

# Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua

UNAN-Managua

Recinto Universitario "Ruben Darío"

Facultad de Ciencias Médicas.



## **Informe final de investigación Monográfica para optar a Título de Médico y Cirujano General**

Repuesta terapéutica a Citarabina y Doxorubicina en pacientes diagnosticado con Leucemia Mieloide aguda (LMA) en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.

### **Autores:**

Br. Yesner Manuel Castro Rivas.

Bra. María Victoria Acevedo Mora.

### **Tutores Científicos:**

Dr. Douglas Rosales Ortiz

Dr. José Aníbal Matamoros.

### **Tutor Metodológico:**

Dr. Manuel Alfaro Gonzales.

Managua, Nicaragua Febrero 2016.



Respuesta terapéutica al tratamiento con citarabina y doxorrubicina en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.

---



### Agradecimiento.

Agradecemos primeramente a dios creador de todo quien nos permitió estar donde estamos, a nuestros padres quienes siempre nos dieron su apoyo incondicional tanto económico como moral y a todas las personas que creyeron en nosotros Dr. Manuel Alfaro, Dr. Douglas Rosales Ortiz y Dr. José Aníbal Matamoros, quienes nos enseñaron que no es necesario tener todos los medios científicos y equipos de última generación para investigar sobre un tema que no se había estudiado antes en el país.



Respuesta terapéutica al tratamiento con citarabina y doxorrubicina en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.

---



### Dedicatoria.

Primeramente a dios por ser fuente de toda la vida, quien nos ha mantenido en pie de las adversidades y en quien encontramos la fuerza para seguir cumpliendo nuestras metas.

A nuestros padres a quienes le debemos todo lo que somos, gracias por estar con nosotros en las buenas y en las malas apoyándonos ante toda adversidad y siendo nuestro soporte en los momentos difíciles y nuestro escudo en las batallas que día a día libramos para escalar un peldaño en la escalera del éxito siendo nuestra fuente de inspiración.

## Resumen.

Leucemia mieloide aguda (LMA) es un grupo heterogéneo de leucemias procedentes de la línea mieloide, representa el 8% de las leucemia del adulto. Su sintomatología es variada siendo los síntomas constitucionales los de mayor frecuencia y síndrome anémico y síndrome trombocitopenico son los que inicialmente se presentan, su diagnóstico es confirmado por inmunohitoquímica o por características morfológicas del aspirado y biopsia de medula. su clasificación en nuestro país se efectúa mediante las características morfológicas según la clasificación Franco-Americano-Británica (FAB) donde se subdivide en 7 subtipo (M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6 y M7) del estudio se excluye el subtipo M3 ya que es el único subtipo que se usa otro medicamento que no es objetivo del estudio.

El presente estudio se investigó la Respuesta terapéutica a Citarabina y Doxorubicina en pacientes diagnosticado con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012 dicho esquema es estándar, conocido popularmente como (3-7) tres días de doxorubicina y siete días de citarabina, siendo el esquema usado a nivel internacional y es el que se estudió en nuestra investigación así como también las reacciones adversas que se presentaron y descritas en literatura internacional sobre el uso de dicho esquema.

Los resultados muestran que el subtipo más frecuente es M4 y el menos frecuente M6, el sexo más frecuente es el masculino. En cuanto a la respuesta al tratamiento menos de la mitad logro la remisión completa.

La mayoría de los pacientes presentaron reacciones adversas ente las cuales podemos mencionar anemia, trombocitopenia, Proceso Infeciosos y vomitos. Al finalizar el periodo de estudio solo un pequeño porcentaje de los pacientes continuaban en seguimiento un alto porcentaje murió.

## Opinión del Tutor

Tengo a bien presentarles el trabajo Monografico "PRespuesta terapéutica al tratamiento con citarabina y doxorubicina en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012" Autores Br.Yesner Manuel Castro Rivas. Bra. María Victoria Acevedo Mora.

Los Autores del trabajo se destacaron se destacaron por su espíritu innovador, crítico y analítico para resolver los deferentes problemas y circunstancias que se presentaron durante la realización de una investigación descriptiva descriptiva, logrando de esta manera obtener resultados que con mayor inversión podrian llevarse a fases mayores de investigación.

Se les felicita por su trabajo y se les insta a continuar desarrollando investigaciones para contribuir a mejorar la calidad de atención de los pacientes con Leucemia Linfoblastica Aguda de Sistema Nacional de Salud.

Dr. Douglas Rosales Ortiz

Profesor de la Facultad de Ciencias Medicas

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Mangua.

UNAN-Managua

## I. Índice.

I. Índice.....	1
II. Introducción.....	4
III. Antecedentes.....	6
IV. Justificación.....	9
V. Planteamiento del problema.....	10
VI. Objetivos.....	11
6.1. Objetivo General.....	11
6.2. Objetivos Específicos.....	11
VII. Marco Teórico.....	12
7.1 Definición.....	12
7.2. Epidemiología.....	12
7.3. Etiología.....	13
7.3.1 La Herencia.....	13
7.3.2 Radiaciones.....	13
7.3.3 Fármacos.....	14
6.4 Fisiopatología.....	14
7.4. Manifestaciones Clínicas.....	15
7.5 Signos físicos.....	15
7.6 Clasificación.....	15
7.6.1. Clasificación de la OMS.....	17
7.6.2. Clasificación FAB.....	17
7.7. Factores pronósticos.....	18
7.8. Diagnostico.....	19
7.8.1. Citoquímica.....	20
7.8.2. Mieloperoxidasa.....	20
7.8.3 Estudios complementarios.....	20
7.9. Tratamiento de leucemia mieloide aguda.....	21
7.9.1. Remisión completa.....	22
7.9.2 Inducción.....	22
7.9.3. Dosis.....	23

7.9.4. Ciclo Celular.....	23
7.9.5. Antraciclina.....	24
7.9.6 Doxorubicina.....	24
7.9.6.1 Mecanismo de acción.....	25
7.9.7. Citarabina.....	25
7.9.8 Tratamiento post-remisión.....	26
7.9.9. Intensificación de Quimioterapia.....	26
7.9.10. Pacientes refractarios.....	26
7.10. Respuesta hematológica.....	27
7.11. Reacciones adversas medicamentosas.....	27
7.11.1 Citarabina.....	27
7.11.2. Doxorubicina.....	27
7.11.2.1. Cardiotoxicidad.....	28
6.12. Criterios NCI terminología común para Eventos Adversos.....	29
VIII Material y Método.....	30
8.1 Área de estudio.....	30
8.2. Tipo de estudio:.....	30
8.3. Población del estudio.....	30
8.4. Unidad de análisis:.....	30
8.5. Criterios de inclusión.....	30
8.6. Criterios de exclusión:.....	31
8.7. Lista de variables.....	31
8.7.1. Objetivo 1.....	31
8.7.2. Objetivo 2.....	31
8.7.3. Objetivo 3.....	31
8.8. Plan de análisis.....	32
8.10. Operacionalización de variables.....	33
8.11. Fuente de información.....	38
8.12. Instrumento de recolección de información.....	39
8.13. Procedimientos de análisis.....	39
8.14. Aspectos Éticos.....	39



IX. Resultados.....	41
X Análisis de los Resultados .....	51
XI Conclusiones .....	65
XII Recomendaciones.....	66
XII Bibliografía .....	67
XIII Anexos.....	74



## II. Introducción.

La primera publicación donde se describe un caso de leucemia en la literatura médica fue 1827, por el médico Francés Alfred Armand-Louis Marie Velpeau. En 1845, el patólogo J.H. Bennett señaló una serie de pacientes que murieron por aumento del bazo, él utilizó el término “leucocythemia” para describir esta condición patológica. El término “leucemia” fue acuñado por Rudolf Virchow patólogo, en 1856.

Wilhelm Epstein introdujo el término “leucemia aguda” en 1889 para distinguir rápidamente leucemias progresivas y fatales de las leucemias crónicas. El término “mieloide” fue acuñado por Neumann Naegeli en 1869. Finalmente en 1900 el myeloblasto, que es la célula mala en AML, fue caracterizado por Neumann Naegeli, que dividió las leucemias en “mieloide” y “linfocítico”. (1)

Para algunos autores Leucemia Mieloide Aguda la definen como la proliferación neoplásicas de células hematopoyéticas en una estirpe celular con posterior proliferación y expansión, cuya acumulación daña el tejido hematopoyético normal que se encuentra en la medula ósea, lugar donde proliferan las células normales que circulan en sangre.

Aunque no es la leucemia más común representa apenas el 5% de las neoplasias, es más común que se presente en adultos. Los agentes etiológicos que se proponen son exposición a radiaciones ionizantes, benceno, predisposición genética, antecedente de otras neoplasias así como tratamiento quimioterapéutico.

En las últimas décadas se ha empleado el esquema 3+7 en el tratamiento de la LMA alcanzándose hasta el 80% de la remisión en los pacientes tratados. Donde se ha usado una antraciclina y un anti metabolito altamente activo contra LMA como lo es la Citarabina, pero por los escasos de daunorrubicina se ha usado en algunos casos Doxorubicina (andriamicina) o idanorrubicina, como ocurre en el caso de nuestro país, no se encuentra disponible en las listas del ministerio de salud daunorrubicina por lo que se usa Doxorubicina



El primer objetivo del tratamiento es lograr la remisión completa, posterior a esto es prevenir las recaídas, muchas de las investigaciones que se han realizado se han enfocado en aumento de la remisión, disminución de las recaídas y mortalidad para incrementar la supervivencia libre de enfermedad.

En las últimas décadas se ha estado usando un esquema estándar conocido popularmente como esquema 3+7 el cual consiste en 3 días con un antraciclina (daunorrubicina, Doxorubicina e idanorrubicina) combinado con 7 días de arabinosido de citosina (Citarabina). Muchos estudios han proporcionado información en la cual plantean que con este esquema se alcanza hasta un 80% de remisión completa en los pacientes tratados con este esquema. (2)

### III. Antecedentes.

La Doxorubicina es un antibiótico de antraciclina, aislado de *Streptomyces Peucetiuspor* a principios de los sesentas del siglo pasado por la farmacéutica italiana Research Laboratorios de Milán, este descubrimiento ocurrió inmediatamente después de que ellos descubrieran la primera antraciclina, la daunorrubicina. Aunque la estructuras de estos fármacos es casi la misma solo difieren por un solo grupo hidroxilo ( $\text{-OH}$ ), se demostró actividad antitumoral hasta finales de los sesentas así como toxicidad en las células normales. En 1974 fue aprobada en los Estados Unidos. (3).

Yates J, Glidewell O, Wiernik P y colaboradores en 1982 realizaron un estudio de CLGB con Citarabina y daunorrubicina o andriamicina (doxorubicina) para terapia de la leucemia mieloide aguda; fue una comparación aleatoria de la eficacia relativa y la toxicidad de la daunorrubicina a 30 o 45mg/m<sup>2</sup> o andriamicina (Doxorubicina) a 30mg/m<sup>2</sup>, que figura en los primeros 3 días de infusión continua de 7 días de Citarabina a 100 mg/m<sup>2</sup>/día, mostro significativamente que daunorrubicina a 45 mg/m<sup>2</sup> es mejor que daunorrubicina a 30 o andriamicina(Doxorubicina a 30 para inducir a remisión completa en pacientes mayores de 60 años, mientras que daunorrubicina a 30 mg/m<sup>2</sup> es significativamente mejor que daunorrubicina a 45 mg/m<sup>2</sup> o Doxorubicina a 30 mg/m<sup>2</sup>. andriamicina (doxorubicina) fue significativamente más toxico para tracto gastrointestinal que la daunorrubicina. La duración de la remisión completa fue independiente de la edad del paciente, la dosis o la elección de antraciclina utilizado en la inducción. (4)

En 1989 Geller R B, Burke P J, Karp J E y colaboradores, realizaron dos estudios clínicos con terapia secuencial temporizado intensiva. En el centro de oncología Johns Hopkins, Baltimore. El primer estudio combina altas dosis de citarabina y daunorrubicina, en la secuencia dio como resultado una tasa de remisión completa 55%,un grupo de estos pacientes por su estado funcional fue capaz de recibir un segundo curso de terapia en remisión, que resulto con una sobrevida libre de enfermedad del 40% a los 7 años, debido a la toxicidad 114 pacientes fueron

ingresados en un segundo juicio, con un primer curso menos agresivo como segundo estudio, se logró remisión estable, este tratamiento fue seguido por un segundo curso más intensivo, con una remisión superior al 76%. (5)

En las últimas décadas sea mejorado la terapia y los cuidados de apoyo han aumentado las tasas de cura de Leucemia Mieloide Aguda. Hasta un 80% mediante el uso de Arabinosido de Citosina por 7 días y 3 días de antraciclina, esquema mejor conocido como (3+7).

El ensayo clínico en Reino Unido del consejo de investigaciones médicas, hecho en el Hospital de la Universidad College en Londres, en un intento por mejorar la quimioterapia de inducción para pacientes mayores con leucemia mieloide aguda(LMA), 1,314 pacientes fueron estudiados, se asignaron al azar a 1 de 3 tratamiento de inducción de 2 cursos de DAT (daunorrubicina, citarabina y tioguanina) 3+10, ADE ( daunorrubicina , citarabina y etoposido )10+3+5, o MAC( mitoxantrotrona-citarabina ) el grupo DAT fue significativamente mejor que la ADE(62% vs 50%) o MAC(62% vs 55%) no hubo diferencia entre los tiempos en hacer la inducción con respecto a la supervivencia global a los 5 años(12% vs 8% vs 10%) (6)

El estudio realizado por el Dr. WE Berdel y col en Alemania, un estudio aleatorizado, de fase II comparo una combinación estándar de Arabinosido de Citosina y Daunorrubicina (7+3) versus Arabinosido de citosina y ozogamicinagentuzumad (7+IR), el estudio no mostro superioridad entre (7+IR) sobre el esquema estándar (7+3). (7)

En el 2006 Dr. Calixto Hernández Cruz y sus colaboradores, realizaron un estudio en Cuba de tratamiento quimioterapéutico en el Hospital Hermanos Almeijeiras una observación durante 20 años en el servicio de Hematología de este hospital donde participaron 193 pacientes, él promedio de edades más frecuentes fue 42.7 y el subtipo que más predominante fue M2. La sobrevida Global fue de 8.9% a los 5 años, la sobrevida Libre de complicaciones fue de 16.2% a los 5 años. (8)

En México Para Crespo-Solís E. y col. En su reporte sugiere que los esquemas de quimioterapia de inducción con 7+3 +7E ofrece tasas de remisión completa más elevada en comparación con reportes previos de la cohorte de pacientes con LMA tratados con 7+3 convencional, disminuyendo la tasa de mortalidad en inducción e incidencia de choque séptico similares a los reportados por otros grupos. (9)

En Nicaragua según la documentación que tuvimos disponible de la Biblioteca del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez y el Centro de Documentación. Solo hay un estudio donde se evaluó el comportamiento clínico epidemiológico de las leucemias agudas hecho por la Dr. Gema Francela Estrada, entré diciembre 2011 - mayo 2012. Aunque también se evaluó LLA, se evaluaron 42 pacientes diagnosticados con leucemias aguda (LLA Y LMA) Se concluyó que los factores adversos a la respuesta al tratamiento, son la edad, estado general y el tipo de leucemia.

## IV. Justificación.

En Nicaragua él Hospital Dr. Roberto calderón Gutiérrez es la institución de referencia nacional para atender los casos de neoplasia, los cuales son referidos de Hospitales Regionales o centros de salud del departamento de Managua. En el 2012 se atendieron 1,330 casos de neoplasia de estos leucemia representa el 26.16% de los pacientes atendidos; leucemia mieloide aguda es el 11.16% de los casos registrados.

A pesar de los estudios realizados en centros de diversas regiones del mundo entre las que destacan Estados Unidos, Reino Unido, Cuba, Alemania y otros en América Latina todavía hay mucho que descubrir y aprender en el tratamiento de la LMA.

El presente estudio surge por la necesidad de describir la respuesta terapéutica a los fármacos usados, ya que en Nicaragua no se cuenta con ningún estudio sobre la respuesta de la enfermedad al esquema estándar de tratamiento que es usado en todo el mundo. Lo cual podría propiciar revisiones del manejo actual, haciendo uso también de literatura disponible así como experiencias personales y contribuir al sistema sanitario nacional para optimizar la atención al grupo de población afectado.



## V. Planteamiento del problema.

¿Cuál es la respuesta terapéutica al tratamiento con citarabina y doxorrubicina en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012?

## VI. Objetivos.

### 6.1. *Objetivo General.*

- Describir la respuesta terapéutica al tratamiento con citarabina y doxorubicina en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.

### 6.2. *Objetivos Específicos.*

- Detallar las características demográficas de pacientes con LMA tratados con citarabina y doxorubicina en el HRCG durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.
- Mencionar las características clínica de la enfermedad previo al inicio del tratamiento con citarabina y doxorubicina en pacientes diagnosticados con LMA en el HRCG durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.
- Identificar la respuestas hematológica al tratamiento y reacciones adversas medicamentosas en los en pacientes diagnosticados con LMA que fueron tratados con citarabina y doxorubicina en el HRCG durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.



## VII. Marco Teórico.

### *7.1 Definición.*

La Leucemia Mieloide Aguda es un grupo heterogéneo de leucemias que proceden de línea celulares precursoras mieloides (10). Las células Leucémicas resultan de transformación clonal de precursores Hematopoyéticos, atreves de la adquisición de arreglos cromosómicos y múltiples mutaciones genéticas. (11)

Desde otra perspectiva son proliferaciones clónales malignas de células hematopoyéticas inmaduras de tipo blástico que se originan en la medula ósea, afectando a esta, a la sangre periférica y a otros órganos. (12 págs. 764-771)

### *7.2. Epidemiología.*

La leucemia mieloide aguda comprende el 8% de las leucemia agudas en adultos y del 15-20% en niños. (13) Tiene una tendencia exponencial con el aumento de la edad, menos de 1 por 100,000 habitantes al año en pacientes menores de 30 años, a 14 por 100,000 a los 75 años. Es el tipo de leucemia aguda más común que afecta a las personas adultas. (14)

El riesgo de presentar LMA aumenta 10 veces más desde los 30 a los 34 años (alrededor de 10 casos por cada 100,000 personas) a los 65 a 69 años (alrededor de 10 casos por cada 100,000 personas). Para las personas mayores de 70 años, la tasa de incidencia continúa aumentando, con un pico entre los 80 y 84 años. (15)

Según las estimaciones den la American Cáncer Society para Estados Unidos para 2012, hay 47.150 nuevos casos de leucemia (todos los tipos) y 23,540 muertes por leucemia. Dé estos 13.780 nuevos casos se estima que la AML en

adultos y se estima que hay 10.200 muertes por AML. AML es más común en hombres que en mujeres.

El riesgo de por vida de padecer AML para el hombre promedio es de aproximadamente 1 en 232; para la mujer el promedio el riesgo es de aproximadamente 1 en 278 en los Estados Unidos. (16)

### *7.3. Etiología.*

La etiología de la leucemia mieloide aguda no se conoce a ciencia cierta hasta el momento. De acuerdo a algunos estudios evidencian se debe concluir hasta que no se demuestre lo contrario que las leucemia son una enfermedad multicausal. (17)

#### *7.3.1 La Herencia.*

En este grupo se encuentra la trisomía 21 que se observa en el síndrome de Down se asocia con mayor incidencia de LMA. Las enfermedades hereditarias con reparación defectuosa del ADN por ejemplo Anemia de Fanconi, síndrome de Bloom y Ataxia-Telangectasia.

La neutropenia congénita (síndrome de Kosmann) es una enfermedad con mutación del receptor estimulador del granulocitos y a menudo de la elastasa de neutrófilos que puede evolucionar a LMA. Proteína antitumoral P53 se ha asociado con mayor predisposición a leucemia mieloide aguda.

#### *7.3.2 Radiaciones.*

Exposición a ciertas sustancias química y otros productos. El benceno, que se utiliza como disolventes en la industria química, la fabricación de plástico, gomas y productos farmacéuticos se vinculan con mayor incidencia de LMA. El hábito de fumar y la exposición a los derivados del petróleo, pinturas, herbicidas plaguicidas que conllevan al aumento del riesgo de LMA.

### 7.3.3 Fármacos.

Los antineoplásicos son la principal causa de LMA relacionada con los fármacos. Las leucemias vinculadas por alquilantes aparecen por término medio cuatro o seis años después de su exposición presentando anomalías en el cromosoma 5 y 7 .así como Leucemia relacionadas con la Topoisomerasa II.

El cloranfenicol y la fenilbutizona, con menos frecuencia Cloroquina y el Metoxipsoraleno que pueden provocar insuficiencia de la medula ósea y a veces evolucionan hasta LMA. (18)

### 6.4 Fisiopatología.

Se desconoce el fenómeno molecular preciso a alteración que origina la transformación leucémica sin embargo el resultado final es la proliferación inexorable de células hematopoyéticas inmaduras que han perdido su capacidad de diferenciarse en forma normal.

La enfermedad es monoclonal, es decir el fenómeno leucémico final ocurre en una sola célula. El grado de diferenciación es lo define la malignidad de las células puesto que una célula muy indiferenciada es más agresiva. (19)

La clona maligna se expande a expensas de la hematopoyesis normal, el mecanismo de supresión es complejo muchos pacientes con medula hiper celulares, es posible una pancitopenia su resultado es por sustitución física de los precursores medulares normales por célula leucémicas. Aunque algunos pacientes presentan medula hipocelular y presentan pancitopenia.

Aunque otros autores afirman que la transformación Leucémica al igual que en otras neoplasia se produce de una forma escalonada con la adición progresiva de mutaciones en diferentes grupos de genes los cuales alteran las rutas de señalización y los procesos bioquímicos celulares los cuales en su conjunto cooperan entre si y determina el fenotipo Leucémico.

Entre estos figuran las alteraciones en los procesos de apoptosis y el ciclo celular mutaciones en P53 y NPML activación de proteincinasas lo cual de un aumento en la cual de un aumento en proliferación y la supervivencia celular tales como

BCR/ABL t (9; 22), mutación en FLT3, por ultimo efecto de bloqueo de diferenciación, mutación de factores de transcripción como PML/RAR $\alpha$  t (15; 17) y CBF. (20)

#### *7.4. Manifestaciones Clínicas.*

Los pacientes con LMA casi siempre consultan por síntomas inespecíficos de comienzo paulatino o brusco consecutivos a anemia, a leucocitosis, a leucopenia o trastornos funcionales leucocitos, o que guardan relación con trombocitopenia. Casi el 50% de los pacientes han tenido síntomas durante tres meses o menos antes de ser diagnosticados con leucemia.

En el 50%, el cansancio es el primer síntoma, pero la mayor parte se queja de cansancio o debilidad en el momento del diagnóstico. Con frecuencia hay anorexia y pérdida de peso. La fiebre, acompañado o no de una infección identificables, es el primer síntoma en el 10% de los pacientes advierte signos de hemostasia anormal (sangrado fácil al roce). En ocasiones dolores óseos, adenopatía tos inespecífica, cefalea o diaforesis como síntomas iniciales. (21)

#### *7.5 Signos físicos.*

En el momento del diagnóstico se detecta principalmente.

- Fiebre
- Esplenomegalia.
- Hepatomegalia
- Linfadenopatía
- Manifestaciones de infección
- Hemorragia.

Durante el examen físico se debe de presentar atención a los ojos, la boca, la piel, los ganglios linfáticos, el hígado, bazo y sistema nerviosos. Además se buscare áreas de sangrado o hematomas, posibles signos de infección.

#### *7.6 Clasificación.*

La organización mundial de la salud (OMS) incorpora e interrelaciona morfología, citogenética, genética molecular y marcadores inmunológicos en un intento de

construir una clasificación aplicable universalmente. En cambio el grupo de cooperación Franco-Americano-Británico (FAB) los criterios de clasificación de LMA se basan exclusivamente en morfología determinada por el grado de diferenciación según líneas celulares distintas y el grado de maduración de las células.

Bajo la clasificación de la OMS, la categoría "Leucemia Mieloide Aguda sin otra especificación" está basado también en morfología y refleja la clasificación FAB con unas cuantas modificaciones significativas. La diferencia más significativa entre la clasificación OMS y FAB es la recomendación de la OMS que el porcentaje de blastos imprescindible para el diagnóstico de LMA sea al menos un 20% de blastos en sangre o la medula Ósea. El sistema FAB dispuso que el porcentaje de blastos en sangre o medula ósea debe ser al menos 30% este valor umbral para el porcentaje de blastocitos elimino la categoría "anemia refractaria con exceso de blastos en transformación" (AREB-T) que se en la clasificación FAB de los síndromes Mielodisplasicos (SDM), donde la AREB-T se define por porcentajes de blastos de la medula entre el 20% y 29%. En la clasificación OMS, la AREB-T ya no se considera como una entidad clínica distinta y en cambio, se incluye dentro de la categoría más amplia "LMA con displasia multilinaje" como "LMA con displasia multilinaje después de un síndrome mielodisplastico".

