

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua

UNAN Managua

Recinto Universitario Rubén Darío



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

Tesis para optar al título de Médico y Cirujano General

“Respuesta clínica y hematológica del tratamiento con ácido transretinoico a dosis bajas en Leucemia Promielocítica Aguda del adulto en el período 2004-2019 en hospitales de Nicaragua.”

Autores:

Br. Luis Octavio Suarez Putoy

Br. Marlen Natalia Cardoza Meneses

Tutores:

Dr. Douglas Rosales

Especialista en Hematología

Dr. Moisés Acevedo

Metodología de la Investigación

Managua, Nicaragua

DEDICATORIA

A **DIOS** Padre, que me dio la vida y me ha llenado de infinitas bendiciones.

A **MIS PADRES**, Marlon Cardoza y Aura Meneses, por su apoyo incondicional, por haberme inculcado los conocimientos, principios y valores desde muy pequeña, por brindarme su cariño y su inmenso amor en cada una de las etapas de mi vida y ser el motor y ejemplo de mi vida.

A **MIS HERMANAS**, Darling Cardoza y Grethel Cardoza porque gracias a su ejemplo he podido guiar mi vida personal y profesional por el camino adecuado.

A **MI NANA**, Ana Vanegas por su amor y entrega a mi cuidado y no abandonarme en ningún momento de mi vida.

A **MIS FAMILIARES** por su gran apoyo a lo largo de mi vida.

Marlen Natalia Cardoza Meneses

DEDICATORIA

A DIOS, por ser guía durante mi apasionante carrera, la Medicina, enseñándome a encarar las adversidades sin desfallecer en ninguno de mis intentos.

A MIS PADRES, Francisco Suarez y Eduvina Putoy, por apoyarme en cada una de mis decisiones de desarrollo profesional y convertirse en el pilar fundamental de la culminación de mis estudios.

A MI GRAN AMIGO, Douglas Rosales, por ser el ángel y la luz en el camino de mi formación médica, apoyo incondicional en cada resolución de mi vida.

A MIS TUTORES, Dr. Douglas Rosales y Dr. Acevedo, por el profesionalismo demostrado, paciencia, apoyo y tiempo dedicado para la realización de este trabajo

EN MEMORIA, a **MI ABUELA**, Juana Zúniga, quien antes de su partida soñó con verme finalizar mi carrera.

Luis Octavio Suarez Putoy

AGRADECIMIENTOS

A DIOS por haberme dado fuerza, voluntad, paciencia y perseverancia necesaria para poder culminar este trabajo, y con esto iniciar mi camino como profesional.

A MIS PADRES por ser el motor de mi vida, y siempre estar conmigo dándome su apoyo incondicional.

A MIS HERMANAS por animarme siempre a ser mejor, y siempre demostrarme su cariño sincero.

A MI MADRINA Y NANA, por haberme cuidado desde antes de nacer, por su amor, cariño y entrega.

A MIS TUTORES, Dr. Douglas Rosales y Dr. Acevedo, por el profesionalismo demostrado, paciencia, apoyo y tiempo dedicado para la realización de este trabajo

Marlen Natalia Cardoza Meneses

AGRADECIMIENTOS

A DIOS, por ser el dador de la sabiduría, el entendimiento, el conocimiento, la paciencia, la perseverancia y el deseo de superación que se requirió en las distintas etapas para la culminación de mis estudios.

A MIS PADRES, por su apoyo incondicional durante mi carrera, su amor y sus consejos que me permitieron aceptar en el momento de errar y corregir para ser mejor con el paso de los días.

Especial agradecimiento al **Dr. Douglas Rosales**, asesor de esta investigación, por su invaluable apoyo , su orientación, dirección, supervisión permanente, su amistad, la confianza depositada en mi persona, el tiempo dedicado, el cariño y la paciencia, gracias a lo cual he logrado cumplir mi objetivo.

Luis Octavio Suarez Putoy

OPINION DEL TUTOR

La monografía titulada: “Respuesta clínica y hematológica del tratamiento con ácido transretinoico a dosis bajas en Leucemia Promielocítica Aguda del adulto en el periodo 2004-2019 en hospitales de Nicaragua. “ Realizada por los autores Luis Octavio Suarez Putoy y Marlen Natalia Cardoza Meneses representa una gran labor de revisión, investigación, análisis y procesamiento de los datos recolectados y que se concretan en un informe final sólido y cuidadosamente redactado.

Este tipo de trabajos representan la acertada unión entre pasión por lo que se hace y aplicación del conocimiento asimilado. En principio la temática puede ser tal vez no tan relevante, tan solo si lo vemos desde la óptica de la Salud Pública y las enfermedades prevalentes, sin embargo es necesaria para aportar en campos tan puntuales de la Medicina como lo es la Hematología.

Desde el punto de vista metodológico los autores han cuidado de los aspectos técnicos de redacción científica, de igual manera se han esforzado por mantener la coherencia metodológica del proceso investigativo, cumpliendo así con los requisitos para presentar sus resultados ante un honorable jurado que valore sus méritos y otorgar, si lo estiman conveniente, la certificación de culminación de sus estudios.

Solo resta felicitar a los autores e instarlos a continúen por el camino de la excelencia por la dedicación de aquellos que necesitarán de sus conocimientos y habilidades.

Dr. Moisés Acevedo Flores.

**Médico y Cirujano
Master en Métodos de Investigación
Profesor Titular de UNAN-Managua**

OPINION DEL TUTOR

El trabajo monográfico titulado: “Respuesta clínica y hematológica del tratamiento con ácido transretinoico a dosis bajas en Leucemia Promielocítica Aguda del adulto en el periodo 2004-2019 en hospitales de Nicaragua. “ Realizado por Luis Octavio Suarez Putoy y Marlen Natalia Cardoza Meneses es un análisis científico de alta calidad y sin precedente alguno en nuestro medio.

Este tipo de estudio es el reflejo de un trabajo arduo y apasionado de más de 10 años, con la satisfacción en los resultados presentados, vistos en la sobrevivencia de los pacientes y calidad de vida de los mismos. El tema que se toma en cuenta es, quizás, de poca relevancia en el ámbito de la salud pública, sin embargo, abre las puertas a una nueva línea de investigación y propuestas terapéuticas en nuestro país, sobre todo en ramas especializadas de la Medicina, como la Hematología.

Por la parte científica, el estudio actual recopila los requisitos necesarios para considerarse de alto nivel académico, en donde los autores se encuentran capacitados en la biología de la enfermedad, incluyendo los avances que en este campo se han presentado en los últimos 5 años, tanto genéticos, diagnóstico, terapéutico y pronóstico, mostrando en los resultados una correlación con lo que el mundo conoce y que en nuestra época poco se recomienda. Nicaragua con esto pretende ser el quinto país en mostrar la eficacia terapéutica en esta enfermedad, con la diferencia en los efectos finales de los pacientes tratados.

Solo resta felicitar a los autores e instarlos a continúen por el camino de la ciencia, siempre llevando consigo el objetivo de ayudar a los que más necesiten de sus capacidades y conocimientos.

Dr. Douglas Alberto Rosales Ortiz.

**Médico y Cirujano
Especialista en Hematología**

RESUMEN

La Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) es un tipo de Leucemia Mieloide Aguda con características clínicas y biológicas distintivas, que confiere un tratamiento diferente al resto.

En nuestro medio la obtención de ácido transretinoico es extremadamente limitado por la poca disponibilidad de recursos económicos. Ante la limitante, se decide tomar decisiones terapéuticas de emergencia e iniciar terapia con dosis aun no avaladas internacionalmente para adultos, buscando siempre efectividad en el control y sobrevida de los pacientes.

Dentro de los resultados obtenidos en el estudio tenemos que fue realizado a 15 pacientes diagnosticados con Leucemia Promielocítica aguda del adulto, todos ellos captados en distintos hospitales del país en donde se cuenta con el servicio de Hemato-Oncología brindada por un médico especialista acreditado para la atención del mismo. Posterior a finalizar el tratamiento, las manifestaciones hemorrágicas como gingivorragias, epistaxis y petequias, el 100% mostro una remisión clínica completa, sin evidencia de enfermedad residual, de igual manera, según criterios de la American Cancer Society, el 100% alcanzo la remisión hematológica completa. El 46.6% alcanzaron la remisión a los 33 días de iniciada la terapia de inducción, el 53.3% restante requirieron 42 días para alcanzarla.

La tolerabilidad al tratamiento con dosis bajas de ácido retinoico fue expresada con un 20% de pacientes que reaccionaron mediante un síndrome de diferenciación celular, pero, con 0% de muertes relacionadas a este mismo. Dentro de otras reacciones se documentan transaminitis en 13.3% y lesiones exfoliativas en piel de escroto 6.7%.

Al finalizar el estudio, 80% de los pacientes alcanzaron una sobrevida global mayor de 5 años tanto con tratamiento quimioterapéutico completo así como modificado, así como una sobrevida libre de progresión del 100% y con un 86.6% como tasa de sobrevida libre de evento, sin embargo, durante la evaluación después de 5 años dos casos mostraron citopenias en la cual no se evidencio persistencia de enfermedad ante el aspirado medular realizado.

Como manera de conclusión, se considera una buena alternativa terapéutica ante situaciones de emergencia, tomando en cuenta que a dosis bajas la tolerabilidad del fármaco es mejor y el aspecto económico más favorable, sin embargo, requiere mayor estudio esta conducta para poder ser considerada su aprobación en el tratamiento de este tipo de leucemia.

CONTENIDO

DEDICATORIA	II
DEDICATORIA	III
AGRADECIMIENTOS	IV
AGRADECIMIENTOS	V
OPINION DEL TUTOR	VI
RESUMEN	VIII
I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES	2
III. JUSTIFICACION	4
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	5
V. OBJETIVOS	6
VI. MARCO TEORICO	7
VII. DISEÑO METODOLOGICO	17
VIII. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.	20
IX. RESULTADOS.	28
X. DISCUSION DE LOS RESULTADOS.	31
XI. CONCLUSIONES	37
XII. BIBLIOGRAFÍA	38
XIII. ANEXOS	40

I. INTRODUCCION

La Leucemia Promielocítica Aguda es un tipo de Leucemia Mieloide Aguda con características clínicas y biológicas distintivas. En la mayoría de los casos se encuentra relacionado una translocación recíproca entre los cromosomas 15 y 17 resultando en la generación de un gen de fusión entre la región Pro mielocito (PML) y el receptor alfa para el ácido retinoico (RAR alfa).

La incidencia de la enfermedad es variable, dependiendo de factores tales como la etnia y la distribución geográfica de la misma, es por tal razón que los reportes difieren en la tasa obtenida dentro de sus resultados, representando el 7-8% de las leucemias mieloides agudas, encontrándose una mayor frecuencia en descendientes Latinoamericanos, Europeos y Centroamericanos. (Almaer- Gaona, Cantú- Rodríguez, Hernández- Garza, & Gómez- Almaguer, 1998)

Durante la era previa a la introducción del ácido retinoico como terapia de inducción, la tasa de mortalidad que se reportaba era cercana al 100% y no se contaba hasta en ese momento con algún fármaco que permitiera mejorar la sobrevida de los pacientes. Ante todos estos datos estadísticos, se empezó a estudiar el ácido retinoico como opción de tratamiento y su introducción como prueba terapéutica demostró remisión en un porcentaje mayor al 80% y mejoro la sobrevida global de los afectados, modificando el curso natural de la enfermedad y el pronóstico de la misma. En el año 2000 se instauró a nivel internacional el esquema de inducción a base de este fármaco a dosis de 45 mg/m²/día.

En nuestro medio la obtención de ácido transretinoico (ATRA) es extremadamente limitado por la poca disponibilidad de recursos económicos. Por esta razón se decide iniciar la terapia de inducción con dosis menores, en donde solamente existen dos estudios que valoraron la respuesta con este esquema y no ha sido avalado a nivel internacional, todo ello conociendo las bases biológicas de la enfermedad y valorando riesgo beneficio ante esta práctica, principalmente el hecho que la mortalidad sin tratamiento es del 100% en esta patología en particular.

Por tanto este trabajo evaluará de forma prospectiva el uso de ácido retinoico a dosis bajas no protocolizadas en pacientes con diagnóstico de Leucemia Promielocítica aguda del adulto de Novo sin haber recibido ningún tipo de tratamiento previo, valorando la respuesta clínica y hematológica ante el régimen establecido con el fármaco en cuestión.

II. ANTECEDENTES

El desarrollo de la medicina en las últimas 5 décadas ha dado un impulso notable en la creación de nuevas drogas así como el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas, llevando lo que hace años se consideraba una idea basada en experimentos científicos a una extraordinaria realidad. Lo que anteriormente era, en el campo de la Hematología, un avance histórico la definición de esquemas de quimioterapia con respuestas de hasta un 30%, hoy en día con la introducción de los anticuerpos monoclonales y análogos de moléculas de diferenciación, las esperanzas de supervivencia y el pronóstico para los pacientes ha mejorado ponderadamente.

Internacionalmente se ha protocolizado el esquema terapéutico de ácido transretinoico a dosis de 45 mg/m²/d por motivos de mejores porcentajes de remisión, menores probabilidades de recaídas, poca documentación de resistencia, sin embargo, la inducción de síndrome de diferenciación celular es alta y termina siendo un problema a resolver en este campo.

