporción del 30 % de muertes por esta causa. ⁶

LMA es la causa más común de Leucemia aguda en adultos, aproximadamente el 80% de los casos se encuentra en este grupo. En los Estados Unidos la incidencia de casos fue de 3 a 5 casos por 100,000 habitantes. 2,4 Solo en 2015, un estimado de 20,830 nuevos casos fueron diagnosticados y alrededor de 10,000 pacientes murieron de esta enfermedad. 7

La leucemia mieloide aguda es una neoplasia que afecta con más frecuencia a adultos que a menores, es ligeramente más común en hombres que en mujeres, con relación de aproximadamente 1.4 (H/M), según los datos mundiales de GLOBOCAN 2012, mientras que el proyecto HAEMACARE en países europeos para el periodo de 2000 a 2002 reportó una tasa de incidencia por cada 100,000 de 3.90 (IC95% 3.78-4.02) y 3.35 (IC95% 3.25-3.46) en hombres y mujeres, respectivamente. 1

La incidencia alcanza niveles bajos aproximadamente a los 9 años, luego aumenta a 9 casos por millón durante la adolescencia y se mantiene relativamente estable hasta los 55 años de edad. No hay diferencia en la incidencia entre hombres y mujeres o poblaciones blancas y negras. Sin embargo hay evidencia que sugiere que la incidencia es alta en niños hispanos (5.8 casos por millón), intermedio en niños negros y ligeramente baja en niños blancos (4.8 casos por millón). 6

Las tasas de incidencia actuales de LMA son de 2,7 por 100.000, con una mediana de edad en la presentación 65 años. Es el tipo más común de leucemia aguda en adultos, con una incidencia ligeramente mayor en hombres de ascendencia europea. 5 En contraste, dentro de sus subtipos la leucemia promielocítica aguda (LPMA) es inusual, más común en poblaciones latinas o hispanas, y estos pacientes suelen ser más jóvenes. Todos los demás tipos de LMA tienden a seguir la distribución típica de la edad bimodal, con un pequeño aumento en los lactantes y luego un aumento constante después de los 35 años y la incidencia más alta en los ancianos. 8

III. Etiopatogenia

Las LMA es una enfermedad clonal que se origina debido a alteraciones en el ADN que condicionan un aumento de proliferación y una regulación anómala de los mecanismos de control en la supervivencia de las células tumorales, menor apoptosis y escape a la reacción inmune antitumoral endógena. ⁵

En función de la etiología se diferencian: las Leucemias Agudas de novo, que se diagnostican en un paciente que no ha presentado con anterioridad determinadas lesiones predisponentes, y las Leucemias Agudas secundarias, que surgen como evolución de determinadas hemopatías crónicas, o bien como consecuencia de haber recibido un tratamiento citotóxico en el pasado. Estas últimas pueden aparecer años después de haberse presentado el evento desencadenante y generalmente presentan peor pronóstico. ⁵

Factores etiológicos

a. Factores constitucionales

Existen patologías congénitas y/o hereditarias que pueden predisponer a la aparición de alteraciones en el ADN, como el síndrome de Down (Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL)), el de Noonan y el de Li-Fraumeni (mutación constitucional del gen TP53). También los síndromes de fragilidad cromosómica con fallo medular, como el síndrome de Fanconi, el de Schwachman - Diamond, la disqueratosis congénita, el síndrome de ataxia - telangiectasia o la enfermedad de Kostmann asocian un riesgo elevado de desarrollo de Leucemias agudas (LA). ^{6,9}

Asimismo, existe un incremento en la incidencia de Leucemias agudas en pacientes con inmunodeficiencias congénitas (síndrome de Wiskott - Aldrich, inmunodeficiencia asociada al cromosoma X) y adquiridas, como en el sida o tras los tratamientos inmunosupresores prolongados. ⁵

b. Factores ambientales

Entre los condicionantes exógenos que producen modificaciones en el ADN, se encuentran agentes fisicoquímicos como las radiaciones ionizantes, o carcinógenos ambientales como el benceno. Otros agentes leucemogénicos descritos son virus, como el HTLV-1 (human T leukemia virus) poco frecuente en nuestro medio. En el caso particular de las leucemias agudas hay 2 circunstancias que cobran especial importancia como factores etiológicos:

1. La existencia de una hemopatía clonal previa (como un síndrome mielodisplásico) que sirva de base a la progresión a leucemia aguda mediante la adquisición de nuevas alteraciones genéticas que aumenten el potencial proliferativo del clon. ⁵

2. El haber recibido previamente, por cualquier otro motivo, un tratamiento citotóxico. Los inhibidores de la topoisomerasa II (como el etopósido) se asocian con LMA con anomalías del gen MLL (mixed lineage leukemia), mientras que los agentes alquilantes (busulfán, melfalán, clorambucilo) provocan LAM con anomalías de los cromosomas 5 y 7. ^{5,9}

IV. Clasificación

La clasificación actual de leucemia mieloide aguda utiliza la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (ver Anexo 2, Tabla1), que incluye diferentes grupos biológicos característicos con base en las manifestaciones clínicas y las anomalías citogenéticas y moleculares, además de la morfología. ⁹

A diferencia del esquema francés, americano y británico (FAB, ver Anexo 2, Tabla 2), la clasificación de la OMS depende poco de las características citoquímicas. Una diferencia sustancial entre los sistemas de la OMS y el FAB es el límite de blastocitos para establecer el diagnóstico de LMA y no de síndrome mielodisplásico (SMD); es de 20% en la clasificación de la OMS y de 30% en la FAB. Sin embargo, en la clasificación de la OMS, los reordenamientos cromosómicos específicos; o sea, $t(8;21)(q22;q22)$, $inv(16)(p13.1q22)$,

t(16;16)(p13.1;q22) y t(15;17)(q22;q12), definen la LMA, incluso con <20% de blastocitos.⁹

La clasificación de la OMS también considera las manifestaciones clínicas para subdividir la LMA. Es probable que las manifestaciones clínicas contribuyan al pronóstico de la LMA y, por tanto, se incluyeron en la clasificación.⁹

V. Cuadro Clínico

Por lo general, los pacientes con leucemia mieloide aguda tienen síntomas inespecíficos que inician de manera gradual o súbita, y que son consecuencia de la anemia, leucocitosis, leucopenia, disfunción leucocítica o trombocitopenia. Casi la mitad ha tenido síntomas durante tres meses o menos antes del diagnóstico de leucemia.⁹

La mitad de los pacientes menciona la fatiga como el primer síntoma, pero la mayoría se queja de fatiga o debilidad al momento del diagnóstico. Son frecuentes la anorexia y la pérdida de peso. La fiebre, con o sin infección, es el síntoma inicial en casi 10% de los casos. Los signos de Hemostasis anormal (hemorragia, proclividad a las equimosis) son los primeros que se observan en 5% de los pacientes. En ocasiones, el síntoma de presentación son dolor óseo, linfadenopatía, tos inespecífica, cefalea o diaforesis.⁹

Raras veces, los enfermos acuden con síntomas de sarcoma mieloide, que es un tumor consistente en blastocitos mieloides en sitios distintos a la médula ósea. Los sitios afectados con mayor frecuencia son piel, ganglios linfáticos, tubo digestivo, tejido blando y testículo. Esta forma rara de presentación, a menudo caracterizada por alteraciones cromosómicas [p. ej., monosomía 7, trisomía 8, reordenamiento MLL, inv(16), trisomía 4, t(8;21)], puede preceder o coincidir con la leucemia mieloide aguda.⁹

Al Examen Físico: A menudo hay fiebre, esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatía, sensibilidad esternal y evidencia de infección y hemorragia al momento del diagnóstico. La hemorragia de tubo digestivo importante, hemorragia pulmonar o hemorragia intracraneal son más frecuentes en la Leucemia Promielocítica Aguda (APL). La hemorragia secundaria a coagulopatía puede ocurrir en la LMA monocítica y con grados extremos de leucocitosis o trombocitopenia en otros subtipos morfológicos. Se detectan hemorragias retinianas en 15% de los pacientes. La infiltración de las encías, piel, tejidos blandos o meninges con blastocitos leucémicos al momento del diagnóstico es característica de los subtipos monocíticos y los que tienen anomalías cromosómicas 11q23.⁹

Signos hematológicos: por lo general hay anemia al establecer el diagnóstico y puede ser grave. La gravedad es muy variable, independiente de otros hallazgos hematológicos, esplenomegalia o la duración de los síntomas. La anemia casi siempre es normocítica normocrómica. La eritropoyesis disminuida a menudo da lugar a un recuento bajo de reticulocitos y la supervivencia eritrocítica disminuye por la destrucción acelerada.⁹

La hemorragia activa también contribuye a la anemia. La mediana del recuento leucocítico al hacer el diagnóstico es cercana a 15 000/ μ L. Entre 25 y 40% de los pacientes tiene recuentos menor de 5,000/ μ L y 20% tiene recuentos mayor de 100,000/ μ L. Menos de 5% carece de células leucémicas detectables en sangre. La morfología de las células malignas varía en los distintos subgrupos.⁹

En la LMA, el citoplasma a menudo contiene gránulos primarios (inespecíficos) y el núcleo muestra cromatina fina en encaje con uno o más nucléolos, característicos de las células inmaduras. Los gránulos cilíndricos anormales llamados bastones de Auer no siempre existen, pero cuando están presentes es casi seguro que esté alterado el linaje mieloide. Es probable que se detecte

hipofunción neutrofílica por la fagocitosis y migración alteradas, o por la presencia de alteraciones morfológicas con lobulación anormal y granulación deficiente. ⁹

Los recuentos plaquetarios son menores a 100,000/ μ L al hacer el diagnóstico en aproximadamente 75% de los casos, y cerca de 25% tiene cifras menores de 25000/ μ L. Puede haber anomalías morfológicas y funcionales de las plaquetas, incluidas formas anormales con granulación alterada e incapacidad de las plaquetas para agregarse o adherirse de manera normal entre sí. ⁹

Existen otras manifestaciones clínicas tales como:

1. Síndrome de hiperviscosidad

Aparece en LA hiperleucocitósicas, con un número de leucocitos muy superior al límite normal (generalmente por encima de 100.000 células blancas/mm³, que en su mayor parte serán células leucémicas). Las manifestaciones de este síndrome incluyen desde síntomas inespecíficos como cefalea, mareo o tinnitus hasta dificultad respiratoria, focalidad neurológica o coma por la estasis de los blastos en la microcirculación del pulmón y del SNC. El síndrome de hiperviscosidad por leucostasis constituye una urgencia médica que requiere un tratamiento inmediato con leucoaféresis y/o hidroxiurea (preferible en LAM) o esteroides (de elección en LAL). ⁵