Si bien esta disminución del umbral de la explosión ha sido tan criticada, varios estudios indican que los patrones de supervivencia para los casos con el 20 a 29% de blastos son similares a os patrones de supervivencia para los casos con 30% o más blastos en la medula ósea. El diagnóstico de la LMA en sí mismo no representa un mandato terapéutico. La decisión de tratar debe basarse en otros factores como edad del paciente, antecedentes de SMD, hallazgos clínicos, evolución de la enfermedad, además del porcentaje de blastos, y lo más importante la preferencia del paciente.

### 7.6.1. Clasificación de la OMS.

La clasificación de la OMS se basa en identificación de genes y ubicarlo en los diferentes grupos dependiendo del gen afectado (ver anexo de marco teórico tabla N° 1.)

### 7.6.2. Clasificación FAB.

La clasificación del grupo de cooperación franco-americano-británico, es la que se usa en Nicaragua debido a que los estudios de citogenética e inmunohistoquímica no están disponibles en el país. (Ver anexo de marco teórico Tabla N° 2).

1. M0 Leucemia mieloblástica aguda sin diferenciación localizada.
2. M1 Leucemia mieloblástica aguda sin maduración.
3. M2 Leucemia mieloblástica aguda con maduración.
4. M3 Leucemia promielocítica aguda.
5. M4 Leucemia mielomonocítica aguda.
6. M5 Leucemia monocítica aguda.
7. M6 Eritroleucemia aguda.
8. M7 Leucemia megacariocítica aguda.

Los subtipos morfológicas-citoquímicas de LAM (Leucemia Mieloide Aguda) con los siguientes criterios citológicos:

M0 : Blastosis medular superior al 20% de la celularidad medular, mieloperoxidasa negativa mediante citoquímica convencional y negativa para antígenos linfoides B o T.

M1: Blastos escasamente granulados, con presencia ocasional de bastones de Auer, de núcleo habitualmente redondo y con dos o más nucleolos. Corresponden al 90% o más de la celularidad de médula ósea al diagnóstico, excluyendo los eritroblastos, con más del 3% de blastos mieloperoxidasa (MPO) positivos. Peroxidasas y/o cloro naftol esterasas positivas superiores al 3%.

M2: Blastos del 20 al 90% de la celularidad de médula ósea al diagnóstico (excluyendo eritroblastos), con abundante presencia de bastones de Auer. Maduración mieloides con formas que abarcan desde promielocito a polimorfonuclear maduro correspondientes a más de un 10% y con menos de un

20% de componente monocítico/monoblástico. Peroxidasas, cloro naftol y esterasas inespecíficas positivas con resistencia al F Na.

M3: Infiltración medular de promielocitos patológicos (más del 0% de la celularidad medular excluyendo eritroblastos) con presencia de astillas e hipergranularidad y con clasmatisis. Existencia de variante microgranular, con núcleo de aspecto monocitoide con “hachazos” y ausencia de granulación o sólo polvillo granular a nivel óptico. Marcada positividad de peroxidadas y cloro naftol esterasas.

M4: Blastosis medular superior al 20%. Presencia de entre 20-80% de células de linaje mielóide no monocítico. Presencia de células monocíticas (esterasas positivas por citoquímica) más del 20% con existencia de células de linaje monocítico superior a 5.000/mm<sup>3</sup> en sangre periférica. Presencia de lisozimuria superior a 3 veces al valor normal. Existencia de variante con eosinofilia.

M5: Infiltración por elementos de serie monocítica (confirmación citoquímica) superior al 80% de celularidad de médula ósea no eritroide. Subtipos: M5a, con más del 80% de monoblastos de la celularidad y M5b, con menos del 80% de monoblastos, estando el resto de la celularidad monocitoide compuesta por elementos monocíticos más maduros (promonocitos y monocitos). Esterasas positivas con inhibición por el FI Na.

M6: Serie eritroblástica igual o superior al 50% de toda la celularidad de médula ósea con intensa diseritropoyesis, PAS positiva y sideroblastos en anillo. Mieloblastos tipo I y II superiores al 20% de todas las células no eritroides.

M7: Blastosis medular superior al 20% de la celularidad medular no eritroide, de aspecto indiferenciado, con positividad para peroxidasa plaquetar a microscopía electrónica y presencia

### *7.7. Factores pronósticos.*

Con el entendimiento más profundo y detallado de la biología molecular que se han producido durante las últimas dos décadas, estas anomalías citogénicas estructurales han dado pistas valiosas en cuanto a la ubicación de genes que se sabe, o se sospecha, son responsables de la inducción o sostenimiento de la leucemia. En la mayoría de los casos se sabe que la LMA es el resultado de la combinación de genes, cuando segmentos de dos genes diferentes se fusionan darán lugar a una estructura quimérica que consiste en extremos 5´ de un gen y el otro extremo 3´ de otro. (22)

Tradicionalmente se reconocen 4 grupos de pronóstico basados en el cariotipo de acuerdo con el grupo de SWOG, estos criterios no aplican en el estudio debido a que en el país no están disponible estos estudios de inmunohistoquímica.

1. Riesgo bajo o CG favorable(20% de los pacientes con LMA):t(15;17),inv.(16),t(16;16),del 16q, o t(8;21).
2. Rego intermedio (46%:+8,-Y,+6, del (12p) o cariotipo normal.
3. Alto riesgo o CG desfavorable (30%): -5/del(5q),-7/del(7q),inv.(3q),anormalidades del 17p y cariotipo complejo definido por la presencia de  $\geq 3$  alteraciones CG.
4. Riesgo desconocido (4%): No se reúnen los criterios para metafase analizable. (23)

Según el grupo de cooperación FAB proponen los siguientes factores pronósticos, en los cuales se observa una mayor comodidad para el clínico en aplicarlos (ver anexo de marco teórico Tabla N° 3).(24)

### *7.8. Diagnostico.*

Para el diagnóstico de LMA se combinan características citomorfológicas, tinciones histoquímicas; lo cual permite tener un panorama discriminatorio de la línea celular incriminada. La LMA presenta pocos problemas diagnósticos cuando la población celular predominante en maula Ósea es a base de blastos con o sin comprometimiento significativo en sangre periférica, sin embargo, varias formas de LMA ,como aquellas con una maduración significativa granulocítica o monocítica, pueden presentar problemas en la distinción con estados dismielopoyeticos o con desordenes mieloproliferativos atípicos. (25)



### 7.8.1. Citoquímica.

Para el estudio de LMA se recomiendan como muy útiles las siguientes técnicas citoquímica.

- Mieloperoxidasa.
- Sudan negro B
- Esterasa específica (NASDCAE).
- Esterasa no específica (a NEA y NASDAE).
- Fosfatasa Acida.
- PAS.

De todas estas técnicas la Mieloperoxidasa es la más usada.

### 7.8.2. Mieloperoxidasa.

Esta enzima fue aislada por primera vez por Agner en 1941, denominándola "Verdoperoxidasa". Posteriormente en 1958 el propio Agner la purificó en forma cristalina y en 1977 Harrison tuvo igual resultado.

Peróxido de hidrogeno oxidoreductasa, es una encima ampliamente distribuida en el organismo. Pero se encuentran más abundantes en neutrófilos, monocitos y macrófagos, toda la línea mieloide tiene altas concentraciones de esta encima. No obstante las fuentes más empleadas son los neutrófilos donde la enzima se encuentra localizada a nivel lisosomal. En los gránulos azurofilos (ver anexo de marco teórico Tabla N°4).(26)

### 7.8.3 Estudios complementarios.

Se envían estudios para determinar si existe una urgencia leucémica (CID, hiperleucocitosis, síndrome de lisis tumoral.).

- Hemograma completo.
- Creatinina.
- Uratos.
- Ionograma.
- Calcio.
- Fosforo.

- TP y TPT.
- Gasometría.

También se envían estudios microbiológicos para descartar procesos infecciosos por gérmenes oportunistas principalmente u otro no oportunista pero pueden poner en peligro la vida del paciente.

- Hemocultivo.
- Urocultivo.
- Exudado Nasal.
- Exudado Faríngeo.
- Coprocultivo.
- Cultivo de lesiones o secreciones.

Otros estudios que se envían también son.

- Citoquímica en sangre periférica y M.O.
- Cuantificación de inmunoglobinas
- Eritrosedimentacion
- Glucemia, Bilirrubina, TGO, TGP y LDH
- Radiografía de Tórax.
- Ultrasonido Abdominal.
- Electrocardiograma.
- Ecocardiograma.
- VDRL, HIV, HTLV-I y VHB.

Todos estos estudios son enviados con el fin de conocer la situación actual del paciente para dar inicio al tratamiento sin ningún proceso infeccioso ni trastornos fisiológicos. (27)

### *7.9. Tratamiento de leucemia mieloide aguda.*

En la actualidad las estrategias utilizadas en el tratamiento de LMA permite lograr una mejor tasa d remisión completa, aunque algunos pacientes pueden recaer estos por la resistencia de las células leucémicas que no fueron eliminadas por le quimioterapia, esto mejor conocido como enfermedad residual.

La quimioterapia tiene dos objetivos bien definidos.

- Alcanzar la remisión completa.
- Eliminar la Enfermedad Mínima Residual y evitar así como la recidiva leucémica.

#### 7.9.1. Remisión completa

Se define como un estado donde hay reducción en la masa de células leucémicas a niveles no detectables por técnicas morfológicas y el establecimiento de Hematopoyesis normal lo que incluye el cumplimiento de los siguientes criterios.

(28)

- Medula Ósea con presencia de todas las series.
- Menos del 5% de blastos en medula ósea.
- Recuperación de los recuentos Hemoperifericos con más de 1,000 neutrófilos/ $\mu$ l y más de 100,000 plaquetas  $\mu$ l.

#### 7.9.2 Inducción.

La quimioterapia inicial necesaria para alcanzar la remisión completa se denomina tratamiento de inducción a la Remisión. En las últimas décadas se ha establecido un régimen de inducción ampliamente aceptado el cual incluye un agente específico el cual es la citarabina en infusión continua durante 7 días, combinada con un antibiótico antracíclico no cicloespecífico ( Daunorrubicina) durante 3 días. Cuya tasa de remisión oscila entre el 40% y el 80% y una supervivencia global del 5 al 30%. En general, el tratamiento de las LMA transcurre en 2 fases; una de *inducción*, cuyo objetivo es alcanzar la remisión completa (RC): ausencia de manifestaciones extramedulares de leucemia, valores hematológicos normales en sangre periférica y menos de 5 % de blastos en médula ósea. Y otra de *consolidación*: mantener la remisión completa y eliminar, además, elementos celulares malignos residuales no detectables morfológicamente. (29)

El esquema de inducción incluye citarabina (Arabinosido de Citosina) y un Antracíclico (daunorrubicina, Idanorrubicina o doxorubicina) ya que esta combinación de medicamentos es la que da mayores porcentajes de éxito, por lo que es un esquema Estándar a nivel internacional (3"Daunorubicina" + 7"Citarabina"),

aunque históricamente se ha considerado que la daunorrubicina es la antraciclina de elección en muchos centros de cáncer para el tratamiento de la LMA, la escasez de medicamentos requiere la sustitución por otra antraciclina estudios aleatorizados han demostrado ser comparable a la dosis estándar de daunorrubicina para lograr la remisión (30). Este esquema es utilizado a nivel internacional pero en nuestro país no está disponible en el Ministerio de Salud la daunorrubicina ni la idanorrubicina puesto que en la lista básica de medicamentos solo contempla doxorubicina, en la práctica clínica se usa a dosis de  $60 \text{ mg} \times \text{m}^2$ . (31)

### 7.9.3. Dosis.

- Citarabina (Arabinosido de citosina):  $100 \text{ mg} \times \text{m}^2$  en Infusión Continua 24 horas por 7 días.
- Antraciclico (daunorrubicina  $60 \text{ mg} \times \text{m}^2$  o idanorrubicina  $12 \text{ mg} \times \text{m}^2$ ) vía endovenosa, esta infusión debe pasarse en 30 minutos cada 24 horas por 3 días.

### 7.9.4. Ciclo Celular.

Para comprender mejor el tratamiento es necesario describir el ciclo celular ya que ambos fármacos se utilizan puesto que su mecanismo de acción inhibe el este proceso. La función del ciclo celular no es solo originar nuevas células, si no también asegurar que el proceso se realice en forma debida y con regulación adecuada; el ciclo típico se da en dos gigantes interface.

La primera interface se divide en G1, S, G2 y la segunda es la mitosis; durante G1 se produce una acumulación de Trifosfato de Adenosina (ATP) necesario para la división celular y el crecimiento de la misma. S se caracteriza por la replicación del Ácido Desoxirribonucleico nuclear, finalmente G2 representa el tiempo entre S y la Mitosis; el culmina con la mitosis donde se divide la cromatina duplicada de modo tal que cada célula obtenga una copia del material genético. Al final del proceso de mitosis las células nuevas quedan en fase G1 para reiniciar el ciclo nuevamente. (32)

#### 7.9.5. Antraciclina.

Es importante mencionar que la antraciclina son citostáticos obtenidos a partir de cultivos del microorganismo *Strptomyces*, se comportan como agentes intercalantes puesto que se insertan y unen a las doble hélice del ácido desoxirribonucleico (ADN) interfiriendo en la replicación, transcripción y reparación del ácido desoxirribonucleico, su actividad tumoral es máxima durante la fase S de la célula y pueden genera radicales libres que ocasionan ruptura del ácido desoxirribonucleico esto como efecto alquilantes y peroxidación de los lípidos celulares. Actualmente se usan en Leucemias, linfomas, Sarcomas, Neuroblastomas etc. sus efectos secundarios pueden ser cardiotoxicidad, mielodeprecion, mucosis, vómitos moderados e hiperpigmentacion. (33)

Doxorrubicina, daunorrubicina e idanorrubicina son antibióticos antraciclíco, se encuentran entre los agentes antitumorales más importantes. La idanorrubicina es un derivado sintético difiere muy poco de su estructura química, pero la daunorrubicina y la idanorrubicina se han utilizado más en leucemias agudas, mientras que la doxorubicina posee actividad más amplia contra neoplasias en el ser humano. La supervivencia global (SG) no fue afectado por la elección de antraciclina, el porcentaje de supervivientes sin enfermedad a largo plazo en un modelo mixto - cura parecía estar afectado. (34)

#### 7.9.6 Doxorubicina.

Este antraciclíco fue aislado por Familia Research Laboratories de Milán en los sesentas. Es un fármaco antineoplásico "citotóxico" a diferencia de daunorrubicina tiene actividad contra otras neoplasia tales como en CA de vesícula, hígado, pulmón, linfomas, etc.

La utilidad clínica de este agente es limitadas por raras apariciones de cardiomiopatías, cuya presencia a dosis alta del medicamento puede ser irreversible.

Se une a una gran cantidad de tejidos, no atraviesa la barrera hematoencefálica. Su metabolismo es hepático mayoritariamente, rápidamente se metaboliza en adriamicinol (en 1 hora aproximadamente), su expresión es biliar 50% sin metabolizar y el 23% como adriamicinol; vía renal aproximadamente menos que el 10% hasta la mitad como metabolitos.

#### 7.9.6.1 Mecanismo de acción.

Es un antibiótico de antraciclina de clase I que bloquea la síntesis de ADN y ARN. Durante la fase S, fase en la que son más sensible las células a este agente.

- Intercalación: la doxorubicina se intercala entre los nucleótidos adyacentes a lo largo del ADN formando una interacción fuerte entre el fármaco y el ADN, esta interacción bloquea la síntesis y la transcripción del ADN.
- Inhibición de enzimas: inhibe la enzima topoisomerasa II la cual es clave en la síntesis de ADN necesario para la célula.
- El metabolismo: este agente genera radicales libres de oxígeno que causan daño en el ADN y ARN, previene la síntesis. (35)

#### 7.9.7. Citarabina.

La citarabina (1-β-D-arabinonofuranosilcitosina; Arac) es el antimetabolito más importante que se usa en el tratamiento de Leucemia Mieloide Aguda, es un análogo de 2'-Desoxicitidina con el 2'-hidroxil en la posición trans hasta el 3'-hidroxil por lo cual su mecanismo de acción principal es el bloqueo esférico a la rotación de las bases de pirimidinas alrededor de los enlaces nucleósidos. Las bases poliarabinonucleotidos no pueden insertarse normalmente como lo hacen las polidesoxinucleotido.

Este fármaco necesita ser activado por lo que es un pro fármaco, inicialmente 5'-monofosfato (AraCMP) es el producto de una reacción catalizada por Desoxicitidincinasa. Ocurrido lo anterior AraCMP reacciona con las nucleotidocinasas apropiadas para formar los nucleótidos de difosfatos (AraCDP) y trifosfato (AraCTP) que este último es la forma activa, por lo que su acumulación inhibe con potencia la síntesis de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) en la célula,

mediante la elongación inhibida de los filamentos de ADN cuando se incorpora la forma activa del fármaco en posición terminal de la cadena de ADN. (36)

#### *7.9.8 Tratamiento post-remisión.*

El tratamiento post-remisión siempre debe considerarse como tratamiento intensivo, el que podrá ser con quimioterapia (altas dosis de Ara-C) y/o trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (Alógeno) de acuerdo al pronóstico y la posibilidad de contar con donante.

Tan pronto se conozca de la ubicación de un paciente dentro de este grupo, se debe encaminar los esfuerzos a la búsqueda de un donante emparentado hístocompatible y en cuanto esté disponible proceder a realizar el trasplante orogénico convencional se la edad es <45 años; hasta tanto se debe proceder con la intensificación con quimioterapia (hasta 3 ciclos si hay posibilidad del trasplante Alógeno y solo 2 ciclos si no tiene donante.

#### *7.9.9. Intensificación de Quimioterapia.*

Después de la terapia de inducción de remisión, el tratamiento adicional importante, ya que la mediana de supervivencia libre de recaída para los pacientes que no reciben terapia adicional es de solo 4-8 meses. Se usan dosis altas de Arabinosido de Citosina a razón de  $3g \times m^2/ I.V$  en 3 horas, días 1,3 y 5. Se realizan 2 ciclos en intervalos de 4-5 semanas.

La citarabina tiene un papel central en el tratamiento posterior a la remisión de LMA, pero las dosis y el número de ciclos exactos aún no han definido exactamente, la organización Europea para la investigación del cáncer(EORTC) y el grupo italiano Malattie Ematologiche Maligne dell Adulto(GIMEMA), desarrollaron un ensayo clínico fase III (37)

#### *7.9.10. Pacientes refractarios.*

Se consideran refractarios un cas cuando no se obtuvo remisión después de un ciclo de inducción estándar con 7 días de Arabinosido de Citosina+ 3 días de doxorubicina (daunorrubicina a nivel internacional) y otro ciclo en dosis intermedia de Arabinosido de Citosina. (38)

### *7.10. Respuesta hematológica.*

Estudios hecho hace dos décadas mostraban que la inducción con Citarabina y una antraciclina daba una remisión completa hasta del 80%, en este estudio, donde la duración media de la remisión de 12,8 meses aproximadamente, y cuya sobrevida es de 5 años. (39)

Se han realizados estudios sobre el uso de antraciclina y citarabina en el tratamiento de leucemia mieloide aguda donde, aproximadamente el 50% y el 75% de las pacientes con LMA logra la remisión completa (CR) con citarabina y una antraciclina, sim embargo, solo aproximadamente el 20% a 30% de los pacientes disfruta una sobrevivencia de la enfermedad a largo plazo, aunque se han explorado varias estrategias de post-remisión para eliminar le enfermedad mínima residual. (40)

### *7.11. Reacciones adversas medicamentosas.*

Reacción adversa medicamentosa es cualquier evento desfavorable, no deseado o síntoma temporalmente asociado al uso de un fármaco suministrado por un médico, el cual es causado sin intención y a dosis ideal. En este caso los medicamentos en estudios son antineoplásico, afectan a una gran cantidad de células normales. Cómo son dos fármacos lo que se usan es difícil separar los eventos adversos que se presentan en los pacientes que se les administraron los fármacos.

#### *7.11.1 Citarabina.*

Sus principales reacciones adversas medicamentosas es la mielosupresión es capaz de producir leucopenia intensa, trombocitopenia y anemia con notables cambios megaloblasticos, otras manifestaciones que se presentan son trastornos gastrointestinales, estomatitis, neumonitis, fiebre y dermatitis. En pacientes mayores de 60 años con disminución de la función renal presenta convulsiones u otras manifestaciones neurotóxicas. (41)

#### *7.11.2. Doxorubicina.*

Algunos efectos colaterales de la terapia antineoplásica son irremediable y representan la acción farmacológica del medicamento. Entré estos figuran:



- Leucopenia: generalmente asintomática, la recuperación se completa principalmente dentro de los 21 días después de la dosis.
- Trombocitopenia generalmente asintomática, raramente se presentan hemorragias, equimosis o sangre en orina.
- Reacciones alérgicas son evento muy raros (rash cutáneo, urticaria o dermatitis medicamentosa)
- Orina rojiza la cual aclara en las siguientes 48 después de finalizado el tratamiento.
- Diarrea es menos frecuente.
- Alopecia es bastante frecuente.
- Cardiotoxicidad. (42)

#### 7.11.2.1. *Cardiotoxicidad.*

Es uno de los eventos adversos más estudiado por la severidad de este si se presenta. El mecanismo de cardiotoxicidad propuesto es que las antraciclina tiene afinidad con la membrana interna de las mitocondrias las cuales acumulan cardiolipina fosfolípidos con actividad pro inflamatoria que pueden generar daño celular, diferentes autores sugieren que la Doxorubicina tiene gran afinidad por la cardiolipina. Se han planteado diferentes mecanismos.

- Formación de radicales libres.
- Alteración de la función adrenérgica.
- Alteraciones del ADN (p53, proteosomas).
- Peroxidación lipídica.
- Alteraciones del transporte de calcio.
- Producción de TNF- $\alpha$  e interleucina-2
- Liberaciones de citosinas por el tumor.
- Apoptosis en los cardiomiocitos.

La cardiotoxicidad por este tratamiento se puede que se pueden presentar son arritmias, angina, alteraciones del EKG (prolongación del segmento ST), miopericarditis, ICC, dilatación ventricular, bloqueos y disfunción ventricular. (43)

### *6.12. Criterios NCI terminología común para Eventos Adversos.*

Es una terminología descriptiva que puede ser utilizado en la clasificación en escala la severidad de cada evento adverso. El grado se refiere a la gravedad de los eventos adversos, el CTCAE muestra los grados 1 a 5 exclusivamente con la clínica. Se da descripciones para cada evento adverso basados en pautas generales.

Grado 1 Leve; asintomática o leve síntomas; clínica o de diagnóstico observaciones solamente; no intervención indicado.

Grado 2 Moderado, mínima, local o intervención no invasiva indicada; limitando apropiado para la edad ADL instrumentales.

Grado 3 Grave o médicamente significativa, pero no amenaza la vida inmediatamente, hospitalización o la prolongación de hospitalización está indicado, es incapacitante, limitando ADL autocuidado.

Grado 4 en peligro la vida; se propone intervención urgente.

Grado 5 o el grado de la muerte relacionada con la AE. Un punto y coma indica "o" dentro de la descripción de la calificación (ver anexo de marco teórico tabla N°5).(44)

## VIII Material y Método

### *8.1 Área de estudio:*

Hospital Roberto Calderón Gutiérrez (HRCG), Managua, Nicaragua; hospital de referencia nacional donde se atienden los pacientes diagnosticados con leucemia, provenientes de diferentes partes de Nicaragua, anualmente se atienden aproximadamente 348 casos de leucemia de los cuales 40 son de leucemia mieloide aguda.

### *8.2. Tipo de estudio:*

Se trató 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.

### *8.3. Población del estudio.*

Los 192 pacientes mayores de 16 años diagnosticado entre enero 2008 y diciembre 2012 con leucemia mieloide aguda (LMA) con las variedades M0,M1, M2, M4,M5 ,M6 Y M7 (según la clasificación FAB) los cuales estén confirmado por aspirado y biopsia de medula ósea.

### *8.4. Unidad de análisis:*

Se seleccionó una muestra de 64 pacientes diagnosticados con LMA. La muestra fue calculado con el software del centro online "Epi-Centro" de la universidad católica de chile.

Se efectuó con el método de muestreo fue por conveniencia, en la lista de pacientes disponibles en el departamento de estadística del hospital Roberto Calderón Gutiérrez.

### *8.5. Criterios de inclusión*

- Mayores de 16 años de ambos sexos.

- Pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda por aspirado y biopsia de medula ósea.
- Haber recibido el esquema 3-7 con Doxorrubicina y Citarabina

### 8.6. *Criterios de exclusión:*

- Expedientes con letra no leíble.
- Paciente diagnosticado con leucemia mieloide aguda con variedad M3 (Promielocítica).

### 8.7. *Lista de variables.*

#### 8.7.1. *Objetivo 1.*

- 1) Edad.
- 2) Sexo.
- 3) Residencia.
- 4) Ocupación.
- 5) Religión.

#### 8.7.2. *Objetivo 2.*

- 6) Enfermedades crónicas previas al inicio del tratamiento.
- 7) Antecedentes de enfermedades hamato-oncologicas.
- 8) Síntomas previos al inicio del tratamiento.
- 9) Signo previo al inicio del tratamiento.
- 10)BHC al debutar la enfermedad.
- 11)Mieloperoxidasa.
- 12)Subtipo de LMA según FAB.

#### 8.7.3. *Objetivo 3.*

- 13)BHC después de finalizar el tratamiento.

- 14) Remisión después del ciclo (3+7).
- 15) Remisión después del ciclo (3+7) y otro con dosis intermedia de Ara -C.
- 16) Paciente Refractario.
- 17) Recaída.
- 18) Eventos Adversos.
- 19) Grados de severidad de las RAM.
- 20) Muerte del paciente.
- 21) Condición del paciente al finalizar el periodo del estudio.

### *8.8. Plan de análisis.*

1. Edad- Subtipo de LMA según FAB.
2. Sexo- Subtipo de LMA según FAB.
3. Residencia- Subtipo de LMA según FAB.
4. Ocupación-subtipo de LMA según FAB.
5. Edad -Remisión después del ciclo (3+7).
6. Subtipo de LMA según FAB.- Remisión después del ciclo (3+7).
7. Subtipo de LMA según FAB.- Remisión después del ciclo (3+7) y otro con dosis intermedia de Ara-C.
8. Subtipo de LMA según FAB.- Recaída.
9. Subtipo de LMA según FAB.- Paciente Refractario.
10. Subtipo de LMA según FAB.- Muerte del paciente.
11. Subtipo de LMA según FAB.- condición del paciente al finalizar el periodo del estudio.
12. Subtipo de LMA según FAB- Mieloperoxidasa.

### 8.10. Operacionalización de variables.

Variable	Tipo de Variable.	Definición Conceptual.	Nivel de Medición.	Indicador	Escala/Valor
<b>Edad.</b>	Independiente.	Tiempo en años transcurrido desde el nacimiento hasta el inicio de la terapia.	Intervalo	Años	16-26  27-36  37-46  47-56  ≥ 57.
<b>Sexo.</b>	Independiente.	Condición Fenotípica que diferencia al hombre de la mujer.	Nominal		Hombre.  Mujer.
<b>Procedencia</b>	Independiente.	Departamento Donde el individuo vive normalmente.	Nominal	Departamento.	Boaco.  Carazo. Chinandega. Chontales. Estelí. Granada. Jinotega. León.  Madriz. Managua. Masaya. Matagalpa. Nueva Segovia. RAAS  RAAN.  Rio San Juan. Rivas.
<b>Ocupación.</b>	Independiente.	Actividad que	nominal	empleo	Agricultor.  Vendedor. Operador de maquilas.

		Desempeña el individuo la mayor parte del día.			Mecánico. Ama de casa. Técnico medio. Profesional. Estudiante. Otros.
<b>Religión</b>	Independiente.	Doctrina religiosa que practica al momento de la entrevista	Ordinal.	Práctica religiosa que profesa	Católica Evangélica Mormona Testigo de Jehová. Otras. Ninguna.
<b>Enfermedades Crónicas previas al inicio del tratamiento.</b>	Independiente.	Patología crónica Preexistente que coexiste con Leucemia Mieloide Aguda.	Ordinal.		Diabetes Mellitus  Tipo1.  Diabetes Mellitus Tipo2. Hipertensión Arterial. Osteoartritis. Otras.  Ninguno.
<b>Antecedentes de Enfermedades hematológicas.</b>	Independiente.	Patología hematológica que se presentó antes de ser diagnosticado el paciente con LMA.	Ordinal.		-Síndrome  Mielodisplásico.  - Anemia aplásica.  Linfoma de  Hodgski.  -linfoma no  Hodgkin.

					-Mieloma múltiple.  -Otros.
<b>Síntomas Previos al inicio del tratamiento.</b>	Independiente.	Síntomas Aquejados por los pacientes previos al inicio del tratamiento.	Ordinal.		Fiebre. Fatiga. Diaforesis. Disminución de peso. Anorexia. Sangrado fácil al roce. Dolores óseos. Cefalea. Otros.
<b>Signos previos al Tratamiento.</b>	Independiente.	Signos que Presentaron los pacientes previos al inicio del tratamiento.	Ordinal.		Anemia. Petequias. Otras manifestaciones hemorrágicas. Adenopatía. Hepatomegalia. Esplenomegalia. Otros.
<b>BHC al debutar La enfermedad.</b>	Independiente.	Cambios en los valores habituales de células sanguíneas circulantes en Sangre periférica al momento de presentar la enfermedad.	Razón.	Resultados de Biometría hemática completa.	- N°. De Leucocitos. -N°. De Eritrocitos. - N°. De Trombocitos. -Valor de Hemoglobina. -Valor del hematocrito. -Valor del diferencial de leucocitos.



<b>Mieloperoxidasa.</b>	Independiente.	Tinción especial, que Histoquímicamente se utiliza para diferenciar Leucemia Mieloide Aguda de Leucemia Linfocítica Aguda.	Nominal		Positiva. Negativa. No se hizo.
<b>Subtipo de LMA Según FAB.</b>	Independiente.	Clasificación del grupo de cooperación Franco-Americano-Británico, hecho En base a criterios morfológicos.	Nominal		M0  M1  M2  M4  M5  M6  M7
<b>BHC después de Finalizar el tratamiento.</b>	Dependiente.	Cambios en los valores habituales de células sanguíneas circulantes en sangre periférica Después de.	Razón.	Resultados de Biometría hemática completa.	-N°. De leucocitos. -N°. De Eritrocitos. -N°. De trombocitos. -Valor de Hemoglobina. -Valor del hematocrito. Valor del diferencial de leucocitos.
<b>Remisión después del ciclo (3 doxorubicina +7</b>	Independiente.	Vuelta a la normalidad o mejoría de valores Hematológicos alterados en la	Nominal		Completa. Parcial. Fracaso.

<b>Ara-C).</b>		enfermedad después del ciclo (3+7)			
<b>Remisión después del ciclo (3 doxorubicina +7 Ara-C) y otro con dosis intermedia de Arar-C.</b>	Dependiente.	Vuelta a la normalidad o mejoría de valores Hematológicos alterados en la enfermedad después del ciclo (3+7) y otro con dosis intermedia de Arar-C	Nominal		Completa Parcial. Fracaso. Ninguno.
<b>Paciente Refractario.</b>	Dependiente.	Caso en el que no se obtiene remisión después de un ciclo de inducción estándar (3-7) y otro con dosis intermedia de Citarabina.	Nominal		Si. No.
<b>Recaída.</b>	Dependiente.	Infiltración ósea En $\geq$ 5 % de blastos no atribuibles a otra causa o el desarrollo de la enfermedad extramedular en un paciente previamente en RC.	Nominal	Años.	1 2 3 4 5 Otros. Ninguno.
<b>Eventos Adversos.</b>	Independiente.	Cualquier signo (Incluyendo resultados de laboratorios anormales), síntomas o enfermedad desfavorable y no intencionada asociado temporalmente al uso de medicación (citarabina y doxorubicina) a dosis terapéuticas.	Nominal		Trombocitopenia. Anemia. Leucopenia. Procesos infecciosos. Dermatitis. Nauseas. Vómitos. Alopecia. Cardiotoxicidad. Otros. Ninguno.
<b>Grado de Severidad de</b>	Dependiente.	Severidad con que Se presentaron las reacciones adversas.	Nominal	Criterios comunes Para la	Grado 1 Grado 2

los eventos adversos.				terminología de eventos adversos.	Grado 3 Grado 4 Grado 5
<b>Muerte del Paciente.</b>	Dependiente.	Fallecimiento del Individuo registrado durante el período establecido en el estudio.	Nominal	.	-Muerte en Inducción. -Muerte en remisión. -Muerte en enfermedad refractaria. -Muerte en recaída. -Ninguna.
<b>Condición del Paciente al finalizar el periodo del estudio.</b>	Dependiente.	Situación de los Pacientes vivos al momento de finalizar el periodo del estudio.	Nominal	.	-En seguimiento. -Abandono. -Alta. -Otros.

### 8.11. Fuente de información.

Se recopiló y procesó de la información por los investigadores mediante la revisión de expedientes clínicos, inicialmente se realizó la búsqueda en el sistema informático del departamento de estadística del HRCG, todos los pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda, los cuales fueron atendidos por el servicio de Hematología en el periodo de enero del 2008 – diciembre del 2012 y se comparó con los libros de registro de ingreso de las salas de varones y mujeres.

Para el diagnóstico de los pacientes además de la clínica se confirmó en el departamento de patología la estadística de los reportes histopatológicos de biopsia de médula ósea, analizados por especialistas en dicha área los cuales están registrados en el expediente clínico que se revisaron durante la investigación y los registros de dicho departamento.

### *8.12. Instrumento de recolección de información.*

La información se recopiló mediante el uso de un instrumento de recolección de datos (ver anexos), el instrumento estaba dividido en tres secciones, las cuales son características demográficas, dónde se obtendrá la información sobre su residencia, edad etc. La segunda sección abordara los antecedentes, la clínica inicial del paciente, el diagnóstico y la variedad de leucemia. La tercera sección en esta se registrarán datos sobre la respuesta hematológica, los eventos adversos entre otros datos. El instrumento fue validado previamente mediante una prueba piloto donde valoro su sensibilidad.

### *8.13. Procedimientos de análisis.*

Los datos recolectados por el instrumento de recolección de la información se transfirieron a una base de datos elaborados en Microsoft Excel 2013, posteriormente será analizada y procesada en un software especial que está diseñado para procesar datos estadísticos de la salud SPSS 21.

La presentación de resultados será realizado en tablas y graficas que reflejaran:

- Frecuencias.
- Porcentajes.
- Media.
- Mediana.

### *8.14. Aspectos Éticos.*

Se solicitó permiso para realizar el estudio en el HRCG, siguiendo los procedimientos y vías establecidas por la institución para la realización del estudio. Se protegió datos personales del paciente utilizando únicamente su expediente omitiendo el nombre y señas que pudieran identificar al paciente de alguna manera. Por ser un estudio retrospectivo no se necesita el consentimiento del paciente.



## IX. Resultados.

### 9.1 Edad de los pacientes

La edad de los pacientes participantes del estudio se distribuyó de la siguiente forma, la edad más frecuente fue la del grupo de 16 años a 25 años, con un 40.6%, siguiendo el grupo etario de 27-36 años con un 32.8%, y las edades de 47 a 56 años con un 6.3% constituyendo el menor porcentaje, los adultos con más de 56 años constituyeron un 20.3%. Ver Tabla No. 1

### 9.2 Sexo de los pacientes.

El sexo masculino es el predominante con un porcentaje de 53.1% seguido del sexo femenino con un porcentaje de 46.9%. Ver Tabla No. 2

### 9.3 Procedencia de los pacientes.

La procedencia de los pacientes con leucemia es en un 23.4% de Managua, un 7.8% de las regiones de Boaco, Chinandega, Chontales, Matagalpa, las regiones de León con un 9.4%, un 6.3% en la regiones de Jinotega y la RAAS, 4.7% en Carazo, 3.1% en las regiones de Nueva Segovia, Rio San Juan, Rivas, un 1,6% en las regiones de la RAAN y Estelí. Ver tabla No 3

### 9.4 Ocupación de los pacientes.

La mayoría de los pacientes se dedican a "Otros" empleos en el sector informal de servicio y comercio, contando en nuestro informe con un 26.6%, estudiantes sin especificar el nivel equivalen un 12.5%, profesionales aquellos que cuentan con un título universitario y ejercen labores de oficina son un 1.6%, las ama de casa constituyen un 18.8%, la profesión de Mecánico en un 4.7%, Operador de Maquilas en un 10.9%, vendedores son 4.7% y agricultores en un 20.3%. Ver tabla No. 4

### 9.5 Religión de los pacientes

La religión de los pacientes evaluados un 37.5% de estos son católicos, un 35.9% son evangélicos, un 6.3% declaran pertenecer a religión mormona y un 7.8% de

afiliados a los testigo de jehová, en otras denominaciones religiosas se encuentran un 10.9% y personas que refieren no tener ninguna religión 1.6%. Ver Tabla No. 5

#### 9.6 Antecedentes patológicos personales

En los antecedentes patológicos personales un 14.06% de los pacientes padece de Hipertensión Arterial, un 3.125% de Diabetes tipo I, la osteoartritis y otras enfermedades ambas con un 4.6875%. Ver Tabla No. 6

#### 9.7 Antecedentes de Enfermedades Hematológicas

Del total de los expedientes de los pacientes evaluados en el estudio un 4.79%, poseía antecedentes de enfermedad hematológica, de estas las más frecuentes con 3 pacientes cada uno (1.60%) fueron la Anemia Aplásica y otras enfermedades hematológicas no determinadas, el síndrome mielodisplásico se presentó en un paciente (1.57%). Ver Tabla No. 7

#### 9.8 Síntomas asociados a la patología hematológica

El síntoma que se presentó con mayor frecuencia es la disnea con un 78.125%, seguido de la disminución de peso en un 62.5%, la fatiga en un 54.68%, la fiebre en un 53.125%, la anorexia en un 51.5625%, astenia en un 53.125%, dolores óseos en un 50%, la cefalea en un 48.4375%, el síntoma menos frecuente es el sangrado fácil al roce en un 37.5%, otras manifestaciones 31.2%. Ver Tabla No. 8

#### 9.9 Signos asociados a la patología en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda

El signo asociado a LMA es anemia en un 92.2%, las petequias 56.3%, 35.9% otros signos, la esplenomegalia se detectó en un 31.3%, la hepatomegalia en un 26.6%, la adenopatía en un 18.8%. Ver Tabla No. 8

#### 9.10 Datos estadísticos de las biometrías hemáticas

La media de leucocitos en las biometrías hemáticas previas al tratamiento es de 11527cel/mm<sup>3</sup> , con una mediana de 6505 cel./mm<sup>3</sup> , moda de 2110 cel/mm<sup>3</sup>, desviación standard de 16640.207 cel/mm<sup>3</sup> , las plaquetas oscilaron en los valores

de 72,294 cel/mm<sup>3</sup> de media, 47000 cel/mm<sup>3</sup> de mediana y 22000 cel/mm<sup>3</sup> de moda con una desviación típica de 73899 cel/mm<sup>3</sup> , la hemoglobina se encontró una media de 8.241 gr/dl y una mediana de 8.5 gr/dl y moda de 9.3 gr/dl, con una desviación típica de 2.77 gr/dl, el hematocrito tuvo una media de 24.275, con una mediana de 24,400, con una desviación típica de 7.87, se observó neutrófilos con una media de 65.75 cel/mm<sup>3</sup> , con una mediana de 67 cel/mm<sup>3</sup> , una moda de 72 cel/mm<sup>3</sup> y una desviación típica de 10.577 cel/mm<sup>3</sup>. Ver Tabla No. 10

#### 9.11 Prueba de la mieloperoxidasa

La prueba de la mieloperoxidasa fue realizada en un 12.5% del total de los pacientes del estudio dando como resultado positiva todas las muestras tomadas, el resto de los pacientes (87.5%) no se les realizo mieloperoxidasa. Ver tabla No.11.

#### 9.12 Subtipo de Leucemia según la clasificación FAB

El subtipo más común es el M4 con un 34.4%, seguido del M5 con un 15.6%, y el M2 con un 14.1%, el M1 con un porcentaje de 10.9% M0 y M7 con un porcentaje de 9.4% cada uno y un porcentaje de 6.3% para el dato de M6. Ver tabla No. 12

#### 9.13 Resultados de BHC al finalizar el tratamiento

Los resultado de la Biometría Hemática de los paciente fueron relativamente estables, se encontró que el valor medio de Número de leucocitos fue de 5,670 células por mm<sup>3</sup> y la mitad de la muestra tenia valores inferiores a 2,960 células por mm<sup>3</sup>; el reporte más común que se observo fue de 2500 células por mm<sup>3</sup> y las variaciones de su valores medio alcanza 9,525. Tabla 13

El reporte de los trombocitos fue un dato de interés en el cual se observó que el valor promedio en el recuento fue de 69,742 células por mm<sup>3</sup>, con una desviación de 73,378 células por mm<sup>3</sup>, se observó que la mitad de los pacientes tenia valores inferiores a los 46,500 células por mm<sup>3</sup> , y el reporte más común de laboratorio fue de 30,000 células por mm<sup>3</sup>.El hematocrito post-tratamiento tuvo un valor medio en todos los pacientes de 24.6% , y la desviación estándar de este dato fue 7.1 y la



mitad de los casos presento valores inferiores a los 24.6% con una mayor frecuencia de reportes de 19%. Para el análisis del valor de la hemoglobina se observó que el valor medio fue de 8.2g/dl con una desviación estándar de 2g/dl; de igual manera se observó que los valores de más de la mitad de los participantes no superaba los 8.1g/dl; con un mayor número de reportes de 6.2g/dl. Tabla 13.

Para finalizar con los resultados de la biometría post-tratamiento el último valor analizado fue el porcentaje de recuentos de neutrófilos donde el valor medio fue de 62% con una desviación de 16%; de igual manera se observó que la mitad de la poblaciones presentaba reportes con valores inferiores a 62%; aunque el dato de mayor reporte fue de 72%. Tabla No. 14

#### 9.14 Respuesta hematológica al primer ciclo 3+7 en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Al finalizar el ciclo 3+7 con doxirubucina 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. Tabla 14

#### 9.15 Respuesta hematológicas al esquema 1(3+7) más 1c Ara-C en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

De los pacientes que fracasaron al primer esquema de tratamiento (54.7%), fueron sometidos a un segundo ciclo de tratamiento con el esquema 1(3+7), en este grupo de pacientes se observaron los siguientes resultados posterior al segundo ciclo de tratamiento, un 17.1% de los pacientes tuvo una remisión completa, un 17.1% de los pacientes la remisión fue parcial y en un 65.7% de los pacientes el tratamiento se consideró un fracaso. Ver tabla No. 15

#### 9.16 Paciente refractario al tratamiento en paciente diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Posterior a los ciclos de tratamiento se declaró a un 35.9% de los pacientes como “refractarios al tratamiento” al no responder posterior a dos ciclos de tratamiento y un 64,1% de estos se les considero “no refractario”. Ver Tabla No. 16

### 9.17 Recaída posterior al Tratamiento en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Los pacientes que presentaron remisión (54.6%) posterior a los ciclos de tratamiento en su seguimiento en un lapso de 4 años, al primer año un 23.4% recayeron con la enfermedad, en el segundo año un 6.3%, en el tercer año un 9,4% y en el cuarto año un 3,1%. Ver Tabla No. 17

### 9.18 Efectos adversos del tratamiento en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Las complicaciones que se presentaron durante y posterior al tratamiento fueron Anemia con un 92,2% del total de los pacientes, la trombocitopenia con un 84,4%, la leucopenia con un 65,6%, los vómitos con un 71.9%, las náuseas con un 62.5%, los procesos infecciosos con un 73.4%, cardiotoxicidad 37.5%, dermatitis con 28.1%,

Alopecia con un 25%, otros con 15.6% siendo estos últimos tres los síntomas menos frecuentes. Ver Tabla No. 18

### 9.19 Grado de severidad de complicaciones del tratamiento en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Según el grupo de severidad los pacientes afectados por complicaciones fueron los del grupo de severidad grado 1 con un 32.4%, los del grado 2 con un 19.2%, los pacientes del grado 3, 5.3% de complicaciones, grado 4 con un 0.8% de complicaciones y grado 5 con 0.2%. Ver Tabla No. 19 b

Los pacientes del grupo 1 el 48.4% presento anemia, el 25% presento trombocitopenia, el 23.4% presento alopecia, el 56.3% presento vómitos, el 39,1% presento nauseas, el 35.9% presento procesos infecciosos, un 31,3% cardiotoxicidad, y 26.6% dermatitis, otras complicaciones en un 12.5%, el grupo 2 de severidad presento anemia en un 39.1%, leucopenia en un 35.9%, trombocitopenia en un 15.6%, alopecia en un 4.7%, vómitos en un 12.5%, náuseas

en un 28.1%, procesos infecciosos en un 7.8%, dermatitis 1.6% y otras complicaciones 7.8%. en el grupo 3 de toxicidad anemia se presentó en un 4.7%, leucopenia en un 4.7%, trombocitopenia en un 37.5%, alopecia, vómitos y nauseas no presento ningún paciente, procesos infecciosos 3.1%, cardiotoxicidad 1.6%, dermatitis ningún paciente, otras complicaciones 1.6%, en el grupo 4 de severidad solo se presentó trombocitopenia en un 7.4%,y en el grupo 5 solo se presentó procesos infecciosos como complicación en un 1.5%. Ver tabla No.19

#### 9.20 Periodo de Muerte de los pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Se observó que un 60.9% de pacientes murieron por posterior a ser diagnosticados y tratados, de estos un 28.1% murió en el periodo de inducción, un 14.1% murió durante la remisión, en resto de los pacientes murió durante el periodo de recaída o posterior al segundo tratamiento (Tabla 20). Al finalizar el estudio se encontró que 23.4 % de los pacientes aún estaban en seguimiento y un 9.4% de los paciente abandonaron el tratamiento (Tabla 21).

#### 9.21 Edad y subtipo de leucemia según clasificación FAB en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Según el grupo etario de los pacientes y la clasificación FAB de los pacientes se obtuvo que el grupo etario entre 16-26 años, un 19.20% son MO, M1 un 11.50%, M2 un 15.40%, M4 un 23.10%, M5 un 7.70%, M6 un 7.70% y M7 un 15.40% para un total de 26 pacientes como el 100%. En el grupo etario de 27 a 36 años subtipo MO no se encontraron pacientes, Subtipo M1 con un 4.80%,M2 con un 4.80%, M4 con un 38.10%, M5 con un 38.10%, M6 con un 9.50%, M7 con un 4.80% para un total de 21 pacientes como el 100%. Para el grupo etario de 47-56 años no se observaron pacientes en los subtipos M0, M5, M6,M7, el subtipo M1 con un 25%, el subtipo M2 con un 50%, y el M4 con un 25%, para un total de 4 pacientes en este grupo etario. En el grupo etario de mayor de 56 años el subtipo MO tuvo un 7.70%, el M1 un 15.40%, el M2 un 15.40%, el M4 un 53.80%, el M5 y el M6 no se encontraron pacientes y el M7 con un 7.70%. Ver tabla No.22

La frecuencia de los subtipos de leucemia en general se distribuyó de la siguiente manera, M0 con un 9.40%, M1 con un 10.90%, M2 con un 14.10%, M4 con un 34.40, M5 con un 15.60%, M6 con un 6.20% y M7 con un 9.40% del total del universo. Ver tabla No. 22

#### 9.22 Sexo y subtipo según FAB en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

El subtipo M4 y M5 son los más frecuentes con unas frecuencias de 41.2% y 23.5% respectivamente, las formas M0 y M1 son las menos frecuentes con un 5.9% de frecuencia en las personas del sexo masculino, en los pacientes femeninos un 26.7% de los subtipos pertenecen al subtipo M4, 16.7% subtipo 1, 13.3% pertenecen al subtipo 3 y 1, un 10% al subtipo 7 y un 13.3% al subtipo 6. Ver Tabla No. 23

#### 9.23 Procedencia y subtipo según FAB en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

La región del pacifico se obtuvo que el subtipo M0 fue de 3.2%, el M1 de 9.7%, M2 19.4%, M4 35.5%, M5 16.1%, M6 un 6.5%, M7 con 9.7%. La región central se obtuvo un porcentaje de subtipo M0 de 14.3%, M1 10.7%, M2 7.1%, M4 35.7%, M6 7.1%, M7 un 10.7%, y en la región del caribe se obtuvo un 20% para todos los subtipos excepto para los subtipos M6 y M7 que no se obtuvieron casos procedentes de la costa caribe. Ver tabla No. 24

#### 9.24 Ocupación y subtipo según FAB en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Con respecto a la ocupación y el subtipo según FAB, la ocupación de agricultor tiene una distribución en los subtipos como sigue, M0 tiene un porcentaje de 23.10%, no hay casos M1, M2 con un valor de 7.70%, M4 con un 30.80%, M5 con 38.50%, M6 y M7 sin casos. La ocupación de vendedor un 66.70% presenta M4 y un 33.30% presenta M1, en los demás subtipos no hay casos reportados, operador de maquila presenta un 42.90% de M4, un 28.60% de M2, un 14.30% de M1 y M7.