Ante la eventualidad, **Castaigne & et. Al (1993)** decide poner a prueba un esquema nuevo, en el cual implementa dosis bajas de ácido transretinoico pero sin agregar a sus fármacos para la inducción ningún citotóxico como los antraciclenos hasta el momento de iniciar la fase de consolidación. En su trabajo se incluyeron 12 pacientes con diagnóstico de leucemia Promielocítica aguda *de Novo*, de los cuales el 83.3% hicieron remisión completa, con una aparición de síndrome del ácido retinoico del 26.6% y la aparición de desenlaces letales en un 16.6%, motivo por el cual al final de su investigación concluye que la utilización de este fármaco a esta dosis puede ser una alternativa, siempre bajo juicio del clínico a cargo del paciente y conociendo el riesgo que esto conlleva, pues aunque los resultados fueron alentadores, la probabilidad de mortalidad en los primeros 30 días puede tender a aumentar.

Posteriormente, **Ramos Blass & et al (2013)** en su publicación en la Gaceta médica de México "*Dosis bajas de ácido transretinoico en pacientes adultos con Leucemia Promielocítica Aguda*" toman como referencia el estudio de 1993, intentando obtener resultados que permitan comparar la efectividad de la misma dosis en condiciones socioeconómicas y tecnológicas diferentes, pretendiendo que mediante ellas se pueda mermar la fatalidad de los eventos adversos inducidos por el tratamiento. En su estudio tienen una muestra de 12 pacientes todos ellos con diagnósticos

de Novo con esquema a dosis de 25 mg/m²/d asociado con un antraciclino desde la inducción. Al finalizar el tratamiento obtuvieron que un 83.3% hicieron remisión completa, 40% tuvieron recaída en un período corto de tiempo y 10.5% presentaron fatalidad por síndrome de diferenciación celular. El estudio concluye que la dosis baja de ATRA en combinación con daunorrubicina logra una tasa de remisión completa aceptable (79%) con baja frecuencia de síndrome de diferenciación celular, sin embargo, debido a la alta tasa de recaída (40%) no se recomienda el empleo de ATRA a dosis bajas en adultos con leucemia Promielocítica de Novo.

Diferentes autores han postulado la Leucemia Promielocítica como un reto tanto diagnóstico como terapéutico. **Greer, Arber, Glader, & et. al (2014)** mencionan como la sospecha clínica debe dar la pauta para el inicio de terapia precoz sin esperar datos moleculares confirmatorios. Ellos aducen que el tratamiento de elección para la inducción de la remisión es la combinación de ácido transretinoico a dosis de 45 mg/m²/d + idarrubicina 12 mg/m²/d y cuya combinación da como resultados tasas de remisiones completas de aproximadamente 85%. Por su parte **Kaushansky, Prchal, Press, Lichtman, & et. al (2016)** definen el esquema con otro antraciclino, daunorrubicina a 60 mg/m²/d + citarabina 200 mg/m²/d, con tasas de respuesta que oscilan entre 85-95%. Con ambos coincidiendo que lo más temido en esta enfermedad son las reacciones inducidas por el tratamiento, especialmente síndrome de diferenciación celular.

En Nicaragua, no existen antecedentes de algún estudio similar al presente. No se han obtenido datos estadísticos específicos referentes a este problema, la razón es sencilla, no hay disponibilidad del medicamento en nuestro medio, por tanto el 100% de los diagnosticados fallecen por complicaciones propias de su enfermedad y al no contar con un sistema de registro de este tipo de eventualidades, se pierde la oportunidad de captar un caso de estos y analizar su comportamiento.

III. JUSTIFICACION

La tasa de respuesta completa o remisión completa en pacientes con diagnóstico de Leucemia Promielocítica aguda en la edad adulta ante la incorporación del tratamiento con ácido transretinoico oscila entre el 75-95% con las dosis estándar de 45 mg/m², con lo cual se ha planteado en los diferentes protocolos contar con este cito diferenciador a esas dosis e iniciar la terapia de inducción en el primer momento donde se sospeche o se tenga la certeza del diagnóstico y de esta forma disminuir el porcentaje de muertes por coagulopatía de consumo producto de la actividad de los pro mielocitos anormales.

En nuestro medio no se cuenta con el acceso a esta medicina debido a dos causas importantes: el alto costo de la misma y la poca comercialización de este fármaco en las distintas distribuidoras farmacéuticas. Actualmente en Nicaragua contamos únicamente con ácido transretinoico en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” con lo cual se da el tratamiento a los pacientes pediátricos con este tipo de Leucemia.

Ante la limitante de no contar con la medicina de elección y con el conocimiento de que aquellos pacientes que no reciben el tratamiento específico la mortalidad es del 100%, se decide tomar decisiones terapéuticas de emergencia e iniciar inducción con dosis aun no avaladas internacionalmente, buscando siempre efectividad en el control y sobrevida de los afectados.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La Leucemia Promielocítica Aguda del adulto corresponde a un 8% de todas las hemopatías malignas tipo leucemia mieloide aguda, sin embargo pese a este porcentaje tan bajo a nivel global, la tasa de mortalidad que conlleva esta patología como tal es igual a un 100% en todos aquellos pacientes que no inician tratamiento a dosis estándar con ácido transretinoico, y aquellos que consiguen la instauración del mismo una vez realizado el diagnóstico tienen una probabilidad de remisión completa de alrededor 90%.

En Nicaragua la Leucemia Promielocítica Aguda del adulto ha visto un incremento en la frecuencia de su diagnóstico, siendo el ácido transretinoico la mayor limitante en el manejo de la enfermedad en estudio, teniendo un alcance a ella solo aquellos pacientes con posibilidades económicas que tengan la oportunidad de obtenerla desde el extranjero.

Por el motivo antes mencionado se optó por indicar un tratamiento alternativo, innovador, de grandes expectativas y fuera de los regímenes terapéuticos establecidos por guías y protocolos internacionales para el manejo de la Leucemia Promielocítica Aguda del adulto, esto fue una dosis reducida esperando obtener alguna respuesta a ello, todo basado en el conocimiento de las bases fisiopatológicas de la enfermedad como tal.

Por todo lo mencionado en los párrafos anteriores, nos planteamos el siguiente problema

¿Cuál es el comportamiento clínico y hematológico de la Leucemia Promielocítica Aguda del Adulto con ácido transretinoico a dosis bajas en el periodo 2004-2019?

V. **OBJETIVOS**

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la respuesta del tratamiento con ácido transretinoico a dosis bajas en Leucemia Promielocítica del adulto en el periodo 2004-2019.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar las características socio demográficas de los pacientes adultos con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda.
2. Definir la respuesta clínica de los pacientes tratados con ácido transretinoico a dosis bajas.
3. Determinar la respuesta hematológica de los pacientes en estudio.
4. Establecer la toxicidad del tratamiento con bajas dosis de ácido trans retinoico en pacientes adultos con leucemia Promielocítica.
5. Conocer la tasa de sobrevida global, sobrevida libre de evento, sobrevida libre de progresión y sobrevida libre de enfermedad posterior al tratamiento con bajas dosis de ácido trans retinoico en Leucemia Promielocítica del Adulto.

VI. MARCO TEORICO

DEFINICION DE LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA

Es un subtipo clínico y morfológico de las Leucemias Mieloides Aguda denominada variante M3 según la clasificación de la French American British (FAB) y Promielocítica aguda de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta como tal tiene un régimen cito genético característico en donde se observa la translocación entre el cromosoma 15 y el 17 denotada como t (15:17) y tiene como principal presentación síndromes hemorrágicos que pueden ser letales para quienes los presentan. (Kaushansky, et al., 2016).

En otros términos podemos definirla como un subtipo de leucemia aguda mieloide con diferenciación celular truncada, particularmente agresiva por su evolución aguda y marcada por una coagulopatía potencialmente fatal. Constituye una neoplasia única, que con tratamientos dirigidos (target therapies) podría alcanzar la curación, sin exposición a quimioterapia citotóxica. (Leucemia Promielocítica Aguda, 2014)

1. EPIDEMIOLOGIA

La incidencia de la enfermedad es variable, siempre dependiendo de factores tales como la etnia y la distribución geográfica de la misma, es por tal razón que los reportes difieren en la tasa obtenida dentro de sus resultados.

Según *Williams et.al* ocurre a cualquier edad, representando el 7-8% de las leucemias mieloides agudas, encontrándose una mayor frecuencia en descendientes Latinoamericanos, Europeos y Centroamericanos. Existen estudios donde se estima que la Leucemia Promielocítica Aguda representa el 9% de todas las leucemias diagnosticadas en China en comparación con el 18% respectivo de los países Europeos.

En otras series publicadas por (Ramos Blass & et al, 2013) se refieren a una incidencia oscilando entre el 20% hasta en un 35%; por otra parte, (del Pozo, Cisneros de la Fuente, & et al, 2001) hacen alusión que la literatura Española alcanza un 20% de incidencia sobre el resto de Leucemias Agudas y en reportes anglosajones aparece en un 10% de los casos informados.

Aun no se han identificado agentes ambientales, ocupacionales o hereditarios que tengan un papel definitivo en el desarrollo de esta enfermedad, sin embargo, de forma aleatoria se le ha

otorgado importante participación en la génesis al benceno, las radiaciones, el tabaco, agentes alquilantes, enfermedades hematológicas adquiridas (aplasia medular, síndromes mielodisplásicos, mieloma múltiple, entre otros), inmunodeficiencias, infecciones, desordenes endocrinos familiares y diferentes trastornos genéticos. (Kaushansky, et al., 2016)

2. BASES FISIOPATOLOGICAS

Alrededor de la década de los setentas, Rowley y sus colaboradores encontraron que la Leucemia Promielocítica aguda era frecuentemente asociada con una anomalía cromosómica, caracterizada por una translocación recíproca y balanceada entre los brazos largos de los cromosomas 15 y 17. En 1987, el gen que codifica para el receptor alfa del ácido retinoico fue localizado en el cromosoma 17q21. Esta translocación 15; 17 fusiona los genes para PML y RAR-alfa, resultando en la síntesis de dos fusiones de transcripción: PML/RAR-alfa (encontrada en la mayoría de los pacientes estudiados hasta el momento) y RAR-alfa/PML (encontrado en 2/3 de los pacientes). Hasta el momento, en esta enfermedad se han encontrado dos variantes de la típica translocación que involucra al gen RAR-alfa, estas incluyen t (5,17) y t (11,17). La proteína quimérica, PML/RAR-alfa, por medio de un efecto inhibitorio negativo, aparenta inducir la leucemia al frenar las actividades biológicas normales, llevan al bloqueo de la diferenciación del estadio Promielocítica hacia una forma más madura. (Valverde, 2001)

Con el advenimiento de las nuevas técnicas citogenéticas y la disponibilidad de recursos para emplearlos en estudios que aclaren un poco la biología de la enfermedad, se han encontrado descripciones fisiopatológicas un poco más amplias.

En esta Leucemia Mieloide se da la translocación entre el brazo largo del cromosoma 17 en la banda q21 con otros cromosomas, y no como anteriormente se creía que se encontraba una variante a esta afectación. La t (15:17) es la que con mayor frecuencia encontramos (95%) pero existen otras translocaciones entre el cromosoma 3, 5, 11 e isocromosoma 17, cada una de las cuales brindan un gen de fusión con características particulares, de crucial importancia el obtenido con el cromosoma 11 que da como resultado el gen de fusión PLZF-RAR alfa con alta resistencia al retinoico (Warrell, Wang, & Degos, 1993). La afectación más frecuente es la t (15:17) de la cual se tiene mayor información. El punto de quiebre o de corte en el

cromosoma 17 es en el gen que codifica el receptor alfa para el ácido retinoico y el punto de corte en el cromosoma 15 es en el locus donde colisionan los genes de codificación del oncogén MYL y el PML, de donde se deriva la teoría de la leucemogenesis en esta ocasión. Al darse este proceso de corte y translocación se generan dos proteínas quiméricas con un rol aún por determinar: RAR alfa- PML se considera el responsable del inicio de la proliferación y persistencia de las células leucémicas; y el PML-RAR alfa que es el encargado de las aberraciones en la hematopoyesis y el freno en el estado pro mielocito de diferenciación. A su vez el PML-RAR alfa codifican dos ARN mensajeros, uno de cadena corta y otro de cadena larga, aún sin identificarse su principio en la enfermedad, solo se ha definido mediante PCR que los pacientes con la variante corta tienen un curso pronostico fatal a diferencia de la variante larga. (Kaushansky, et al., 2016)

3. EVALUACION CLINICA, MORFOLOGICA Y DE LABORATORIO

Esta neoplasia de estirpe mieloide tiene una evolución rápida y altamente agresiva por lo cual en casi el 90% de los pacientes no se presenta visceromegalia al momento del diagnóstico o valoración inicial o algún otro signo de infiltración difusa. Dentro de las manifestaciones más importantes y representativas de la enfermedad tenemos los sangrados que pueden variar de moderado hasta severo. En estos se pueden presentar sangrados profusos a nivel gingival, transvaginal, ano rectal, gastrointestinal, sistema nervioso central y pulmonar, siendo estos últimos dos los más relacionados con mortalidad. La explicación de estas manifestaciones es la coagulación intravascular diseminada, la fibrinólisis, recuento plaquetario por debajo de 30,000 por toma de más del 80% de la medula ósea por las células leucémicas o disfuncionalidad plaquetaria por desarrollo no completo de las mismas durante el proceso de maduración intramedular. Otros síntomas relacionados son dependientes de las citopenias, en todo caso, fatiga, cansancio, palidez y taquicardia por descenso de la hemoglobina; fiebre, letargia, deshidratación por leucopenia y neutropenia severa previo al inicio de la terapia. (Leucemia Promielocítica Aguda, 2014)