2. Coagulopatía

Algunos tipos de LMA, como ocurre de forma característica con la LMA promielocítica, presentan blastos con gránulos cargados de enzimas que pueden iniciar con su degranulación la cascada de la coagulación de una manera desorganizada, dando lugar a un cuadro de extrema gravedad, la coagulación intravascular diseminada, en la que se producen tanto trombosis como hemorragias por consumo de factores de la coagulación. ⁵

VI. Diagnóstico

El diagnóstico se sospecha ante el descubrimiento de alteraciones analíticas en un paciente con un cuadro clínico compatible. Ante un cuadro de síndrome anémico, infecciones de resolución tórpida y/o diátesis hemorrágica, se debe realizar un hemograma. La aparición de anemia y trombocitopenia asociada a leucocitosis es característica de la leucemia aguda, pudiendo faltar esta última o incluso aparecer leucopenia cuando no hay expresión de la enfermedad en sangre periférica. En estos casos, se debe solicitar la realización de un frotis de sangre periférica, en el que en la mayoría de los casos de leucemia aguda se pueden observar blastos. ⁵

La anemia de estos procesos es normocrómica, normocítica y arregenerativa, y la trombopenia asociará generalmente un índice de plaquetas inmaduras bajo; es característico el hiato leucémico, o coexistencia de formas inmaduras (blastos) con escasas formas maduras, sin elementos de maduración intermedia. Todas estas alteraciones están en relación con el descenso de precursores normales en la médula ósea (MO). Además, es frecuente la elevación de la enzima lactato deshidrogenasa y del urato sérico, reflejo del acelerado índice de proliferación celular y, en ocasiones, la aparición de coagulopatía asociada, con alteración de los tiempos de protrombina y trombotastina parcial activada y/o hipofibrinogenemia. ⁵

▪ Estudio de médula ósea

Ante un diagnóstico de sospecha de LA, deberá realizarse un estudio de Médula ósea (MO) lo antes posible, para alcanzar el diagnóstico definitivo. El aspirado de MO consiste en la extracción, con un trocar diseñado a tal efecto, de unos centímetros cúbicos de sangre medular, mediante la punción en una de las espinas ilíacas postero-superiores o en el esternón (huesos superficiales con cortical delgada y MO roja en su interior). En ocasiones, existe fibrosis medular o hay una gran adhesión entre las células leucémicas cuando son muy numerosas (empaquetamiento), lo que impide su aspiración y hace preciso la extracción de un

pequeño fragmento de hueso o biopsia ósea. A partir de la sangre medular extraída, se realizan diversas técnicas diagnósticas que enumeramos a continuación.⁵

- **Citomorfoloía**

Proporciona el diagnóstico, que se hará ante la observación por microscopía óptica de más de un 20% de células blásticas en el recuento realizado por un hemopatólogo experimentado. Además de definir el porcentaje de infiltración, orienta hacia la línea celular implicada mediante la combinación con técnicas de inmunohistoquímica (que en la actualidad han sido desplazadas como estándar por otras técnicas más sensibles y específicas).⁵

Por ejemplo, las células mieloides pueden presentar granulación en el citoplasma que en ocasiones se dispone en forma de astillas (bastones de Auer) de forma característica, mientras que es típico de la LLA con t (8;14) la aparición de abundantes vacuolas citoplasmáticas.⁵

- **Citometría de flujo**

La citometría de flujo (CMF) permite la caracterización fenotípica de la LA gracias a la diferente dispersión de la luz polarizada por las células tumorales y fundamentalmente a la identificación, mediante anticuerpos marcados con fluorocromos, del repertorio de antígenos que expresan. De esta manera se determina la línea celular (linfoide, mieloide o mixta) a la que pertenece el clon tumoral y se puede seleccionar un conjunto de antígenos (de expresión aberrante) que permita la identificación de estas células con una gran sensibilidad para su posterior seguimiento tras el tratamiento y la recaída.⁵

- **Citogenética**

Mediante el cariotipado se puede estudiar el conjunto de cromosomas de la célula tumoral y detectar aneuploidías, traslocaciones y deleciones, como hemos visto trascendentales a la hora de clasificar las leucemias agudas. Esta técnica tiene

como limitación fundamental la necesidad de obtener metafases in vitro, cosa que no siempre es posible, y la sensibilidad limitada para reconocer defectos relativamente pequeños en el genoma. ⁵

Estas limitaciones se solventan parcialmente utilizando la hibridación in situ fluorescente (FISH), que permite la identificación de alteraciones concretas en el ADN gracias a sondas complementarias que marcan un gen determinado (de modo que, por ejemplo, si falta en una célula alguna de las dos señales correspondientes a cada una de las copias de un gen indicará delección, y si dos señales de distinto color, que han de estar separadas, están juntas, significaría que se han yuxtapuesto dos genes, es decir, ha habido una translocación).

Cabe destacar que la aparición de alteraciones citogenéticas características de una leucemia aguda en presencia de un porcentaje de blastos inferior al 20% en la MO llevaría al diagnóstico aún sin cumplirse el criterio morfológico clásico. ⁵

- **Biología molecular**

El estudio de mutaciones puntuales, amplificaciones o microdelecciones, ha de hacerse por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con primers específicos para un gen determinado que se quiere estudiar (como en el caso de FLT3 ((Fms-like Tyrosine kinase) o NPM1).

Recientemente, se están comenzando a utilizar a gran escala en investigación técnicas muy potentes (NGS, next generation sequencing) que permiten estudiar al mismo tiempo grandes regiones del ADN con una resolución que puede llegar a un único par de bases nitrogenadas, lo que permite generar gran cantidad de datos y buscar características genéticas comunes, con una posible implicación patogénica. ⁵

- **Estudio de extensión**

Tras el diagnóstico de la enfermedad se ha de hacer un estudio de extensión, para valorar la afectación de otros órganos, como regla general, cualquier localización que se sospeche que esté infiltrada por una leucemia aguda es susceptible de

estudio anatomopatológico y citológico, ya que con el diagnóstico de infiltración podría cambiar la actitud terapéutica. ⁵

VII. Factores pronósticos

La evaluación precisa del pronóstico es fundamental para el tratamiento de la LMA. Al estratificar a los pacientes según su riesgo de resistencia al tratamiento o mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT), los factores pronósticos ayudan a guiar al médico a decidir entre tratamiento estándar o tratamiento intensivo, quimioterapia de consolidación o el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, o más fundamentalmente a elegir entre terapias de investigación. ⁷

Entre los factores clínicos, el aumento de la edad y el mal estado de rendimiento se asocian con menores tasas de remisión completa (RC) y disminución de la supervivencia general (SG). La edad y el estado de rendimiento en el diagnóstico también ayudan a predecir el riesgo de MRT, aunque los análisis sugieren que otras variables, como el recuento de plaquetas, la creatinina sérica o la albúmina en lugar de la edad, explican la mayor parte del riesgo de MRT que se observa en pacientes mayores. Terapias relacionadas a LMA y LMA asociada a neoplasias hematológicas anteriores también conllevan un peor pronóstico. ⁷

A pesar de que los factores clínicos tienen un rol importante en guiar el tratamiento, los cambios citogenéticos constituyen el factor pronóstico más fuerte para remisión completa o sobrevida en general en LMA. En consecuencia los casos de LMA pueden ser estratificados dentro de grupos de riesgos pronósticos favorable, intermedio o adverso, basados en su perfil citogenético solo. (Ver Tabla 3). Los casos de LMA con un riesgo pronóstico intermedio constituyen principalmente los pacientes con citogenética normal (CN-AML). ⁷

VIII. Tratamiento

El tratamiento del paciente con diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda, casi siempre se divide en dos fases: inducción y tratamiento posterior a la remisión (consolidación). El objetivo inicial es inducir la remisión completa. Una vez que se logra, debe aplicarse un tratamiento adicional para prolongar la supervivencia y lograr la curación.^{9,10}

El tratamiento inductor inicial y el régimen terapéutico posterior a la remisión a menudo se eligen con base en la edad del individuo. La intensificación del tratamiento con quimioterapéuticos habituales, como citarabina y antraciclinas en los pacientes más jóvenes (<60 años) parece aumentar la tasa de curación de la leucemia mieloide aguda.^{9,10}

Una respuesta completa es lograda en 60 al 85% de los adultos menores de 60 años, mientras que en mayores a 60 años las tasas de respuestas completas son inferiores al 40 – 60%. La edad per se no debería detener la terapia de inducción, sin embargo las enfermedades asociadas y los factores pronósticos relacionados al pacientes son cruciales en la elección del tratamiento inicial.¹⁰

a. Quimioterapia de inducción

Los regímenes habituales para inducir la remisión completa (en pacientes que no tienen leucemia promielocítica aguda) consisten en quimioterapia combinada con citarabina y una antraciclina (p.ej., daunorrubicina, idarrubicina, mitoxantrona).⁹

Los regímenes de inducción estándar utilizados para pacientes menores de 60 años se basan en una columna vertebral de citarabina más una antraciclina, y han cambiado poco en los últimos 40 años. Históricamente, en la mayoría de los ensayos de grupos cooperativos grandes, la daunorrubicina ha sido la antraciclina más utilizada en dosis de 45 a 60 mg / m² por día durante 3 días. Idarrubicina, que

tiene un tiempo de retención intracelular más largo, utilizada en dosis de 12 mg/m² diariamente durante 3 días, ha tenido tasas de remisión comparables con menos pacientes que requieren terapia adicional en el día 15 para lograr la remisión. Las tasas de respuesta completa (CR) para pacientes de edad menores o igual a 50 años han estado consistentemente en el rango de 60% a 70% en la mayoría de los ensayos de grupos cooperativos grandes de citarabina y antraciclinas infusionales. ¹¹

En los adultos más jóvenes (edad menor de 60 años) se usa citarabina en dosis estándar (100 a 200 mg/m²) en infusión intravenosa continua durante siete días o en dosis más alta (2 g/m²) por vía intravenosa cada 12 horas durante seis días. Con las dosis estándar de citarabina, el régimen de antraciclina casi siempre consiste en daunorrubicina (60 a 90 mg/m²) o idarrubicina (12 mg/m²) por vía intravenosa los días 1, 2 y 3 (el régimen de 7 y 3). Cuando se usa daunorrubicina, pueden agregarse otros fármacos (p.ej., cladribina). ¹¹