En la ocupación mecánico el 66.70% se presenta en los subtipos M4 con un 66.70% y un 33.30% en los subtipos M7. Las amas de casa presentan un 16.70% de subtipo M0, subtipo M1 33.30%, subtipo M4 25%, subtipo M6 un 16.70%, subtipo M7 8.30%. La ocupación en la categoría de profesionales un 100% presentan el subtipo M2, y con respecto a los estudiantes un 37.50 presentan M7, un 25% presentan M6, y un 12.50% los subtipos M5. En la categoría otros el subtipo M1 representa el 5.90%, el subtipo M4 29.40%, el subtipo M5 el 41.20% y el subtipo M6 el 23.50%. Ver Tabla No.25

#### 9.25 Edad y respuesta hematológica al esquema 1(3+1) en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Las edades de 16 a 26 años un porcentaje de 57.7% no presento respuesta al tratamiento, los pacientes de 27-36 años no presentaron respuesta un 47.6%, y fracaso se observó en un 28.6%, remisión completa en un 14.3% y remisión parcial en un 9.5%, en las edades comprendidas entre 47-56 años se observa que el 75% presento fracaso al tratamiento, en las mayores de 56 años se observa que ninguno presento remisión completa ni parcial con el tratamiento brindado. Ver tabla No. 26

Las edades de 16-26 años presentaron resolución completa 7.7% un fracaso al tratamiento de 26.9%, y un 57.7% no se obtuvo respuesta, y un 7.7% una respuesta parcial, en las edades de 27-36 años 14.3% de resolución completa , una resolución parcial un 9.5%, un fracaso de 26.9% y ninguna resolución un 57.7%, en las edades de 47-56 años, un 7.7% presento una resolución completa, un 75% resulto en fracaso, un 25% resulto en ninguna reacción. Ver tabla No. 26

#### 9.26 Subtipo de leucemia y respuesta hematológica al esquema 1(3+1) en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Según subtipo de leucemia y respuesta hematológica se observó que el subtipo M0 ningún paciente logro la resolución completa ni obtuvo resultados parciales (0%), el fracaso al esquema de tratamiento en un 16.7%, y no se obtuvo ninguna respuesta en un 83.3%. Según el subtipo M1, no se obtuvo remisión completa de ningún paciente (0%), la remisión fue parcial en un 14.3%, fracaso en un 42.9% y

ninguna respuesta en un 42.9%. Según el subtipo M2 se observó remisión completa en un 11.1%, parcial en un 11.1%, el 66.7% fue fracaso del tratamiento y el 11.1 en la categoría ninguna. En el Subtipo M4 el 9.1% presento remisión completa, el 13.6% tuvo remisión parcial y un 50% fue fracaso al tratamiento y un 27.3% en la categoría ninguna. En el subtipo M5 el 80% estuvo en la categoría ninguna, remisión completa en un 10% y un 10% obtuvo fracaso al tratamiento. En el subtipo M6 se encuentra remisión completa en 25%, parcial en 25% y fracaso al tratamiento en un 50%. El subtipo M7 presento una remisión completa en 16.7% y fracaso al tratamiento en un 16. %, en la categoría de ninguna un 66.7%. Ver Tabla No. 27

#### 9.27 Subtipo de LMA según FAB respuesta hematológicas al tratamiento 1(3+7) mas 1c Ara-C en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Posterior al segundo ciclo de tratamiento los subtipos que presentaron resolución completa M2 con un 16.7%, M4 con 33.3%, M5, M6,M7 con un 16.7 cada uno de los subtipos, de los que presentaron resolución parcial, 16.7% eran subtipo M1, M2 16.7%, M4 con un 50%, M6 con un 16.7%, el fracaso al tratamiento se presentó en los subtipos M0 4.3%, M1 13%, M2 con un 26.1%, M4 con un 47.8%, M5 y M7 con un 4.3% respectivamente. Ver Tabla No. 28

#### 9.28 LMA subtipo según FAB y paciente con recaída en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

En relación a la recaída se observó que al primer año la mayoría fueron las pertenecientes al subtipo M4(46.7%) y M7 (13.3%) de igual manera al segundo años la mayoría fueron del subtipo M4(50%); En contraste los paciente que tuvieron recaídas al 3er y 4to año un 50% habían presentado el subtipo M5 Tabla 29.

#### 9.29 LMA subtipo según FAB y paciente refractario en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda

Los pacientes con subtipo de leucemia M0 fueron considerados refractarios un 16.7%, los pacientes con subtipo M1 tuvieron un 57.1%, subtipo M2 son refractarios

un 77.8%, subtipo M4 59.1%, M5 con un 10%, M6 con un 25%, por ultimo M7 con un 16.7%. Ver tabla No. 30

### 9.30 LMA subtipo según FAB y muerte en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

En relación al periodo donde se registró la muerte del paciente tenemos que todas las que ocurrieron en el periodo de inducción la mayoría eran de subtipo M4 (33.3%), en el periodo de remisión la mayoría de las muertes pertenecían al Subtipo M5 (33.3%) y M6 (22.2); y posterior al segundo ciclo se observó que las mayorías de las muertes pertenecían al subtipo M4 (50%). Tabla 31

Al finalizar el estudio se observó que un 13.6% de los pacientes con subtipo M4 abandonaron el tratamiento, y que el total de abandonos reportados el 50% eran de este mismo subtipo. Seguido de M6 con un 16.7% de todos los abandonos reportados. Tabla 32

## X Análisis de los Resultados

### 10.1 Edad de los pacientes

La leucemia aguda mieloide representa el tipo de leucemia más frecuente en adultos, en los resultados de nuestro estudio observamos que el intervalo de edad donde se presenta con mayor frecuencia es de 16-26 años, donde 4 de cada 10 pacientes encuestados corresponden a una edad mayor de 16 años y menor de 26 años, no se correlaciona a lo encontrado en la literatura en donde se afirma que la leucemia mieloide aguda es una enfermedad de la edad adulta, (F. Ferrara, 1995) La media de edad es de 64 a 79 años, la incidencia se aumenta conforme avanza la edad, (Barbara Puga L, 1998 ) a pesar que no coinciden nuestros datos de distribución de los grupos de etarios de enfermos, el grupo de mayor de 56 años representa el 20.3%, este no es el más representativo, pero tiene relación con lo reportado en la literatura, indicando que la leucemia mieloide crónica se distribuye en estos dos grupos de edades.

También se sabe que al parecer los pacientes con edades mayores de 60 años, tienen un peor pronóstico un mayor número de complicaciones, y una menor respuesta al tratamiento, los pacientes en estos grupos etarios son los grupos de riesgo.

Una posible explicación de la distribución de la enfermedad en los grupos etarios se deba a la inclusión de pacientes con casos no diagnosticados que iniciaron en la infancia y en la adolescencia, y que fueron diagnosticados hasta la etapa adulta, hecho bastante común en países en vías de desarrollo, debido a factores como lejanía, accesibilidad a la salud, falta de conocimiento y educación hacia la problemática del cáncer, contribuyendo a los diagnósticos tardíos de la enfermedad. Entre los factores casuísticos podemos mencionar que los enfermos buscan atención hasta que la sintomatología es florida, las unidades de salud primaria remiten tardíamente a este tipo de pacientes, asimismo carecen de programas de detección de cáncer de origen hematológico, por lo tanto es una



probabilidad que el grupo de 16-26 años sea mayor la prevalencia de LMA, debido a estos factores, pero este estudio no lo puede comprobar.

### 10.2 sexo de los pacientes

La mayoría de los pacientes en el estudio (53.1%) eran varones y un 46.9% eran féminas, la relación se mantiene a la reportada, los estudios latinoamericanos reportan una mayor proporción de pacientes masculinos con diagnóstico de leucemia mieloide crónica, (Ricardo Amaru, 2012) (Barbara Puga L, 1998) (María Teresa Milanés Roldán, 2002) esta relación puede ser explicada en parte a la mayor exposición a los factores de riesgo por parte del género masculino, ( tabaquismo y radiación), sin embargo no se pueden descartar factores biológicos inherentes al sexo.

### 10.3 Residencia de los pacientes

Con respecto a la residencia se puede observar que los pacientes tienen una distribución territorial amplia, abarcando 15 de los 17 departamentos de Nicaragua, también se puede observar que las regiones donde predomina son la zona del pacífico y central, con un predominio centro norte y occidente de la enfermedad, la mayoría de pacientes procedían de Managua (23.4%), hecho explicable por la mayor densidad poblacional de la capital, y también por la accesibilidad al sector salud, (más unidades primarias y secundarias), por lo tanto la distribución de los casos de leucemia mieloide crónica, se corresponderán a la cobertura de los servicios de salud y a los programas hematológicos ( inexistentes en las zonas rurales alejadas de la capital). No podemos relacionar la prevalencia de leucemia con algún sitio geográfico debido al factor antes mencionado.

### 10.4 Ocupación de los pacientes.

La Ocupación más frecuente fue la categoría "Otros" (26.6%), que se refiere a los oficios dedicados al sector comercio y servicios, estos pacientes pertenecen al alto porcentaje de trabajadores del sector informal presente en el país, muchos de

estos pacientes no poseen cobertura por las previsionales del seguro social, esto es un factor que contribuye a explicar el diagnóstico tardío de LMA, pero no es un objetivo del estudio demostrar ese factor, continuando la discusión, un 20.3% de los pacientes eran agricultores, y un 18.8% de los pacientes eran amas de casa, con respecto a esta variable no se encuentra en los pacientes participantes una ocupación relacionada con la exposición de factores de riesgo para el desarrollo de leucemia, a excepción de operador de maquilas, quienes pueden estar expuestos a solventes como los hidrocarburos que son factores de riesgo asociados a leucemia mieloide, por otro lado este estudio se refiere a la ocupación actual de los pacientes, indagar sobre la ocupación anterior y su posible exposición a factores de riesgos podría explicar un porcentaje de los casos o plantear la posibilidad de reconocer factores de riesgo no identificados previamente.

#### 10.5 Religión de los pacientes

La mayoría de los pacientes son católicos 37.5%, un 35.9% de los pacientes son evangélicos o protestantes, una minoría Mormona, Testigo de Jehová y otras, en la leucemia la religión no tiene una vinculación directa con la enfermedad, pero si es importante cuando se realiza un análisis desde los determinantes de salud, pacientes con ciertas creencias religiosas como es el caso de los protestantes, acuden a centros de salud de forma tardía comparado a otras religiones, por considerar que las unidades de salud no son parte del proceso de curación de su enfermedad, también las religiones como los testigos de jehová no aprobarían trasplantes de medula ósea en algunos pacientes por lo tanto la religión tiene que ser tomada en cuenta al momento del abordaje y tratamiento.

#### 10.6 Antecedentes patológicos del paciente

Los antecedentes patológicos de los pacientes se encontraron dos con mayor porcentaje el antecedente de Hipertensión Arterial en un 14.0625%, la Diabetes Mellitus en un 3.125% y la osteoartritis en un 4.68 al igual que "otras" patologías, los antecedentes patológicos no son reconocidos como factores de riesgo, la

diabetes mellitus incrementa el riesgo de cáncer (pecho, páncreas) pero no se relaciona con el aumento de los cánceres de origen no hematológico (Paolo Vigneri, 2009), la pre-hipertensión es un factor de riesgo que se encuentra en un 33% de la población en general (PAHO- OMS, 2013), no se observa un aumento de frecuencia de hipertensión en la población en estudio comparado a la prevalencia de HTA y pre HTA en la población general, el diagnóstico de osteoartritis referida puede haber sido confundida con uno de los síntomas de la patología, previo al diagnóstico definitivo. (American Cancer society ,2014)

#### 10.7 Antecedentes de patología Hematológica

Es importante el antecedente de patología hematológica, debido a que el tratamiento de algunas de estas patologías incluyen agentes alquilantes y agentes asociados a platino, medicamentos como la ciclofosfamida, la mecloretamina, clorambucil, cisplatino, y también el tratamiento con inhibidores de la polimerasa II, aumentan el riesgo de padecer de leucemia mieloide aguda, entre ellos se encuentran tenipósido, mitoxantrona, epirrubicina y doxorubicina, se presenta en una media de 8 años posterior a estos tratamientos y debuta como síndrome mielodisplásico hasta progresar a leucemia mieloide crónica (American society of cancer , 2015).

En nuestro estudio se observa el antecedente de un síndrome mielodisplásico (1.57%), anemia Aplásica 1.60%, y la presencia de otras patologías neoplásicas de origen hematológico 1.60%, observando una baja frecuencia de leucemias mieloides crónicas como resultado del tratamiento quimioterapéutico, en un porcentaje global de 4.79% lo que se puede interpretar que en la población de estudio la leucemia mieloide crónica secundaria a este factor tiene prevalencia baja. Sin embargo en este pequeño porcentaje de paciente existe la posibilidad que sean leucemias secundarias al tratamiento con agentes alquilantes, en el futuro el tratamiento con inmunoterapia podría evitar el desarrollo de leucemia en este grupo de pacientes y brinda hincapié al médico tratante de sugerir revisiones médicas periódicas.

## 10.8 Sintomatología de los pacientes con LMA

La sintomatología de la leucemia mieloide aguda depende particularmente del fallo de la médula ósea y de las citopenias subsecuente, es decir directamente proporcional al grado de infiltración de la médula ósea que presente el paciente, los síntomas generales son los síntomas más tempranos y los síntomas asociados con sangrado indican insuficiencia medular, normalmente la patología es difícil de diagnosticar en sus estadios tempranos debido al síndrome general que desencadena y su forma insidiosa de presentación pero cuando se presenta la insuficiencia medular el diagnóstico es más fácil de dirigir hacia enfermedades hematológicas, y frecuentemente las pruebas de laboratorio lo corroboran en la población de estudio se observa que el síntomas más frecuente y posiblemente una de las principales causas de hospitalización es la disnea (78.12%), indica gravedad y avance de la enfermedad (Ha Thanh Nishino, 2005).

Los síntomas generales como fiebre (53.125%), Fatiga (54.68%), Disminución de peso (62.5%), Anorexia (51.52%), astenia (53,125), Ocupan los síntomas que se presentan en más de la mitad de los pacientes con leucemia, mientras tanto los síntomas hemorrágicos como sangrado fácil al roce (37.5%) y otras manifestaciones hemorrágicas ocupan un 31.25%, por lo tanto nuestro estudio corrobora los síntomas clínicos más frecuentes, no nos permite relacionarlo con la gravedad de la patología, debido a que no era objetivo del estudio, pero da cabida a tomar en cuenta los síntomas generales para que el clínico al momento de evaluar pacientes con estas sintomatologías, tome en cuenta las enfermedades hematoncológicas.

## 10.9 signos clínicos pacientes con LMA

En cuanto a los signos la anemia clínicamente (palidez muco-cutánea), se presentó en un 92.2%, seguido de la petequias 56.3%, la esplenomegalia un 31.3%, los signos clínicos dependen de la capacidad del clínico para evaluar síndromes anémicos y de la relación del signo y el examen de laboratorio, la anemia es el signo clínico más frecuentemente observado debido a que en la mayoría de los

casos es uno de los primeros hallazgos y uno de los principales motivos de consulta al inicio del diagnóstico de los pacientes con leucemia (Jo-Anne Vergilio, 2003), la enfermedad se relaciona muchas veces con una anemia asociada a síntomas generales, que después de una serie de tratamientos no mejora, el diagnóstico definitivo llega con él envió de exámenes especializados como el extendido periférico y el conteo de blastos. Ver Tabla No. 9

#### 10.10 Biometrías Hemáticas completas previo al tratamiento de LMA

Los exámenes de laboratorio son una forma objetiva tanto para diagnosticar la enfermedad, realizar diagnóstico diferencial como también para utilizar criterios de abordaje y pronóstico, la celularidad en la serie de pacientes estudiadas se observa en una media de 11,527 células por milímetro cubico con un máximo de 75,000 células, por lo tanto estos pacientes se encuentran en el grupo de buen pronóstico al no sobrepasar las 100,000 células (Calixto), las plaquetas se encontraron con una media de 72,974 plaquetas por milímetro cubico, una mediana de 47,000 células y un mínimo de 11,000 células, se observa que la mitad de los pacientes evaluados tienen un riesgo bajo de complicaciones y un buen pronóstico de la enfermedad, la otra mitad (menos de 40,000 células) su riesgo es de intermedio a alto de complicaciones hemorrágicas o falta de sensibilidad al tratamiento. (Consejo de salubridad general,2013).

La hemoglobina con una media de 8,241 y el hematocrito con una media de 24.275, nos indica que hay correlación clínica con los datos de laboratorio, en los pacientes en estudio 9 de cada 10 presentaron datos clínicos de anemia y se observa que los estudiados tienen una media de datos de laboratorio que caen en los rangos de anemia moderada a severa, por lo tanto la forma clínica más frecuente en la leucemia mieloide aguda de los pacientes es el síndrome anémico. Indicando una progresión de la insuficiencia medular.

#### 10.11 Prueba de Mieloperoxidasa

La mieloperoxidasa una prueba enzimática se realizó solo en un 12.5% de los pacientes, la mieloperoxidasa es útil para diferenciar blastos de origen mieloide de

los de origen linfoide (Jimena, 2010), en conjunto con la citometría de flujo constituyen el estándar para el diagnóstico de leucemia mieloide aguda, se acepta un rango del 3 al 10% de células con mieloperoxidasa (+), para aceptar un diagnóstico de leucemia mieloide aguda (Manivannan, y otros, 2015) y realizar diagnóstico diferencial de leucemia linfoblástica aguda además de servir de apoyo para la clasificación de leucemias, aparentemente en la población estudiada la prueba de la mieloperoxidasa no es una prueba de rutina y probablemente se envíe cuando se duda del diagnóstico o existen características clínicas que orienten a otro enfermedad linfoproliferativa, otra razón pueda ser la poca disponibilidad de la prueba en los laboratorios clínicos ( no es una prueba rutinaria). Ver Tabla No. 10

#### 10.12 Clasificación de LMA

Los pacientes estudiados se les realizó la clasificación según las recomendaciones Franco-Americano-Británico, que se basa en la clasificación morfológica y de la madurez de las células, esta clasificación es la utilizada en el país, debido a que los laboratorios de las unidades de salud no cuentan con pruebas citogenéticas e inmunohistoquímicas, con los avances en las técnicas de genómica se propuso una nueva clasificación y criterios de clasificación de riesgo, que estaban de acuerdo a las aberraciones y alteraciones cromosómicas encontradas en la células, la ventaja de la nueva clasificación es que toma factores de las leucemias que son cruciales para el tratamiento y el pronóstico.

La desventaja de la clasificación FAB es que no logra clasificar a los pacientes en alto y/o bajo riesgo, y tampoco puede predecir que pacientes van a responder o no al tratamiento, en la clasificación FAB las leucemias más comunes son la M1, M2, M4 (Amaki I, 1986) abarcando más de la mitad de los casos lo cual se relaciona con los datos de nuestro estudio coincidiendo en las frecuencias de M4 que se reporta un 25-30% de prevalencia (Matthew Smithcorrespondence, 2004) , M2 con una prevalencia de 15-20% y M1 prevalencia similar a M4.

Por lo tanto una de las medidas útiles a realizar es la implementación paulatina de las pruebas genéticas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento, debido a que los subtipos identificados mediante estas técnicas tienen distinto comportamiento biológico, limitante para la clasificación FAB que es incapaz de predecir completamente el resultado clínico de los subtipos. (Nardi V, 2016)

Los clínicos con frecuencia asumen que las leucemias mieloides en los niños son parecidas a la de los adultos, los cambios en los subtipos y en los comportamientos está demostrado que están relacionados con la edad, ciertos tipos de mutaciones y translocaciones genéticas están más relacionados con un periodo de la edad, por lo tanto los esquemas terapéuticos también deben diferir entre el adulto y el niño. (Chaudhury SS1, 2015)

#### 10.13 Resultados de biometría Post-tratamiento

Los resultados de la biometría pos-tratamiento coinciden con los reportados en la literatura en donde la mayoría de los paciente presentan grados variables de aplasia medular, a pesar de que el diagnóstico no se realizó por biopsia los datos encontrados en la biometría clasifican a los pacientes en este tipo de patologías encontrando similitud con los descrito por Ram y colaboradores (2010), estos resultados pueden explicarse por el efecto citotóxico de las drogas usadas como tratamiento.

#### 10.14 Respuesta hematológica al primer ciclo 3+7 en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

En relación a la remisión del tratamiento después del primer ciclo de tratamiento y segundo este depende en gran medida de muchos factores, entre ellos destacan la edad, el subtipo, la citogenética, y otras características moleculares. En este estudio se encontró que el porcentajes de remisión fue del 45.3% después de la inducción, el bajo porcentaje de remisión se debe al tipo de terapia y a la barrera que se crea por carencia de métodos diagnósticos moleculares, sin embargo este resultado es similar a los reportado por Mead, Viera y Davis en el 2014 en relación la visión general en atención primaria de esta patología (Mead, Viera, & Davis,

#### 2014).10.15 Recaída posterior al Tratamiento en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Si bien muchos de los pacientes lograron una remisión de la enfermedad es de destacar que la recaída es una de las principales causas de fracaso de la terapia, en este estudio se encontró un porcentaje de recaída del que alcanzo el 70% a 4 años posterior a ser catalogados como remisión, esta dato es superior al que se ha reportado por otros autores donde el porcentaje de recaída alcanza 53% (Wang, et al., 2015). Es de destacar que la supervivencia después de la recaída es relativamente precaria.

La recaída en estos pacientes pueden ser derivadas de varios factores inherentes al paciente y a los servicios de salud, el estudio no puede objetivamente argumentar cuales son los motivos de recaída, pero pueden relacionarse con la falta de diagnóstico especializado (molecular), que conlleva por ende a un tratamiento erróneo, otros factores que pueden afectar en los ciclos de tratamiento pueden ser asociados al paciente como incumplimiento de la quimioterapia, abandono del tratamiento, también inherentes a la unidad de salud, existencia de un solo esquema de tratamiento para todas las LMA, carencia de recursos para controlar las reacciones adversas. La suma de estos factores puede estar sumando a esta alta frecuencia de recaídas.

#### 10.16 Reacciones adversas asociadas al tratamiento

Las reacciones medicamentosas más comunes fueron las secundarias al efecto directo de la terapia sobre los linajes de células hematopoyéticas y por consiguiente el aumento de las infecciones producto del estado de inmunosupresión del paciente. Uno de los datos de interés fue el alto reporte de vómitos de los pacientes, este podría deberse al aumento de los radicales libres y la baja ingesta de alimento con antioxidantes en la dieta del paciente, pero este dato deberá de analizarse en futuros estudios. La cardiotoxicidad fue reportada en menor medida y es probable que se deba al efecto cardiotóxico directo de la doxirrubicina. Cabe destacar que las mayores complicaciones fueron la trombocitopenia y la infecciones.



10.17 Periodo de Muerte del paciente diagnosticado con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) La mortalidad del tratamiento y la enfermedad en más de la mitad de los pacientes estos datos superan los observados por Forman y Rowe (2013), este resultado es secundario a que en el país no se cuenta con los tratamiento de primera línea para LMA sumado que no se realizan pruebas de para diagnosticar enfermedad mínimamente residual y en los esquemas terapéuticos internacionales una de las principales formar de corroborar la efectividad del tratamiento es la combinación de la remisión molecular, citológica y clínica. Un dato de interés para futuros estudios fue el número de pacientes que abandonaron el tratamiento, sin embargo no contamos con datos adecuados para realizar el análisis de los motivos de los pacientes que se negaron a continuar con la terapia.