El estudio morfológico brinda diagnóstico definitivo, evaluando celularidad a nivel de frotis periférico y en un aspirado medular. La biopsia de medula ósea permite aplicar Inmunofenotipaje a la muestra para demostrar la presencia de Pro mielocitos en la misma, sin embargo, una demostración en la lámina de aspiración de medula ósea de más del 20% de

blastos con bastones de Auer en empalizada que pueden ocupar del 1-10% de toda la célula denominándose en todo caso células de Faggot, hace el diagnóstico de acuerdo a diferentes literaturas establecidas (Valverde, 2001)

Dentro del análisis morfológico se puede constatar la existencia de 4 variantes morfológicas de la leucemia Promielocítica, dentro de las cuales oscila: la variante hipergranular, la de mayor frecuencia, que se caracteriza por núcleos lobulados, con bordes oscuros, con un citoplasma que contiene abundantes gránulos azurofilos y con bastones de Auer frecuentes; la segunda, la microgranular, se presenta en el 30% de los casos, se caracteriza por un núcleo irregular, con gránulos finos y con rara aparición de los bastones de Auer; la variante hiperbasofílica se caracteriza por mayor razón nucleocitoplasmática con un citoplasma fuertemente basófilo y sin presencia de bastones de Auer. Se ha reconocido en la actualidad una nueva variante, conocida como dedos de zinc, con una cromatina condensada, célula tipo Pelger, granularidad intermedia y con ausencia de bastones de Auer. (Biondi, Luciano, Bassan, & et al, 1995)

Dentro del análisis de laboratorio que permite completar la evaluación del paciente y definir pronóstico del mismo debemos tomar en cuenta la biometría hemática completa, de donde observamos en la mayor parte de los casos leucopenia y trombocitopenia severa sirviendo como marcadores pronóstico y de inicio de terapia; tiempos de coagulación TP, TPT y fibrinógeno que permite definir el riesgo de sangrado y detectar complicaciones en fases precoces; pruebas de imágenes, química sanguínea que incluya urea, creatinina, glicemia, ácido úrico y ecocardiograma sobre todo fracción de eyección ventricular izquierda, todo con el fin de terminar la valoración previo al inicio de instauración de terapia. (Leucemia Promielocítica Aguda, 2014)

El laboratorio juega un papel importante en el diagnóstico de la leucemia Promielocítica aguda. El conteo sanguíneo es el primer examen de laboratorio que resulta anormal, mostrando citopenias en las tres líneas celulares, sin embargo, un 10%-30% de casos pueden debutar con un conteo elevado de leucocitos que le confiere un mayor riesgo y se relaciona con una variante morfológica de esta enfermedad.

Anormalidades cuantitativas obligan a una revisión exhaustiva de la lámina periférica por un experto en la materia. La sangre periférica por lo general contiene un grumo celular

hipergranulares características de la patología y que puede verse con mayor predominio en el aspirado medular. El examen directo de la sangre periférica a su vez ayuda a la determinación de la causa de la reducción en el conteo plaquetario, donde puede descartarse una pseudotrombopenia. Actualmente se cuenta con máquinas automatizadas que permiten reducir el trabajo en el conteo diferencial de células blancas, sin embargo, en ocasiones estos pro mielocitos anormales tienden a confundirse con granulocitos maduros, llevando a un falso conteo. Para evitar dicho problema, se han ideado sistemas con luz scanner y citometro de flujo que permita diferenciar en captación de mieloperoxidasa y así poder contar con estas células anormales en sus variantes morfológicas ya descritas.

Dentro de los estudios de coagulación, se deben obtener TP, TPT, fibrinógeno, Dimero D y otros productos de degradación de la fibrina, que pueden estar relacionados con el grado o riesgo de eventos hemorrágicos en esta enfermedad. Por otra parte, se puede ver eventos tromboticos en un 5-10% de los casos. (Ramos, Castellanos, Montaña, Martínez-Murillo, & Lavielle, 2009)

4. PRONOSTICO

El esquema pronóstico en la Leucemia Promielocítica en el adulto contiene un conjunto de determinantes, el cual fue publicado por ***PROGRAMA ESPAÑOL DE TRATAMIENTO EN HEMATOLOGIA (PETHEMA)*** para intentar disminuir las tasas de morbimortalidad en estos pacientes tras la estratificación de riesgo y el manejo ante ello.

Los factores pronósticos según (Puga, Cabrera, & et. al, 2000) son:

- **Leucopenia:** un conteo de leucocitos menor de 10,000 es un factor pronóstico favorable, sin embargo, no puede definirse por sí solo el riesgo con solo este elemento pues debe ir acompañado del conteo plaquetario para poder establecer riesgo bajo o intermedio.
- **Trombocitopenia:** un valor plaquetario por debajo de 100,000 en el debut de la enfermedad predispone a una alta probabilidad de sangrados a todos los niveles, sin embargo, un conteo mayor, igual o menor a 40,000 en conjunto con un conteo leucocitario menor o mayor a 10,000 hacen el establecimiento de un riesgo bajo o intermedio de sobrevida en el paciente.

- **Edad:** jugando un papel importante tanto en la tolerancia al tratamiento como en el curso de la enfermedad. Los pacientes mayores de 60 años de edad tienen una enfermedad de características más agresivas. Sin embargo, los menores de 60 años han sido incluidos en los reportes actuales en conjunto con marcadores inmunofenotípicos pronósticos.
- **Inmunofenotipaje:** el marcador CD56 en un porcentaje mayor al 20% en pacientes menores de 60 años conlleva a establecer el riesgo un escalón mayor de acuerdo al riesgo establecido con el conteo leucocitario y de plaquetas.

El Inmunofenotipaje es de igual forma utilizada con fines de confirmación diagnóstica. Los promielocitos son células parcialmente diferenciadas que tienen marcadores en el inmunofenotipo, con positividad para el marcador CD33 de células precursoras mieloides y baja marcación para el HLA-DR que marcan otros progenitores celulares tempranos. Es importante enfatizar que este estudio inmunofenotípico es característico pero NO diagnóstico en leucemia Promielocítica aguda. El marcador CD9 es expresado en este tipo de leucemia, no así en los otros subtipos de LMA. El marcador de stem cell CD34 a menudo es ausente en esta enfermedad, mientras que el CD13 mieloide se mira con mayor frecuencia y se asocia en ciertas ocasiones a desarrollo de síndrome de diferenciación celular. La expresión aberrante de marcadores T como el CD2 se ha correlacionado con la variante microgranular, así como también se asocia a una duración de la remisión muy corta. La expresión de la glucoproteína p asociada con el fenotipo multi droga resistente es infrecuente en este tipo de leucemia. El marcador CD56 de células NK se ha reportado en promielocitos anormales y se asocia con muy mal pronóstico, a como se comentaba anteriormente. (Guglielmi, Martelli, Diverio, & et al, 1998)

5. FUNDAMENTOS TERAPEUTICOS.

En el paciente con diagnóstico de Leucemia Promielocítica aguda se deben tomar en cuenta algunas consideraciones especiales, pues esta se clasifica como una patología de recomendaciones individualizadas y especial cuidado. Según el Consorcio Internacional en Leucemia Promielocítica se tiene estandarizado que una persona en la cual observemos datos clínicos de coagulopatía de consumo debe iniciarse inmediatamente el tratamiento de inducción con ácido retinoico, sin importar tener o no el FISH o estudio molecular de confirmación. Dicha conducta mejora hasta un 60% la sobrevida y pronóstico de los pacientes afectados. (Kaushansky, Prchal, Press, Lichtman, & et. al, 2016)

1.1. **Acción del ácido transretinoico en las Promielocitos anormales:** es un análogo de la vitamina A, empleado en la terapia inicial de este tipo de leucemia desde 1997 en Estados Unidos, observándose desde entonces como este potente fármaco puede inducir por si solo remisiones completas hasta en el 80% de los casos. El ácido transretinoico induce potentemente la diferenciación de los promielocitos leucémicos en neutrófilos maduros así como también estimula la apoptosis mediante la vía STAT 1 de otro porcentaje de ellos permitiendo de esa manera la regeneración de precursores hematopoyéticos policlonales normales en medula ósea. La preferencia de su uso es manifiesta por la presentación de gen de fusión en estas células anormales PML-RAR alfa lo cual favorece su unión y activación inmediata. Todo lo mencionado es posible observarlo por la refractariedad que poseen todas las leucemias mieloides agudas no Promielocítica y la variante Promielocítica con predominio de fusión con genes para dedos de zinc. (Avvisati & Tallman, 2003) La actividad del ATRA se mira primariamente mediada por la unión con el receptor retinoide X y el receptor para el ácido retinoico alfa. Estos receptores forman homodimeros y heterodimeros en una región específica del ADN llamada elementos de respuesta al ácido retinoico, lo que conlleva a una influencia transcripcional que media diversas vías de señalización.

En ausencia del ácido retinoico, estos receptores tienden a interactuar formando complejos los cuales reclutan una serie de co represores con actividad de histona desacetilasa, lo cual lleva a un silenciamiento transcripcional y a una hiperacetilacion de cromatina que inhibe la transcripción de diversos genes blancos, involucrados en la maduración, diferenciación

y proliferación celular. Una vez que el ácido retinoico está presente, se une a sitios específicos en estos receptores, llevando a una desviación de señales co represoras hacia unas co activadores que alcanzan los elementos de respuesta al ácido retinoico y liberando la represión transcripcional previa. Para dicho fin, con la dosis atendida para el tratamiento se alcanzan valores séricos terapéuticos que permite la disociación de co represores transcripcionales ya descritos.

Por otra parte se ha observado que el ATRA afecta la estabilidad de la oncoproteína en esta leucemia, induciendo la proteólisis de la misma a través de mecanismos de ubiquitina proteosoma. Es con todo esto como podemos observar que el mecanismo es dual: inducir la diferenciación de las células mediante activación genética y degradación de la oncoproteína que perpetúa la expansión clonal en la enfermedad. (Moosavi & Djavaheri-Mergny, 2019)

1.2. **Efectos adversos y toxicidad:** dentro de las principales reacciones establecidas tras iniciar la terapia tenemos la mielo supresión secundaria, en donde la de mayor frecuencia es la leucopenia severa en las primeras dos semanas de iniciado el tratamiento. Otros eventos son lesiones exfoliativas en piel, cefalea por síntomas de pseudotumor cerebral, náuseas, aumento de transaminasas y dolor óseo. (Ramos Blass & et al, 2013)

1.3. **Síndrome de diferenciación celular:** es un síndrome que se caracteriza principalmente por el ascenso brusco de los leucocitos (mayor a 80,000 células) en los primeros días de iniciar el tratamiento. Se reporta que aparece en los 11 días posteriores pero puede aparecer incluso 47 días después de iniciada la terapia. Clínicamente se expresa mediante fiebre, fatiga, pérdida ponderada de peso, dificultad respiratoria, efusión pleural y/o pericárdica. La causa de mayor mortalidad es un infiltrado intersticial pulmonar de alto contenido mononuclear.

El síndrome de diferenciación celular tiene una incidencia de 20% a 30%. El diagnóstico clínico puede verse enmascarado porque esta población de pacientes tiene el riesgo de desarrollar neumonía, sepsis y falla cardíaca congestiva secundaria a la misma enfermedad o como toxicidad a la terapia. El primer signo o síntoma de este síndrome se documenta que aparece en los primeros días de iniciado el tratamiento con ATRA. Es interesante tomar en cuenta que existen reportes en pacientes en quienes han mantenido tratamiento con ATRA y en los cuales la medula se encuentra en recuperación pos mielo supresión.