También está demostrado que los regímenes basados en dosis altas de citarabina inducen tasas altas de remisión completa. Cuando se administra en dosis altas pueden lograrse mayores concentraciones intracelulares de citarabina, lo que satura las enzimas desactivadoras de citarabina y aumenta la concentración intracelular de trifosfato de 1-β-D-arabinofuranilcitosina, el metabolito activo que se incorpora en el DNA. Por tanto, las dosis más altas de este fármaco intensifican la inhibición de la síntesis del DNA y vencen la resistencia a las dosis estándar del mismo. Con las dosis altas de citarabina casi siempre se usan 60 mg/m² de daunorrubicina o 12 mg/m² de idarrubicina. ¹¹

Por lo general, la toxicidad hematológica de los regímenes inductores basados en dosis altas de citarabina es mayor que la causada por los regímenes 7 + 3. La toxicidad de las dosis altas de citarabina también incluye alteraciones pulmonares y toxicidad cerebelosa importante y a veces irreversible. Es indispensable mantener la vigilancia estricta de todos los pacientes tratados con dosis altas de

citarabina para detectar toxicidad cerebelosa. Deben realizarse pruebas cerebelosas completas antes de cada dosis y de haber evidencia de toxicidad, se pospone la siguiente dosis de citarabina. Estos efectos tóxicos son más frecuentes en pacientes con nefropatía y en los mayores de 60 años. La toxicidad sustancial de las dosis altas de citarabina restringe el uso de este fármaco en los ancianos con LMA. ¹¹

La incorporación de fármacos nuevos y dirigidos a moléculas específicas en estos regímenes está en investigación. Hay estudios en progreso con pacientes con FLT3 ITD LMA. Es probable que los enfermos con CBF LMA se beneficien con la combinación de gemtuzumab ozogamicina, un anticuerpo monoclonal anti-CD33 relacionado con el citotóxico caliqueamicina, con quimioterapia de inducción y consolidación. Este fármaco, aprobado al principio para ancianos con enfermedad recidivante, se retiró del mercado de Estados Unidos a solicitud de la FDA (Food and Drug Administration) por las preocupaciones sobre la toxicidad del producto, que incluye mielosupresión, toxicidad de la infusión y enfermedad oclusiva venosa, además del beneficio clínico de las dosis más altas iniciales recomendadas. Sin embargo, estos resultados recientes alientan y apoyan la reincorporación de este compuesto a los recursos terapéuticos para LMA. ¹¹

En los ancianos (mayores de 60 años), el resultado casi siempre es malo, quizá por la tasa de mortalidad más alta relacionada con el tratamiento de inducción y la frecuencia de enfermedad resistente, sobre todo en pacientes con trastornos hematológicos previos (MDS o síndromes mieloproliferativos), que recibieron quimioterapia para otra neoplasia maligna o que tienen anomalías citogenéticas y genéticas que afectan el resultado clínico. Debe considerarse la inclusión de estas personas en estudios clínicos. ¹¹

Como alternativa, los pacientes ancianos también pueden tratarse con el régimen 7 + 3 con dosis estándar de citarabina e idarrubicina (12 mg/m²), daunorrubicina (45 a 90 mg/m²) o mitoxantrona (12 mg/m²). ¹¹

En pacientes mayores de 65 años, las dosis más altas de daunorrubicina (90 mg/m²) no son provechosas por el incremento en la toxicidad y no se recomiendan. La combinación de gemtuzumab ozogamicina con quimioterapia reduce el riesgo de recaída en pacientes de 50 a 70 años de edad con LMA sin tratamiento previo. Por último, puede considerarse el tratamiento con un solo fármaco en ancianos, ya sea con clofarabina o compuestos hipometiladores (5-azacitidina o decitabina). Estos últimos se usan a menudo en enfermos que no toleran tratamientos más intensivos. ¹¹

Si después de un ciclo del régimen 7 + 3 como quimioterapia de inducción, se documenta la persistencia de la leucemia, el paciente casi siempre se trata de nuevo con los mismos fármacos (citarabina y la antraciclina) durante cinco y dos días, respectivamente. Sin embargo, la recomendación de los autores en estas circunstancias es considerar el cambio de tratamiento. ¹¹

b. Tratamiento posterior a la remisión.

La inducción de una primera remisión completa duradera es crucial para la supervivencia sin enfermedad en la LMA. Sin embargo, sin tratamiento adicional, todos los pacientes recaen. Por tanto, el tratamiento posterior a la remisión está diseñado para erradicar las células leucémicas, a fin de prevenir la recurrencia y prolongar la supervivencia. ⁹

El tipo de tratamiento posterior a la remisión en la LMA a menudo se basa en la edad y en el riesgo citogenético y molecular. Para los individuos más jóvenes, la mayoría de los estudios incluye quimioterapia intensiva y alotrasplante o autotrasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, hematopoietic stem cell transplantation). ⁹

En el periodo posterior a la remisión, las dosis altas de citarabina en tres o cuatro ciclos son más efectivas que las dosis estándar del fármaco. Por ejemplo, el Cancer and Leukemia Group B (CALGB) comparó la duración de la remisión completa en pacientes asignados al azar después de la remisión para recibir cuatro ciclos de citarabina en dosis altas (3 g/m² c/12 h los días 1, 3 y 5), intermedias (400 mg/m² por cinco días en infusión continua) o estándar (100 mg/m² al día por cinco días en infusión continua).⁹

Se demostró un efecto dosis respuesta para citarabina en pacientes con LMA menores de 60 años de edad. La dosis alta de citarabina produjo una prolongación significativa de la remisión completa y aumentó el porcentaje de individuos curados con citogenética favorable [t(8;21) e inv(16)] y normal, pero no tuvo un efecto significativo en pacientes con otros cariotipos anormales. Como se explicó, las dosis altas de citarabina son más tóxicas en los pacientes geriátricos. Por tanto, en este grupo de edad, para los sujetos sin CBF LMA, se ha intentado la exploración de regímenes de quimioterapia atenuada. Sin embargo, como el resultado en los pacientes ancianos es mala, debe considerarse mucho el HSCT alogénico, cuando sea factible. El tratamiento posterior a la remisión también es una posibilidad para introducir nuevos fármacos.¹¹

El HSCT autólogo precedido por uno o dos ciclos de citarabina en dosis altas también es una opción para el tratamiento intensivo de consolidación. En general, el HSCT autólogo se ha usado en pacientes con LMA en el contexto de un estudio clínico o cuando el riesgo de quimioterapia intensiva repetitiva representa un mayor riesgo que el HSCT autólogo (p. ej., en pacientes con aloinmunización plaquetaria grave) o cuando se consideran otros factores, como la edad, enfermedades concomitantes y fecundidad.¹¹

En realidad, la recaída después del HSCT alogénico ocurre sólo en un pequeño porcentaje de sujetos, pero la toxicidad del tratamiento es alta; las complicaciones

incluyen enfermedad oclusiva venosa, enfermedad injerto contra hospedador (GVHD, graft - versus shost disease) e infecciones. El HSCT autólogo puede administrarse a pacientes jóvenes y ancianos, y emplea los mismos regímenes preparatorios. ¹¹

Al final, los factores pronósticos ayudan a seleccionar el tratamiento posterior a la remisión adecuado en los pacientes con la primera remisión completa. Para los pacientes con remisión completa morfológica, pueden realizarse inmunofenotipificación para detectar poblaciones diminutas de blastocitos o pruebas moleculares sensibles (p. ej., reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa [RT-PCR, reverse transcriptase polymerase chain reaction]) para detectar anomalías (p. ej., mutación NPM1, los transcritos de CBF AML RUNX1/RUNX1T1 y CFBF/MYH11, el transcrito de APL PML/RARA) y la citogenética en metafase menos sensible o la prueba citogenética en interfase mediante hibridación con fluorescencia in situ (FISH, fluorescence in situ hybridization) para detectar alteraciones citogenéticas relacionadas con AML; con esto es posible valorar si hay enfermedad residual mínima (MRD, minimal residual disease) que tenga relevancia clínica en puntos temporales secuenciales durante o después del tratamiento. ¹¹

c. Tratamiento para LMA resistente o recidivante

Con el régimen 7 y 3, 65 a 75% de los pacientes jóvenes y 50 a 60% de los enfermos ancianos con LMA primaria alcanzan la remisión completa. Dos tercios logran la remisión después de un solo curso terapéutico y un tercio necesita dos cursos. De los pacientes que no alcanzan la remisión completa, alrededor de 50% tiene leucemia resistente a fármacos y el otro 50% no llega a la remisión por complicaciones letales de aplasia medular o recuperación inadecuada de las células madre normales. En los individuos con enfermedad resistente después de la inducción, debe considerarse el tratamiento de salvamento, de preferencia en

estudios clínicos, antes de recibir el HSCT alogénico casi siempre administrado a los pacientes que alcanzan un estado sin enfermedad. Como estas personas casi nunca se curan, aunque alcancen una segunda remisión completa con la quimioterapia de salvamento, el HSCT alogénico es un paso terapéutico necesario. ¹¹

En enfermos que recaen después de la remisión; la duración de la primera sesión predice la respuesta a la quimioterapia de salvamento; los pacientes con una primera remisión completa más prolongada (mayor a 12 meses) casi siempre tienen una recidiva de enfermedad sensible a fármacos y tienen la oportunidad de alcanzar una remisión, incluso con la misma quimioterapia con la que se indujo la primera. El que la remisión inicial se haya logrado con uno o dos cursos de quimioterapia y el tipo de tratamiento posterior a la remisión, también predicen el logro de una segunda remisión. Como sucede con las personas con enfermedad resistente, aquellos con enfermedad recidivante rara vez se curan con la quimioterapia de salvamento. ¹¹

MATERIAL Y MÉTODO

Área de estudio:

Pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide aguda en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños durante el periodo de estudio.

Tipo de estudio:

Se trata de un estudio descriptivo y observacional, retrospectivo de tipo de serie de casos. Es un estudio epidemiológico que se limita simplemente identificación y descripción de un conjunto de casos clínicos que se presentaron en el tiempo establecido contribuyendo a la caracterización y delimitación de la entidad nosológica.

Universo de estudio:

Todos los pacientes mayores de 16 años que fueron diagnosticados entre el periodo de enero 2017 y diciembre 2018 con leucemia mieloide aguda (18 pacientes), confirmados por aspirado y/o biopsia de medula ósea.