Se establecen criterios de remisión más alto para los pacientes con edades mayores de 60 años, pues se consideran de alto riesgo, y siempre se utilizan esquemas intensivos para lograr la remisión, se intenta la remisión de forma más temprana debido a que se asocia a mejor pronóstico entre más temprano se logre inducir la remisión, nuestros datos se correlacionan con la de otros autores debido a que los pacientes menores de 60 años lograron una mayor remisión y un mismo número de fracasos que los pacientes mayores de 56 años en nuestro estudio. Ver Tabla No. 13

10.18 Edad y subtipo de leucemia según clasificación FAB en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

En las edades de 16 a 26 años la leucemia tipo M4 23.1% es la más común y la M5 Y M6 las menos comunes con 7.7%, en las edades de 27-36 años la leucemia M4 es la más común con un porcentaje de 38.1%, los pacientes con 47-56 años el 50% se clasifica en M2, los pacientes con edades mayores de 56 años un 53.8% tienen la forma M4 de leucemia, las leucemias tipo M4 se relacionan con frecuencia con alteraciones en los genes de CFB MYH11, y los genes de fusión resultante MLL /AF4 y MLL/AF9 , hay otros genes resultantes pero estos genes son los más frecuentes, y se asocian con las clasificaciones M4 Y M5 los primeros se relacionan entre los 54.5 y 59 años de edad coincidiendo con los datos encontrados en nuestro

estudio en donde la mitad de los pacientes con 56 años tienen la forma M4. (Vaskova J, 2015)

En las edades de 27 a 36 años las leucemias se clasifican en M4 y M5 asociadas más a alteraciones de los genes MLL, se encuentra con mayor frecuencia en niños y en adultos jóvenes, los arreglos en estos tipos de genes, están asociados a menor respuesta al tratamiento (Muñoz L1 & Group., 2003).

10.19 sexo y subtipo de leucemia según clasificación FAB en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

El sexo y la distribución de los tipos de leucemia es semejante en ambos la leucemia tipo M4 es la más común, la M6 la más rara para el sexo masculino y la M5 para el sexo femenino. En este grupo de estudio no se observan predominancias en cuanto al tipo de leucemia según el sexo.

10.20 Edad y subtipo de leucemia según clasificación FAB en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

En la región del pacifico la M4, es la más frecuente, en la región central con 35.7% también la forma M4, la región del caribe con un 16% con M0 la cual se relaciona con un mal pronóstico, esto indica que las formas promedio en general se encuentran en la zona pacífico y central, y las formas más raras (menos del 10% de las presentaciones generales), se concentran en la zona del caribe con la representación de las formas M0 y M1 esta distribución de formas poco comunes puede indicar factores genéticos y/o ambientales inherentes de la zona, faltan estudios de correlación para poder encontrar la asociación de la clasificación FAB y la procedencia geográfica de los pacientes.

10.21 Edad y subtipo de leucemia según clasificación FAB en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA).

La mayoría de las leucemias son de tipo M4 la más frecuente en todas las ocupaciones a excepción de agricultores y estudiantes, que tienen las formas M5 y M7 respectivamente de las cuales la M7 es la que se asocia con peor pronóstico

hay estudios que relacionan el uso de plaguicidas con el desarrollo de leucemia pero en mayor prevalencia con el diagnostico de leucemia linfoblástica. (Linda Morris Brown,1990).

#### 10.22 Edad entre respuesta hematológica en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Se considera remisión cuando los blastos alcanzan un 5% del total en la sangre, la respuesta al tratamiento depende más del subtipo de leucemias que de la edad, pero la edad es un factor modificador con respecto al pronóstico, la mortalidad, la biología de la célula cancerígena y la frecuencia de fracasos al tratamiento son factores ligados a la edad del paciente, estos fracasos en el tratamiento son frecuentes en los pacientes mayores de 60 años, en pacientes menores de 60 años se esperan remisiones de un 75%, con una supervivencia en 5 años del 35-40% en pacientes mayores de 60 años se espera disminuya la probabilidad de remisión de un 30-45% con una supervivencia a 5 años de un 10%, (Vinod Pullarkat, 2015) otros factores como el factor psíquico, emocional, el apego al tratamiento, el metabolismo pueden influir dando ventaja a los más jóvenes para atravesar todo el tratamiento sin abandonarlo.

Conforme a la literatura se observa que la remisión completa se obtuvo principalmente en los pacientes de 27-46 años, y el mayor fracaso en los pacientes mayores de 60 años con un 58%, por lo tanto los extremos de las edades pueden cursar con leucemias más agresivas y de menor respuesta al tratamiento, relacionado también con el mayor número de mutaciones y aberraciones cromosómicas en estos grupos de pacientes con respecto a la edad media (27-46 años).

#### 10.23 Subtipo de leucemia y respuesta hematológica en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) tratados con primer esquema

Los tipos de leucemia M4, seguidos de la M2 y la M5, 6,7 presentaron semejanzas en las remisiones, es probable que la remisión en M4 sea mayor por lo que hay más individuos clasificados en M4, (M4 es una de las leucemias más frecuentes),

el mayor número de fracasos se observó en M2 y M4, no se puede realizar inferencias en cuanto a que grupo presenta mejor pronóstico o respuesta al tratamiento debido a que el objetivo del estudio no es comparar y no se hicieron subgrupos de tratamiento en el diseño metodológico, por ende se visualiza las semejanzas del tratamiento y las respuestas con las reportadas a nivel internacional según los subtipos. Los avances en la clasificación molecular han brindado nuevas perspectivas en los tratamientos de la leucemia como es el caso de la leucemia mieloide crónica y el tratamiento con inhibidores de las vías de señalización, se considera actualmente el diagnóstico molecular para realizar la clasificación y el tratamiento.

Pero con la clasificación que se realiza en Nicaragua los estudios demuestran que la respuesta a la terapia se espera favorable en los pacientes M3 y M4 y menor en las clasificaciones M0, M1 y M5 debido a que estos tipos de leucemia se asocian con más frecuencia a aberraciones cromosómicas que no responden al tratamiento, son leucemias con cuadros clínicos más severas y/o presentan células clonales con resistencia al tratamiento, también en estos tipos de células son más frecuentes la presencia de enfermedad mínima residual.

La remisión en este tipo de leucemia en general , va de los porcentajes de 40-80% , que varía según los distintos factores de riesgo y así mismo la población que se esté estudiando, alrededor de un 10-20% morirán durante el proceso de inducción, los pacientes con mayor edad son los que más mueren durante el tratamiento (Kelly,2002).

10.24 Subtipo de leucemia y respuesta hematológica en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) tratados con segundo esquema

Según el subtipo de LMA se encontró que el porcentaje de fracaso en los pacientes posterior al segundo ciclo de tratamiento con un fármaco adicional no aumento mucho comparación a la primera fase de tratamiento. Se encontró que las subtipos con mayor número de fracasos fueron los de tipo M2 al igual a como se encuentra en la literatura por la agresividad de este subtipo de leucemia. En relación a la

recaída según el subtipo se observó que las que de tipo M4 fueron nuevamente la de mayor recuento, cabe destacar que este dato se debe a que este es uno de los subtipos más comunes.

De igual manera la mayor parte de los pacientes refractarios pertenecían al subtipo M4, sin embargo al hacer las comparaciones por el número total de pacientes en cada subtipo es evidente que la subtipo M2, fue en la que mayor número de casos refractarios se observaron en comparación con los que respondieron de manera adecuada. Esta dato contrasta con la mortalidad por subtipo, pues a pesar del número de refractarios era menor, los subtipos con mayor porcentaje de mortalidad fueron los del subtipo M5 y M6 durante el periodo de remisión del tratamiento. De Manera global durante cualquier momento de la enfermedad la que mayor mortalidad presento fue la de subtipo M4. Cabe destacar que el mismo comportamiento se observó para el abandono donde la mayoría de los paciente que abandonaron el tratamiento eran del subtipo M4 y M6, es de resaltar que no encontramos datos en las bases de datos para comparar estos resultados por lo cual se plantean a futuro estudios más amplios para comprender este fenómeno.

## XI Conclusiones

En relación al estudio realizado en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda y que fueron tratados con citarabina y doxorubicina, se obtuvieron las siguientes conclusiones:

1. El grupo más afectado fue el masculino sobre todo los que tenían edades entre 16 y 26 años, las zonas del país donde más casos se presentaron fueron del pacifico (la mayoría en Managua, León y Chinandega).
2. Los pacientes fueron diagnosticados por presentar síntomas perteneciente al síndrome constitucional; entre los que más destacan: disnea, pérdida de peso fatiga, fiebre, anorexia y astenia. El signo clínico de mayor reporte fue anemia y trombocitopenia (confirmado por exámenes de laboratorio).
3. A todos los pacientes se les suministró ambos fármacos (citarabina y doxorubicina), encontrando que menos del 50% hizo remisión; el subtipo M4 fue el que presentó los porcentajes más altos y el Subtipo M2 los más altos de recaída.
4. Las reacciones medicamentosas más observadas fueron la anemia, trombocitopenia, nauseas, vómitos y enfermedades infecciosa; sin embargo las de mayor severidad fueron la trombocitopenia y las infecciones febriles.
5. La mayoría de los pacientes presentó recaída o murió durante el tratamiento. Las complicaciones se presentaron en todos los casos, con el tratamiento.

## XII Recomendaciones.

1. Al Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez (HEDrRCG) valorar la utilización de otros esquemas utilizados también a nivel internacional de igual manera realizar estudios experimentales comparando el esquema estándar con otros esquemas de tratamiento de leucemia mieloide aguda que también dan buenos resultados.
2. Al ministerio del poder ciudadano para la salud institución rectora de la salud facilitarle al hospital escuela Dr. Roberto calderón Gutiérrez fondos para realizar los estudios experimentales pertinentes para valorar el esquemas de tratamiento usado actualmente.
3. A la universidad estimular en los estudiantes realizar más investigaciones sobre respuesta al tratamiento en I en este campo.

## XII Bibliografía

1. Aguayo., A. (2013). 14, 1-3. Recuperado el 23 de 09 de 2013, de Revista de Hematología.:  
<http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx/download/hematologia/2013/Suplemento%201/Hematol%20Supl%201.16%20Estado.pdf>
2. al, S. L. (2009). *Patología Estructural y funcional* (7a ed.). (M. Ferrero, Ed.) Madrid: Mc Graw-Hill, Interamericana.
3. Alejandro Gonzales Peña, M. (09 de 2009). Recuperado el 17 de 09 de 2013, de SMEO.Org.MX:  
[http://www.smeo.org.mx/gaceta/2009/SUPLEMENTOV8\\_3\\_2009\\_CARDIOTOXICIDAD.pdf](http://www.smeo.org.mx/gaceta/2009/SUPLEMENTOV8_3_2009_CARDIOTOXICIDAD.pdf)
4. Amaki I, O. T. (1986). Relapsing process in FAB subtypes of adult acute leukemia and its relationship to treatment regimens. *Blood*, 148.
5. Amaki I, O. T. (1986). Relapsing process in FAB subtypes of adult acute leukemia and its relationship to treatment regimens. 148.
6. American Cancer society . (03 de MARZO de 2014). *sintomas y signos de la leucemia mieloide cronica*. (INH ) Recuperado el 30 de 11 de 2015, de Información importante :  
<http://www.cancer.org/espanol/cancer/leucemiamieloidemielogenacronica/guiadetallada/leucemia-mieloide-mielogena-cronica-early-signs-symptoms>
7. American Cancer Society. (24 de 10 de 2013). Recuperado el 25 de 11 de 2013, de Available online.: [www.Available online.com](http://www.Available online.com)
8. American society of cancer . (6 de Octubre de 2015). *Learn About cancer* . (INH ) Recuperado el 30 de 11 de 2015, de Factores de riesgo de leucemia mieloide aguda :  
<http://www.cancer.org/espanol/cancer/leucemiamieloidenaaguda/guiadetallada/leucemia-mieloide-mielogena-aguda-causes-risk-factors>
9. Barbara Puga L, M. E. (1998 ). Acute myeloid leukemia in the adult. . 128.



## Respuesta terapéutica a Citarabina y Doxorubicina en pacientes diagnosticado con Leucemia Mieloide Aguda

---

10. Bravo Acuña Juan, M. P. (2012). *PEDIAMECUM*. Recuperado el 17 de 09 de 2013, de PEDIAMECUM: <http://www.pediamecum.es/wp-content/farmacos/antraciclinas.pdf>.
11. Brunning RD, M. E. (05 de 2001). *Patología y Genética de Tumores de Tejido Hematopoyético y Linfóide* (3 ed.). (H. N. Jaffe ES, Ed.) Lyon, Francia.: IARC Press. Recuperado el 05 de 12 de 2013, de Salvanet.
12. Bullinger L, D. K. (2004). Recuperado el 08 de 2013, de New England J.
13. Burnett AK, H. R. (2013). Obtenido de PubMed: [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)
14. Calixto, H. (s.f.). *Manual de practicas medicas* . Obtenido de Leucemia Mieloide Aguda : <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/lmaarreglado.pdf>
15. Chaudhury SS1, M. J. (2015). Insights into cell ontogeny, age, and acute myeloid leukemia. *Blood*, 43(9).
16. Cheson BD, C. P. (2003). *J Clinical Oncol*,. Obtenido de [PubMed]
17. col, D. W. (30 de Marzo de 2011). Recuperado el 12 de 09 de 2013, de News Medical.: <http://jco.ascopubs.org/content/22/16/3432.short>
18. col., E. C. (Enero. de 2013). Recuperado el 13 de 10 de 2013, de Revista de Hematología.: <http://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2013/re131d.pdf>
19. cols, D. C. (Enero de 2006). *Revista Cubana de Medicina*. Recuperado el 17 de 10 de 2013, de Scielo.: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0034-75232006000100004&lang=pt>
20. Consejo de salubridad general . (12 de 10 de 2013). *CENETEC-SALUD*. Recuperado el 30 de 11 de 2015, de Guías de evaluación diagnóstica : [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/276\\_I\\_MSS\\_10\\_Leucemia\\_Mieloide\\_Aguda/GRR\\_IMSS\\_276\\_10.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/276_I_MSS_10_Leucemia_Mieloide_Aguda/GRR_IMSS_276_10.pdf)
21. Dennis I Kasper, M. A. (2006). *Principio de Medicina Interna, Harrison*. (Vol. I). (G. G. Loyola, Ed.) Mexico D.F.: Mc Graw-Hill, Interamericana Editoriales, SA de C.V.
22. Dr Carlos Barati, D. R.-H. (2007). *Goodman & Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. (11va ed.). (B. Laurence L, J. s. Lazo, PhD, & K. Parker, MD, PhD, Edits.) Mexico D.F.: Mc Graw-Hill Interamericana Editores S.A. de C.V. Recuperado el 13 de 09 de 2013

## Respuesta terapéutica a Citarabina y Doxorubicina en pacientes diagnosticado con Leucemia Mieloide Aguda

---

23. Dr. Anany Mandal, M. (2011). Obtenido de News Medical:  
<http://www.news-medical.net/health/Acute-Myeloid-Leukemia-Symptoms.aspx>
24. Dr. Calixto Hernandez Cruz, D. A. (junio. de 2012). *Revista Cubana de medicina*. Recuperado el 15 de 09 de 2013, de scielo.:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232012000200011&lang=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232012000200011&lang=pt)
25. Dr. Pedro M. Escudero de los Rios. Sociedad Mexicana de Oncologia. (03 de 2009). (D. G. Sanches., Ed.) Recuperado el 04 de 11 de 2013, de smeo.org.mx: [www.smeo.org.mx](http://www.smeo.org.mx)
26. Enmanuel Rubin MD, e. a. (2005). *Patologia Estructural de Rubin*. (4ta ed.). Madrid.: Mc Graw-Hill, Interamericana de España S.A. Recuperado el 03 de 10 de 2013
27. et, S. M. (s.f.). Recuperado el 05 de 12 de 2013, de Sociedad española de farmacia: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP10.pdf>
28. F. Ferrara, M. A. (1995). Acute Myeloid Leukemia in Patients Aged Over 75 Years: Clinico-Hematological Characteristics and Treatment Results. *VII*.
29. Forman, S. J., & Rowe, J. M. (2013). The myth of the second remission of acute leukemia in the adult. *Blood*, 1077-1082.
30. G. Schiller, J. G. (15 de 12 de 1992). *PubMed*. Recuperado el 20 de 10 de 2013, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1467513>
31. Gardin C, C. S. (2013). Recuperado el 25 de 11 de 2013, de J Clinic Oncol: [PubMed]
32. Geler R B, B. P. (10 de 1989). Recuperado el 04 de 09 de 2013, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2676014>
33. Golstone AH, B. A. (01 de 09 de 2001). *PubMed*. Recuperado el 25 de 10 de 2013, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11520775>
34. Greece PP, B. M. (2008). *Witrobe's Clinical Hematologiy* (13va ed.). (L. J. Foester J, Ed.) New York.: Lippincott William and Wilkins.
35. Griffm, T. e. (2001). *Hematology*. New York: Lippincott Willian and Wilkins.

36. Gutierrez, O. (2010). Recuperado el 25 de 08 de 2013, de Monografias .com: <http://www.monografias.com/trabajos18/leucemia-mieloide-aguda/leucemia-mieloide-aguda.shtml#general>
37. Ha Thanh Nishino, C.-C. C. (2005). Myelodysplastic Syndromes: Clinicopathologic Features, Pathobiology, and Molecular Pathogenesis. 129 (10 ).
38. Hernan Velez A, W. R. (s.f.). *Hematologia*. (4ta ed.). Medellin., Colombia: Carvajal S.A.- Corporacion para la Investigacion Biologicas. Recuperado el 30 de 10 de 2013
39. IMSS, Dra Beatriz Aguilar Lopez. (2010). Recuperado el 23 de 08 de 2013, de Gias Clinicas Profecionales .IMSS: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Documents/276GER.pdf>
40. IMSS. Dra Lilian Beatriz Aguilar Lopez. (2010). (C. N. Salud, Ed.) Recuperado el 11 de 10 de 2013, de CONECTEC: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/276\\_IMSS\\_10\\_Leucemia\\_Mieloide\\_Aguda/EyR\\_IMSS\\_276\\_10.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/276_IMSS_10_Leucemia_Mieloide_Aguda/EyR_IMSS_276_10.pdf)
41. Jimena, C. P. (2010). Diagnostico Citoquimico de leucemia .
42. Jo-Anne Vergilio, M. a. (2003). Contemporary Biologic Concepts and Emerging Diagnostic. 119.
43. Joel Griffith Hardman, L. e. (2001). *Bases Farmacologicas de Goodman & Gilman* (9a ed., Vol. II). (Q. d. Neoplasicas., Trad.) Madrid.: Mc Graw-Hill, Interamericana Editores S.A. de C.V. Recuperado el 20 de 09 de 2013
44. Jorge A, M. J. (2011). *Hematologia Clinica*. (2da ed.). (T. Vasquez., Ed.) Mexico D.F.: Manual Moderno S.A de C.V. Recuperado el 25 de 10 de 2013
45. Kebiael P, C. R. (2011). *Principles and Practice of Oncology* (9a ed.). Philadelphia.: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg S.A.
46. Kelly, L. C. (2002). Comprehensive genotypic analysis of leukemia: clinical and therapeutic implications. 14.
47. Lee Goldman, M. J. (2002). *Tratado de Medicina Interna, Cecil*. (21 ed., Vol. I). Madrid: Mc GraW-Hill , Interamericana de España SA.

## Respuesta terapéutica a Citarabina y Doxorubicina en pacientes diagnosticado con Leucemia Mieloide Aguda

---

48. Leukemia & Lymphoma Society. (2011). *lly.org*. Recuperado el 27 de 09 de 2013, de [http://www.lly.org/content/nationalcontent/resourcecenter/freeeducationmaterials/spanish/pdf/sp\\_aml.pdf](http://www.lly.org/content/nationalcontent/resourcecenter/freeeducationmaterials/spanish/pdf/sp_aml.pdf)
49. Liliana., A. d. (2009). Obtenido de Filaxis.: <http://www.filiaxis.com>
50. Linda Morris Brown, A. B. (1990). Pesticide Exposures and Other Agricultural Risk Factors for Leukemia among Men in Iowa and Mineesota . *50*(65).
51. Lorenzo-Velasquez B, .. (2008). *Farmacologia Basica y Clinica, Velasquez*. (18a ed.). Madrid.: Editorial Medica Panamericana. Recuperado el 03 de 09 de 2013
52. Luca Maurillo, F. B. (03 de 06 de 2013). Recuperado el 05 de 11 de 2013, de Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases: [www.mjhid.org](http://www.mjhid.org)
53. Manivannan, P., Puri, V., Somasundaram, V., Purohit, A., Sharma, R. K., Dabas, M., & Saxena, R. (2015). Can threshold for MPO by flow cytometry be reduced in classifying acute leukaemia? A comparison of flow cytometric and cytochemical myeloperoxidase using different flow cytometric cut-offs. *Blood*, *20* (8).
54. Manivannan, P., Puri, V., Somasundaram, V., Purohit, A., Sharma, R. K., Dabas, M., & Saxena, R. (2015). Can threshold for MPO by flow cytometry be reduced in classifying acute leukaemia? A comparison of flow cytometric and cytochemical myeloperoxidase using different flow cytometric cut-offs. *20* (8).
55. María Teresa Milanés Roldán, R. L. (2002). Aspectos clínicos y epidemiológicos de la leucemia mieloide aguda en el anciano. *18*(1).
56. Matthew Smithcorrespondence, M. B. (2004). Adult acute leukemia. *Blood*, *50*(3).
57. Matthew Smithcorrespondence, M. B. (2004). Adult acute leukemia. *50*(3).
58. Mead, M., Viera, A., & Davis, A. (2014). Leukemia: An Overview for Primary Care. *American Family Physician* , 731-738.
59. MS. Tallman, D. G. (15 de 08 de 2005). *PubMed*. Recuperado el 15 de 11 de 2013, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15870183>

60. Muñoz L1, N. J., & Group., S. C. (2003). Acute myeloid leukemia with MLL rearrangements: clinicobiological features, prognostic impact and value of flow cytometry in the detection of residual leukemic cells. 17(1).
61. National Cancer Institute - PDQ Cancer Information Summaries. (06 de 2013). Recuperado el 03 de 12 de 2013, de PubMed Health: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0032612/>
62. News Medical. (16 de 02 de 2003). *News Medical*. Recuperado el 21 de 09 de 2013, de [www.news-medical.net/health/Acute-Mieloide-Leukemia-History-%28spanish%29.aspx](http://www.news-medical.net/health/Acute-Mieloide-Leukemia-History-%28spanish%29.aspx).
63. PAHO-OMS. (2013). *Prevencion y control de enfermedades: Analisis de salud* . Managua : PAHO.
64. Paolo Vigneri, F. F. (2009). *Diabetes and Cancer* . 16.
65. Ram, R., Gafter-Gvili, A., Vidal, L., Paul, M., Ben-Bassat, I., Shpilberg, O., & Raanani, P. (2010). Management of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis. *Cancer* , 3447-57.
66. Ricardo Amaru, G. T. (2012). *EPIDEMIOLOGÍA DE LAS LEUCEMIAS EN BOLIVIA: 1473 CASOS ENERO 1999 A MAYO DE 2012*. 18.
67. S. Trifilo, Z. Z. (08 de 2013). *Elsiver Ltd*. Recuperado el 15 de 10 de 2013, de PubMed.
68. Salinas, A. S. (2012). Recuperado el 25 de 11 de 2013, de *Medicen*: [http://www.medicineonline.es/medicine/buscador/a/sanchez/salinas/j/mo nserrat/coll/p/rosique/cortina/jm/moraleda/jimenez/leucemias/agudas/\\_f-909+iditem-90168238](http://www.medicineonline.es/medicine/buscador/a/sanchez/salinas/j/mo nserrat/coll/p/rosique/cortina/jm/moraleda/jimenez/leucemias/agudas/_f-909+iditem-90168238)
69. Sanitaria.MINSA., D. G. (2013). Recuperado el 25 de 11 de 2013, de [www.minsa.com.ni](http://www.minsa.com.ni): <http://www.minsa.gob.ni/index.php/repository/Descargas-MINSA/Dirección-General-de-Regulación-Sanitaria/Normas-Protocolos-y-Manuales/Normas-2009/Normativa---026-Lista-básica-de-medicamentos-esenciales/>
70. slovak m, k. K. (2000). *Analysis Predicts Outcome of Preremission and Postremission Therapy in Adult Acute Myeloid Leukemia*.

## Respuesta terapéutica a Citarabina y Doxorubicina en pacientes diagnosticado con Leucemia Mieloide Aguda

---

71. U.S. department of Health and Human service. (03 de 04 de 2010). Recuperado el 07 de 12 de 2013, de National Institute Health ,National Cancer Institue.
72. Vaskova J, D. K. (2015). Incidence and Prognostic Value of Known Genetic Aberrations in Patients with Acute Myeloid Leukemia--a Two Year Study. 28(4).
73. Vinod Pullarkat, I. A. (2015). Prognostic and therapeutic implications of early treatment response assessment in acute myeloid leukemia. 95(1).
74. Wang, J., Jiang, B., Liu, K., Xu, L., Zhang, X., Chen, H., . . . Jiang, Q. (2015). Outcome of patients with adult acute lymphoblastic leukemia between 2000 and 2013: experience from single center. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 726-32.
75. Yates J, G. O. (Agosto. de 1982). *NCBI*. Recuperado el 15 de 10 de 2013, de NCBI: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6953986/>



XIII Anexos.

Anexo de Marco Teórico.