La fatalidad de este evento ha sido correlacionada con factores pre tratamientos como la hipoalbuminemia y el estado performance. (Frankel, Lauwers, Weiss, & Warrell, 1992)

La progresión del síndrome del ácido retinoico puede ser bloqueada con el uso de dexametasona a dosis altas (10 mg IV cada 12 horas por tres días) y como resultado a la misma se ha visto reducción de la mortalidad significativamente. El desarrollo de algún signo inexplicable como la retención de fluidos, fiebre esporádica e infiltrados pulmonares debería ser el punto que establezca el uso inmediato de dexametasona como tratamiento. (Parmar & Tallman, 2003)

- 1.4. **Esquema terapéutico con ácido retinoico a dosis estándar:** actualmente, la utilización de ácido transretinoico como terapia de inducción ha visto tasas de remisión completa como tratamiento en solitario de aproximadamente 80%. Sin embargo, con el paso de los años, se ha decidido anexar al esquema de inducción, consolidación y mantenimiento fármacos quimioterapéuticos que contribuyan al barrido medular y se permita el desarrollo de células progenitoras hematopoyéticas policlonales normales. Es por tal razón que en ensayos clínicos podemos corroborar que esquemas para pacientes de alto o bajo riesgo en los cuales se integran antraciclenos y arabinósido de citosina las respuestas completas se acercan a un 95% y las recaídas reducen a un porcentaje de 25%. El protocolo definido hasta la fecha para la inducción de la remisión es: ácido transretinoico 45 mg/m²/día por 90 días + daunorubicina 60 mg/m²/día por tres días + citarabina 200 mg/m²/día por 7 días para luego esperar recuperación de citopenias secundarias al tratamiento e iniciar la segunda fase que consiste en la consolidación con los mismos fármacos pero con altas dosis de citarabina (1gr/m² cada 12 horas por 5 días) y reducción de la dosis de daunorubicina; y por último la etapa de mantenimiento con mercaptopurina y metrotexate acompañado de ácido transretinoico por 2 semanas a la misma dosis cada 12 semanas por 2 años. Mediante el uso de este esquema las tasas de remisión, como se comentó con anterioridad, oscilan entre 95-100% y las recaídas en un 25-30%. El detalle de todo el tratamiento es la alta probabilidad de desarrollo de eventos adversos letales en la gran mayoría de los casos. (Tallman & Altman, 2009)

- 1.5. Nueva terapia con ácido transretinoico a dosis bajas:** la inclusión del ácido transretinoico en dosis inferiores a la establecida (25 mg/m²/día) con el fin de aminorar las reacciones adversas, mejorar los costos e intentar reducir resistencia y disminuir las recaídas, fue vista en dos épocas, el primer intento fue realizado en 1993 y el siguiente en el año 2013, en este último fue donde se incluyó fármacos quimioterapéuticos, con dosis de ácido transretinoico 25 mg/m²/día por 90 días + daunorubicina 60 mg/m²/día por 3 días + citarabina 200 mg/m²/día por 7 días pero en aquellos que debutaban con un conteo de leucocitos mayor de 5000 . En ambas series se obtuvieron respuestas que oscilaban entre 79-83% con recaídas de hasta el 40% y síndrome de diferenciación celular en el 37.7% de los casos, motivo por el cual decidieron brindar la recomendación de discontinuar la terapia a esas dosis.
- 1.6. Criterios de respuesta:** el paradigma de evaluación de la respuesta al día 14 en medula ósea no aplica en este tipo de leucemia. En el día 14 la medula ósea aún contiene cierto porcentaje de promielocitos anormales, documentándose que se alcanza una remisión completa entre las semanas 4 y 5 después de iniciado el tratamiento. Es por tanto, que el encuentro de estas células anormales no debe orientar al inicio de un segundo curso de quimioterapia urgente. La introducción de ácido retinoico y trióxido de arsénico con su acción en la diferenciación y apoptosis celular han modificado las vías por la cual la respuesta es determinada. A menudo, el primer signo que denota respuesta a la terapia es la resolución de la coagulopatía con mejoría significativa de los parámetros de coagulación. Los requerimientos transfusionales de plaquetas tienden a disminuir así como deja de ser necesario transfusión de plasma fresco congelado por el mantenimiento de los niveles de fibrinógeno. Durante este proceso de remisión se encuentran múltiples cambios clínicos y morfológicos, por lo que el proceso de respuesta se considera ser de tipo gradual. Después de alrededor de 4 a 6 semanas de tratamiento, la definición estándar de respuesta completa puede empezar a aplicarse: adecuada celularidad por biopsia medular y una maduración celular normal de todas las líneas con presencia de blastos en menos del 5%. No hay células con bastones de Auer visualizadas. Restauración de una hematopoyesis normal, evidenciada por un conteo de neutrófilos en sangre periférica superior a las 1500 células y un conteo plaquetario superior a las 100 000 plaquetas. (Ades, Sanz, Chevret , & et al, 2008)

VII. DISEÑO METODOLOGICO

Tipo de estudio: Según el propósito del diseño metodológico el tipo de estudio es descriptivo (Piura, 2006). De acuerdo al tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información, el estudio es retrospectivo, por el período y secuencia del estudio es transversal, y según el enfoque epidemiológico es un estudio de revisión de casos. El presente estudio se fundamenta en la integración sistémica de los métodos y técnicas cuantitativas de investigación, además es multicéntrico por realizarse en más de una institución médica.

Área de estudio: se realizara a nivel de 5 diferentes hospitales de referencia en departamentos, abarcando Managua y Estelí.

Universo: 15 pacientes adultos diagnosticados con leucemia Promielocítica aguda a nivel nacional.

Muestra: los estudios en el área de la hematología envuelven un conjunto de anormalidades que aparecen de forma poco frecuente dentro de la población a nivel mundial. Cada uno de estos puntos ha llevado a redirigir la conceptualización al momento de definir una población para introducirla en las investigaciones emprendidas. Por todo lo anteriormente mencionado, es destacable que en este estudio se tomaran como muestra los 15 pacientes que consideramos como parte de nuestro universo debido a ser una cantidad pequeña de pacientes para emprender el análisis.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con diagnóstico de leucemia Promielocítica aguda de novo
- Pacientes con oportunidad de tratamiento con ácido transretinoico a bajas dosis.

Criterios de exclusión:

- Paciente mayor de 60 años.
- Paciente con diagnóstico de leucemia Promielocítica aguda tratada anteriormente con cualquier esquema de quimioterapia.

LISTADO DE VARIABLES POR OBJETIVOS

Primer objetivo: identificar las características socio demográficas de los pacientes adultos con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda

Variables:

- Edad
- Sexo
- Ocupación
- Procedencia
- Escolaridad

Segundo objetivo: definir la respuesta clínica de los pacientes tratados con ácido transretinoico a dosis bajas.

Variables:

- Clínica
- Tiempo de inducción
- Tiempo libre de coagulopatía
- Esquema de tratamiento completo
- Esquema de tratamiento modificado

Tercer objetivo: Determinar la respuesta hematológica de los pacientes en estudio.

Variables:

- Biometría hemática completa
- Tiempos de coagulación
- Fibrinógeno
- Aspirado y biopsia de medula ósea

Cuarto objetivo: establecer la toxicidad del tratamiento a bajas dosis con ácido trans retinoico.

- Síntomas de pseudo tumor cerebral
- Lesiones exfoliativas en piel
- Síntomas gastrointestinales
- Síndrome de diferenciación celular

Quinto objetivo: conocer la sobrevida posterior al tratamiento con ácido trans retinoico a bajas dosis en leucemia Promielocítica del adulto.

- Sobrevida global
- Sobrevida libre de evento
- Sobrevida libre de progresión

VIII. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.

Primer objetivo: identificar las características socio demográficas de los pacientes adultos con diagnóstico de leucemia Promielocítica aguda					
Variable	Concepto	Dimensión	Indicador	Escala	Valor
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual		Años	20-40 40-60 >60	
Sexo	Características fenotípicas propias del individuo que permiten distinguir géneros.		Fenotipo		Masculino Femenino
Ocupación	Cargo social con remuneración por el servicio		Brindado por el expediente		Agricultor Ganadero Oficinista Carpintero Albañil Estudiante

Segundo objetivo: Definir la respuesta clínica de los pacientes tratados con ácido transretinoico a dosis bajas.

Variable	Concepto	Dimensión	Indicador	Escala	Valor
Clínica	Signos y síntomas que evidencian presencia de alteraciones orgánicas	Fiebre	Brindado por el expediente		Si No
		Sangrados	Brindado por el expediente	Gingivorragia Epistaxis Piel y mucosas Sangrado digestivo Sangrado genitourinario	
		Hepatomegalia Esplenomegalia Dolor óseo			
Tiempo de inducción	Tiempo transcurrido libre de tratamiento posterior a la inducción		Días	20 40 45	
Tiempo libre de coagulopatía	Tiempo transcurrido libre de tratamiento sin		Días	20 40 45	

	evidencia de sangrados				
Esquema de tratamiento completo	Combinación de fármacos empleados en el tratamiento de la enfermedad	ATRA en combinación con quimioterapia	Brindada por el expediente	Mg/m2	Si No
Esquema de tratamiento modificado	Uso de retinoico sin quimioterapia por falta de disponibilidad de insumos	ATRA	Brindada por el expediente	Mg/m2	Si No

Tercer objetivo: Determinar la respuesta hematológica de los pacientes en estudio.					
Variable	Concepto	Dimensión	Indicador	Escala	Valor
Biometría hemática completa	Examen de laboratorio confinado al conteo de las células sanguíneas a nivel periférico	Hemoglobina	g/dl	11-12 8-10 <8	
		Plaquetas	U x mm3	120-150 75-119 <75	
		Leucocitos	U x mm3	3-5 2-3 <2	
Tiempo de coagulación	Examen de sangre periférica que evalúa el tiempo en el cual se forma un coagulo de	Tiempo de protrombina	Segundos		<13
		Tiempo parcial de tromboplastina	Segundos		<25

	sangre ante distintos reactivos.				
Fibrinógeno	Cuantificación de este componente de la cascada de coagulación en sangre periférica		Mg/dl		<200
Aspirado y biopsia de medula ósea	Procedimiento levemente invasivo en donde se extrae una pequeña fracción de hueso pélvico para su revisión morfológica		% de blastos		>20

Cuarto objetivo: establecer la toxicidad del tratamiento con bajas dosis de ácido trans retinoico en Leucemia Promielocítica del adulto.

Variable	Concepto	Dimensión	Indicador	Escala	Valor
Reacciones adversas al ácido trans retinoico.	Eventualidades esperadas pero no deseadas ante la utilización de determinado fármaco.	Lesiones exfoliativas en piel			Si No
			Síntomas de pseudo tumor cerebral	Cefalea	
		Vómitos en proyectil			Si No
		Diplopía			Si No
		Focalización neurológica			Si No
		Síntomas gastrointestinales	Nauseas		Si No

			Vómitos		Si No
			Dispepsia		Si No
		Síndrome de diferenciación celular.	Fiebre		Si No
			Leucocitosis		Si No
			Edema		Si No
			Aumento de peso diario		Si No
			Infiltrados pulmonares intersticiales		Si No

Quinto objetivo: conocer la sobrevida posterior al tratamiento con ácido trans retinoico.					
Variables	Definición	Dimensión	Indicador	Escala	Valor
Sobrevida global	Porcentaje de pacientes vivos al término del periodo de observación		Porcentaje		
Sobrevida libre de evento	Porcentaje de pacientes en un periodo de tiempo determinado posterior al tratamiento que no muestra evidencia clínica atribuible a su enfermedad		Porcentaje		

Sobrevida libre de progresión	Porcentaje de pacientes en un tiempo determinado que no presentan deterioro clínico ni progreso hematológico de su enfermedad de base durante y después del tratamiento.		Porcentaje		
-------------------------------	--	--	------------	--	--

Técnicas y procedimientos utilizados y diseñados de acuerdo a los objetivos.

Fuente: Secundaria

Técnica: Revisión de los expedientes clínicos de los pacientes en estudio, proporcionados por los departamentos estadísticos de los centros hospitalarios involucrados.

Instrumento: Se llevó a cabo la realización de una ficha en la cual se abordaron los aspectos necesarios para poder evaluar respuesta al tratamiento, datos que fueron extraídos de los expedientes clínicos.

Validación del instrumento: la validación del instrumento para la recopilación de datos se realizó mediante una prueba piloto del mismo. Para comprender lo mencionado debemos definir previamente lo que con esto nos referimos. Una prueba piloto consiste en someter a diferentes aspectos de evaluación la ejecución de la investigación otorgando nuestro diseño de instrumento a personas que cumplan con características del objeto en estudio, permitiéndoles un espacio que brinden a su vez comentarios respecto a este, todo ello con el fin de evaluar aspectos técnicos y mejorara todas las deficiencias que se encuentren.

Se estima que para que pueda considerarse óptima esta validación debe realizarse con un conjunto aproximado de 20 a 30 personas, sin embargo, como se ha justificado anteriormente, las investigaciones realizadas en el campo de la hematología se llevan a cabo, en la mayoría de casos,

con una población menor por su poca frecuencia de aparición y la poca disponibilidad de medios confirmatorios. Es por ello, que se ha sometido a revisión metodológica con expertos en el campo, con opinión que la validación del instrumento puede realizarse a través de un número aleatorizado de pacientes que superen el 50% de la totalidad del Universo planteado, motivo por el cual realizamos la validación del instrumento con un total de 9 pacientes, obteniéndose resultados favorables para la aplicación de este en la investigación.

Criterios éticos

Tomando en cuenta que esta enfermedad en cuestión tiene una mortalidad equivalente al 100% sin ningún tipo de tratamiento, se decide realizar la elección de un esquema con ácido transretinoico a dosis bajas, conociendo que no se encuentra validado internacionalmente, tomando en consideración los criterios de Helsinki, retomando en especial los principios generales, costos, riesgos y beneficios que dicho acuerdo declara en sus conclusiones, siempre con el principio “*non nocere*” que caracteriza la práctica médica y la investigación científica, según se estableció en la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial en Finlandia, Junio 1974, y se fortaleció dicha consideración en el encuentro de la 64ª Asamblea General en Brasil, Octubre 2013.

Marco Legal

El empleo del ácido transretinoico a dosis bajas es una pauta terapéutica que puede tener controversias en el ámbito penal, sin embargo según la Ley General de Salud, Sección I, Artículo 15 y 16, y de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en el capítulo II sobre la Investigación en Salud, Artículo 328, 329 y 330, respalda jurídicamente los objetivos y la intervención final del estudio.

Procesamiento de datos y plan de análisis.

El registro de los datos que se obtuvieron una vez ejecutado el instrumento de recolección se realizó mediante el sistema estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), y posterior al ingreso y procesamiento de datos se llevó a cabo la elaboración de gráficos de barra y pastel que faciliten la interpretación y la formulación de conclusiones, todo ello plasmado en un documento y láminas de presentación empleando los programas Microsoft Word 2014 y Microsoft Power Point 2014 respectivamente.