Muestra de estudio:

Todos los pacientes mayores de 16 años diagnosticados con Leucemia mieloide aguda en el periodo descrito, que cumplieron con los criterios de inclusión (15 pacientes).

Criterios de inclusión

- Mayores de 16 años de ambos sexos.
- Pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda confirmado por aspirado y/o biopsia de médula ósea.
- Pacientes quienes recibieron terapia de inducción a la remisión.

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 16 años.

Método de recolección y procesamiento de la información:

- La fuente de información fue de tipo secundaria, obtenida de los expedientes clínicos y de la base de datos electrónica (Fleming) propia del Hospital Militar, recopilada a través de una ficha de recolección de datos diseñada para el presente estudio.

Unidad de análisis:

- Los datos encontrados fueron procesados en el programa de SPSS versión 24 y Microsoft Excel.
- Se efectuó con el método de muestreo por conveniencia, en la lista de pacientes disponibles en los registros del HMEDADB en el periodo de estudio.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición	Nivel de medición	Valor
Edad	Tiempo en años transcurrido desde el nacimiento hasta el inicio de la terapia.	Intervalo	16-25 26-35 36-45 46-55 ≥ 56.
Sexo	Es el conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos.	Nominal	Masculino Femenino
Procedencia	Lugar de procedencia demográfica	Nominal	Urbana Rural
Nivel de profesionalización	Nivel de estudio que el individuo ha alcanzado	Ordinal	Analfabeto Primaria Secundaria Universitario
Presentación clínica	Signos y síntomas que traducen una sospecha clínica	Nominal	Fiebre Síndrome

			<p>anémico</p> <p>Síndrome purpúrico</p> <p>Infiltración a órganos</p>
<p>Presentación por laboratorio</p>	<p>Hallazgos por laboratorio al momento del diagnóstico</p>	<p>Nominal</p>	<p>Anemia</p> <p>Trombocitopenia</p> <p>Leucopenia</p> <p>Leucocitosis</p> <p>Pruebas de coagulación prolongada</p> <p>Pancitopenia</p>
<p>Clasificación morfológica según FAB</p>	<p>Categorización según características morfológicas de las células que han generado la lesión y la madurez de las mismas al momento del diagnóstico</p>	<p>Nominal</p>	<p>M0</p> <p>M1</p> <p>M2</p> <p>M3</p> <p>M4</p> <p>M4 Eos.</p> <p>M5</p> <p>M6</p> <p>M7</p>

Complicaciones	Manifestaciones clínicas y de laboratorio que muestran deterioro en la condición del paciente durante la terapia de inducción	Nominal	Neutropenia Anemia Trombocitopenia Neutropenia febril Infección por catéter Neumonías Gastroenteritis
Respuesta a la inducción	Blastos en médula osea < 5%, Ausencia de blastos en la circulación y blastos con bastones de Auer, Ausencia de enfermedad extramedular; Conteo absoluto de neutrófilos > 1.000 x mm ³ , Conteo de plaquetas > 100,000 x mm ³ .	Nominal	Remisión Fallo de la inducción
Mortalidad	Porcentaje de fallecidos durante la terapia de inducción	Dicotómica	Si No
Esquema de inducción	Terapia utilizada: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 días con antraciclina (Doxorrubicina) 	Nominal	1. 3+7 2. 2+5 3. Dosis alta de

	<p>+ 7 días de citarabina</p> <ul style="list-style-type: none">▪ 2 días con antraciclinas (Doxorrubicina) <p>+ 5 días de citarabina</p>		<p>Citarabina</p> <p>4. Esquemas reducidos</p> <p>mini 3+7</p> <p>mini 2+5</p>
--	--	--	--

RESULTADOS

En el periodo de estudio según censo actualizado del HMEADB existen 18 pacientes diagnosticados con Leucemia mieloide aguda, de los cuales se excluyeron 3 pacientes (2 diagnosticados en 2003 y 1 paciente que no recibió terapia de inducción por fallecer en los primeros 3 días posterior al ingreso).

Se estudiaron un total de 15 casos, de los cuales 8 fueron del sexo femenino, equivalente a un 53.3% y 7 del sexo masculino equivalente a un 46.6%, de estos 5 casos se encontraban en las edades entre 26 a 35 años (33.3%) y otros 7 pacientes fueron mayores o igual a 56 años (46.6%), lo que refleja un comportamiento bimodal. (Anexo 3, Tabla N° 1)

En cuanto a la procedencia, el 86.6% (13 casos) residían en la zona urbana; en lo relacionado a la escolaridad 6 casos (40.0%) finalizaron la educación primaria y otro porcentaje igual (40.0%) terminó la secundaria, solo 3 casos (20.0%) tenían estudios universitarios; La ocupación predominante eran pacientes amas de casa (26.6%), seguido de obreros (20.0%), comerciantes (13.3%), otros (20.0%) que correspondían a 1 paciente jubilado, otro conductor y 1 estudiante. (Anexo 3, Tabla N° 1)

Las principales formas de presentación clínicas encontradas al momento del abordaje diagnóstico en orden de frecuencia fueron como síndrome anémico 60% (9 de los casos), síndrome purpúrico 53.3% (8 de los casos), síndrome febril 46.6% (7 de los casos), y otro menos frecuentes como síndrome constitucional en 26.6% pacientes (4 de los casos) o refiriendo síntomas generales inespecíficos 20% (3 de los casos); además pueden haber otras formas de presentación más aparatosas como infiltración a otros órganos, en este estudio tuvimos 1 paciente que debutó con infiltración a sistema nervioso central reflejada mediante exoftalmos bilateral, hemorragias conjuntival y hemorragia intraparenquimatosa. (Anexo 3, Gráfico N° 1)

Al evaluar los hallazgos por laboratorio en los pacientes encontramos que la mayoría presentó Bicitopenia (7 de los casos, 46.6%), en donde los hallazgos

relacionados fueron anemia y trombocitopenia, otro hallazgo encontrado fueron pacientes que mostraban leucocitosis (6 de los casos, 40%), pancitopenia (5 de los casos, 33.3%); las formas menos frecuente encontradas fueron leucopenia sola (1 caso), trombocitopenia sola (2 de los casos) y tiempos prolongados (3 de los casos). (Anexo 3, Gráfico N° 2)

Al realizar diagnóstico morfológico mediante aspirado de médula ósea encontramos que según la clasificación FAB las formas más frecuentes en este estudio son M4 y M2 con 46.6% y 40% respectivamente (13 casos en total), en menor frecuencia los pacientes con M3 en 13.2% (2 casos). (Anexo 3, Tabla N° 2)

La terapia de inducción que con mayor frecuencia se administró a los pacientes diagnosticados de novo con LMA en estos últimos 2 años en base a la morfología fue **Esquema 3 + 7** (6 casos, 40%), seguido de **otros esquemas** de quimioterapia (4 casos, 26.7%), debido a que 2 casos (13.3%) fueron M3 y otros 2 casos recibieron dosis altas de citarabina (13.3%), al igual que 2 casos recibieron **esquema 2 + 5** y solo 1 paciente **esquema reducido mini 3 + 7** (6.6%); es importante resaltar que del total de casos (15), en el 80% (12 casos) se logró remisión de la enfermedad con la terapia administrada y los otros 3 casos (20%) presentó falla a la inducción, de estos 1 había recibido esquema 3 + 7, otro esquema 2 + 5 y el último recibió esquema reducido mini 3 + 7. (Anexo 3, Tabla 3 y 4).

Las complicaciones presentadas por los pacientes que recibieron terapia de inducción a la remisión fueron aplasia medular completa (93.3%, 14 de los casos) caracterizada por anemia severa que requirió transfusión de hemoderivados, trombocitopenia severa que requirió transfusión de unidades plaquetarias y neutropenia severa; otro aspecto importante fue que la mayoría de pacientes requirieron tratamiento antibiótico debido a que las infecciones fue la **segunda complicación** sufrida con mayor frecuencia secundarias a neutropenia febril (93.3%); otro aspecto importante es que el 66.6% (10 casos) de los pacientes presentó estancia hospitalaria prolongada (hospitalización mayor a 22 días). Las infecciones mayormente vistas fueron gastroenteritis (40%), neumonía

intrahospitalaria (20%) e infección de los accesos vasculares (6.6%). (Anexo 3, Gráfico N° 3).

Al realizar seguimiento a los pacientes, posterior a la terapia de inducción con estudio de médula ósea encontramos que el 80% logró remisión de la enfermedad y solo el 20% presentó falla a la terapia administrada, en base al tipo morfológico todos los pacientes que no remitieron correspondían al grupo morfológico M4. (Anexo 3, Gráfico N° 4).

Es importante resaltar que del 20% (3 casos) que presentó fracaso a la inducción, fallecieron 2 pacientes, lo que corresponde a una mortalidad durante esta terapia del 13.3%; las causas de muerte fueron secundarias a procesos infecciosos severos; uno de ellos por choque séptico debido a enterocolitis neutropénica y el otro por celulitis periorbitaria severa derecha; el primero falleció en el día 12 de aplasia y el otro al día 30. (Anexo 3, Gráfico N° 5).

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Las neoplasias juegan un papel importante en la mortalidad de nuestro país; en 2017 fallecieron 2710 personas por esta causa, según registros del Ministerio de Salud; del total de fallecimientos, la Leucemia mieloide aguda fue la décimo primera causa de muerte en orden de frecuencia, con 59 casos (38 hombres y 21 mujeres).¹²

La leucemia mieloide aguda se presenta según reportes internacionales de 2 – 3 casos por 100,000 habitantes en pacientes jóvenes e incrementa en la séptima u octava década de la vida hasta 13 – 15 casos por 100,000 habitantes ¹³; en nuestro hospital en los años 2017 – 2018 el número de casos encontrados fue mayor a lo reflejado en la literatura en edades menores a 45 años (7 casos en 87,000 pacientes); y sus valores son similares después de la quinta década de la vida. ¹³

Esta enfermedad afecta predominantemente a hombres en proporción de 5/3.4, con edad promedio de 67 años al diagnóstico, 83% de los casos son personas mayores de 45 años, sin embargo varios estudios han demostrado inicio de la enfermedad en edades más tempranas tal y como lo muestra una publicación en 2012 con datos del Hospital General de México, donde se analizaron 282 pacientes, 111 durante 1990-1992 y 171 durante 2008-2009, la media de edad fue de 31 años. ¹⁴ Datos similares reflejó el presente estudio en donde la edad promedio de aparición de la enfermedad fue a los 45.9 años, similar a la cohorte realizada en 2003 – 2008 en el INCMNSZ en donde la edad promedio fue 44 años; ³ a diferencia de lo que relata la literatura. Un aspecto importante es que el comportamiento fue bimodal, presentándose el mayor número de casos entre los rangos de edades de 26 a 35 años (5 casos) y en mayores a 55 años (7 casos), a como lo señalan las revisiones actuales ⁸; datos diferentes fueron encontrados en el estudio realizado en Chile años más recientes (2010 – 2014) en donde la edad promedio fue de 55.4 años. ¹⁵

Se presenta más comúnmente en hombres que en mujeres, sin embargo, la diferencia de la prevalencia en cuanto al sexo no es significativa, en Estados Unidos el riesgo de padecer leucemia mieloide aguda para el hombre promedio es de aproximadamente 1 en 232 y para la mujer el promedio del riesgo es de aproximadamente 1 en 278.⁴ Un estudio realizado en Chile entre el 2010 y 2014 en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica en pacientes con LMA mayores de 16 años diagnosticados y tratados en este centro mostró que del total de casos (63 casos) el género predominante era el masculino con 66% (42 casos).¹⁵ En nuestro estudio la prevalencia fue mayor para el género femenino (8 casos de 15), sin embargo por la cantidad de pacientes estudiados no es posible determinar una tendencia.