Tabla N° 1 clasificación de Leucemia Mieloide Aguda según la organización mundial de la salud (OMS)

## **CLASIFICACION DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD**

### **I.LMA con anomalías citogenéticas recurrentes**

- LMA con t (8:21) (q22; q22) ;(AML1/ETO).
- LMA con inv. (16) (p13q22) o t (16;16) (p13;q22 ) ; (CBFβ/MYH11)
- Leucemia promielocítica aguda (AML con t 15;17)(q22;q22)(PML/RARα y variante )
- AML con anomalías 11q23(MLL)

### **II.LMA con displasicos de múltiples líneas celulares**

- Después de síndromes mielodisplásico o síndromes mielodisplásico /trastornos mielodisplásico
- Sin antecedentes de síndrome mielodisplásico

### **III.LMA y síndromes mielodisplásicos relacionados, relacionados con el tratamiento.**

- Relacionados con fármacos alquilantes
- Relacionados con inhibidores de la topoisomerasa tipo II
- Otros tipos.

### **IV. LMA sin clasificación adicional**

- LMA con diferenciación mínima
- LMA sin maduración



- LMA con maduración
- Leucemia mielocítica aguda
- Leucemia monoblástica y monocítica agudas
- Leucemia eritroide aguda
- Leucemia megacariosítica aguda
- Leucemia basófila aguda
- Panmielosis aguda con mielofibrosis
- Sarcoma mieloide

Tabla N° 2 clasificación de Leucemia Mieloide Aguda según el grupo de cooperación Franco-Americano-Británica. (FAB)

Subtipo	Frecuencia (%)	Morfología
<b>M0:Leucemia mieloide indiferenciada mínima</b>	5	Blastos indiferenciado(as)
<b>M1:Leucemia mieloblástica sin maduración</b>	15	Muy pocos con granulación
<b>M2:leucemia mieloblástica con maduración</b>	30	Blastos con gránulos Ocasionales bastones de Auer
<b>M3:Leucemia promielocítica hipergranular</b>	10	Promielocitos hipergranulares con abundantes bastones de Auer Variante microgranular.
<b>M4:leucemia mielomonocítica aguda</b>	25	Blastos con diferenciación granulocítica y monocítica .Variante con eosinofilia M4e0 M5A con el 80% de monoblastos

<b>M5: Leucemia monocitica</b>	10	<i>M5b monoblastos, promonocitos y monocitos Aumento de lisozimas</i>
<b>M6: Eritroleucemia (enfermedad de DigGluglielmo)</b>	3	<i>Eritoblastos displasicos &gt; del 50% Además mieloblastos &gt; de 30%</i>
<b>M7: Leucemia megacarioblastica .</b>	1	<i>Megacarioblastos reconocibles mediante anticuerpos anti plaqueta (CD41/CD61) Y reacción de peróxidasa plaquetaria. Mielofibrosis asociada.</i>

Tabla N° 3 factores pronósticos según el grupo de cooperación Franco-Americano-Británica. (FAB)

<b>Factor.</b>	<b>Buen pronóstico.</b>	<b>Mal pronóstico.</b>
<b>Edad.</b>	45	2 o 60 años.
<b>Antecedentes.</b>	-----	Leucemia secundaria a Mielodisplacias previas.
<b>Conteo de leucocitos.</b>	25,000 x mm	100,000 x mm
<b>Inmunofenotipo.</b>	-----	Presencia del antígeno CD34
<b>Variedad FAB.</b>	M2, M3, M4 con Eosinofilia.	M0, M6, M7
<b>Leucemia extramedular.</b>	No presente.	Presente.
<b>LDH</b>	Normal.	Aumentada.

Tabla N°4 reaccion a la mieloperoxidasa según el grupo de cooperación Franco-Americano-Británica. (FAB)

<b>Subtipo FAB.</b>	<b>Reacción a la Enzima.</b>
<b>M0</b>	+
<b>M1</b>	+
<b>M2</b>	+++
<b>M3</b>	+++
<b>M4</b>	++
<b>M5</b>	++/-
<b>M6</b>	++
<b>M7</b>	++

**Instrumento recolector de datos.**

**Respuesta terapéutica a citarabina y doxorubicina en pacientes diagnosticado con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez Durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.**

Expediente: -----

instrumento N°: -----

**Demografía.**

**Edad.** -16-26 años.  -27-36 años.  -37-46 años.  -47-56 años.  ≥ 57. Años.

**Residencia.** - Boaco.  - Estelí.  - Madriz.  - Nueva Segovia.  - Rivas.   
 - Carazo.  - Granada.  - Managua.  - RAAN-Siuna  - RAAS   
 - Chinandega.  - Jinotega.  - Masaya.  - RAAN-Bilwi   
 - Chontales.  - León.  - Matagalpa.  - Río San Juan.

**Sexo.** Masculino  Femenino

**Ocupación.** Agricultor.  Vendedor.  Operador de maquilas  Mecánico.  Ama de casa.  Técnico medio.   
 Profesional.  Estudiante  Otros.

**Religión.** Católica.  Evangélica.  Mormona.  Testigo de Jehová.  Otras.  Ninguno.

**Clínica inicial.**

**Enfermedades crónicas previas al inicio del tratamiento.** DMT1  HTA  Otras  DMT2  OA  Ninguna   
**Antecedentes de enfermedades hemato-oncológicas.** SMD  AA  LH  LnH  MM  Otros  Ninguno

**Síntomas.** Fatiga.  Fiebre.  Diaforesis.  ↓ de peso.  Anorexia.

**Signos.** Sangrado fácil al roce.  Dolores Óseos.  Cefalea.  Otros.

otras manifestaciones hemorrágicas  Anemia.  Petequias.  Esplenomegalia.

Adenopatías.  Hepatomegalia.  Otras.

BHC al debutar la enfermedad.					
N° de leu.	N° de erit.	N° de tromb	Hgb.	Hto.	Diferencial de leu.

**Mieloperoxidasa.** Positivo.  Negativo.  No se Hizo.

**Subtipo de LMA.** M0  M1  M2  M4  M5  M6  M7

**Respuesta Hematológica.**

BHC después de finalizar el tratamiento.					
N° de leu.	N° de erit.	N° de tromb	Hgb.	Hto.	Diferencial de leu.

**Remisión después del ciclo (3+7).** Completa.  Parcial.  Fracaso.

**Remisión después del ciclo (3+7+Ara-C dosis intermedia).** Completa.  Parcial.  Fracaso.

**Paciente refractario.** Si.  No.  **Recaída (en años).** 1  2  3  4  5  otros  ninguno.

**Eventos adversos.**

Evento adverso	Presencia de EV.		Grados de severidad.				
	Si.	No.	1	2	3	4	5
Anemia.							
Leucopenia.							
Trombocitopenia.							
Alopecia.							
Vómitos.							
Nauseas.							
Procesos infecciosos							
Cardiotoxicidad.							
Dermatitis.							
Otros							
ninguno							

**Muerte del paciente:** En indicción.  En remisión.  En E. refractaria.  En recaída.  Ninguna

**Condición del paciente al finalizar el periodo del estudio:** En seguimiento  Abandono.  Alta  otros.

Tablas

**Tablas No. 1 Edad de los pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.**

<b>Edad de los pacientes en tratamiento</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>16-26 años</b>	26	40.6	40.6	40.6
<b>27-36 años</b>	21	32.8	32.8	73.4
<b>47-56 años</b>	4	6.3	6.3	79.7
<b>mayor de 56 años</b>	13	20.3	20.3	100.0
<b>Total</b>	64	100.0	100.0	

Fuente: Expediente clínico

**Tabla No. 2 Sexo de pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.**

<b>Sexo de pacientes</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Masculino</b>	34	53.1	53.1	53.1
<b>Femenino</b>	30	46.9	46.9	100.0
<b>Total</b>	64	100.0	100.0	

Fuente: expediente clínico

**Tabla No. 3 Residencia de pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.**

<b>Residencia</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Boaco</b>	5	7.8	7.8	7.8
<b>Carazo</b>	3	4.7	4.7	12.5
<b>Chinandega</b>	5	7.8	7.8	20.3
<b>Chontales</b>	5	7.8	7.8	28.1
<b>Estelí</b>	1	1.6	1.6	29.7
<b>Jinotega</b>	4	6.3	6.3	35.9
<b>León</b>	6	9.4	9.4	45.3
<b>Madriz</b>	4	6.3	6.3	51.6
<b>Managua</b>	15	23.4	23.4	75.0
<b>Matagalpa</b>	5	7.8	7.8	82.8
<b>Nueva Segovia</b>	2	3.1	3.1	85.9

<b>RAAN</b>	1	1.6	1.6	87.5
<b>Rio San Juan</b>	2	3.1	3.1	90.6
<b>Rivas</b>	2	3.1	3.1	93.8
<b>RAAS</b>	4	6.3	6.3	100.0
<b>Total</b>	64	100.0	100.0	

Fuente: Expediente clínico

**Tabla No. 4 Ocupación de pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.**

Ocupación de los pacientes				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Agricultor</b>	13	20.3	20.3	20.3
<b>Vendedor</b>	3	4.7	4.7	25.0
<b>Operador de Maquilas</b>	7	10.9	10.9	35.9
<b>Mecánico</b>	3	4.7	4.7	40.6
<b>Ama de casa</b>	12	18.8	18.8	59.4
<b>Profesional</b>	1	1.6	1.6	60.9
<b>Estudiante</b>	8	12.5	12.5	73.4
<b>Otros</b>	17	26.6	26.6	100.0
<b>Total</b>	64	100.0	100.0	

Fuente: Expediente clínico

**Tabla No. 5 Religión de los pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.**

<b>Religión</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Católico</b>	24	37.5	37.5	37.5
<b>Evangélico</b>	23	35.9	35.9	73.4
<b>Mormona</b>	4	6.3	6.3	79.7
<b>Testigo de Jehová</b>	5	7.8	7.8	87.5
<b>Otras</b>	7	10.9	10.9	98.4
<b>Ninguna</b>	1	1.6	1.6	100.0
<b>Total</b>	64	100.0	100.0	

Fuente: Expediente clínico

**Tabla No. 6 Enfermedades crónicas previas al tratamiento en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.**

	<b>Antecedentes Patológicos</b>	
	Frecuencia	Porcentaje
<b>Diabetes Tipo I</b>	2	3.125
<b>Diabetes Tipo II</b>	0	0
<b>Hipertensión Arterial</b>	9	14.0625
<b>Osteoartritis</b>	3	4.6875
<b>Otras</b>	3	4.6875

Fuente: Expediente clínico



**Tabla No. 7 Antecedentes de Enfermedades Hematoncológicas en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.**

Antecedentes de enfermedades hematoncológicas	Frecuencia	Porcentaje
Síndrome Mielodisplásico	1	1.578125
Anemia Aplásica	3	1.609375
Linfoma de Hodking	0	0
Linfoma No Hodking	0	0
Mieloma Múltiple	0	0
Ninguno	0	0
Otros	3	1.609375
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>4.79</b>

Fuente: Expediente clínico

**Tabla No. 8 Síntomas asociados a la patología en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.**

	Síntomas asociados a la patología	
	Frecuencia	Porcentaje
<b>Fatiga</b>	35	54.6875
<b>Fiebre</b>	34	53.125
<b>Disnea</b>	50	78.125
<b>Disminución de peso</b>	40	62.5
<b>Anorexia</b>	33	51.5625
<b>Astenia</b>	34	53.125

<b>Sangrado Fácil al roce</b>	24	37.5
<b>Dolores óseos</b>	32	50
<b>Cefalea</b>	31	48.4375
<b>Otras Manifestaciones Hemorrágicas</b>	20	31.25

Fuente: Expediente clínico

**Tabla No. 9 Signos asociados a la patología en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.**

	<b>Signos asociados a la patología</b>	
	Frecuencia	Porcentaje
<b>Anemia</b>	59	92.2
<b>Petequias</b>	36	56.3
<b>esplenomegalia</b>	20	31.3
<b>Adenopatía</b>	12	18.8
<b>Hepatomegalia</b>	17	26.6
<b>Otros</b>	23	35.9

Fuente: Expediente clínico

**Tabla No. 10 Datos estadísticos de las biometrías hemáticas completas previo al tratamiento en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.**

<b>Datos estadísticos de las Biometrías Hemática Completa</b>					
	Leucocitos	Trombocitos	Hemoglobina	Hematocrito	Neutrófilos
<b>Media</b>	11527.92	72974.22	8.241	24.275	65.75
<b>Mediana</b>	6505.00	47000.00	8.500	24.400	67.00
<b>Moda</b>	2110 <sup>a</sup>	22000 <sup>a</sup>	9.3	24.0 <sup>a</sup>	72
<b>Desv. típ.</b>	16640.207	73899.779	2.7793	7.8796	10.577
<b>Rango</b>	74290	410000	9.9	42.0	58
<b>Mínimo</b>	710	11000	4.1	3.0	27
<b>Máximo</b>	75000	421000	14.0	45.0	85
<b>Suma</b>	737787	4670350	527.4	1553.6	4142

Fuente: Expediente clínico

**Tabla No. 11 Mieloperoxidasa en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012**

<b>Mieloperoxidasa</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Positiva</b>	8	12.5	12.5	12.5
<b>no se hizo</b>	56	87.5	87.5	100.0
<b>Total</b>	64	100.0	100.0	

Fuente: Expediente clínico

**Tabla No. 12 Subtipo según FAB en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.**

<b>Subtipo según FAB</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>M0</b>	6	9.4	9.4	9.4
<b>M1</b>	7	10.9	10.9	20.3
<b>M2</b>	9	14.1	14.1	34.4
<b>M4</b>	22	34.4	34.4	68.8
<b>M5</b>	10	15.6	15.6	84.4
<b>M6</b>	4	6.3	6.3	90.6
<b>M7</b>	6	9.4	9.4	100.0
<b>Total</b>	64	100.0	100.0	

Fuente: Expediente clínico

**Tabla 13. Resultados de BHC al finalizar el Tratamiento en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.**

	<b>N total</b>	<b>Media</b>	<b>Moda</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desviación estándar</b>
<b>Leucocitos pos tratamiento</b>	64	5670	2500	2690	9525
<b>Trombocitos post tratamiento</b>	64	69742	30000	46500	73378
<b>Hemoglobina pos tratamiento</b>	64	8,2	6,2	8,1	2,0
<b>Hematocrito post tratamiento.</b>	64	24,6	19,0	24,6	7,1
<b>Neutrófilos pos tratamientos</b>	64	62	72	62	16

Fuente. Expediente Clínico

**Tabla 14. Respuesta Hematológica a ciclo 3+7 en pacientes diagnosticados con leucemia mieloide aguda (LMA) entre Enero 2008 y Diciembre 2012 en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez.**

Respuesta Hematológica.	Frecuencia.	Porcentaje.
<b>Completa</b>	29	45,3
<b>Parcial</b>	9	14,1
<b>Fracaso</b>	26	40,6
<b>Total</b>	64	100,0

Fuente: Expediente clínico.

**Tabla 15. Respuesta hematológicas al esquema 1(3+7) más 1c Ara-C en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido completa	6	9,4	17,1	17,1
parcial	6	9,4	17,1	34,3
fracaso	23	35,9	65,7	100,0
Total	35	54,7	100,0	
Pacientes que remitieron con el primer esquema	29	45,3		
Total	64	100,0		

Fuente Expediente Clínico

**Tabla 16. Paciente refractario al tratamiento en paciente diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.**

		Frecuencia	Porcentaje
<b>Válido</b>	<b>si</b>	23	35,9
	<b>no</b>	41	64,1
	<b>Total</b>	64	100,0

Fuente. Expediente Clínico

**Tabla 17. Recaida posterior al Tratamiento en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.**

		Frecuencia	Porcentaje
<b>Válido</b>	<b>1 año</b>	15	23,4
	<b>2 años</b>	4	6,3
	<b>3 años</b>	6	9,4
	<b>4 años</b>	2	3,1
	<b>otros</b>	37	57,8
	<b>Total</b>	64	100,0

Fuente, Expediente Clínico

**Tabla 18. Efectos Abversos del Tratamiento**

	Recuento	% del N de tabla
<b>Anemia</b>	59	92,2%
<b>Leucopenia</b>	42	65,6%
<b>Trombocitopenia</b>	54	84,4%
<b>Alopecia</b>	16	25,0%
<b>Vomitos</b>	46	71,9%
<b>Nauseas</b>	40	62,5%
<b>Procesos infecciosos</b>	47	73,4%
<b>Cardiotoxicidad</b>	24	37,5%
<b>Dermatitis</b>	18	28,1%
<b>otros</b>	10	15,6%

Fuente. Expediente Clínico

**Tabla 19. Grados de Severidad de Complicación Adversa Medicamentosa**

Severidad	Anemia		Leucopenia		Trombocitopenia		Alopecia		Vomitos		Nauseas		Procesos infecciosos		Cardiotoxicidad		Dermatitis		Otras	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Grado 1	31	48,4%	16	25,0%	16	25,0%	15	23,4%	36	56,3%	25	39,1%	23	35,9%	20	31,3%	17	26,6%	8	12,5%
Grado 2	25	39,1%	23	35,9%	10	15,6%	3	4,7%	8	12,5%	18	28,1%	25	39,1%	5	7,8%	1	1,6%	5	7,8%
Grado 3	3	4,7%	3	4,7%	24	37,5%							2	3,1%	1	1,6%			1	1,6%
Grado 4	0	0	0	0	5	7,8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grado 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,6%	0	0	0	0	0	0
ninguno	5	7,8%	22	34,4%	9	14,1%	46	71,9%	19	29,7%	21	32,8%	13	20,3%	38	59,4%	46	71,9%	50	78,1%

Fuente. Encuesta



**Tabla 19. b. Frecuencia de Eventos adversos en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.**

		Respuestas	
		N	Porcentaje
<b>Efectos abversos<sup>a</sup></b>	<b>grado 1</b>	207	32,4%
	<b>grado 2</b>	123	19,2%
	<b>grado 3</b>	34	5,3%
	<b>grado 4</b>	5	0,8%
	<b>grado 5</b>	1	0,2%
	<b>ninguno</b>	269	42,1%
<b>Total</b>		639	100,0%

Fuente. Expediente Clínico

**Tabla 20. Periodo de Muerte del paciente diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.**

		Frecuencia	Porcentaje
<b>Válido</b>	<b>Inducción</b>	18	28,1
	<b>Remisión</b>	9	14,1
	<b>Enfermedad refractaria</b>	8	12,5
	<b>Recaída</b>	4	6,3
	<b>Sobrevivio</b>	25	39,1
	<b>Total</b>	64	100,0

Fuente. Expediente Clínico

**Tabla 21. Condición del paciente al finalizar el estudio en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.**

		Frecuencia	Porcentaje
<b>Válido</b>	<b>en seguimiento</b>	15	23,4
	<b>abandono</b>	6	9,4
	<b>alta</b>	1	1,6
	<b>otros</b>	42	65,6
	<b>Total</b>	64	100,0

Fuente. Expediente Clínico

**Tabla No. 22 Edad y subtipo de leucemia según clasificación FAB en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.**

Edad	subtipo según FAB							Total
	M0	M1	M2	M4	M5	M6	M7	
<b>16-26 años</b>	5 19.20%	3 11.50%	4 15.40%	6 23.10%	2 7.70%	2 7.70%	4 15.40%	26 100.00%
<b>27-36 años</b>	0 0.00%	1 4.80%	1 4.80%	8 38.10%	8 38.10%	2 9.50%	1 4.80%	21 100.00%
<b>47-56 años</b>	0 0.00%	1 25.00%	2 50.00%	1 25.00%	0 0.00%	0 0.00%	0 0.00%	4 100.00%
<b>mayor de 56 años</b>	1 7.70%	2 15.40%	2 15.40%	7 53.80%	0 0.00%	0 0.00%	1 7.70%	13 100.00%
	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>22</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>64</b>
<b>Total</b>	9.40%	10.90%	14.10%	34.40%	15.60%	6.20%	9.40%	100.00%

Fuente: Expediente clínico

**Tabla no. 23 Sexo y subtipo según FAB en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.**

			subtipo según FAB							Total
			M0	M1	M2	M4	M5	M6	M7	
<b>sex</b> <b>o</b>	masculi no	Recue nto	2	2	5	14	8	0	3	34
		% dentro de sexo	5.9 %	5.9 %	14.7 %	41.2 %	23.5 %	0.0 %	8.8 %	100.0 %
	femenin o	Recue nto	4	5	4	8	2	4	3	30
		% dentro de sexo	13.3 %	16.7 %	13.3 %	26.7 %	6.7 %	13.3 %	10.0 %	100.0 %
<b>Total</b>		Recue nto	6	7	9	22	10	4	6	64
		% dentro de sexo	9.4 %	10.9 %	14.1 %	34.4 %	15.6 %	6.3 %	9.4 %	100.0 %

Fuente: Expediente clínico

**Tabla No. 24 Procedencia y subtipo según FAB en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.**

Región	subtipo según FAB							Total
	M0	M1	M2	M4	M5	M6	M7	
<b>Pacífico</b>	1	3	6	11	5	2	3	31
	3.2%	9.7%	19.4%	35.5%	16.1%	6.5%	9.7%	100.0%
<b>Central</b>	4	3	2	10	4	2	3	28
	14.3%	10.7%	7.1%	35.7%	14.3%	7.1%	10.7%	100.0%
<b>Caribe</b>	1	1	1	1	1	0	0	5
	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	6	7	9	22	10	4	6	64
	9.4%	10.9%	14.1%	34.4%	15.6%	6.3%	9.4%	100.0%

Fuente: Expediente clínico

**Tabla No. 25 Ocupación y subtipo según FAB en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.**

Ocupación	subtipo según FAB							Total
	M0	M1	M2	M4	M5	M6	M7	
<b>agricultor</b>	3	0	1	4	5	0	0	13
	23.10 %	0.00%	7.70%	30.80 %	38.50 %	0.00%	0.00%	100.00 %
<b>vendedor</b>	0	1	0	2	0	0	0	3
	0.00%	33.30 %	0.00%	66.70 %	0.00%	0.00%	0.00%	100.00 %
<b>Operador de maquilas</b>	0	1	2	3	0	0	1	7
	0.00%	14.30 %	28.60%	42.90 %	0.00%	0.00%	14.30 %	100.00 %
<b>mecánico</b>	0	0	0	2	0	0	1	3
	0.00%	0.00%	0.00%	66.70 %	0.00%	0.00%	33.30 %	100.00 %
<b>ama de casa</b>	2	4	0	3	0	2	1	12
	16.70 %	33.30 %	0.00%	25.00 %	0.00%	16.70 %	8.30%	100.00 %
<b>profesion al</b>	0	0	1	0	0	0	0	1
	0.00%	0.00%	100.00 %	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	100.00 %
<b>estudiant es</b>	1	0	0	1	1	2	3	8
	12.50 %	0.00%	0.00%	12.50 %	12.50 %	25.00 %	37.50 %	100.00 %
<b>otros</b>	0	1	5	7	4	0	0	17

Respuesta terapéutica al tratamiento con Citarabina y Doxorubicina en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.