El plan de análisis de datos se realizó a través del método de estudio de sobrevida. Esta forma empleada para el análisis de datos es el de mayor uso en el campo de la Hemato oncología, definida como una tasa de sobrevida en donde se concluye la proporción de pacientes que sobreviven a una enfermedad en un lapso de tiempo determinado así como el tiempo transcurrido y la proporción de pacientes sin eventualidad de la enfermedad posterior al tratamiento. Por ello, se dice que el estudio de sobrevida contiene la tasa de sobrevida global, la tasa libre de evento y la tasa libre de progresión. Con todo esto el inconveniente es la probabilidad de aparición de sesgos durante la investigación, sin embargo, se han formulado dos métodos para reducir en la mayor medida posible este margen de error los cuales son: método de intervalos regulares y el método de Kaplan Meier.

En el presente estudio se utilizó el método de Kaplan Meier mediante el cual se definió la sobrevida global, la sobrevida libre de evento y la sobrevida libre de progresión, expresada en años y porcentajes que permitan conocer el impacto del esquema terapéutico empleado en los pacientes involucrados.

IX. **RESULTADOS.**

El estudio fue realizado a 15 pacientes diagnosticados con Leucemia Promielocítica del adulto, todos ellos captados en distintos hospitales del país en donde se cuenta con el servicio de Hemato Oncología brindada por un médico especialista acreditado para la atención del mismo.

Características sociodemográficas de los pacientes en estudio.

Del total de pacientes atendidos, el 53.3% de ellos pertenecían al género masculino, por su parte el 46.7% restante femenino. De lo anteriormente descrito se desglosa que el rango de edades en donde prevalece la enfermedad radica en el 40% entre los 20 y los 40 años, el 60% restante corresponde al rango comprendido entre los 40 y los 60 años de edad.

En relación a la ocupación, la distribución estadística lleva como la de mayor aparición la agricultura correspondiente a un 40%, seguido por los albañiles en un 26.6%, la parte estudiantil en un 20% y finalmente la ganadería en un 13.3%.

Por otra parte, la escolaridad a la cual pertenecen estos grupos poblacionales vemos como la primaria sin terminar es la de mayor prevalencia, con un 40%, y los universitarios con un 33.3%.

Respuesta clínica de los pacientes tratados con ácido transretinoico a dosis bajas.

Características clínicas: la principal manifestación clínica evidenciada al momento del diagnóstico fueron los sangrados en un 26.7% de los cuales el 45% corresponde a gingivorragias, 30% a hematemesis, 13% a epistaxis moderada y un 12% con manifestaciones purpúricas. De todas las mencionadas, posterior al tratamiento, en el 100% de los pacientes cursaron asintomáticos, con algunos de ellos que solo mostraban citopenias pos quimioterapia.

Tiempo de remisión: el 46.6% alcanzaron la remisión a los 33 días de iniciada la terapia de inducción, el 53.3% restante requirieron 42 días para alcanzarla.

Tratamiento recibido: el esquema terapéutico utilizado se divide en esquema quimioterapéutico completo y esquema modificado, en los cuales el 80% de los casos recibieron esquema completa y el 20% restante el modificado.

Respuesta hematológica de los pacientes en estudio.

Biometría hemática completa: el 90% de los pacientes posterior al tratamiento alcanzaron parámetros hematológicos normales con valores de Hb mayores a 12g/dl, plaquetas mayores a 150 mil y leucocitos superiores a 4000 con un conteo absoluto de segmentados superior a 1500. El 10% restante mantiene resultados que se consideran estables y en remisión pero sin alcanzar valores normales.

Tiempos de coagulación: 100% de los pacientes con valores en los tiempos de coagulación en parámetros normales.

Fibrinógeno: el 12% de los pacientes expresaron hipofibrinogenemia, con el 88% restante con valores dentro de rangos normales durante el tratamiento, sin embargo, una vez alcanzada la respuesta se observa el 100% de casos con valores de fibrinógeno normales.

Aspirado y biopsia de medula ósea: el 100% de los pacientes al finalizar la terapia alcanzaron una medula en remisión hematológica completa. Actualmente el 100% persisten con una remisión hematológica completa.

Toxicidad del tratamiento con bajas dosis de ácido trans retinoico en pacientes adultos con leucemia Promielocítica.

Reacciones adversas al ácido retinoico: la tolerabilidad al tratamiento con dosis bajas de ácido retinoico fue expresada con un 20% de pacientes que reaccionaron mediante un síndrome de diferenciación celular, sin embargo, 0% de mortalidad relacionada al mismo. Dentro de otras reacciones documentadas se encuentra que el 13.3% de los casos se constató transaminitis y en 6.7% lesión exfoliativa a nivel de piel en región escrotal.

Conocer la sobrevida posterior al tratamiento con ácido trans retinoico a bajas dosis en leucemia Promielocítica del adulto.

Sobrevida global: el 100% de los pacientes alcanzaron una sobrevida global mayor de 5 años tanto con tratamiento quimioterapéutico completo así como modificado.

Sobrevida libre de progresión: la tasa de sobrevida libre de progresión mayor de 5 años con esquema quimioterapéutico tanto completo así como el modificado fue del 100%, sin haberse documentado hasta la fecha tasas de progresión o recaídas de la enfermedad.

Sobrevida libre de evento: en un periodo mayor de 5 años la tasa de sobrevida libre de evento fue correspondiente al 86.6%, porque durante este periodo dos casos mostraron citopenias en la que no se constata reactivación de la enfermedad sino que fue atribuido a toxicidad tardía por los fármacos empleados.

X. DISCUSION DE LOS RESULTADOS.

Está bien establecido que la dosis estándar de ácido retinoico para el tratamiento de la Leucemia Promielocítica aguda del adulto es de 45 mg/m² y que este debe acompañarse de quimioterapia a base de antraciclenos con o sin arabinósido de citosina. Así se logran tasas de remisión completa que oscilan entre el 72% y el 95%. En este trabajo se evaluó la dosis baja de ácido retinoico (25 mg/m²) en pacientes con leucemia Promielocítica de novo. La dosis de 25 mg/m² fue tomada del estudio publicado en 1993 por Castaigne et.al quienes incluyeron 12 pacientes con leucemia Promielocítica de novo. En este estudio donde el ATRA se empleó como agente único durante la inducción a la remisión y la quimioterapia se administró en la consolidación y el mantenimiento, los autores informaron que las dosis bajas de ácido retinoico lograba un pico de concentración plasmática y una mediana de área bajo la curva similar a la dosis de 45 mg/m². Además, la eficacia terapéutica y complicaciones no fueron estadísticamente diferentes a las encontradas con ácido retinoico a 45 mg/m².

En nuestra serie logramos encontrar que el 53.3% de los pacientes pertenecían al género masculino, por su parte el 46.7% restante femenino, lo que concuerda con lo descrito en la literatura universal, en donde el mayor predominio de la enfermedad se observa en el hombre, con una relación 3:1 sobre las mujeres, de igual manera lo describen el grupo mexicano y uno brasileño, en donde su población más afectada fue el sexo masculino.

Es bien conocido, como lo describe la literatura y los estudios de comportamiento epidemiológico de la leucemia Promielocítica del adulto en México, Italia y Brasil, que la edad de aparición de la enfermedad oscilan entre los 40 y 60 años, con un pico de incidencia a los 47 años. De lo anterior se desglosa que el rango de edades en donde prevalece este tipo de leucemia en nuestra serie de casos radica en el 60% al rango comprendido entre los 40 y los 60 años de edad, lo que se relaciona con lo que se presenta en registros a nivel mundial. En estas edades se ha definido que la tolerabilidad al retinoico así como a las dosis de quimioterapia que incluyan antraciclenos es menor, todo ello por razón de cardiotoxicidad con dosis acumuladas por ciclos continuos de tratamiento que contengan idarubicina, daunorubicina o doxorubicina, así como un síndrome relacionado a citoquinas y la hepatotoxicidad generada por dosis alta de ácido trans retinoico, es por ello que se considera ideal optar por una estrategia con reducción de la dosis del fármaco de

mayor influencia para la remisión, siempre buscando mayor tolerabilidad, menor toxicidad, misma eficacia y disminución de los costos.

De acuerdo al protocolo de la leucemia Promielocítica del adulto, la remisión clínica completa es alcanzada a los 90 días de iniciado el tratamiento, por otra parte, serie de casos publicadas en México, Brasil, y más recientemente en la Universidad de Stanford, definieron un tiempo de 36 días, 60 días y 35 días, respectivamente. En nuestro reporte, encontramos que el 46.6% de los pacientes alcanzaron la remisión a los 33 días de iniciada la terapia de inducción y el 53.3% restante requirieron 42 días para alcanzarla. Tomando en cuenta los datos, se observa que nuestra población nicaragüense, así como la mexicana, obtuvo respuesta satisfactoria dentro del rango que ha sido visto a nivel mundial, con la gran diferencia que en esta ocasión fue con dosis reducidas de ácido retinoico en comparación con Brasil y Estados Unidos, que usaron la dosis estándar.

El 100% de los pacientes cursaron asintomáticos durante el periodo de vigilancia post tratamiento, que se traduce en una respuesta clínica satisfactoria, sin embargo, algunos de ellos mostraban citopenias post quimioterapia, ninguna con sintomatología asociada y sin requerimiento transfusional.

Dentro de lo que se conoce internacionalmente como criterios de respuesta, instaurados por el Instituto Nacional de Cáncer, ubicado en Washington DC, la ausencia de manifestaciones hemorrágicas, no astenia, no adinamia y no infecciones dentro de los dos primeros años de concluida la terapia, marcan la pauta para mejorar el pronóstico y la sobrevida de los pacientes, así como también permiten definir la probabilidad de recaídas tempranas dentro de los primeros 44 días, que aumentan el porcentaje de mortalidad. Si bien es cierto que las citopenias estaban manifiestas en las analíticas de laboratorio de algunos casos, no generan ningún cuadro clínico que permita incorporarlo como criterio de recaída o respuesta parcial, lo que nos permite concluir que nuestra población respondió adecuadamente al tratamiento empleado.

El ácido retinoico modifica la estabilidad proteica y la actividad de represión transcripcional de la oncoproteína de fusión PML-RAR alfa, lo que se traduce en diferenciación morfológica, inhibición del crecimiento y depuración de células iniciadoras de leucemia Promielocítica aguda. Los estudios in vitro sugieren que las dosis bajas de retinoico inducen la diferenciación pero no inhiben de manera eficiente el crecimiento de las células iniciadoras, y por ende, su erradicación es

incompleta. Esto sirvió de hipótesis para explicar la tasa mayor de recaídas asociadas al empleo de dosis bajas de ácido retinoico durante la serie de casos mexicana y la italiana. Es evidente que nuestra población nicaragüense obtuvo una remisión clínica completa de un 100% durante el tratamiento así como en el seguimiento continuo mayor de 5 años, que brinda la oportunidad de negar dicha hipótesis en nuestra muestra.

La respuesta hematológica está definida por criterios observados en la analítica sanguínea así como en el medulograma, avalados por el Instituto Nacional de Cáncer, los cuales son: una biometría hemática completa con un conteo de leucocitos mayor a 2000 cel/ml, un conteo absoluto de neutrófilos en sangre periférica mayor a 1500 cel/ml y una cifra de plaquetas superior a 100 000 cel/ml, fibrinógeno normal, tiempos de coagulación en rangos normales y parámetros que orienten a una fibrinólisis acelerada como el Dimero-D en valores fisiológicos.

Durante el transcurso de la enfermedad estos valores de coagulación se encuentran alterados, con un fibrinógeno por debajo de 100, que se explica por el estado de coagulopatía de consumo secundaria a una coagulación intravascular diseminada desencadenada por la lisis de los promielocitos anormales con la consiguiente liberación de material procoagulante de sus gránulos, como son el factor tisular y otros que pueden interactuar con el factor VII y otros elementos favoreciendo la formación de trombina y el desencadenamiento acelerado de las vías de la coagulación.

Por otra parte, se puede explicar el carácter hemorrágico de la enfermedad por otras dos teorías: la hiperfibrinólisis como proteólisis específica aumentada y la sobreexpresión de anexina II en la superficie de los promielocitos leucémicos, que se traduce en una reducción marcada del fibrinógeno y prolongación de los tiempos de coagulación. Todo lo descrito se observa en el 80% de los pacientes previo al tratamiento, sin embargo, la instauración del retinoico puede acentuar todo este trastorno por la lisis acelerada de estas células malignas.

Una vez que se finalizó el tratamiento se pudo observar que el 90% de los pacientes alcanzaron parámetros hematológicos normales con valores de plaquetas mayores a 150,000cel/ml y leucocitos superiores a 4000 cel/ml con un conteo absoluto de segmentados superiores a 1500 cel/ml. El 10% restante mantiene resultados que se consideran estables y en remisión pero sin alcanzar valores normales, a como se explicó anteriormente. En lo que respecta a los tiempos de

coagulación el 100% se encontraron normales, sin mostrar prolongación en el curso de la enfermedad ni durante el tratamiento.

Por su parte, el fibrinógeno mostró un comportamiento distinto, donde el 12% de los pacientes al diagnóstico mostraron una hipofibrinogenemia que no mostró progresión durante el tratamiento, sin embargo, el 100% del conteo se normalizó una vez que se completó la terapia de inducción sin presentar deterioro posterior en el tiempo.