No se ha registrado asociación entre el lugar de procedencia y un mayor riesgo que condicione la aparición de Leucemia mieloide aguda, sin embargo, se caracterizó la población del estudio, siendo la mayor frecuencia para los pacientes de la zona urbana, probablemente debido a que la población del hospital en su mayoría procede de la ciudad de Managua y al carácter social de la institución. La ocupación predominante fueron pacientes amas de casa (26.6%); esto podría estar influenciado por la edad de inicio de la enfermedad en casi la mitad de nuestros pacientes (> 56 años).

En lo respectivo a las formas de presentación clínica se encontró similitud en relación a los datos expresados en la literatura médica en donde se resalta las presentaciones tales como síndrome anémico (60%), síndrome purpúrico (53.3%), y síndrome febril (46.6%).⁵ Al evaluar los hallazgos de laboratorio al momento de sospechar la enfermedad los pacientes presentaban bicitopenia sobre todo del tipo anemia – trombocitopenia, seguido por cuadros de leucocitosis y pancitopenia, muy pocos pacientes mostraron solamente leucopenia y/o trombocitopenia aislada al diagnóstico. ⁵ Datos similares se encontraron en el estudio realizado en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile entre el 2010 y 2014 en 63 pacientes mayores de 16 años diagnosticados y tratados por LMA, en donde

las principales formas de presentación por laboratorio fueron leucocitosis, anemia y trombocitopenia moderada.

Según la literatura, los tipos más frecuentes de Leucemia mieloide aguda en base a estudios morfológicos son la LAM con maduración (M2) en aproximadamente un 30% de los pacientes y LAM mielomonocítica (M4) con porcentajes similares; ¹⁶ datos parecidos reflejan diversos estudios como el realizado en el INCMNSZ publicado en 2010 en donde se encontró que el 30% de sus pacientes correspondían al subtipo LAM M2 y 28.3% LAM M4; ³ de igual forma en este estudio encontramos que las formas mayormente evidenciadas fueron los subtipos M4 y M2 ambas con porcentajes análogos (46.6% y 40% respectivamente).

No hay muchas variaciones en base a la terapia administrada en el manejo de los pacientes con LMA; en el estudio (Díaz-Madrid) realizado en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín, Colombia entre el 2004 y el 2010, en el que se evaluó la supervivencia de pacientes con leucemia mieloide aguda, donde se incluyeron 53 pacientes de 55 años aproximadamente, la quimioterapia de inducción utilizada con mayor frecuencia fue la combinación de citarabina y una antraciclina en un esquema de 7+3, la cual se utilizó en el 90% de los casos.

El mismo estudio realizado en Colombia reflejó tasa de remisión completa del 65.1%, siendo de 78% para los pacientes menores de 60 años; junto a una mortalidad durante la terapia de inducción a la remisión de 11.6% de los pacientes y de los mismos, 60% eran mayores de 60 años.

En un estudio no publicado (Casas - Combariza, presentado en el congreso de la asociación Colombiana de Medicina Interna en 2006), realizado en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, Colombia, se seleccionaron pacientes con LMA menores de 60 años; un total de 210 casos, quienes fueron atendidos en un periodo de 10 años, 184 recibieron tratamiento con quimioterapia de inducción con intención curativa, el tratamiento de Inducción utilizado con mayor frecuencia fue la quimioterapia con citarabina y una antraciclina en un esquema de 7 + 3, con el cual el 50% de los pacientes logro remisión completa.¹³

En nuestra revisión la tasa de remisión completa posterior a la terapia de inducción fue del 80%, superior a lo reportado en la literatura ³ y el 20% (3 pacientes) de los pacientes presentó fracaso a la terapia, falleciendo 2 de ellos para una mortalidad del 13.6% durante la terapia de inducción a la remisión; Datos similares demostró un estudio multicéntrico realizado en 4 centros argentinos (3 de Buenos aires y 1 de La Plata) entre el 2005 y 2015; en los que se evaluó retrospectivamente 222 pacientes menores de 75 años con la LMA, este mostró que de 198 pacientes (89,2%) que recibieron inducción con esquema 7+3, 154 pacientes (77,7%) lograron remisión completa (RC) y 21 (10,6%) murieron durante la inducción. ¹⁸

Datos diferentes a los referidos en la literatura reflejó un estudio realizado en el Hospital de Sao Paulo, Brasil entre los años 1997 – 2002, en donde se realizó seguimiento a los pacientes mayores de 60 años diagnosticados con LMA en este periodo, 31 casos, del total de pacientes (92), en este se administró terapia intensiva a 16 pacientes y se logró remisión completa de la enfermedad en un 43%, el resto presentó fallo a la inducción; de los que remitieron, solo 1 falleció (14.1%) por complicaciones infecciosas durante el primer mes posterior a la remisión. ¹⁹ El estudio realizado en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín, Colombia entre el 2004 y el 2010, reflejó una mortalidad del 11.6%, durante la quimioterapia de inducción. La mediana de supervivencia global para toda la población fue de 348 días (11,6 meses), siendo de 91 días para los pacientes mayores de 60 años) y de 539 (17,96 meses) días para la población menor de 60 años.¹³

CONCLUSIONES

- 1.- El sexo femenino fue predominante en la población estudiada; las edades de presentación más frecuente oscilaron entre los rangos de 26 a 35 años e igual a 56 años a más.
- 2.- Las principales formas de presentación clínica fueron síndrome anémico, síndrome purpúrico y síndrome febril; mientras que las de laboratorio fueron bicitopenia (anemia – trombocitopenia) y presencia de leucocitosis.
- 3.- La formas de presentación más predominante según la clasificación FAB, fueron M4 y M2, ambas representaron el 86.7% de los casos.
- 4.- La terapia de inducción mayormente utilizada fue esquema de 3+7, en el 40% de los casos.
- 5.- La principal complicación a la terapia de inducción fue aplasia medular completa en el 93.3% de los casos.
- 6.- En el 80% de los pacientes se logró remisión de la enfermedad.
- 7.- La mortalidad en los pacientes que recibieron terapia de inducción durante el estudio fue del 13.3%.

RECOMENDACIONES

A nivel Nacional:

Es necesario continuar profundizando en este tipo de estudios para aportar más datos en lo respectivo a esta enfermedad y así obtener estadísticas confiables y posteriormente contribuir a la unificación de protocolos de manejo.

A nivel institucional:

Individualizar criterios sobre el manejo con terapia de inducción en los pacientes diagnosticados con leucemia mieloide aguda, con el objetivo de estandarizar la atención, comparando y avalando con protocolos internacionales.

A nivel del Servicio de Medicina Interna:

Utilizar la presente tesis como punto de partida para estudios posteriores de esta patología por un periodo de tiempo más largo, que permita incluir un mayor número de pacientes.

Unificar el expediente clínico en físico junto con el electrónico y además mejorar el llenado de las historias clínicas de estos enfermos, así como su almacenamiento para mejorar la calidad de la información.

BIBLIOGRAFIA

1. Leyto - Cruz F. Leucemia mieloide aguda. Revista de Hematología Mexicana. 2018, Enero; 19(1): 24 - 40.
2. Lovato, Pedro Eduardo. Leucemia mieloide aguda en adultos: Estudio comparativo sobre tratamiento y pronóstico por grupos etarios. Rev Med Hered. 2015; 26:160-166.
3. Buitrón-Santiago N, et al. Experiencia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en pacientes adultos con Leucemia Mieloide Aguda. Rev Invest Clin 2010; 62 (2): 100-108.
4. Castro Rivas, Manuel et al. Respuesta terapéutica a Citarabina y Doxorubicina en pacientes diagnosticado con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez. Febrero 2016.
5. L. García, M. Cabrero y C. del Cañizo. Leucemias agudas. Hospital Universitario de Salamanca, España. Medicine. 2016; 12(21): 1201-12.
6. Jeffrey E. Rubnitz, Brenda Gibson, Franklin O. Smith. Acute Myeloid Leukemia. Hematol Oncol Clin N Am 24 (2010) 35–63.
7. I. De Kouchkovsky and M. Abdul - Hay. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. Blood Cancer Journal (2016) 6, e441; doi:10.1038/bcj.2016.50; published online 1 July 2016.
8. Hayley Rose - Inman, Damon Kuehl. Acute Leukemia. Hematol Oncol Clin N Am 31 (2017) 1011–1028.
9. Texto Guía. Harrison. Principios de Medicina Interna. 19 ed. Año 2016 Volumen 2. Pág. 678 – 687.
10. Hartmut Döhner, Daniel J. Weisdorf and Clara D. Bloomfield. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 373; 12. nejm.org. September 17, 2015.
11. Margaret R. O'Donnell, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017. Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2017; 15(7): 926–95. doi:10.6004/jnccn.2017.0116.
12. Ministerio de salud. Mapa de padecimientos de salud en Nicaragua. Año 2016 – 2017. Sitio web: mapasalud.minsa.gob.ni

13. Díaz L. M., Madrid C. A., Combariza J. F., Gálvez K. M., Olaya V, Donado J. H. Supervivencia de los pacientes adultos con leucemia mieloide aguda en el departamento de Hematología del Hospital Pablo Tobón Uribe entre los años 2004 y 2010. *Medicina U. P. B.* 31(2): 105 – 112, Jul – Dic 2012.
14. González Salas Wendy., Olarte Carrillo, Irma. et al. Frecuencia de las Leucemias Agudas en un Hospital de referencia. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc* 2012; 50 (2):167-171.
15. Fuentes, Mónica. Rojas, Patricio et. al. Resultados en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda no promielocítica en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica entre los años 2010-2014. *Rev Med Chile* 2015; 143: 1269-1276.
16. Merino, Anna. Clasificación de las Leucemias Mieloides Agudas. *Rev Lab Clin.* 2010; 3(3): 139–147.
17. Guía de práctica clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de Leucemias linfoides, mieloides y Linfoma no Hodgkin en mayores de 18 años. Instituto Nacional de Cancerología. Empresa Social del Estado. República de Colombia. Año 2013. Pág. 1 – 6.
18. Mela Osorio MJ, et al. Evaluación clínica y de respuesta al tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda. Estudio multicéntrico.. *Hematología*, Volumen 21, Número 1: 8 – 14. Enero – Abril 2017.
19. C.A. Rodrigues, M. L. L. F. Chauffaille. et al. Acute myeloid leukemia in elderly patients: experience of a single center. *Brazilian Journal of Medical and biological research* (2003) 36: 703 – 708.