	0.00%	5.90%	29.40%	41.20	23.50	0.00%	0.00%	100.00
				%	%			%
<b>Total</b>	6	7	9	22	10	4	6	64
	9.40%	10.90	14.10%	34.40	15.60	6.30%	9.40%	100.00
		%		%	%			%

Fuente: expediente clínico

**Tabla No. 26 Edad entre respuesta hematológica en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.**

Edad	respuesta hematologicas,1(3+7) mas 1c Ara-C				Total
	completa	parcial	fracaso	ninguna	
<b>16-26 años</b>	2	2	7	15	26
	7.7%	7.7%	26.9%	57.7%	100.0%
<b>27-36 años</b>	3	2	6	10	21
	14.3%	9.5%	28.6%	47.6%	100.0%
<b>47-56 años</b>	0	0	3	1	4
	0.0%	0.0%	75.0%	25.0%	100.0%
<b>mayor de 56 años</b>	1	2	7	3	13
	7.7%	15.4%	53.8%	23.1%	100.0%
	6	6	23	29	64
	9.4%	9.4%	35.9%	45.3%	100.0%

Fuente: Expediente clínico

**Tabla No. 27 Subtipo de leucemia y respuesta hematológica en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.**

	respuesta hematologicas,1(3+7) mas 1c Ara-C				Total
	completa	parcial	fracaso	ninguna	
<b>M0</b>	0	0	1	5	6
	0.0%	0.0%	16.7%	83.3%	100.0%
<b>M1</b>	0	1	3	3	7
	0.0%	14.3%	42.9%	42.9%	100.0%
<b>M2</b>	1	1	6	1	9
	11.1%	11.1%	66.7%	11.1%	100.0%
<b>M4</b>	2	3	11	6	22
	9.1%	13.6%	50.0%	27.3%	100.0%
<b>M5</b>	1	0	1	8	10
	10.0%	0.0%	10.0%	80.0%	100.0%
<b>M6</b>	1	1	0	2	4
	25.0%	25.0%	0.0%	50.0%	100.0%
<b>M7</b>	1	0	1	4	6
	16.7%	0.0%	16.7%	66.7%	100.0%
	6	6	23	29	64
	9.4%	9.4%	35.9%	45.3%	100.0%

Fuente: Encuesta



**Tabla 28. Subtipo según FAB respuesta hematológicas al tratamiento 1(3+7) más 1c Ara-C tabulación cruzada en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.**

			respuesta hematologicas,1(3+7) mas 1c Ara-C			Total
			completa	parcial	fracaso	
subtipo según FAB	M0	Recuento	0	0	1	1
		% dentro de respuesta hematologicas,1(3 +7) mas 1c Ara-C	0,0%	0,0%	4,3%	2,9%
	M1	Recuento	0	1	3	4
		% dentro de respuesta hematologicas,1(3 +7) mas 1c Ara-C	0,0%	16,7%	13,0%	11,4%
	M2	Recuento	1	1	6	8
		% dentro de respuesta hematologicas,1(3 +7) mas 1c Ara-C	16,7%	16,7%	26,1%	22,9%
	M4	Recuento	2	3	11	16

		% dentro de respuesta hematologicas,1(3+7) mas 1c Ara-C	33,3%	50,0%	47,8%	45,7%
	M5	Recuento	1	0	1	2
		% dentro de respuesta hematologicas,1(3+7) mas 1c Ara-C	16,7%	0,0%	4,3%	5,7%
	M6	Recuento	1	1	0	2
		% dentro de respuesta hematologicas,1(3+7) mas 1c Ara-C	16,7%	16,7%	0,0%	5,7%
	M7	Recuento	1	0	1	2
		% dentro de respuesta hematologicas,1(3+7) mas 1c Ara-C	16,7%	0,0%	4,3%	5,7%
Total		Recuento	6	6	23	35
		% dentro de respuesta hematologicas,1(3+7) mas 1c Ara-C	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente. Expediente Clínico

**Tabla 30. LMA subtipo según FAB y paciente refractario en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.**

			Paciente refractario.		Total
			si	no	
<b>subtipo según FAB</b>	<b>M0</b>	<b>Recuento</b>	1	5	6
		<b>% dentro de subtipo según FAB</b>	16,7%	83,3%	100,0%
		<b>% dentro de paciente refractario.</b>	3,6%	13,9%	9,4%
	<b>M1</b>	<b>Recuento</b>	4	3	7
		<b>% dentro de subtipo según FAB</b>	57,1%	42,9%	100,0%
		<b>% dentro de paciente refractario.</b>	14,3%	8,3%	10,9%
	<b>M2</b>	<b>Recuento</b>	7	2	9
		<b>% dentro de subtipo según FAB</b>	77,8%	22,2%	100,0%
		<b>% dentro de paciente refractario.</b>	25,0%	5,6%	14,1%
	<b>M4</b>	<b>Recuento</b>	13	9	22
		<b>% dentro de subtipo según FAB</b>	59,1%	40,9%	100,0%
		<b>% dentro de paciente refractario.</b>	46,4%	25,0%	34,4%

	<b>M5</b>	<b>Recuento</b>	1	9	10
		<b>% dentro de subtipo según FAB</b>	10,0%	90,0%	100,0%
		<b>% dentro de paciente refractario.</b>	3,6%	25,0%	15,6%
	<b>M6</b>	<b>Recuento</b>	1	3	4
		<b>% dentro de subtipo según FAB</b>	25,0%	75,0%	100,0%
		<b>% dentro de paciente refractario.</b>	3,6%	8,3%	6,3%
	<b>M7</b>	<b>Recuento</b>	1	5	6
		<b>% dentro de subtipo según FAB</b>	16,7%	83,3%	100,0%
		<b>% dentro de paciente refractario.</b>	3,6%	13,9%	9,4%
<b>Total</b>	<b>Recuento</b>	28	36	64	
	<b>% dentro de subtipo según FAB</b>	43,8%	56,3%	100,0%	
	<b>% dentro de paciente refractario.</b>	100,0%	100,0%	100,0%	

Fuente. Expediente Clínico

**Tabla 31. Subtipo de LMA y muerte en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.**

subtipo		muerte del paciente					Total
		en induccion	en remision	en enfermedad refractaria	en recaida	ninguno	
M0	Recuento	3	2	0	0	1	6
	% dentro de muerte del paciente	16.7%	22.2%	0.0%	0.0%	4.0%	9.4%
M1	Recuento	3	0	1	1	2	7
	% dentro de muerte del paciente	16.7%	0.0%	12.5%	25.0%	8.0%	10.9%
M2	Recuento	2	1	1	0	5	9
	% dentro de muerte del paciente	11.1%	11.1%	12.5%	0.0%	20.0%	14.1%
M4	Recuento	6	1	4	1	10	22
	% dentro de muerte del paciente	33.3%	11.1%	50.0%	25.0%	40.0%	34.4%
M5	Recuento	2	3	0	1	4	10
	% dentro de muerte del paciente	11.1%	33.3%	0.0%	25.0%	16.0%	15.6%
M6	Recuento	1	2	1	0	0	4
	% dentro de muerte del paciente	5.6%	22.2%	12.5%	0.0%	0.0%	6.3%
M7	Recuento	1	0	1	1	3	6
	% dentro de muerte del paciente	5.6%	0.0%	12.5%	25.0%	12.0%	9.4%
Total	Recuento	18	9	8	4	25	64
	% dentro de muerte del paciente	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Fuente. Expediente Clínico

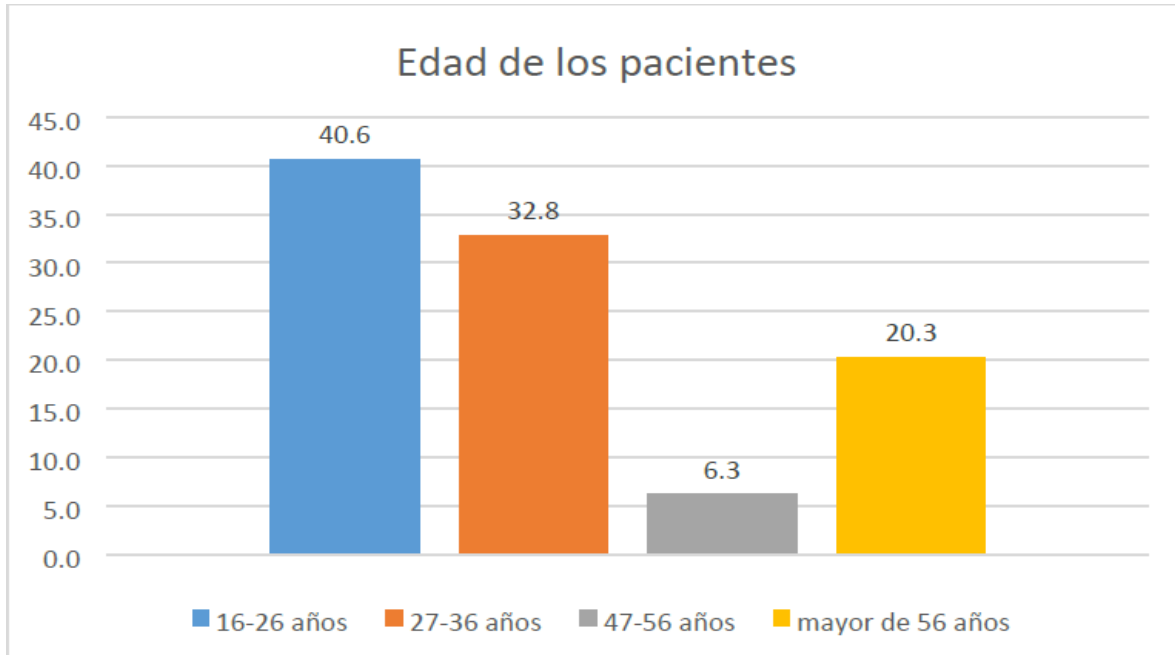
**Tabla 32. LMA según subtipo condición al finalizar el estudio en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo enero 2008-diciembre 2012.**

			condicion del paciente al finalizar el estudio				Total
			en seguimiento	abandono	alta	otros	
subtipo segun FAB	M0	Recuento	2	0	0	4	6
		% dentro de subtipo segun FAB	33.3%	0.0%	0.0%	66.7%	100.0%
		% dentro de condicion del paciente al finalizar el estudio	13.3%	0.0%	0.0%	9.5%	9.4%
	M1	Recuento	1	1	0	5	7
		% dentro de subtipo segun FAB	14.3%	14.3%	0.0%	71.4%	100.0%
		% dentro de condicion del paciente al finalizar el estudio	6.7%	16.7%	0.0%	11.9%	10.9%
	M2	Recuento	4	0	0	5	9
		% dentro de subtipo segun FAB	44.4%	0.0%	0.0%	55.6%	100.0%
		% dentro de condicion del paciente al finalizar el estudio	26.7%	0.0%	0.0%	11.9%	14.1%
	M4	Recuento	5	3	1	13	22
		% dentro de subtipo segun FAB	22.7%	13.6%	4.5%	59.1%	100.0%
		% dentro de condicion del paciente al finalizar el estudio	33.3%	50.0%		31.0%	34.4%
	M5	Recuento	2	1	0	7	10
		% dentro de subtipo segun FAB	20.0%	10.0%	0.0%	70.0%	100.0%
		% dentro de condicion del paciente al finalizar el estudio	13.3%	16.7%	0.0%	16.7%	15.6%
	M6	Recuento	0	1	0	3	4
		% dentro de subtipo segun FAB	0.0%	25.0%	0.0%	75.0%	100.0%
		% dentro de condicion del paciente al finalizar el estudio	0.0%	16.7%	0.0%	7.1%	6.3%
	M7	Recuento	1	0	0	5	6
		% dentro de subtipo segun FAB	16.7%	0.0%	0.0%	83.3%	100.0%
		% dentro de condicion del paciente al finalizar el estudio	6.7%	0.0%	0.0%	11.9%	9.4%
<b>Total</b>		Recuento	15	6	1	42	64
		% dentro de subtipo segun FAB	23.4%	9.4%	1.6%	65.6%	100.0%
		% dentro de condicion del paciente al finalizar el estudio				100.0%	100.0%

Fuente. Expedite Clinico

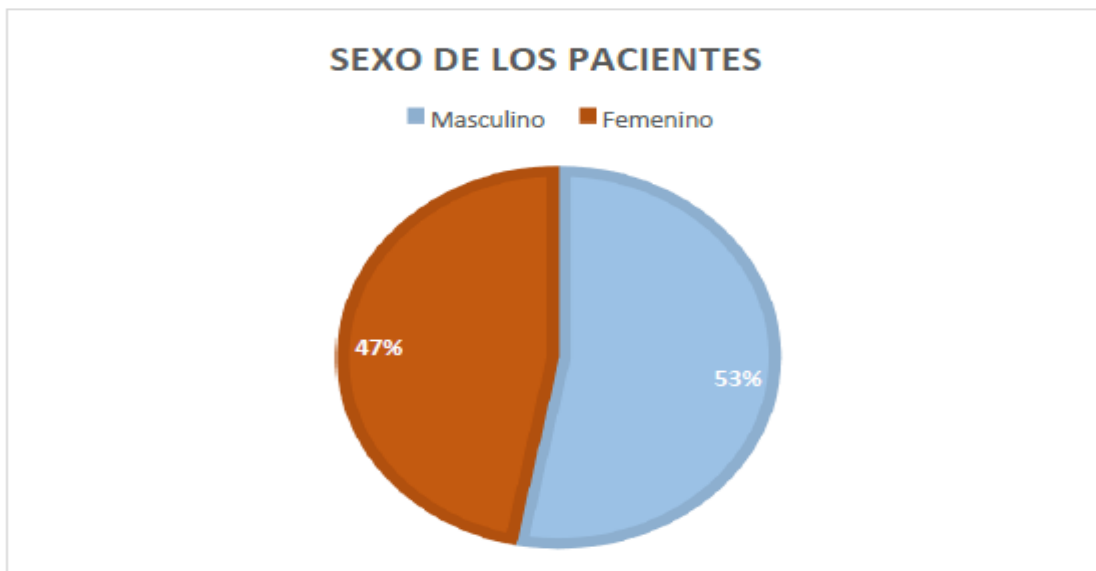
## Anexo 4 grafica.

Grafica N°.1 Edad de los pacientes.



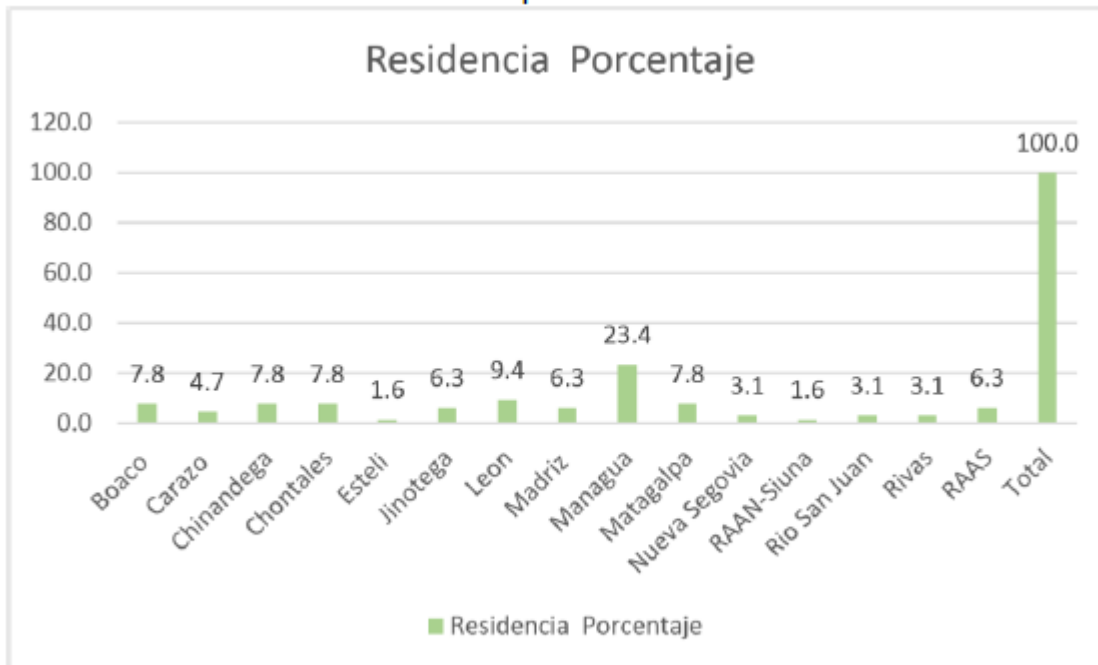
Fuente. Tabla N° 1.

Grafica N°.2 sexo de los pacientes.



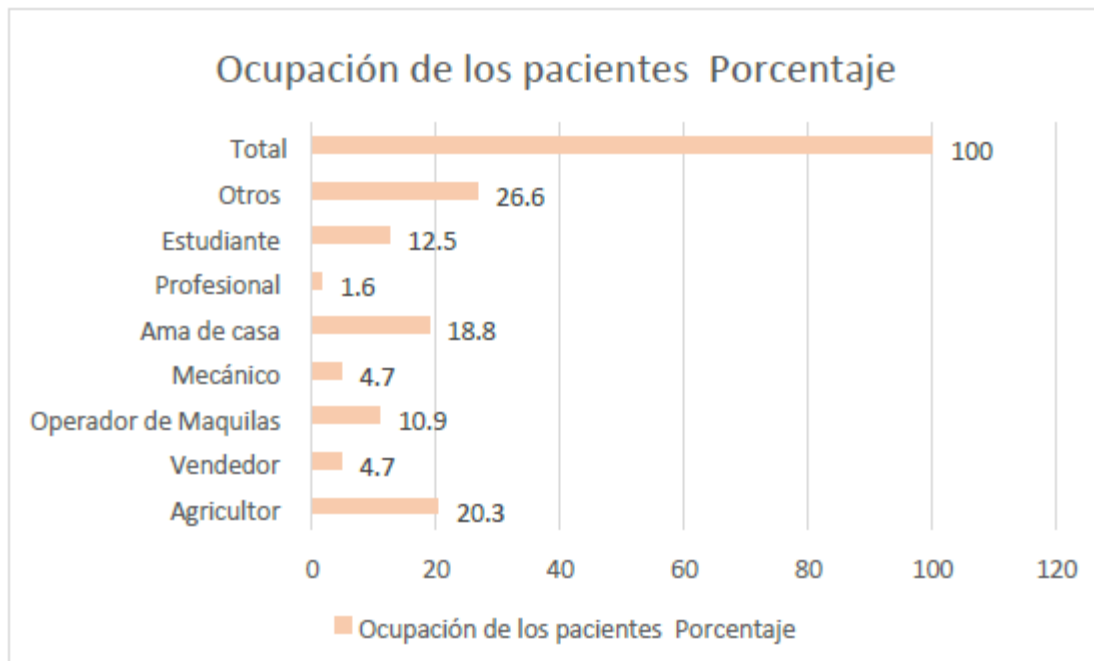
Fuente. Tabla N°2.

Grafico No.3 Residencia Actual de los pacientes



Fuente: Tabla No. 3

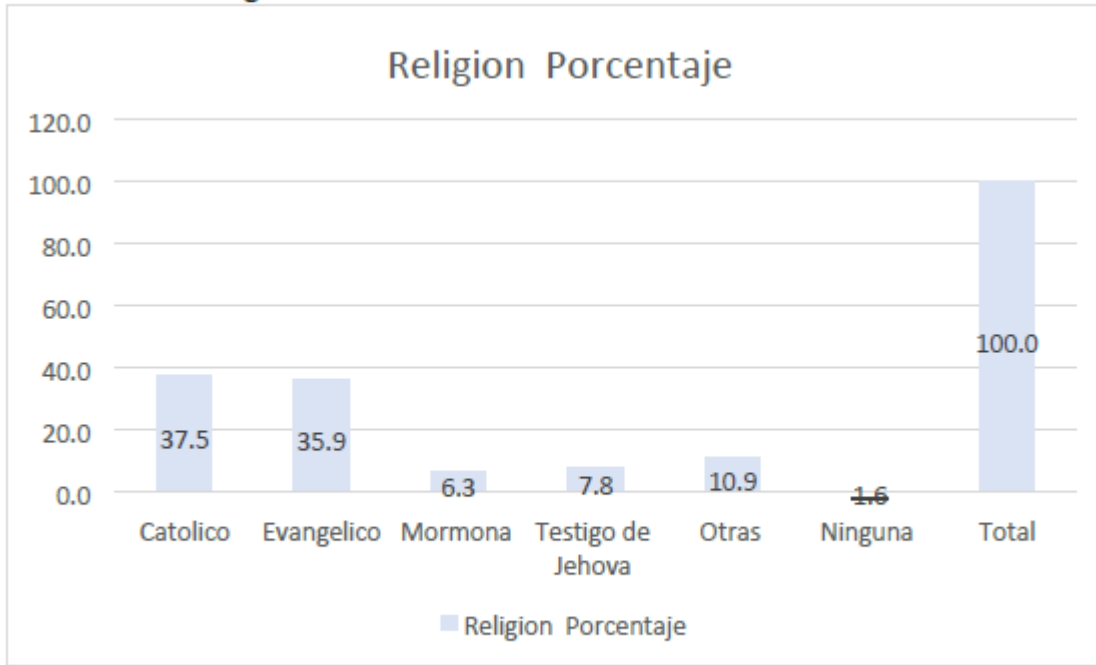
Grafica No. 4 Ocupación de los pacientes



Fuente: tabla No. 4



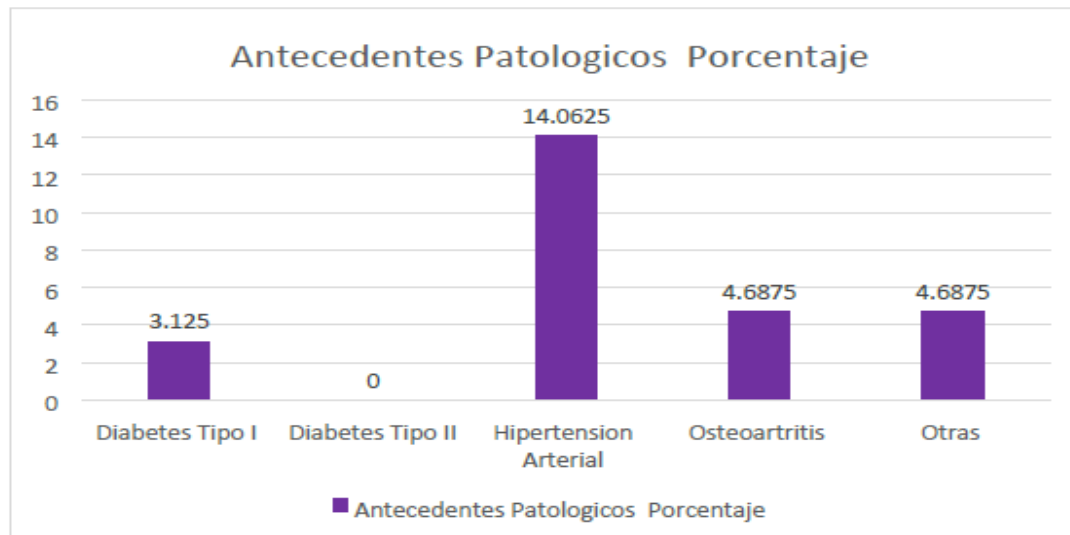
Grafico No. 5 Religión



Fuente: Tabla No. 5

Grafico No. 6

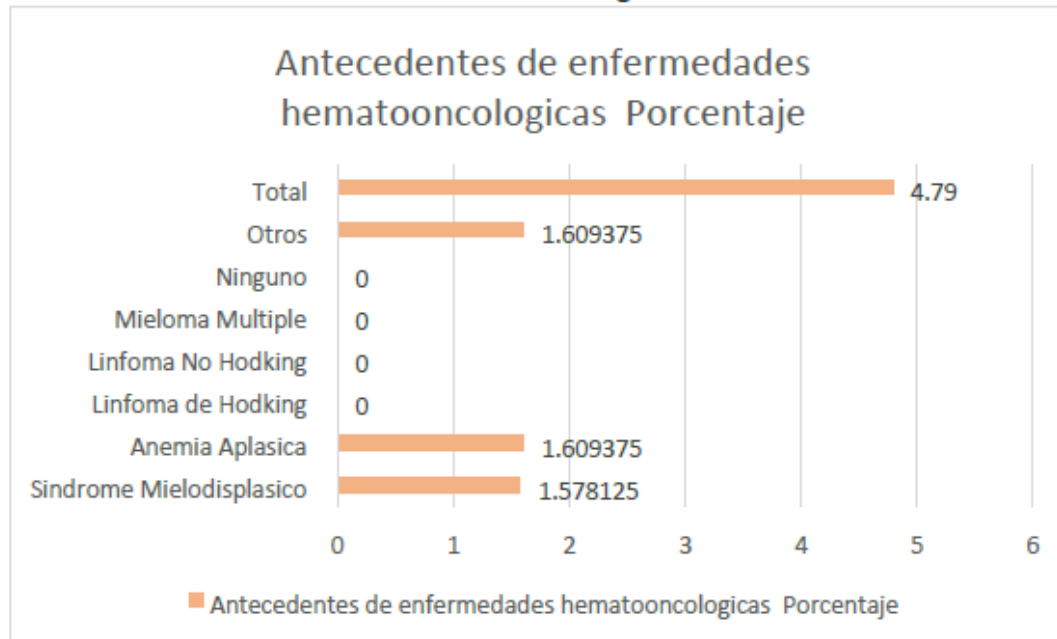
Antecedentes Patológicos



Fuente: Tabla No. 6

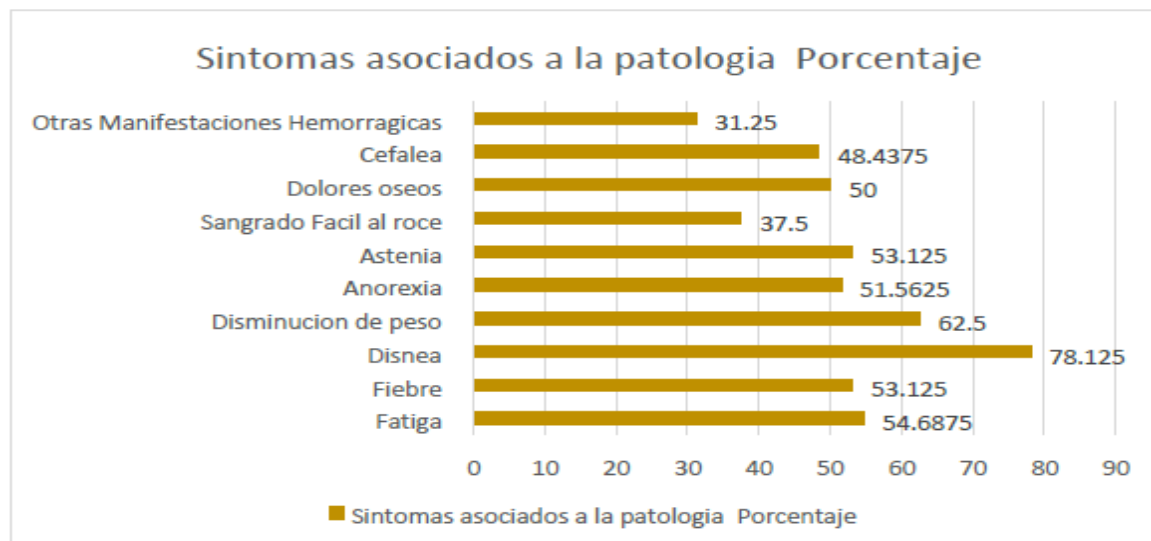
Grafico No. 7

Antecedentes de enfermedades Hematológicas



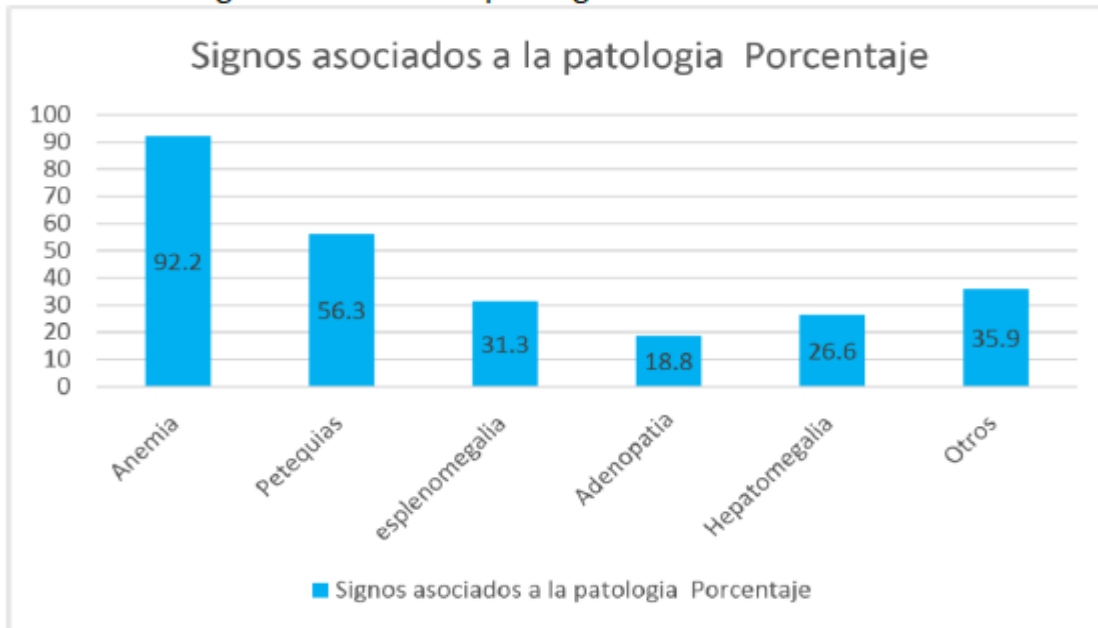
Fuente: Tabla No. 7

Grafico No. 8 Síntomas asociados a la patología



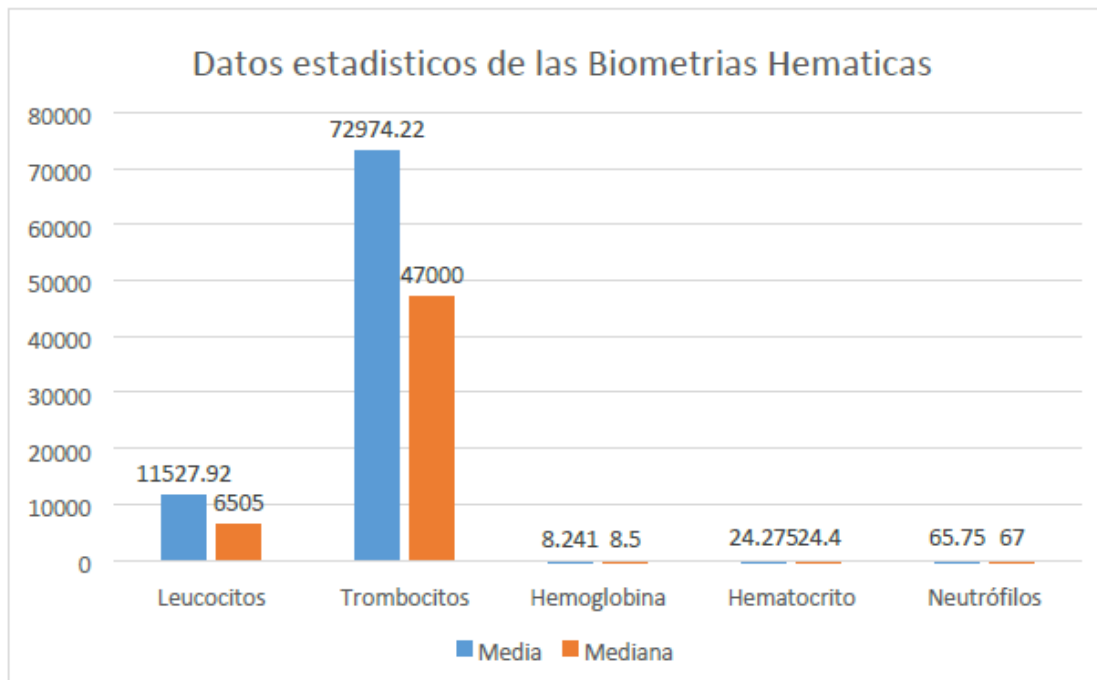
Fuente: Tabla No. 8

Gráfico No. 9 Signos asociados a la patología



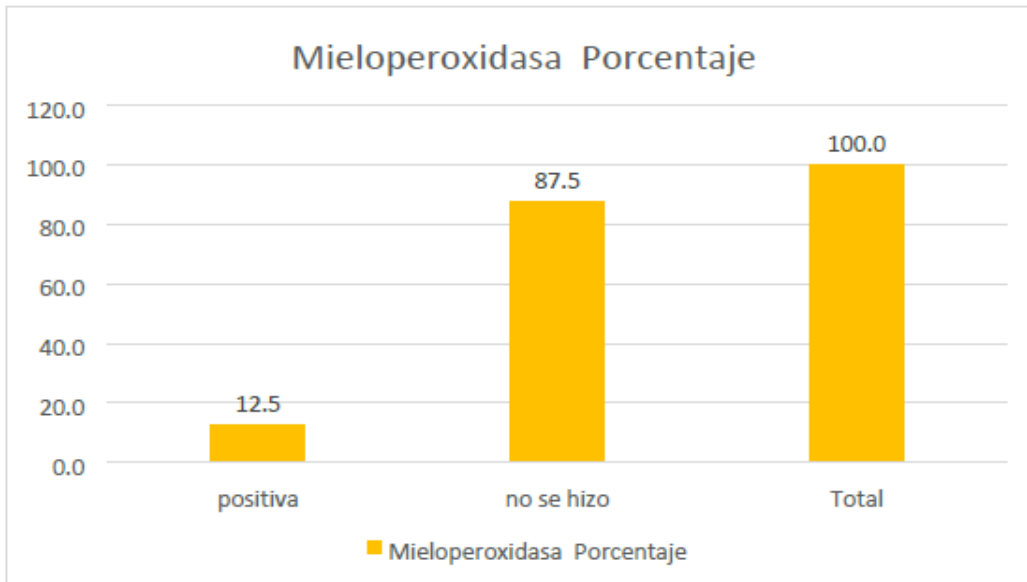
Fuente: Tabla No. 9

Gráfico No. 10 Datos estadísticos de la BHC



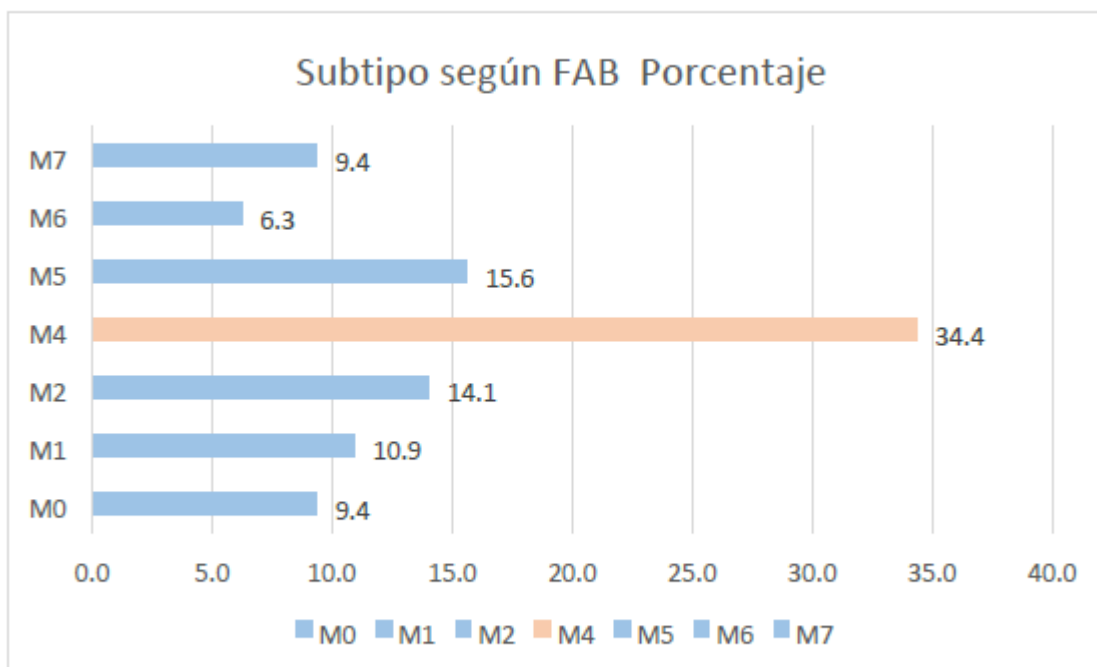
Fuente: Tabla No. 10

Grafica No. 11 Mieloperoxidasa para diagnóstico de LMA



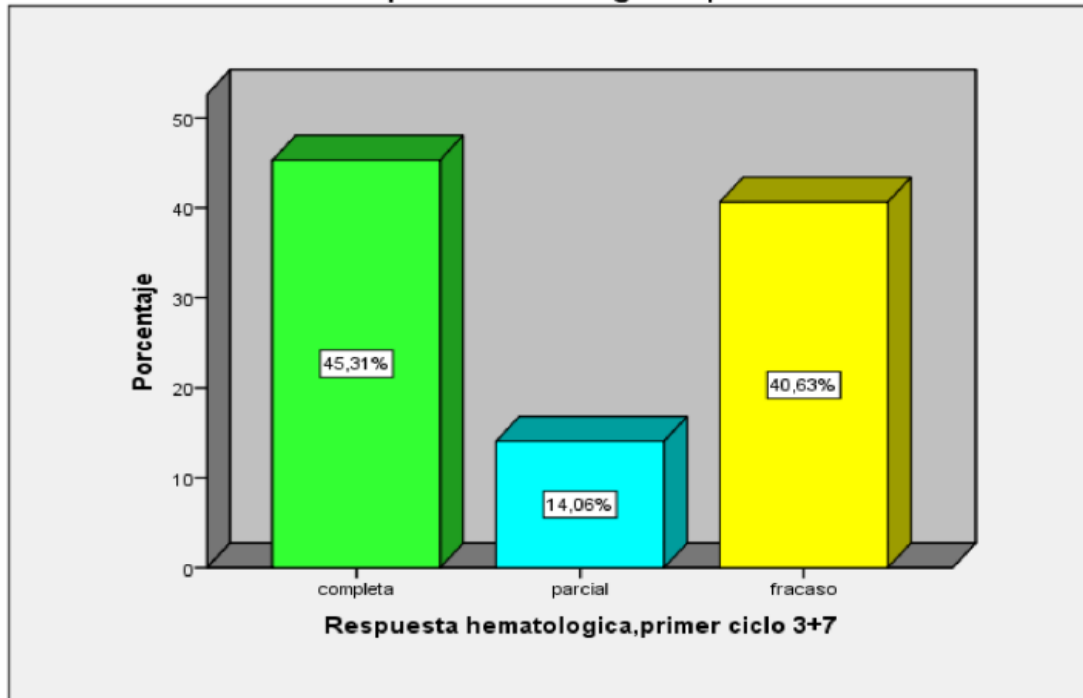
Fuente: Tabla No. 12

Grafico No. 12 Subtipo según FAB



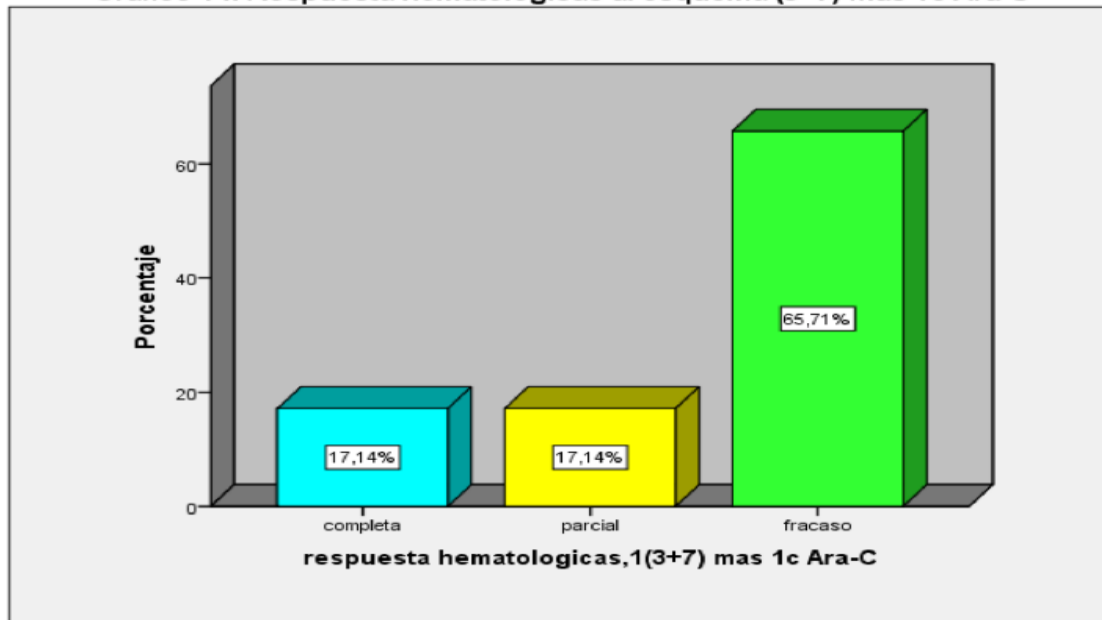
Fuente: Tabla No. 12

**Gráfico 13. Respuesta hematologica al primer ciclo 3+7**



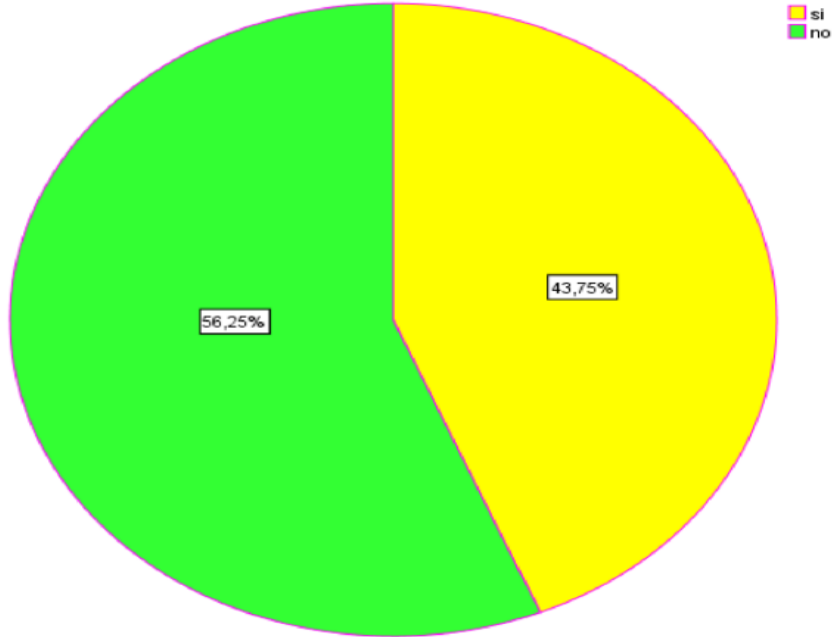
Fuente. Tabla 14

**Gráfico 14. Respuesta hematologicas al esquema (3+7) más 1c Ara-C**



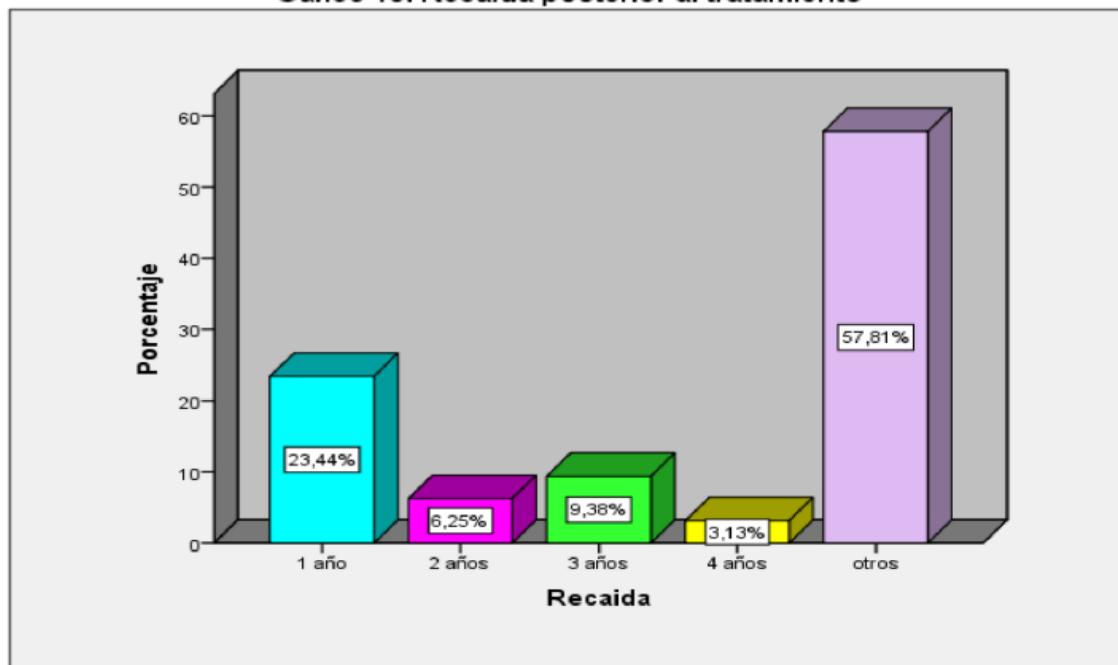
Fuente. Tabla 15

**Gráfico 15. Paciente refractario al tratamiento.**



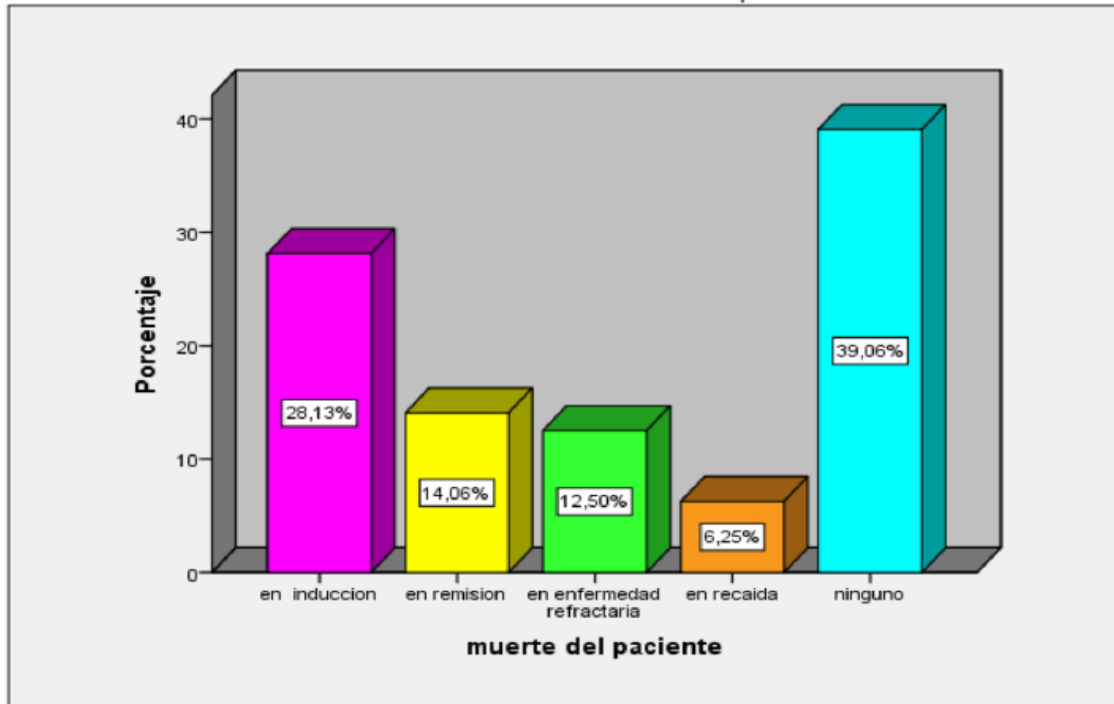
Fuente. Tabla 16.

**Gráfico 16. Recaída posterior al tratamiento**



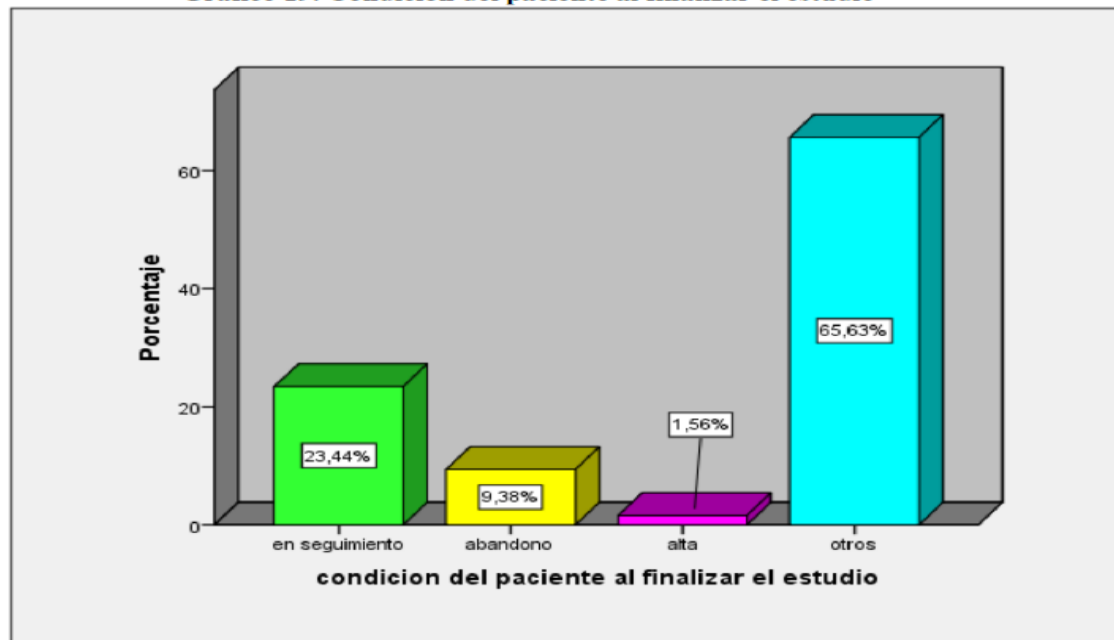
Fuente Tabla 17

**Gráfico 18. Periodo de Muerte del Paciente**



Fuente. Tabla 20

**Gráfico 19. Condición del paciente al finalizar el estudio**



Fuente. Tabla 21