El medulograma al final de la terapia se mostraba con ausencia de promielocitos anormales, células de Faggot ausentes, no blastos mayores al 5% y con diferenciación conservada en las tres líneas celulares, todo ello al final de la terapia y durante un periodo superior a 5 años de seguimiento, con lo que se determina una remisión hematológica completa en nuestra población nicaragüense. En contraste con lo que se observa en la serie mexicana y la italiana, en donde su muestra presentó un aspirado medular con promielocitos persistentes a los 2 años y 4 años, respectivamente, con lo que declararon a estos pacientes en recaída y requirieron un tratamiento de rescate con dosis de retinoico a dosis estándar de 45 mg/m², con la cual si lograron una respuesta completa mantenida por más de cinco años de seguimiento.

El estudio de la leucemia Promielocítica en la última década ha tomado rumbos extraordinarios, todo ello gracias al desarrollo de técnicas citogenéticas y moleculares que apoyan el mejor entendimiento de la biología de la enfermedad, y con ello comprender los mecanismos involucrados en la leucemogenesis y las alternativas de terapia en busca de curación.

Las alternativas en el esquema de tratamiento para este tipo de leucemia se dividen en terapia citotóxica sola, ácido retinoico en conjunto con quimioterapia, ácido retinoico en monoterapia, ácido retinoico más trióxido de arsénico sin quimioterapia, ácido retinoico asociado a trióxido de arsénico y quimioterapia, trióxido de arsénico en monoterapia, en donde las respuestas y las tasas de sobrevida varían de acuerdo al esquema empleado, teniendo como inconveniente la tolerabilidad del mismo, el costo y la toxicidad generada. En países en vías de desarrollo se tiene la limitante de la falta de disponibilidad de insumos, por lo que las terapias usadas deben innovarse en búsqueda de soluciones para el paciente que mejoren su calidad de vida y aumenten su sobrevida.

En nuestro estudio, ante los problemas que ya se describieron, se optaron por dos esquemas de terapia: el esquema completo, en el 80% de los casos, donde se empleó ácido retinoico en conjunto con quimioterapia durante las fases de inducción, consolidación y mantenimiento; y por otro lado, el esquema incompleto, en el 20% de los pacientes, donde se omitieron las drogas citotóxicas ante la falta de insumos, siempre con dosis reducidas de ácido retinoico.

Se ha descrito, que la falta de uso del antracíclico y el arabinósido de citosina reduce la respuesta al final del tratamiento y que tiene impacto en la sobrevida de los pacientes. Tomando en cuenta esta afirmación de la literatura universal sobre la enfermedad, nuestra población tiene una respuesta completa mantenida del 100% sin asociarse ninguna eventualidad fatal, a diferencia de la serie de casos mexicana y la brasileña, en las cuales en los pacientes con un tratamiento en donde no se aplicó quimioterapia obtuvieron una respuesta del 56.6% y del 40%, respectivamente, con recaídas tempranas mayores del 20%.

La frecuencia de síndrome de diferenciación celular en nuestra población fue del 20%, con una mortalidad asociada del 0%, en la experiencia mexicana la aparición de este fue de 10.5%, y la informada en el estudio original (Italiano) fue del 26.6%, asociándose una mortalidad del 37.5%, otros autores reportan incidencia del 6-16%. Dentro de otras reacciones documentadas se encuentra que el 13.3% de los casos se constató transaminitis y en 6.7% lesión exfoliativa a nivel de piel en región escrotal. Todo ello sin complicaciones actuales y sin requerimiento de tratamiento crónico.

A partir de la semana 36, la sobrevida global en nuestros pacientes fue del 100% permaneciendo estable. Esto contrasta con la sobrevida global observada a los 3 años en pacientes mexicanos que fue menor, 41%. La sobrevida en nuestra serie es superior a lo publicado por otros grupos colaborativos europeos. La tasa de sobrevida libre de progresión y sobrevida libre de evento, fue del 100% y del 86.6%, respectivamente, con una mortalidad del 0%, en contraste con la informada por el grupo de Brasil de 10.5% y los estudios LPA96 y LPA99 del grupo español PETHEMA de 1.9% y 0.44% respectivamente. De igual manera, las progresiones de la enfermedad que describen otros autores son mayores, siendo el de mayor relevancia el estudio original por Castaigne et al. Con un 14% y el de Ramos Blass en el año 2013 que fue del 40%. Quizás la ausencia de diferencia en la sobrevida de acuerdo con el riesgo en nuestra serie este dada por el escaso número de casos incluidos.

Para nuestro conocimiento este trabajo es el cuarto en el que se emplea ácido retinoico a dosis menor de 45 mg/m² en adultos con leucemia Promielocítica. Los resultados del presente estudio permiten concluir que la dosis bajas de ácido retinoico independientemente de su asociación con quimioterapia o no, logra una remisión clínica y hematológica completa totalmente satisfactoria (100%) y con frecuencia de síndrome ácido trans retinoico de un 20%, con una mortalidad del 0%.

XI. CONCLUSIONES

- La leucemia Promielocítica del adulto es una enfermedad maligna potencialmente curable, alcanzando tasas mayores del 95% de curación en los pacientes tratados adecuadamente.
- Las tasas de muerte por esta enfermedad engloban un 100% en aquellos pacientes que no reciben su esquema terapéutico adecuado.
- Con el fin de reducir la toxicidad, se ha probado en países europeos y latinoamericanos una dosis reducida del retinoide, obteniéndose respuestas globales inferiores al 50% y con una tasa de mortalidad y recaídas precoces superiores al 40%.
- En Nicaragua la disponibilidad del retinoide es limitada por lo que se ha optado por hacer uso del esquema con el retinoide a bajas dosis, siempre buscando menor toxicidad, menor costo y prolongar la vida de los pacientes.
- Se cuenta con un registro actual de 15 pacientes a nivel nacional sometidos a esta terapia y diagnosticados con esta enfermedad de Novo, de los cuales el 60% corresponden al grupo etario 40-60 años, con un predominio en el sexo masculino, la ocupación de agricultor ocupa el primer lugar con un 40% seguida por el de albañiles con un 26.6%.
- De los 15 pacientes el 100% alcanzaron la remisión clínica y hematológica completa, de los cuales el 46.6% requirió un tiempo de inducción de 33 días y el 53.3% restante de 42 días. De estos mencionados, el 80% recibió el esquema completo de inducción a la remisión y el 20% restante el esquema modificado.
- Se alcanzó una sobrevida global a los 5 años del 100% tanto con el esquema completo como el modificado, con una sobrevida libre de progresión a los 60 meses del 100% con esquema de QT completo y el modificado, con una tasa de recaída del 0 % y una sobrevida libre de evento del 86.6%.
- La tolerabilidad al ácido retinoico fue muy buena, con un promedio del 20% de pacientes que hicieron síndrome de diferenciación celular, 6.7 % lesiones exfoliativas, transaminitis 13.3%, sin embargo, 0% de muertes.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Ades, L., Sanz, M., Chevret, S., & et al. (2008). *Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a comparison of French- Belgian- Swiss and PETHEMA results*. Blood.
2. Almaer- Gaona, C., Cantu- Rodríguez, O., Hernández- Garza, N., & Gómez- Almaguer, D. (1998). Leucemia aguda: observaciones epidemiológicas en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL. *Medicina Universitaria*, 7-15.
3. Avvisati, G., & Tallman, M. (2003). *All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia*. Best Practice Clinical Haematology.
4. Biondi, A., Luciano, A., Bassan, R., & et al. (1995). *CD2 expression in acute promyelocytic leukemia is associated with microgranular morphology (FAB M3v) but not with any PML gene breakpoint*. Leukemia.
5. Carr, J. H., & Rodack, B. F. (2010). *Atlas de Hematología Clínica*. Editorial Médica Panamericana.
6. del Pozo, M., Cisneros de la Fuente, E., & et. al. (2001). El síndrome del ATRA como complicación del tratamiento de la leucemia Promielocítica aguda del adulto. *Anales de Medicina Interna*.
7. Frankel, S., Lauwers, G., Weiss, M., & Warrell, R. J. (1992). *The retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia*. Annals Internal Medicine.
8. Greer, J., Arber, D., Glader, B., & et. al. (2014). *Wintrob's Clinical Hematology 33 edition*. Philadelphia: Blood.
9. Guglielmi, C., Martelli, M., Diverio, T., & et al. (1998). *Immunophenotype of adult and childhood acute promyelocytic leukemia: correlation with morphology type of PML gene breakpoint and clinical outcome. A cooperative Italian study on 196 cases*. British Journal of Hematology.

10. Kaushansky, K., Prchal, J., Press, O., Lichtman, M., & et. al. (2016). *Williams Hematology*. Chicago: Mc-Graw Hill Education.
11. kaushanskys, k., Lichtman, M., Prchal, J., Levi, M., Press, O., & Caligiuri, M. (2016). *Hematology*. New York: McGraw Hill.
12. Leucemia Promielocítica Aguda. (2014). *Asociacion Argentina de Hematología*, 2-3.
13. Moosavi, A., & Djavaheri- Mergny, M. (2019). New insights into mechanisms of action and resistance of treatment in acute promyelocytic leukemia. *International Journal of Molecular Sciences*, 3-5.
14. Parmar, S., & Tallman, M. (2003). *Acute Promyelocytic Leukemia: a review*. Expert Opinion Pharmacother.
15. Puga, B., Cabrera, M. E., & et. al. (2000). Leucemia mieloide aguda del adulto. Resultados del protocolo de drogas nacional anti neoplasicas. Hospital de El Salvador. *Revista Médica de Chile*.
16. Ramos, P., Castellanos, H., Montaña, E., Martínez-Murillo, C., & Lavielle, P. (2009). *Experiencia del tratamiento de la leucemia Promielocítica aguda en el Hospital General de México. Protocolo LAP*. Revista de Hematología.
17. Ramos Blass, G., & et al. (2013). Dosis bajas de ácido transretinoico en leucemia Promielocítica aguda en el adulto. *Gaceta Médica de México*.
18. Tallman, M., & Altman, J. (2009). *How I treat acute promyelocytic leukemia*. Blood.
19. Valverde, K. (2001). Leucemia promielocítica: del origen a la remisión. *Acta pediátrica Costarricense*.
20. Warrell, R. J., Wang, H., & Degos, L. (1993). *Acute Promyelocytic leukemia*. New England Journal of Medicine.
21. Weksler, B. B., Schechter, G. P., & Scott, E. (2018). *Atlas of clinical Hematology*. Wolters Kluwer Health.

XIII. ANEXOS



1. Instrumento de recolección de datos para el usuario

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
UNAN-MANAGUA
RECINTO UNIVERESITARIO RUBEN DARIO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



Boleta de recolección de datos para investigación en curso

A. Condiciones sociodemográficas

- Edad _____
- Sexo: femenino ___ masculino ___
- Ocupación
 - Agricultor ___
 - Ganadero ___
 - Oficina ___
 - Carpintero ___
 - Albañil ___
 - Estudiante ___
- Escolaridad: primaria _____ secundaria ___
universitario ___ técnico ___ profesional ___
- Procedencia: urbana ___ rural ___

B. Al diagnóstico

- Fiebre: si ___ no ___
- Sangrados: gingivorragia ___ epistaxis ___ sangrado digestivo ___ sangrado genitourinario ___ piel y mucosas ___
- Dolor óseo: si ___ no ___
- Hepatomegalia: si ___ no ___

- Esplenomegalia: si __ no __

LABORATORIO

- HB: _____
- HTO: _____
- PLAQUETAS: _____
- LEUCOCITOS _____
- SEGMENTADOS: _____
- LINFOCITOS: _____
- MONOCITOS: _____
- TP: _____
- TPT: _____
- FIBRINOGENO: _____
- CITOGENETICA: _____
- MEDULA OSEA: blastos: _____ promielocitos anormales: _____

Tratamiento recibido: Acido all-trans retinoico. Dosis: _____

Citarabina: _____ Doxorubicina: _____

Hidroxiurea: _____

C. Al día 20 de iniciado el tratamiento

- Fiebre: si __ no __
- Sangrados: gingivorragia __ epistaxis __ sangrado digestivo __ sangrado genitourinario __ piel y mucosas __
- Dolor óseo: si __ no __
- Hepatomegalia: si __ no __
- Esplenomegalia: si __ no __

LABORATORIO

- HB: _____
- HTO: _____

- PLAQUETAS: _____
- LEUCOCITOS _____
- SEGMENTADOS: _____
- LINFOCITOS: _____
- MONOCITOS: _____
- TP: _____
- TPT: _____
- FIBRINOGENO: _____

D. Al día 40 del tratamiento

- Fiebre: si ___ no ___
- Sangrados: gingivorragia ___ epistaxis ___ sangrado digestivo ___ sangrado genitourinario ___ piel y mucosas _____
- Dolor óseo: si ___ no ___
- Hepatomegalia: si ___ no ___
- Esplenomegalia: si ___ no ___

LABORATORIO

- HB: _____
- HTO: _____
- PLAQUETAS: _____
- LEUCOCITOS _____
- SEGMENTADOS: _____
- LINFOCITOS: _____
- MONOCITOS: _____
- TP: _____
- TPT: _____
- FIBRINOGENO: _____
- CITOGENETICA: _____

E. Al día 45 de tratamiento:

- Fiebre: si ___ no ___
- Sangrados: gingivorragia ___ epistaxis ___ sangrado digestivo ___ sangrado genitourinario ___ piel y mucosas ___
- Dolor óseo: si ___ no ___
- Hepatomegalia: si ___ no ___
- Esplenomegalia: si ___ no ___

LABORATORIO

- HB: _____
- HTO: _____
- PLAQUETAS: _____
- LEUCOCITOS _____
- SEGMENTADOS: _____
- LINFOCITOS: _____
- MONOCITOS: _____
- TP: _____
- TPT: _____
- FIBRINOGENO: _____
- CITOGENETICA: _____
- MEDULA OSEA: blastos: _____ promielocitos anormales: _____

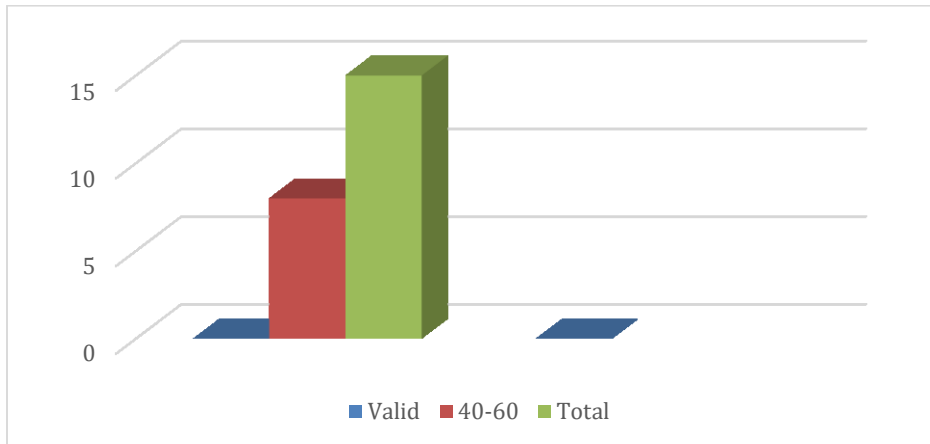
F. Reacciones adversas al ácido retinoico

- Lesiones exfoliativas en pie: si ___ no ___
- Síntomas de pseudotumor cerebral: si ___ no ___
- Aumento de transaminasas: si ___ no ___
- Dolor óseo: si ___ no ___
- Síndrome de diferenciación celular: si ___ no ___

CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS

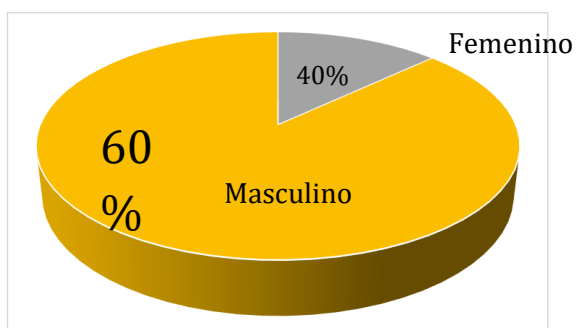
edad del paciente

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	20-40	7	46.7	46.7	46.7
	40-60	8	53.3	53.3	100.0
Total		15	100.0	100.0	



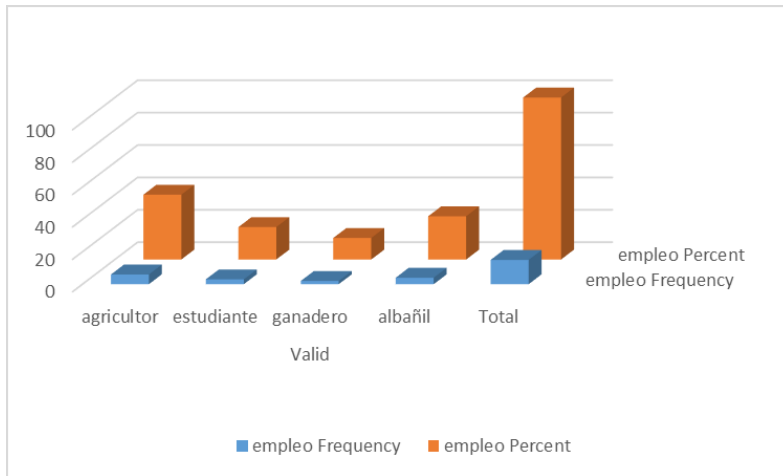
sexo al que pertenece el paciente

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	masculino	9	60.0	60.0	60.0
	femenino	6	40.0	40.0	100.0
Total		15	100.0	100.0	



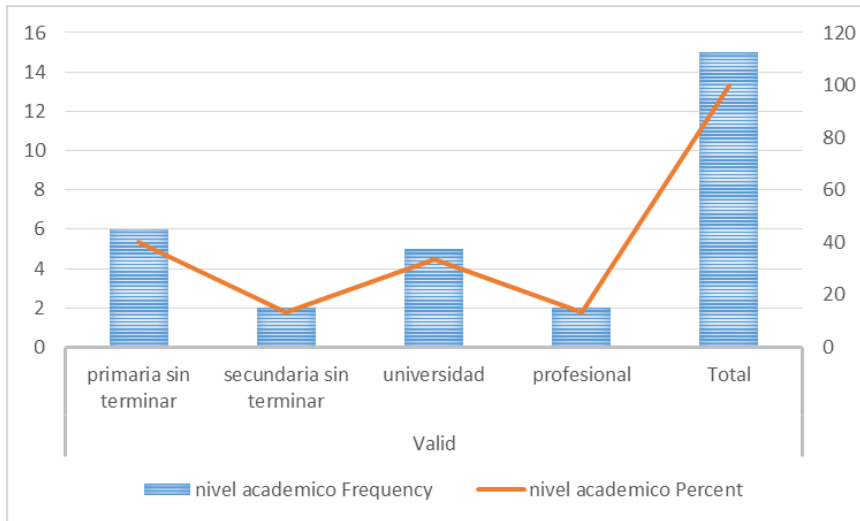
empleo

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	agricultor	6	40.0	40.0	40.0
	estudiante	3	20.0	20.0	60.0
	ganadero	2	13.3	13.3	73.3
	albañil	4	26.7	26.7	100.0
	Total	15	100.0	100.0	



nivel academico

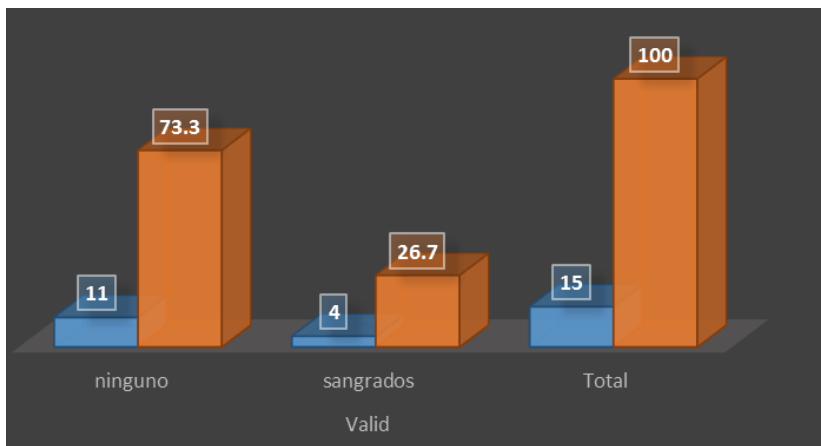
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	primaria sin terminar	6	40.0	40.0	40.0
	secundaria sin terminar	2	13.3	13.3	53.3
	universidad	5	33.3	33.3	86.7
	profesional	2	13.3	13.3	100.0
	Total	15	100.0	100.0	



REMSION CLINICA Y HEMATOLOGICA DE LA ENFERMEDAD.

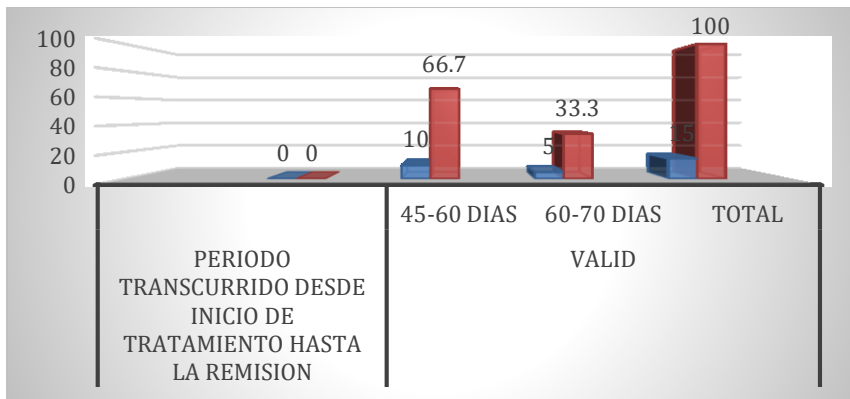
manifestaciones relacionadas a una enfermedad

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	ninguno	11	73.3	73.3	73.3
	sangrados	4	26.7	26.7	100.0
	Total	15	100.0	100.0	



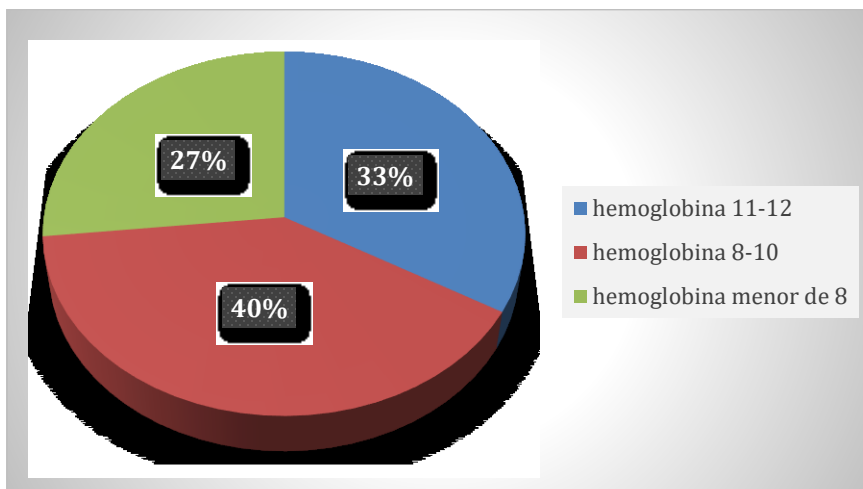
periodo transcurrido desde inicio de tratamiento hasta la remision

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	45-60 dias	10	66.7	66.7	66.7
	60-70 dias	5	33.3	33.3	100.0
	Total	15	100.0	100.0	



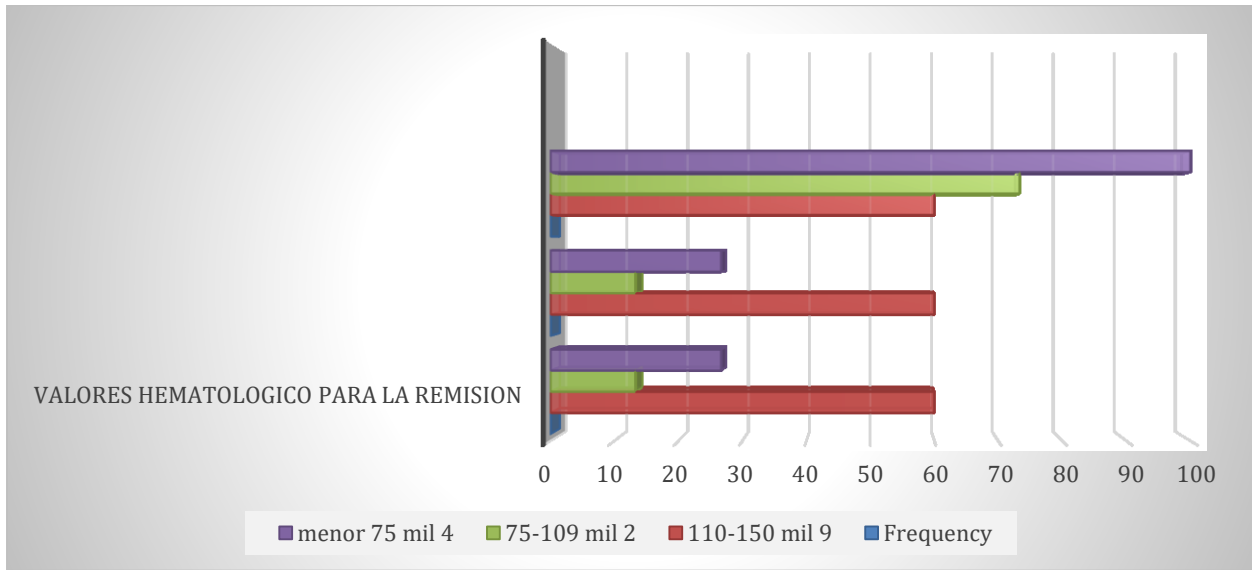
valores hematologicos de laboratorio

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	hemoglobina 11-12	5	33.3	33.3	33.3
	hemoglobina 8-10	6	40.0	40.0	73.3
	hemoglobina menor de 8	4	26.7	26.7	100.0
	Total	15	100.0	100.0	