ANEXOS

ANEXO N° 1

INSTRUMENTO RECOLECTOR DE DATOS

Nuestra experiencia en el manejo con terapia de inducción a pacientes adultos diagnosticados con leucemia mieloide aguda en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños en el período enero 2017 – diciembre 2018.

Expediente: _____

N° de Encuesta: _____

1. Datos demográficos

a. Edad: 16 – 25 26 – 35 36 – 45 46 – 55
56 o más

b. Sexo:

Femenino Masculino

c. Ocupación:

Estudiante Obrero Comerciante Ama de casa
Profesional Técnico medio Otras: _____

d. Procedencia:

Urbana Rural

e. Nivel de profesionalización:

Analfabeto Primaria Secundaria Universitario

2. Formas de presentación clínica

Síndrome febril Síndrome anémico Síndrome purpúrico
Síndrome adénico Síndrome constitucional Síntomas generales
Infiltración a órganos Otras: _____

3. Formas de presentación por laboratorio

Anemia Trombocitopenia Leucopenia
Leucocitosis Pancitopenia Bicitopenia
Tiempos de coagulación prolongados

4. Diagnóstico morfológico según FAB

M0 M1 M2 M3 M4 M5
M6 M7

5. Esquema de inducción administrado

Esquema 3 + 7 Esquema 2 + 5
Dosis altas de citarabina
Esquemas reducidos: mini 3+7 mini 2+5
Otros _____

6. Complicaciones presentadas durante la terapia de inducción

Neutropenia Anemia Trombocitopenia
Neumonía Gastroenteritis Neutropenia febril
Infección de catéter Hospitalización mayor de 22 días
Otras: _____

7. Respuesta de los pacientes ante la terapia de inducción según estudio morfológico de médula ósea.

Remisión Falla a la inducción

8. Mortalidad durante la terapia de inducción

Sí No

ANEXO N° 2

Tabla N° 1. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de las leucemias agudas mieloblásticas y neoplasias mieloides relacionadas.

I. Leucemias mieloides agudas con alteraciones genéticas recurrentes
LAM con t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 LAM con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CB \square -MYH11 Leucemia aguda promielocítica con t(15;17)(q22;q12); PML-RARA (FAB: M3c y M3v) LAM con afectación MLL: t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLLa/ t(6;11) (q27;q23), MLLT4- MLL/ LAM con t(11;19) (q23;p13.3) MLL-MLLT1/ LMA con t(11;19) (q23;p13.1);MLL-ELL; LMA con t(10;11) (p12;q23), MLLT10-MLL LAM con t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 LAM con inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1 LAM (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1 Entidades provisionales: LAM con NPM1 mutado y LAM con CEBPA mutado
II. Leucemia mieloides aguda con cambios relacionados con mielodisplasia
Las alteraciones citogenéticas suficientes para diagnosticar LMA con cambios relacionados con mielodisplasia son: cariotipo complejo (definido como 3 o más alteraciones cromosómicas) y alteraciones no balanceadas: -7 o del (7q);-5 o del(5q); i(17q) o t(17p); -13 o del (13q); del(11q); del(12p) o t(12p); del (9q); idic (X) (q13).
III. Leucemias mieloides agudas relacionadas con tratamientos previos
Más frecuentemente en relación con: radiaciones ionizantes, alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa II
IV. Leucemias mieloides agudas no especificadas (NOS, <i>not otherwise specified</i>)*
LAM mínimamente diferenciada (M0: MPO-)

LAM sin maduración (M1)
LAM con maduración (M2)
LA mielomonocítica (M4)
LA monoblástica y monocítica (M5a y M5b)
LA eritroide (M6: glicoforina A+, CD105, espectrina+, antígenos ABH+, DR+ y anhidrasa carbónica)
LA megacarioblástica (M7: CD34+, CD41+, CD42+, CD61+, antiFvW+)
LA basofílica (CD11b, CD13+, CD33+, DR+, CD123+, CD203+)
Panmielosis aguda con mielofibrosis
V. Sarcoma mieloide
VI. Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down
Mielopoyesis anormal transitoria
Leucemia mieloide asociada con síndrome de Down
VII. Neoplasia de célula dendrítica plasmocitoide blástica* (CD123+, DR+, CD4+)

Tabla N°2. Clasificación de la asociación Franco – Américo – Británico (FAB)

Tipo	Nombre
M0	Leucemia mieloide aguda indiferenciada
M1	Leucemia mieloide aguda con maduración mínima
M2	Leucemia mieloide aguda con maduración
M3	Leucemia promielocítica aguda
M4	Leucemia mielomonocítica aguda
M4eos	Leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia
M5	Leucemia monocítica aguda
M6	Leucemia eritroide aguda
M7	Leucemia megacarioblástica aguda

Tabla N°3. Grupos de riesgo pronóstico en Leucemia Mieloide Aguda, basados en el perfil citogenético y molecular.

Grupo de riesgo pronóstico	Perfil citogenético solo	Perfil citogenético y anormalidades moleculares
Favorable	t(8:21)(q22;q22) inv(16)(p13;1q22) t(15;17)(q22;q12)	t(8:21)(q22;q22) with no c-KIT mutation inv(16)(p13;1q22) t(15;17)(q22;q12) Mutated NPM1 without FLT3-ITD (CN-AML) Mutated biallelic CEBPA (CN-AML)
Intermedio	CN-AML t(9;11)(p22;q23) Anormalidades citogenéticas no incluidas en los grupos de riesgo pronóstico Favorable o Adverso	t(8:21)(q22;q22) with mutated c-KIT CN-AML other than those included in the favorable or adverse prognostic group t(9;11)(p22;q23) Anormalidades citogenéticas no incluidas en los grupos de riesgo pronóstico Favorable o Adverso
Adverso	inv(3)(q21q26.2) t(6;9)(p23;q34) 11q abnormalities other than	TP53 mutation, regardless of cytogenetic profile

	<p>t(9;11) - 5 or del(5q) - 7 Complex karyotype</p>	<p>CN with FLT3-ITD CN with DNMT3A CN with KMT2A-PTD inv(3)(q21q26.2) t(6;9)(p23;q34) 11q abnormalities other than t(9;11) - 5 or del(5q) - 7 Complex karyotype</p>
--	--	---

ANEXO N° 3

Tabla N° 1. Características sociodemográficas de la población en estudio.

- a. Edad y sexo de los pacientes diagnosticados con leucemia mieloide aguda de novo en el periodo de estudio (Enero 2016 – Diciembre 2018).

Edad de pacientes	Sexo				Total	%
	Femenino	%	Masculino	%		
16 - 25	0	0	2	13.3	2	13.3%
26 - 35	2	13.3	3	20.0	5	33.3%
46 - 55	1	6.6	0	0	1	6.6%
56 o más	5	33.3	2	13.3	7	46.6%
Total	8	53.3	7	46.6	15	100%

Fuente: Expediente Clínico – Sistema Fleming, Hospital Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños.

- b. Procedencia y nivel de profesionalización de los pacientes estudiados.

Procedencia	Profesionalización						Total	%
	Primaria	%	Secundaria	%	Universitario	%		
Urbano	4	26.6	6	40.0	3	20.0	13	86.6
Rural	2	13.3	0	0	0	0	2	13.3
Total	6	40.0	6	40.0	3	20.0	12	100

Fuente: Expediente Clínico – Sistema Fleming, Hospital Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños.

c. Ocupación de los pacientes diagnosticados según sexo en el periodo de estudio.

Ocupación	Sexo		Total	%
	Femenino	Masculino		
Obrero	0	3	3	20.0
Comerciante	1	1	2	13.3
Estudiante	0	1	1	6.6
Técnico M.	2	0	2	13.3
Profesional	1	0	1	6.6
Ama de casa	4	0	4	26.6
Otras	0	2	2	13.3
Total	8	7	15	100

Otras: 2 (1 Jubilado, 1 Conductor). Fuente: Expediente Clínico – Sistema Fleming, Hospital Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños.

Tabla N° 2. Diagnóstico morfológico según la clasificación FAB en base a los hallazgos encontrados al realizar diagnóstico mediante aspirado de médula ósea.

Sexo de los pacientes	Diagnóstico Morfológico según FAB						Total	%
	M2	%	M3	%	M4	%		
Femenino	3	20.0	1	6.6	4	26.7	8	53.3
Masculino	3	20.0	1	6.6	3	20.0	7	46.7
Total	6	40.0	2	13.2	7	46.7	15	100

Fuente: Expediente Clínico – Sistema Fleming, Hospital Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños.

Tabla N° 3. Esquema de inducción administrado a los pacientes según el diagnóstico morfológico.

Esquema de Inducción administrado	Diagnóstico Morfológico			Total	%
	M2	M3	M4		
Esquema 3 + 7	4	0	2	6	40.0
Esquema 2 + 5	1	0	1	2	13.3
Dosis altas de Citarabina	1	0	1	2	13.3
Esquema reducido Mini 3 +7	0	0	1	1	6.7
Otros	0	2	2	4	26.7
Total	6	2	7	15	100

Fuente: Expediente Clínico – Sistema Fleming, Hospital Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños.

Tabla N° 4. Esquema de inducción administrado y respuesta de los pacientes en base a estudio de médula ósea posterior a la terapia.