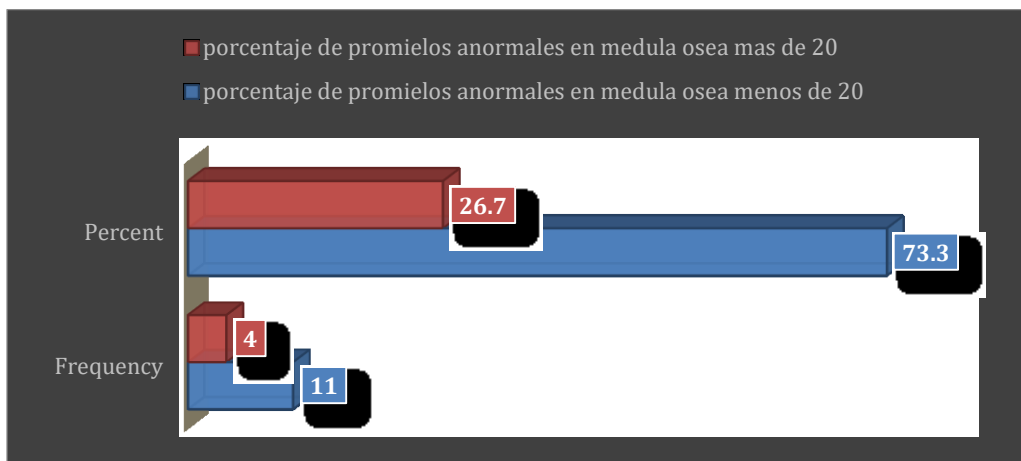
valores hematologico para la remision

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	110-150 mil	9	60.0	60.0	60.0
	75-109 mil	2	13.3	13.3	73.3
	menor 75 mil	4	26.7	26.7	100.0
Total		15	100.0	100.0	

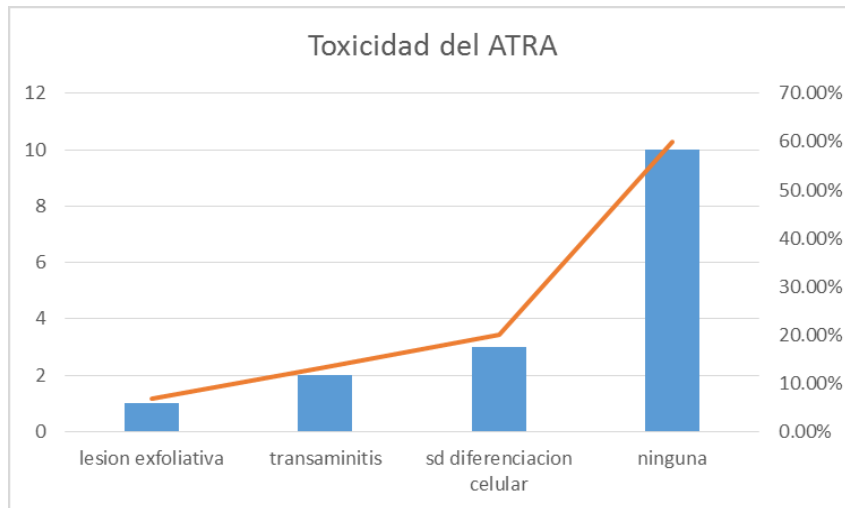


porcentaje de promielos anormales en medula osea

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	menos de 20	11	73.3	73.3	73.3
	mas de 20	4	26.7	26.7	100.0
Total		15	100.0	100.0	



TOXICIDAD DEL ATRA



SOBREVIDA GLOBAL

Resumen del procesamiento de los casos

tratamiento	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
TRATAMIENTO A	12	12	0	0.0%
TRATAMIENTO B	3	3	0	0.0%
Global	15	15	0	0.0%

reaccion adversa	frecuencia	porcentaje
lesion exfoliativa	1	6.70%
transaminitis	2	13.30%
sd diferenciación celular	3	20%
ninguna	10	60%
total	15	100%

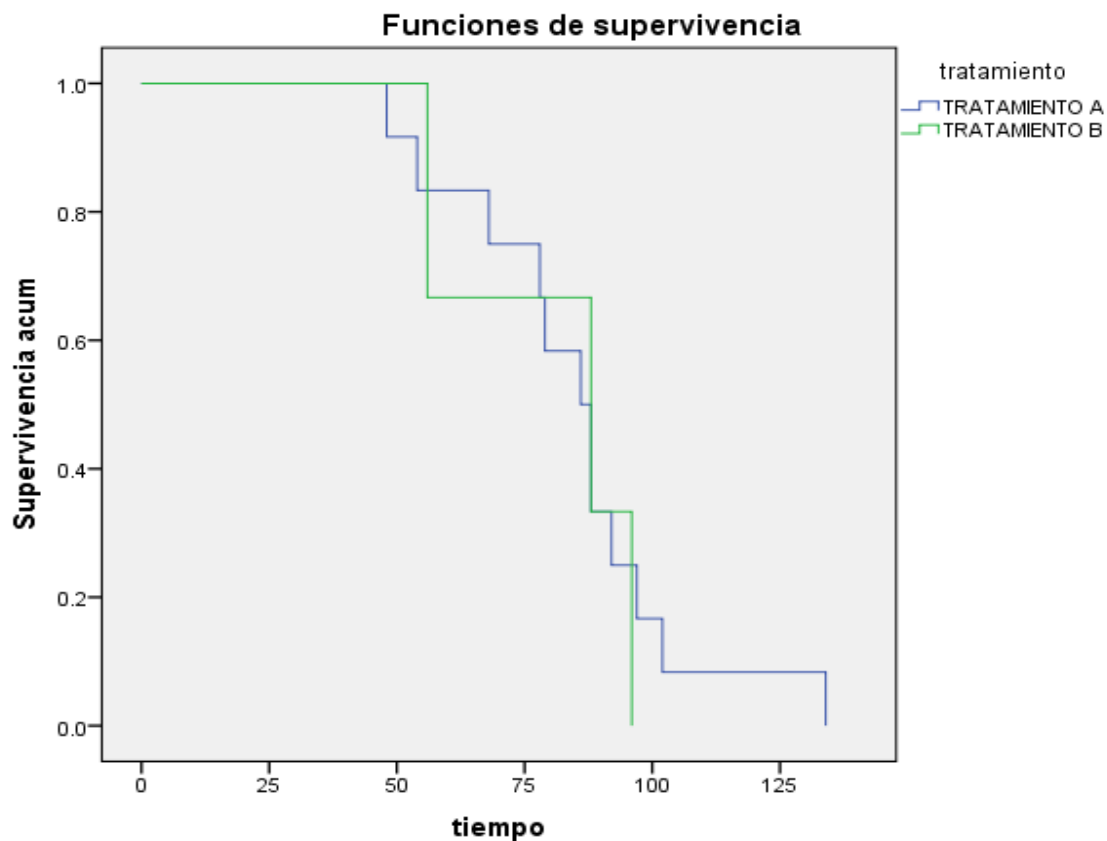
Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.079	1	.779

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de tratamiento.

Tabla de supervivencia

tratamiento	Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen	
			Estimación	Error típico			
TRATAMIENTO A	1	48.000	VIVO	.917	.080	1	11
	2	54.000	VIVO	.833	.108	2	10
	3	68.000	VIVO	.750	.125	3	9
	4	78.000	VIVO	.667	.136	4	8
	5	79.000	VIVO	.583	.142	5	7
	6	86.000	VIVO	.500	.144	6	6
	7	88.000	VIVO	.	.	7	5
	8	88.000	VIVO	.333	.136	8	4
	9	92.000	VIVO	.250	.125	9	3
	10	97.000	VIVO	.167	.108	10	2
	11	102.000	VIVO	.083	.080	11	1
	12	134.000	VIVO	.000	.000	12	0
TRATAMIENTO B	1	56.000	VIVO	.667	.272	1	2
	2	88.000	VIVO	.333	.272	2	1
	3	96.000	VIVO	.000	.000	3	0



SOBREVIDA LIBRE DE EVENTO

Resumen del procesamiento de los casos

tratamiento	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
TRATAMIENTO A	12	1	11	91.7%
TRATAMIENTO B	3	1	2	66.7%
Global	15	2	13	86.7%

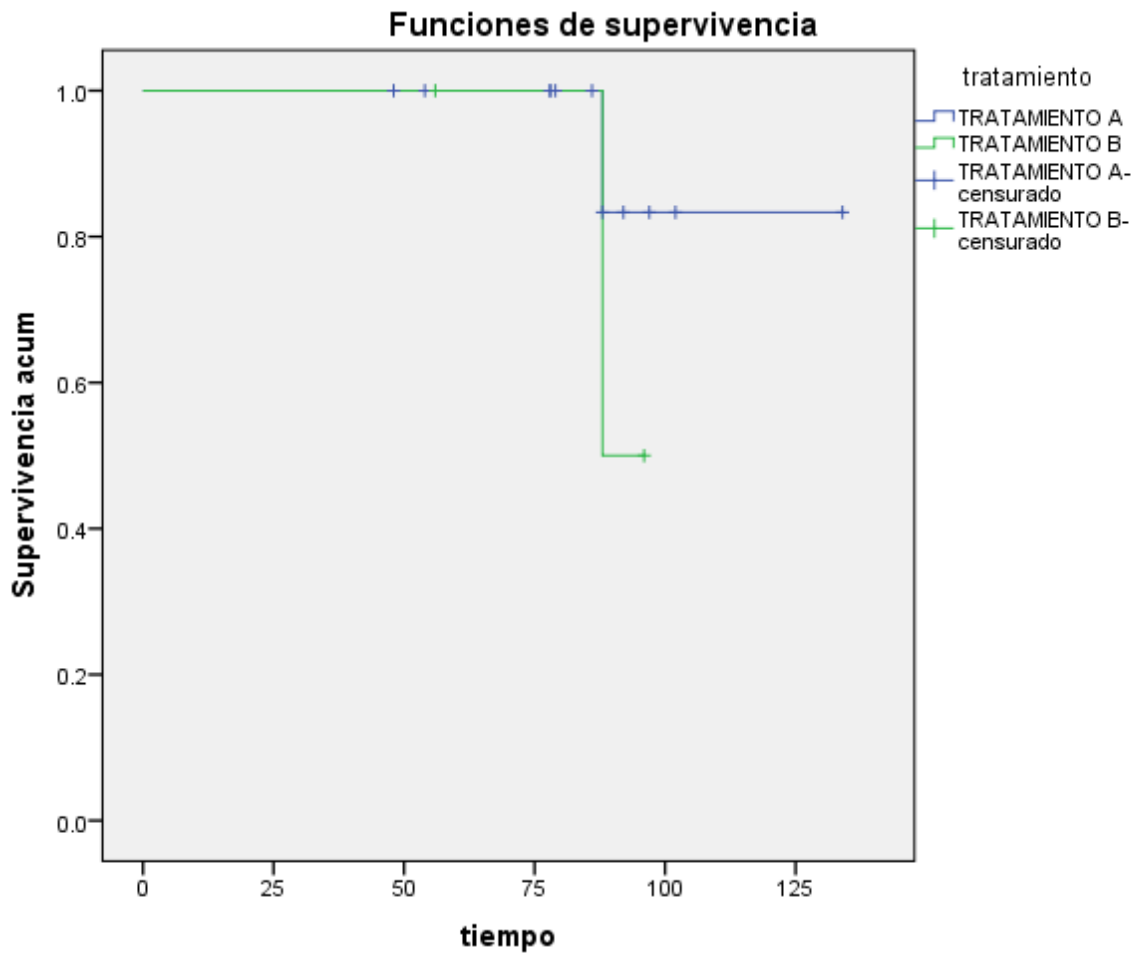
Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.778	1	.378

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de tratamiento.

Tabla de supervivencia

tratamiento	Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen	
			Estimación	Error típico			
TRATAMIENTO A	1	48.000	SIN EVENTO	.	.	0	11
	2	54.000	SIN EVENTO	.	.	0	10
	3	78.000	SIN EVENTO	.	.	0	9
	4	78.000	SIN EVENTO	.	.	0	8
	5	79.000	SIN EVENTO	.	.	0	7
	6	86.000	SIN EVENTO	.	.	0	6
	7	88.000	CITOPENIAS	.833	.152	1	5
	8	88.000	SIN EVENTO	.	.	1	4
	9	92.000	SIN EVENTO	.	.	1	3
	10	97.000	SIN EVENTO	.	.	1	2
	11	102.000	SIN EVENTO	.	.	1	1
	12	134.000	SIN EVENTO	.	.	1	0
TRATAMIENTO B	1	56.000	SIN EVENTO	.	.	0	2
	2	88.000	CITOPENIAS	.500	.354	1	1
	3	96.000	SIN EVENTO	.	.	1	0



SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION.

Resumen del procesamiento de los casos

tratamiento	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
TRATAMIENTO A	12	12	0	0.0%
TRATAMIENTO B	3	3	0	0.0%
Global	15	15	0	0.0%

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.087	1	.768

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de tratamiento.

Tabla de supervivencia

tratamiento	Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen	
			Estimación	Error típico			
TRATAMIENT O A	1	48.000	SIN PROGRESI ON	.917	.080	1	11
	2	54.000	SIN PROGRESI ON	.833	.108	2	10
	3	78.000	SIN PROGRESI ON	.	.	3	9
	4	78.000	SIN PROGRESI ON	.667	.136	4	8
	5	79.000	SIN PROGRESI ON	.583	.142	5	7
	6	86.000	SIN PROGRESI ON	.500	.144	6	6
	7	88.000	SIN PROGRESI ON	.	.	7	5
	8	88.000	SIN PROGRESI ON	.333	.136	8	4
	9	92.000	SIN PROGRESI ON	.250	.125	9	3

TRATAMIENT O B	10	97.000	SIN PROGRESI ON	.167	.108	10	2
	11	102.00 0	SIN PROGRESI ON	.083	.080	11	1
	12	134.00 0	SIN PROGRESI ON	.000	.000	12	0
	1	56.000	SIN PROGRESI ON	.667	.272	1	2
	2	88.000	SIN PROGRESI ON	.333	.272	2	1
	3	96.000	SIN PROGRESI ON	.000	.000	3	0