Respuesta a la terapia administrada	Esquema de Inducción					Total	%
	Esquema 3+7	Esquema 2+5	Dosis altas de Citarabina	Esquema reducido Mini 3 +7	Otros		
Remisión	5	1	2	0	4	12	80.0
Falla a la Inducción	1	1	0	1	0	3	20.0
Total	6	2	2	1	4	12	100
%	40.0	13.3	13.3	6.7	26.7	100	

Fuente: Expediente Clínico – Sistema Fleming, Hospital Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños.

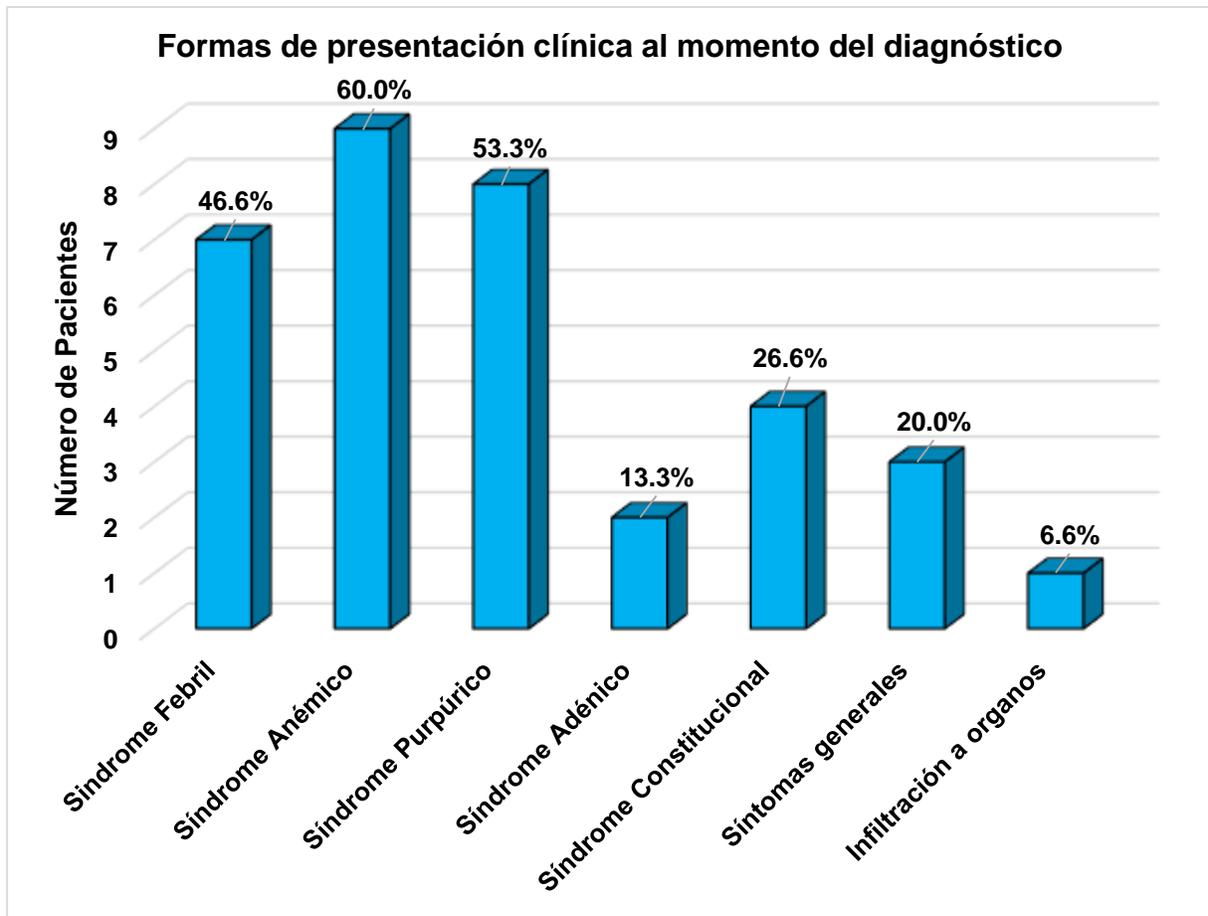
Tabla N° 5. Relación encontrada entre la forma de presentación clínica, diagnóstico morfológico y mortalidad presentada por los pacientes durante el estudio.

Mortalidad	Presentación Clínica	Diagnóstico Morfológico según FAB			Total de pacientes	%
		M2	M3	M4		
Si	Síndrome Febril	0	0	2	2	13.3
	Infiltración a órganos	0	0	1	1	6.6
	Síndrome anémico	0	0	1	1	6.6
No	Síndrome Febril	2	0	3	5	33.3
	Síndrome Anémico	5	1	2	8	53.3
	Síndrome Purpúrico	2	2	4	8	53.3
	Síndrome Constitucional	3	0	1	4	26.6
	Síndrome Adénico	1	0	1	2	13.3
	Síntomas Generales	1	0	2	3	20.0

Fuente: Expediente Clínico – Sistema Fleming, Hospital Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños.

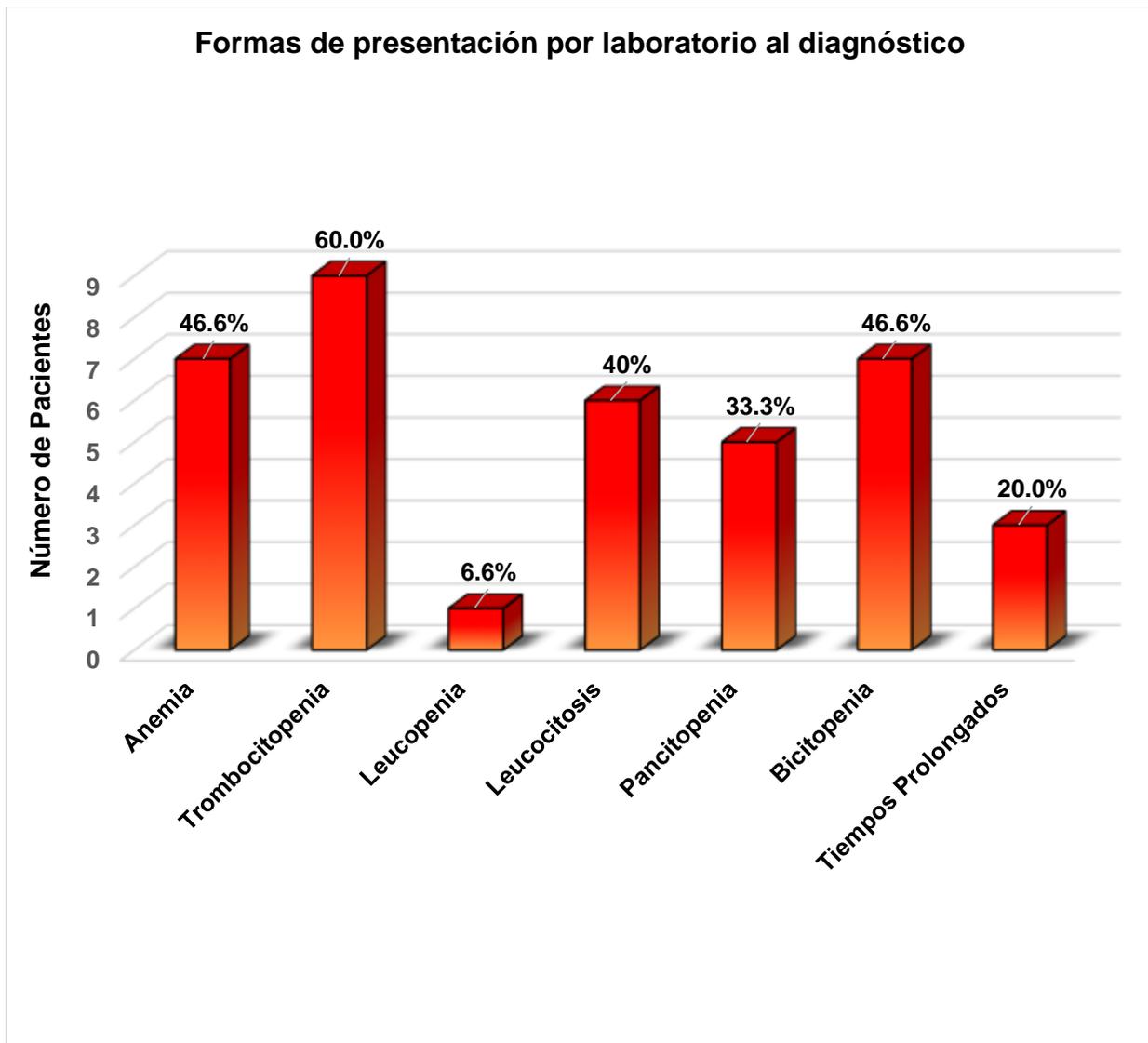
Nota: En esta tabla el total de casos presentados fue hecho es en base al total de pacientes que presentaron dichas manifestaciones clínicas (La mayoría se presentaron con más de un síndrome clínico).

Gráfico N° 1. Principales formas de presentación clínica al momento del diagnóstico con Leucemia Mieloide Aguda.



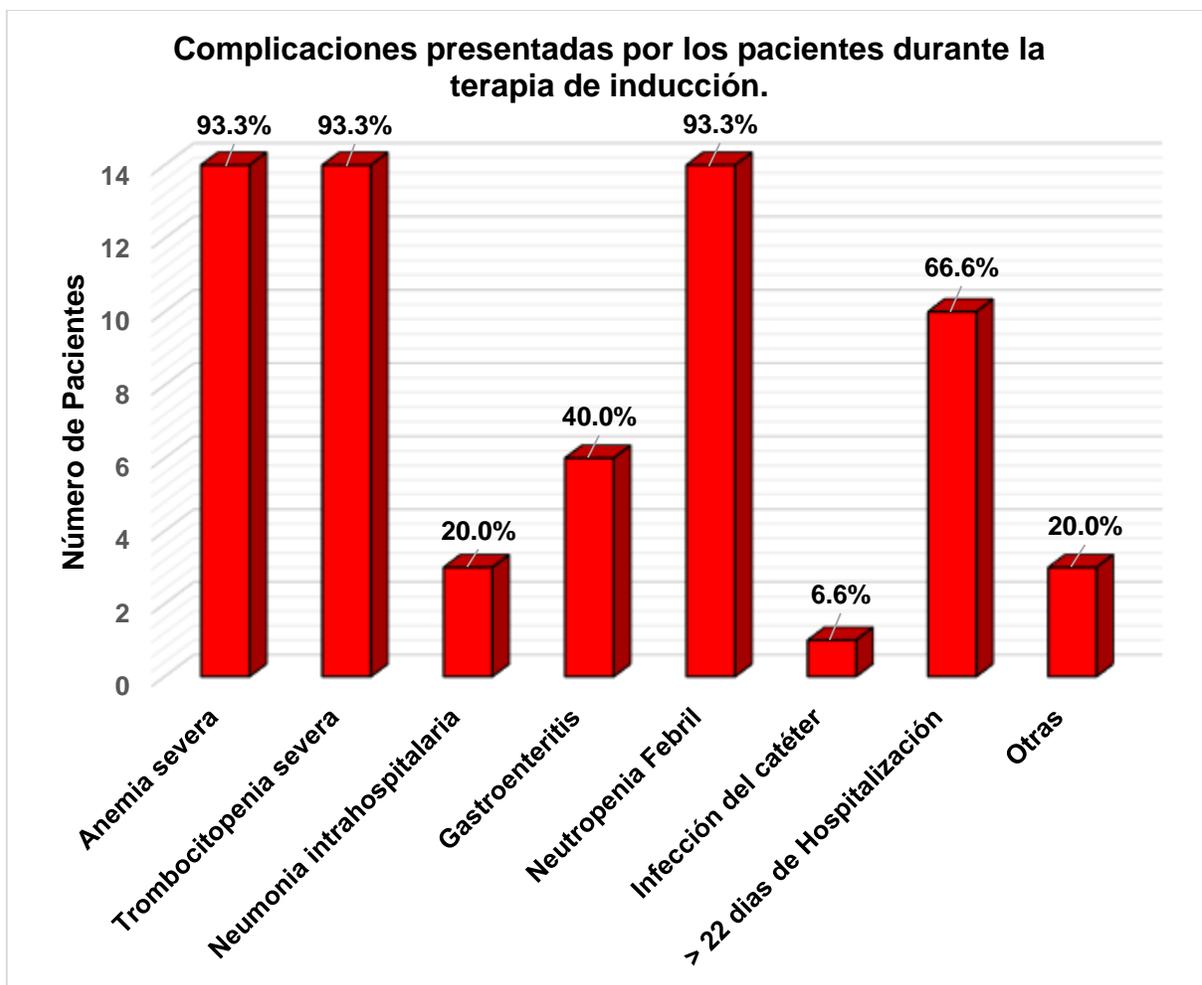
Fuente: Expediente Clínico – Sistema Fleming, Hospital Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños.

Gráfico N° 2. Principales formas de presentación por laboratorio, de los pacientes al momento de ser diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda.



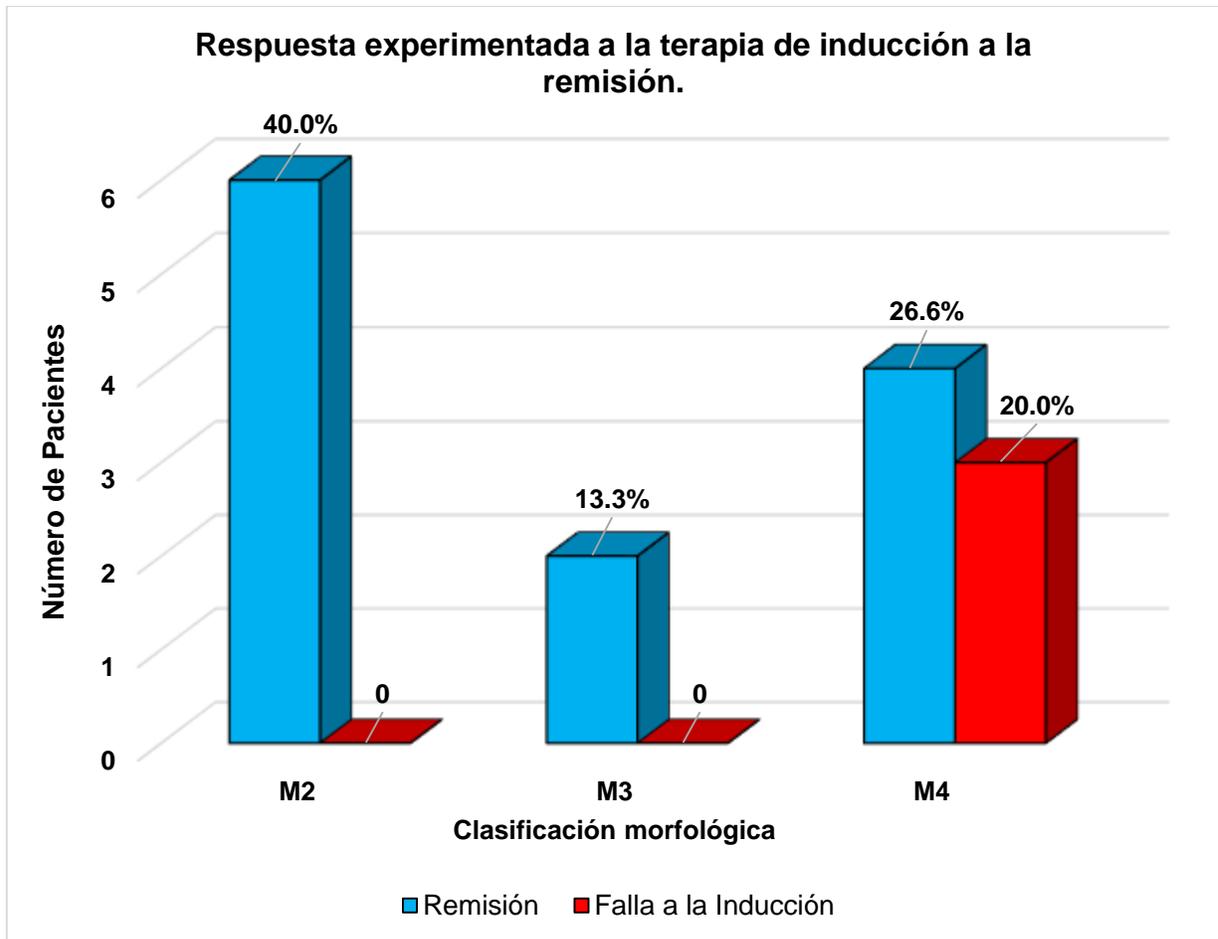
Fuente: Expediente Clínico – Sistema Fleming, Hospital Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños.

Gráfico N° 3. Complicaciones presentadas por los pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda al recibir tratamiento con terapia de inducción a la remisión.



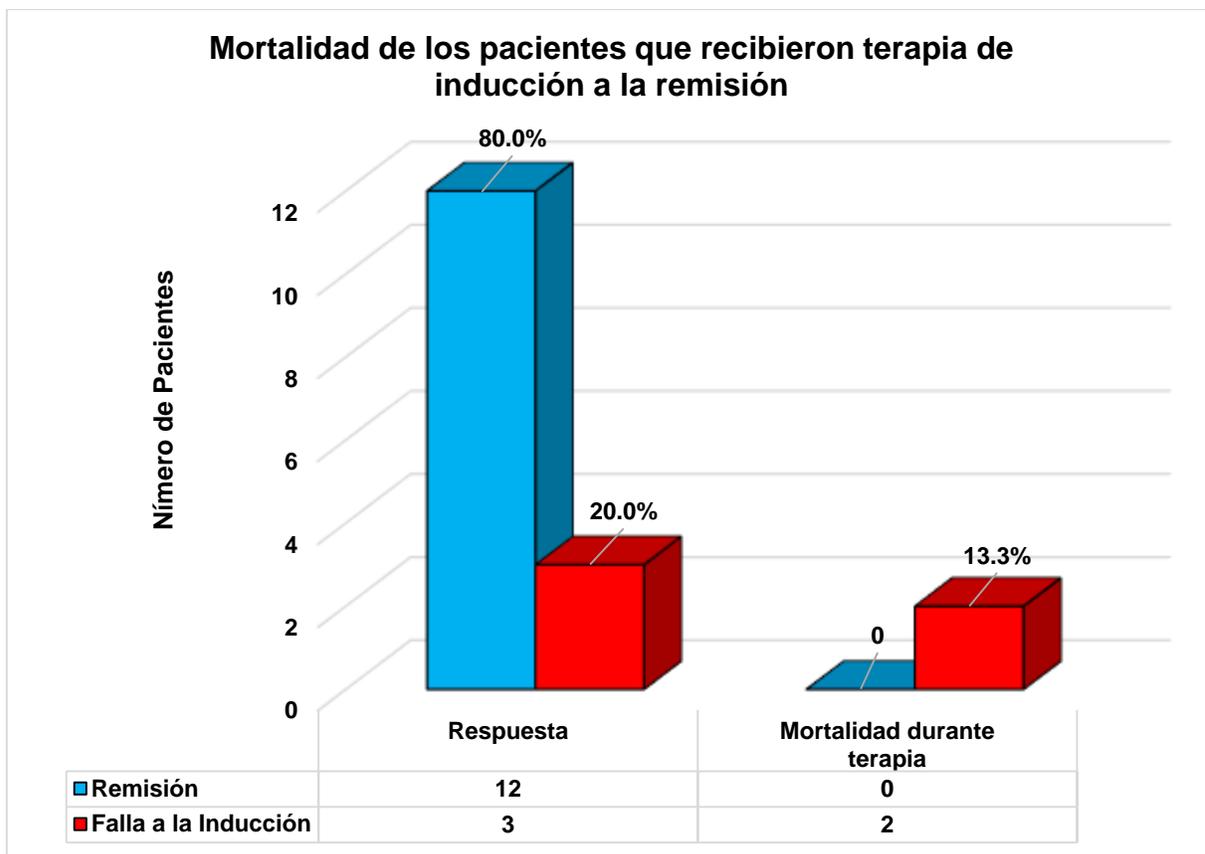
Fuente: Expediente Clínico – Sistema Fleming, Hospital Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños.

Gráfico N° 4. Respuesta de los pacientes que recibieron manejo con terapia de inducción a la remisión, en base a la clasificación por estudio morfológico de medula ósea.



Fuente: Expediente Clínico – Sistema Fleming, Hospital Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños.

Gráfico N° 5. Mortalidad experimentada por los pacientes que recibieron terapia de inducción a la remisión durante el periodo de estudio.



Fuente: Expediente Clínico – Sistema Fleming, Hospital Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños.