PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

ESTUDIO DE CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CARLOS ANDRADE MARÍN

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Dra. Guerrero Pérez Teresa del Rosario

Director Dr. José Páez

Director metodológico Dra. Luciana Armijos

Quito, 2019

Agradecimiento

A mis padres Miguel y Teresa, el pilar fundamental de mi vida, quienes me han brindado todas las oportunidades y apoyo absoluto para alcanzar mis objetivos.

A mi hermano, Mauricio, compañero de vida y motivación constante durante mi formación.

A Gaby, por su amistad sincera y apoyo incondicional en todo momento.

A mis maestros: Dr. José Páez, Dra. Luciana Armijos y Dra. Rosa Terán por su apoyo y dedicación para desarrollar el presente trabajo.

A los pacientes del servicio de Hematología del HECAM, testimonio de lucha y amor por la vida.

Al HECAM por su apertura y colaboración para la realización de este trabajo.

Teresa Guerrero Pérez

Dedicatoria

A la memoria de quienes día a día se enfrentaron con valentía y optimismo al cáncer; en especial a la de mi tío Freddy Guerrero.

Teresa Guerrero Pérez

Tabla de contenidos

Índice de tablas....1
Índice de figuras....3
Lista de abreviaturas....4
Resumen y abstract....6
Capítulo I....8
1.1 Introducción....8
Capítulo II....11
2.1 Leucemia Linfoblástica Aguda....11
2.1.1 Epidemiología:....11
2.1.2 Factores de riesgo:....12
2.1.3 Fisiopatología:....12
2.1.4 Manifestaciones clínicas:....13
2.1.5 Diagnóstico y alteraciones genéticas más frecuentes:....13
2.1.6 Clasificación:....14
2.1.7 Factores pronósticos:....16
2.1.8 Tratamiento....17
2.2 Leucemia Mieloide Aguda....23
2.2.1 Epidemiología....23
2.2.2 Factores de riesgo....23
2.2.3 Fisiopatología....24
2.2.4 Diagnóstico....24

2.2.5 Clasificación 25
2.2.6 Manifestaciones clínicas 29
2.2.7 Estratificación de riesgo 29
2.2.8 Tratamiento 30
2.3 Síndromes mielodisplásicos 33
2.3.1 Definición 33
2.3.2 Epidemiología 33
2.3.3 Diagnóstico 34
2.2.4 Estratificación de riesgo 34
2.2.5 Tratamiento 35
2.4 Complicaciones de la quimioterapia durante el período de inducción 36
2.4.1 Neutropenia febril 36
2.4.2 Infecciones 38
2.4.3 Trombosis y sangrado 41
2.4.4 Otras complicaciones 41
Capítulo III 42
3.1 Problema de investigación 42
3.2 Objetivos 42
3.2.1 Objetivo general: 42
3.2.2 Objetivos específicos: 42
3.3 Hipótesis 43
3.4 Muestra: 43
3.5 Tipo de estudio: 43
3.6 Criterios de inclusión: 43

3.7 Criterios de exclusión: 44
3.8 Plan de análisis de datos:....44
3.9 Aspectos bioéticos....45
3.10 Aspectos administrativos 45
3.11 Recursos....46
Capítulo IV....47
4.1 Número de casos y subtipos de LA....47
4.2 Características generales del grupo de estudio....50
4.3 Antecedentes del grupo de estudio....52
4.4 Datos clínicos, de laboratorio y citogenéticos al diagnóstico de LA 53
4.5 Esquemas de tratamiento....58
4.6 Complicaciones durante la inducción 60
4.6 Desenlace posterior a la inducción....67
4.8 Análisis de supervivencia....68
Capítulo V 74
5.1 Discusión....74
Capítulo VI....87
6.1 Conclusiones 87
6.2 Recomendaciones....89
Bibliografía 90

Índice de tablas

Tabla 1 Inmunofenotipo de las leucemias linfoblásticas agudas 14

Tabla 2 Clasificación FAB de la LLA 14

Tabla 3 *Clasificación de la LLA según la OMS* 15

Tabla 4 *Alteraciones genéticas e implicación pronóstica* 16

Tabla 5 Inmunofenotipo de las leucemias mieloides agudas 25

Tabla 6 Clasificación de la OMS para la LMA 26

Tabla 7 Clasificación de la LMA según la FAB 28

Tabla 8 Categoría de riesgos según el IPSS en SMD 34

Tabla 9 Recursos empleados en el trabajo de investigación 46

Tabla 10 Características demográficas de los pacientes con diagnóstico de LA 51

Tabla 11 Características demográficas de los pacientes con diagnóstico de LLA ...51

Tabla 12 Características demográficas de los pacientes con diagnóstico de LMA ..52

Tabla 13 Antecedentes patológicos personales de los pacientes con LLA 52

Tabla 14 Antecedentes patológicos personales de los pacientes con LMA 53

Tabla 15 Porcentaje de motivo de consulta en pacientes con LA 54

Tabla 16 Hallazgos de la BH en pacientes con LLA 54

Tabla 17 Principales hallazgos de CMF y estudio citogenético al momento del diagnóstico de LLA 55

Tabla 18 Hallazgos de la BH al diagnóstico de LMA 56

Tabla 19 Principales hallazgos de CMF y estudio citogenético al momento del diagnóstico de LMA 56

Tabla 20 Características infiltrativas de los pacientes con LLA al momento del diagnóstico 57

Tabla 21 Factores de mal pronóstico en LLA 58

Tabla 22 Complicaciones durante la inducción por tipo de LA 61

Tabla 23 Características de las infecciones durante la inducción en pacientes con LLA.....62

Tabla 24 Características de las infecciones durante la inducción en pacientes con LMA.....63

Tabla 25 Microorganismos hallados por sitio de infección en pacientes con LA 64

Tabla 26 Sitio anatómico y cepas multirresistentes. 66

Tabla 27 Sitios de hemorragia durante la inducción por tipo de LA 66

Índice de figuras

Figura 1 Diagnóstico y evaluación del riesgo en un paciente adulto con LLA para alcanzar la remisión completa. 22
Figura 2 Número de pacientes diagnosticados de Leucemia Aguda 47
Figura 3 Frecuencia de casos de LA diagnosticados entre enero 2016 y octubre 2018 por subtipo de LA 48
Figura 4 Porcentaje de los subtipos de LLA diagnosticados en el HECAM entre enero 2016 y octubre 2018. 49
Figura 5 Porcentaje de los subtipos de LMA diagnosticados en el HECAM entre enero 2016 y octubre 2018 50
Figura 6 Esquemas de tratamiento empleados en la inducción a la remisión en pacientes con LLA 59
Figura 7 Esquemas de tratamiento empleados en la inducción a la remisión en pacientes con LMA 60
Figura 8 Reporte de bacterias multirresistentes entre el 2016 y 2018 en pacientes con diagnóstico de LA en el servicio de Hematología del HECAM 65
Figura 9 Desenlace posterior a la inducción 67
Figura 10 Desenlace posterior a la inducción 68
Figura 11 Supervivencia según el tipo de LA 69
Figura 12 Supervivencia por edad 70
Figura 13 Supervivencia por género 71
Figura 14 Supervivencia según tratamiento 72
Figura 15 Supervivencia Cromosoma Filadelfia 73

Lista de abreviaturas

LA	Leucemia Aguda
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
SMD	Síndrome Mielodisplásico
NF	Neutropenia Febril
MO	Médula Ósea
AYA	Adolescents and young adults
SNC	Sistema Nervioso Central
BLEE	Betalactamasas de espectro extendido
SAMR	Estafilococo Aureus Meticilino Resistente
OMS	Organización Mundial de la Salud
FAB	French American British
MSP	Ministerio de Salud Pública
IESS	Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social
HECAM	Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín
SOLCA	Sociedad de Lucha Contra el Cáncer
EMR	Enfermedad Mínima Residual
IPSS	International Prognostic Scoring System
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
HTA	Hipertensión arterial

ERC	Enfermedad Renal Crónica
SMPC	Síndrome mieloproliferativo crónico
LMC	Leucemia Mieloide Crónica
LLC	Leucemia Linfoide Crónica
BH	Biometría hemática
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
PCR	Proteína C reactiva
PCT	Procalcitonina
CID	Coagulación intravascular diseminada
ACS	Sociedad Americana Contra el Cáncer

Resumen y abstract

Las leucemias agudas (LA) son neoplasias hematológicas caracterizadas por la proliferación de células inmaduras en la médula ósea que interfieren en la hematopoyesis normal. El presente trabajo tuvo como objetivo caracterizar a los pacientes que padecen de esta patología en un centro de tercer nivel.

Método: Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo de los pacientes con diagnóstico de LA en el servicio de hematología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM) entre enero 2016 y octubre 2018, los datos fueron tomados de la historia clínica documentada en el sistema AS400, el análisis descriptivo se realizó con el programa SPSS y la supervivencia con el método de Kaplan Meier.

Resultados: Un total de 191 pacientes fueron diagnosticados de LA en el período establecido, el mayor porcentaje correspondió al tipo mieloide, la LA fue más frecuente en hombres que en mujeres, la complicación más frecuente y principal causa de morbi-mortalidad fueron las infecciones.

Conclusiones: Durante el período de inducción se evidencia elevado porcentaje de mortalidad y bajo de remisión completa. El diagnóstico de LA previo a los 65 años tiene mayor supervivencia.

Palabras clave: Leucemia aguda, caracterización, supervivencia.

Acute leukemia (AL) are hematologic malignancies characterized by the proliferation of immature cells in the bone marrow that interfere with normal hematopoiesis. The present study aimed to characterize the patients suffering from this pathology in a reference center.

Method: A descriptive, observational, retrospective study of patients with a diagnosis of AL was performed in the hematology service of the Carlos Andrade Hospital between January 2016 and October 2018, the data were taken from the documented medical history in the AS400 system, the descriptive analysis was performed with the SPSS program and the survival analysis with the Kaplan Meier method.

Results: A total of 191 patients were diagnosed with AL in the established period, the highest percentage corresponded to myeloid type, AL was more frequent in men than in women, the most frequent complication and the main cause of morbidity and mortality were infections.

Conclusions: During the induction period there is a high percentage of mortality and a low level of complete remission. The diagnosis of AL before the age of 65 has greater survival.

Keywords: Acute leukemia, characterization, survival.

Capítulo I

1.1 Introducción

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. La OMS ha estimado que para el 2030 las muertes por causa de éste ascenderán a 13.1 millones (Kolesnikova, Sen, Tairova, & Ovchinnikov, 2019).

La prevalencia del cáncer y su localización más habitual está influenciada por una serie de factores dentro de los que incluyen el sexo, la edad, la localización geográfica, entre otros.

La estadística mundial reporta que las leucemias representan el 4% de todas las neoplasias malignas, considerándose una de las principales causas de muerte relacionadas con cáncer en pacientes menores de 40 años (Kolesnikova et al., 2019).

En Ecuador según el Instituto Nacional de Estadística y Censos (2014) las neoplasias malignas de tejido linfático, hematopoyético y afines constituyeron la causa catorce de muerte, superadas sólo por el cáncer de estómago.

En base a datos del registro nacional de tumores de SOLCA - Quito entre el 2006 y 2010 se diagnosticaron 264 leucemias en hombres y 248 leucemias en mujeres (Solca, 2018); estos datos abarcan leucemias mieloides y linfoides; agudas y crónicas.

Las leucemias son neoplasias hematológicas primarias que se caracterizan por la proliferación anormal de células hematológicas (Singh, Parmar, Kataria, Singh, & Sen, 2016), pueden ser agudas o crónicas; mieloides o linfoides.

Las leucemias crónicas se caracterizan por la proliferación de células hematológicas maduras y su progresión es más lenta, se presentan principalmente en adultos; mientras que, las leucemias agudas se caracterizan por la proliferación anormal de células inmaduras e indiferenciadas en la médula ósea (Aldoss, Forman, & Pullarkat, 2019), confiriendo predisposición a infecciones, sangrado o síndrome anémico. Las leucemias agudas son más comunes que las crónicas (66.8% y 33.2% respectivamente) (Singh et al., 2016).

El tipo de leucemia dependerá de la célula de la que se origine: mieloide o linfoide, para establecer la estirpe se realizan estudios con el fin de determinar los detalles morfológicos y genéticos. (Singh et al., 2016).

La LMA es el tipo de leucemia más común en los adultos y es el resultado de la proliferación de células mieloides indiferenciadas (De Kouchkovsky & Abdul-Hay, 2016). Pacientes diagnosticados antes de los 60 años, alcanzan entre el 30 y 45% de remisión, mientras que el pronóstico empeora una vez que el diagnóstico se ha establecido después de los 60 años, alcanzándose remisión completa solo en un 15% de los pacientes (Arber, 2017).

La LLA es el resultado de la alteración en la diferenciación y proliferación en los progenitores linfoides; su presentación es bimodal: constituyendo el tipo de leucemia más común en la infancia; y su segundo pico de incidencia es alrededor de los 50 años (Terwilliger & Abdul-Hay, 2017).

La piedra angular del tratamiento de las leucemias agudas es la quimioterapia, en la que se consideran diferencias clínicas, genéticas, morfológicas (Kolesnikova et al., 2019).
Las fases de la quimioterapia son: inducción, consolidación y mantenimiento a largo plazo; en la primera fase la meta es alcanzar la remisión completa y restaurar la hematopoyesis normal (Terwilliger & Abdul-Hay, 2017).

Como resultado de un régimen intensivo de quimioterapia se produce depresión medular la cual puede desencadenar complicaciones letales, como: NF, infecciones, hemorragias, trombosis, entre otras. La identificación precoz de estas complicaciones permitirá realizar medidas profilácticas con el fin de disminuir la mortalidad (Kato et al., 2018).

Mediante el presente estudio se dará a conocer las características clínicas, demográficas y de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de LA atendidos en el HECAM, las complicaciones más frecuentes durante el período de inducción y un análisis de supervivencia.

Capítulo II

Revisión bibliográfica

2.1 Leucemia Linfoblástica Aguda

Es una neoplasia hematológica en la que existe alteración en la proliferación y diferenciación de las células linfoides y sus progenitores. El 80% de los casos se presenta en niños, mientras que el 20% se diagnostica en la edad adulta, confiriendo en esta etapa un peor pronóstico (Terwilliger & Abdul-Hay, 2017).

2.1.1 Epidemiología:

La incidencia mundial anual de LLA estimada es de 1 caso por 100000 habitantes y es más prevalente en hombres que en mujeres (relación hombre: mujer 1.3:1) (Abbasi, Maleha, & Shobaki, 2013).

Según la ACS en el 2016 fueron diagnosticados 6590 pacientes de LLA y se registraron 1400 muertes por la misma causa (Terwilliger & Abdul-Hay, 2017).

En Estados Unidos la LLA corresponde al 0.4% de las neoplasias diagnosticadas en la edad adulta, la media de edad al diagnóstico fueron los 15 años; y tan solo el 20% de pacientes fueron diagnosticados después de los 55 años (Aldoss et al., 2019).

La LLA tiene una presentación bimodal, el primer pico de incidencia ocurre en la infancia y el segundo pico de presentación ocurre alrededor de los 50 años (Terwilliger & Abdul-

Hay, 2017). En los niños las tasas de remisión completa alcanzan hasta el 90% y la supervivencia a los 5 años llega al 80%; mientras que en los pacientes diagnosticados entre 18 y 60 años del 75 – 80% alcanzan remisión completa y la supervivencia desciende al 20-35% a los 5 años (Abbasi et al., 2013).

En pacientes mayores a 60 años el manejo se torna difícil y la mortalidad aumenta; y esto es producto de la presencia de más alteraciones genéticas, presencia de comorbilidades y mayor toxicidad producida por los fármacos empleados en su tratamiento (Aldoss et al., 2019).

2.1.2 Factores de riesgo:

Dentro de los factores de riesgo identificados se encuentran: síndrome de Down, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, ataxia telangiectasia y síndrome de Nijmegen; además exposición a radiaciones ionizantes, pesticidas, infección por el VIH y por virus de Epstein Barr (Terwilliger & Abdul-Hay, 2017).

2.1.3 Fisiopatología:

Las células linfoides se producen en la médula ósea a partir de las células madres pluripotenciales, la diferenciación de los linfocitos B inicia en los progenitores linfoides multipotentes de los que se originarán las células pro-B, pre-B y células B maduras. El proceso de maduración de estas células es estrechamente controlado por la activación y señalización de factores de transcripción (Zuckerman & Rowe, 2014).

Uno de los trastornos claves son las alteraciones genéticas, que van desde variación en el número de los cromosomas; y ciertas translocaciones en los mismos, las más representativas son: t(12;21); t(1;19); t(9;22) [BCR-ABL1] o también llamado cromosoma Filadelfia, el cual tiene implicaciones terapéuticas y peor pronóstico (Terwilliger & Abdul-Hay, 2017). Estas alteraciones genéticas condicionan síntesis de proteínas anómalas las cuales permiten que las células neoplásicas adquieran capacidad de proliferación.

2.1.4 Manifestaciones clínicas:

Como resultado de la proliferación de células anómalas en la MO, las células hematopoyéticas normales son desplazadas, produciendo citopenias, que condicionan hemorragias, predisposición a infecciones, síndrome anémico, entre otras. Pueden también presentarse con síntomas B (pérdida de peso, sudoración nocturna, fiebre).

Además, el 20% de los pacientes al diagnóstico tienen hepatomegalia y/o esplenomegalia; y alrededor del 8% infiltración al sistema nervioso central (Terwilliger & Abdul-Hay, 2017).

2.1.5 Diagnóstico y alteraciones genéticas más frecuentes:

Para su diagnóstico se requiere más de 20% de linfoblastos en la médula ósea; y complementar con técnicas que permitan identificar marcadores celulares de células linfoides (tabla 1).

Tabla 1 *Inmunofenotipo de las leucemias linfoblásticas agudas*

Inmunofenotipo B	Inmunofenotipo T
Pro-B: CD19, CD 22, CD 79	Pro - timocito: CD7+, CD2-, CD5-
Pre-B: CD19, CD 22, CD 79, CD 10	Inmadura: CD7+, (CD2 o CD5)+, CD3-
Madura: CD10, CD19, CD22, CD79+, CD20 (+/-)	Madura: CD7+, CD2+, CD5+, CD3+

Fuente: Adaptado de "Clinical updates in adult acute lymphoblastic leukemia", Ustwani, O. et al. 2016. Critical Reviews in Oncology/Hematology. P.39.

2.1.6 Clasificación:

Los sistemas aceptados para definir los tipos de LLA son: la clasificación de la FAB (tabla 3) que considera características morfológicas, la clasificación de la OMS (tabla 4) que se basa en características citogenéticas (Muniraj, 2015); y otro sistema que considera las características inmunológicas.

Tabla 2 *Clasificación FAB de la LLA*

Subtipo	Características
L1	Células pequeñas y homogéneas
L2	Células con tamaño variable, entre 1 a 2 nucleolos
L3	Células grandes, homogéneas con citoplasma basófilo

Fuente: Adaptado de "Classification of Acute Leukemias – Past, Present, and Future", Muniraj, F., 2015. IJSS Case Reports & Review, volumen 1. P. 62.

Tabla 3 *Clasificación de la LLA según la OMS*

Leucemia/ linfoma linfoblástico de células B sin otra especificación
Leucemia/ linfoma linfoblástico de células B, con anomalías genéticas recurrentes
Leucemia/ linfoma linfoblástico de células B con hipoploidía
Leucemia/ linfoma linfoblástico de células B con hiperploidía
Leucemia/ linfoma linfoblástico de células B con t(9;22)(q34;q11.2)[BCR-ABL1]
Leucemia/ linfoma linfoblástico de células B con t(v;11q23)
Leucemia/ linfoma linfoblástico de células B con t(12;21)(p13;q22)
Leucemia/ linfoma linfoblástico de células B con t(1;19)(q23;p13.3)
Leucemia/ linfoma linfoblástico de células B con t(5;14)(q31;q32)
Leucemia/ linfoma linfoblástico de células B con amplificación del cromosoma 21
Leucemia/ linfoma linfoblástico de células B con translocaciones que involucran a receptores de la tirosinkinasa o citosinas (Filadelfia like)
Leucemia/ linfoma linfoblástico de células T
Leucemia linfoblástica de precursores tempranos de células T

Fuente: Adaptado de "Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update", de Terwillige, T., 2017. Volumen 7. P. 2.

Para definir el subtipo de LA en el servicio de Hematología del HECAM se utiliza la clasificación en base a las características inmunológicas.

2.1.7 Factores pronósticos:

Los principales determinantes pronósticos en un paciente con LLA son:

- **Edad:** Hasta los 35 años los resultados aún pueden ser favorables; el diagnóstico posterior a los 60 años implica resultados adversos, debido a la presencia de comorbilidades, mayor número de alteraciones genéticas, cariotipos complejos y mayor toxicidad de los medicamentos (Aldoss et al., 2019).

- **Número de leucocitos al diagnóstico:** Mayor a 30000 en inmunofenotipo B y más de 100000 en inmunofenotipo T.

- **Alteraciones genéticas:** La presencia del cromosoma Filadelfia e hipoploidías confieren mal pronóstico (tabla 4); las hiperploidías determinan buen pronóstico (Zuckerman & Rowe, 2014).

Tabla 4 *Alteraciones genéticas e implicación pronóstica*

Alteración	Frecuencia en porcentaje	Pronóstico
t(1;19)(q23;p13)	2 - 3%	Estándar
t(9;22)(q34;q11)	25 - 30%	Desfavorable
t(4;11)(q21;q23)	3 - 7%	Desfavorable
Hiperploidía	7%	Favorable
Hipoploidía	3%	Desfavorable

Fuente: Adaptado de “Pathogenesis and prognostication in acute lymphoblastic leukemia”, de Zuckerman, T., 2014. Prime reports. Vol 8. P.2

Además, las LLA Filadelfia like tiene peores resultados en cuanto a la supervivencia y respuesta a la quimioterapia de inducción (Terwilliger & Abdul-Hay, 2017).

Otros factores también considerados de mal pronóstico son la infiltración al sistema nervioso central o testicular al momento del diagnóstico.

Otro determinante para predecir resultados es la respuesta al tratamiento inicial, no solo mediante estudio morfológico, sino con la evaluación de Enfermedad Mínima Residual mediante citometría de flujo y/o reacción de cadena de la polimerasa (Terwilliger & Abdul-Hay, 2017).

La valoración de EMR permite detectar células neoplásicas que con los métodos convencionales no podrían hallarse, determina menos de una célula neoplásica entre 10000 células normales (<0.01% o $<10^{-4}$), por lo tanto, requiere marcadores de alta especificidad (Van Dongen, Van Der Velden, Brüggemann, & Orfao, 2015).

2.1.8 Tratamiento

Consta de tres fases (gráfico 1): inducción a la remisión, consolidación o intensificación y mantenimiento; la duración del mismo es de aproximadamente dos años.

El tratamiento debe realizarse en unidades especializadas en atender a pacientes con LA, que dispongan de UCI y banco de sangre (Hoelzer et al., 2016).

2.1.8.1 Inducción a la remisión

Previo a iniciar la fase de inducción se encuentra un período de preparación el cual consiste en administrar hidratación, corticoide: prednisona (20 – 60 mg/día) o dexametasona (Hoelzer et al., 2016).

El objetivo de la primera fase de tratamiento es destruir las células neoplásicas y alcanzar la remisión molecular completa, que se valora entre 6 a 16 semanas de iniciada la quimioterapia (Hoelzer et al., 2016).

No existe un régimen único de tratamiento, el mismo es individualizado considerando las características de los pacientes, con especial atención en la edad; y la presencia del cromosoma Filadelfia.

Los grupos de edad para definir el tratamiento son:

- **Pacientes adolescentes y adultos jóvenes (Grupo AYA):** La edad para definir pacientes de este grupo varía, ciertos autores consideran entre 15 a 29 años, mientras que otros hasta 39 años, en estos pacientes se plantea un tratamiento intensivo (Ustwani et al., 2016). Los esquemas se basan en protocolos pediátricos, alcanzando tasas de supervivencia entre 67 y 78% a los 5 años (Hoelzer et al., 2016).

- **Pacientes adultos con LLA:** Entre los 35 y 40 años hasta los 55 y 60 años; también se usan esquemas basados en protocolos pediátricos, con éstos la tasa de supervivencia alcanza entre el 60 a 70% a los 5 años. (Hoelzer et al., 2016)

- **Pacientes adultos mayores con LLA:** Mayores a 60 años. Se considera un grupo desafío, debido a la presencia de factores que condicionan mal pronóstico. En este grupo se estima que la supervivencia a los 5 años es del 20%. (Aldoss et al., 2019).

- **Pacientes frágiles:** Pacientes entre 70 y 75 años no candidatos a tratamientos intensivos. (Hoelzer et al., 2016)

Esquemas de tratamiento en pacientes con LLA Filadelfia negativo.

Los fármacos usados son: corticoides, L-asparaginasa, antraciclinas y vincristina.

El esquema BMF fue desarrollado por el grupo de Berlin-Frankfurt-Münster, consiste en la administración de: corticoides, L-asparaginasa, antraciclinas y vincristina. (Ustwani et al., 2016).

Cancer and Leukemia Group B añadió a este esquema un quinto fármaco, la ciclofosfamida, originando el denominado CALG-B que consiste en una inducción prolongada de 4 semanas: en el día 1 y 3 se administra ciclofosfamida, los días consecutivos una antraciclina (daunorrubicina), L- asparaginasa dos veces por semana; y prednisona por tres semanas (Terwilliger & Abdul-Hay, 2017).

El esquema Hyper-CVAD, consiste en alternar ciclos A y B; en el ciclo A se administra vincristina, antraciclina, dexametasona y ciclofosfamida; en el ciclo B se administran dosis altas de citarabina y metotrexato (Ustwani et al., 2016).

En todos los tratamientos se incluye la administración de quimioterapia al sistema nervioso central, sea como profiláctica o como tratamiento de infiltración.

En los pacientes considerados adultos mayores con LLA Filadelfia negativo los protocolos para el tratamiento utilizados en niños y en adultos jóvenes no han dado los mismos resultados, la inducción con esquemas de quimioterapia intensivos producen más toxicidad, alcanzando tasas de mortalidad de hasta el 70% durante la inducción (Aldoss et al., 2019).

Tratamiento en pacientes con LLA Filadelfia positivo

A los protocolos habituales para el tratamiento de pacientes con LLA filadelfia negativo se han añadido inhibidores de la tirosin kinasa como el Imatinib, este esquema aumento la supervivencia hasta en 50%, antes de su uso ésta no superaba el 20% (Hoelzer et al., 2016).

2.1.8.2 Consolidación o intensificación

Se puede considerar el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos o continuar con la fase de consolidación en la que se usan fármacos similares a los de la fase de

inducción, durante este período también se mantiene la administración de quimioterapia al SNC o radioterapia en caso que se considere necesario (Terwilliger & Abdul-Hay, 2017). Esta fase puede durar de uno a dos meses.

En los grupos en los que se ha evidenciado mayor supervivencia global con trasplante de progenitores hematopoyéticos son en pacientes con LLA Filadelfia positivo y en pacientes con EMR positiva posterior a la inducción (Hoelzer et al., 2016).

2.1.8.3 Mantenimiento

Continúa dos a tres años después de la inducción, en esta fase se usan fármacos como la mercaptopurina, corticoide, metotrexato y vincristina; en varios estudios se ha demostrado que no hay más beneficio de mantener esta terapia que el tiempo señalado (Terwilliger & Abdul-Hay, 2017).

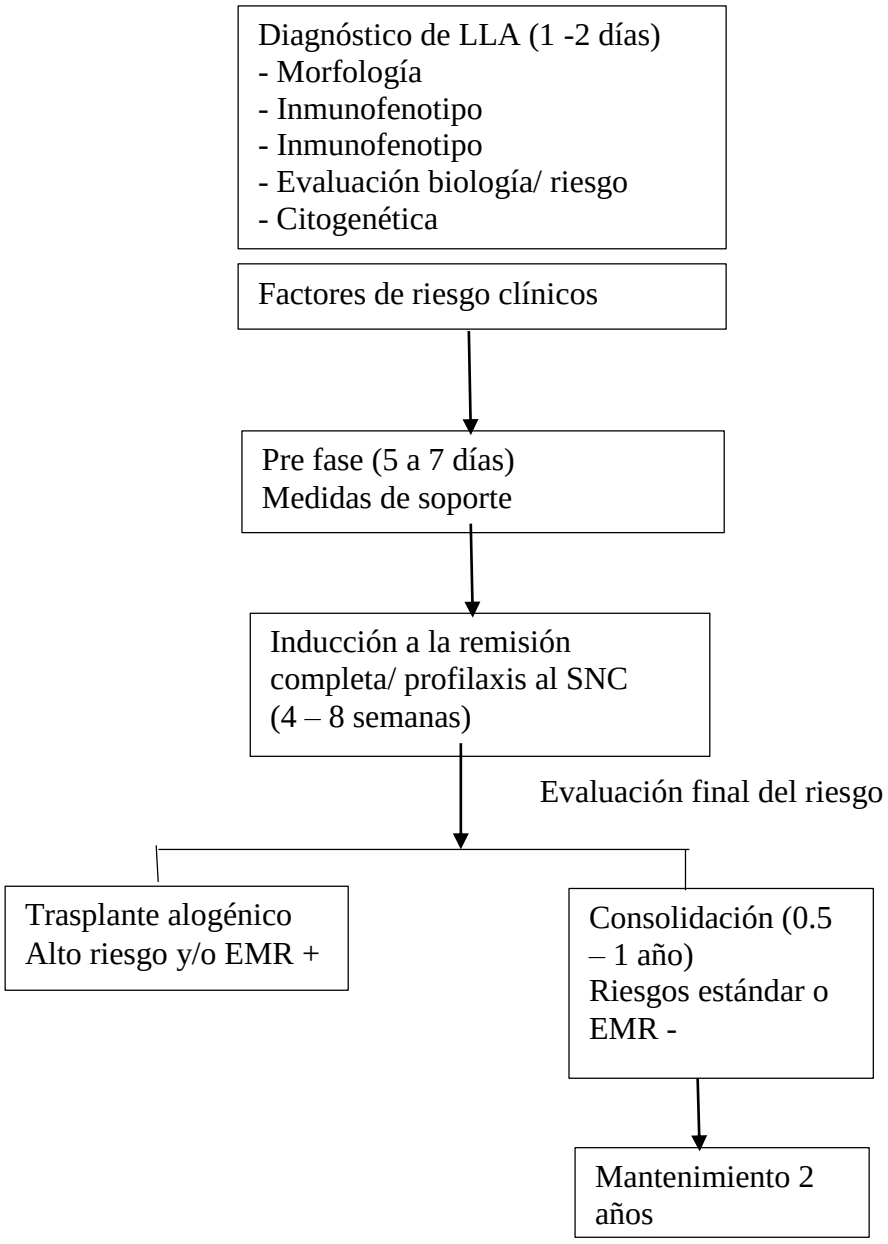


Figura 1 Adaptado de "Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up", Hoelzer, D., 2016. European Society for Medical Oncology. Volumen 7. P. 73.

2.2 Leucemia Mieloide Aguda

Es una neoplasia hematológica caracterizada por la infiltración en la MO, sangre periférica u otros tejidos por células mieloides poco diferenciadas (Arber, 2017).

2.2.1 Epidemiología

Es el tipo de leucemia más común en los pacientes adultos, representa alrededor del 80% de todos los casos a esta edad.

La incidencia en menores de 65 años es de 1.3 casos por 100000 habitantes, mientras que en mayores de 65 años asciende a 12.2 casos por 100000 habitantes (De Kouchkovsky & Abdul-Hay, 2016).

En la última década la incidencia de la LMA ha aumentado en aproximadamente 25%. En Estados Unidos representa el 40% de las muertes relacionadas con leucemia (Song et al., 2018).

2.2.2 Factores de riesgo

Puede estar asociada con factores de riesgo como exposición a radiación o alquilantes; aunque en la mayoría de veces se presenta en pacientes previamente sanos (De Kouchkovsky & Abdul-Hay, 2016).

2.2.3 Fisiopatología

La LMA es producto de la diferenciación y proliferación anormal de población clonal de células madres mieloides.

La teoría del "doble hit" plantea que para el desarrollo de LMA son necesarias dos tipos de mutaciones: las mutaciones de clase I que son: FLT3, KIT, PTPN11 y RAS; activan vías de transducción permitiendo que las células neoplásicas tengan mayor proliferación y supervivencia. Las mutaciones de clase II como: AML1-ETO, CBFβ-MYH11, PML-RARα interfieren con la diferenciación de las células hematopoyéticas y les confieren resistencia a la apoptosis (Hou & Tien, 2016).

Se ha descrito además la asociación con una tercera clase de mutaciones, éstas corresponden a alteraciones de genes relacionados con la metilación del ADN: DNMT3A, TET2, IDH-1, IDH-2 (De Kouchkovsky & Abdul-Hay, 2016).

2.2.4 Diagnóstico

Según los criterios de la OMS se requiere la presencia del 30% de blastos, mientras que la FAB se requiere del 20% de blastos mieloides. (O'Donnell et al., 2017).

Para complementar el diagnóstico se requerirán estudios con mieloperoxidasa, determinación del inmunofenotipo (tabla 5), y/o la presencia de bastones de Auer dentro de las células (De Kouchkovsky & Abdul-Hay, 2016).

Tabla 5 *Inmunofenotipo de las leucemias mieloides agudas*

Mieloblóastica	CD11, CD13, CD15, CD33, CD117, HLA-DR
Promielocítica	CD11, CD13, CD15, CD33
Monocítica	CD11, CD13, CD14, CD33, HLA-DR
Mielomonocítica	CD11, CD13, CD14, CD15, CD32, CD33, HLA-DR
Eritroblástica	Glicoforina, espectrina, antígenos ABH, anhidrasa carbónica I, HLA-DR
Megacarioblástica	CD34, CD41, CD42, CD61, Factor von Willebrand

Elaborado: Guerrero T. (2019)

2.2.5 Clasificación

La clasificación propuesta por la OMS (tabla 6) en el 2016, se basa en características clínicas, morfológicas, inmunofenotípicas y genéticas; por lo cual se considera completa permitiendo una adecuada diferenciación (Arber, 2019).

Tabla 6 *Clasificación de la OMS para la LMA*

Tipo	**Anormalidades genéticas**
LMA con anormalidades genéticas recurrentes	LMA con t(8:21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 LMA con inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 LMA con PML-RARA LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A LMA con t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 LMA con inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM LMA megacarioblástica con t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1 LMA con BCR-ABL1 LMA con NPM1 mutado LMA con mutaciones CEBPA LMA con RUNX1 mutado
LMA con cambios relacionados con mielodisplasia	LMA con diferenciación minima LMA sin maduración LMA con maduración

	LMA mielomonocítica
	LMA monoblástica/ monocítica
	Leucemia eritroide aguda
	Leucemia eritroide pura
	Leucemia megacarioblástica aguda
	Leucemia basofílica aguda
	Panmielosis aguda con mielofibrosis
Sarcoma mieloide	
Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down	

Fuente: Adaptado de "Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update", de De Kouchkovsky, 2016. Nature. Volumen 6. P. 2.

Otra clasificación, es la propuesta por la FAB (tabla 7), que se basa en las características morfológicas y citoquímicas, identificándose ocho subtipos (De Kouchkovsky & Abdul-Hay, 2016). Esta clasificación es la empleada por el servicio de Hematología del HECAM.

Tabla 7 *Clasificación de la LMA según la FAB*

M0	LMA con diferenciación mínima
M1	LMA sin maduración
M2	LMA con maduración
M3	LMA promielocítica
M4	LMA mielomonoblástica
M5	LMA monoblástica pura
M6	Eritroleucemia
M7	LMA megacarioblástica

Elaborado: Guerrero T. (2019)

El subtipo más común de LMA es M2 seguido de M1, los menos frecuentes son M0, M6 y M7. (F & TS, 2016).

Un subtipo especial es el M3, también denominada leucemia promielocítica. Representa entre el 5 al 8% de todos los casos de LMA y constituye una de las neoplasias hematológicas mejor estudiadas y entendidas. La M3 es el resultado de la proliferación de células con fenotipo promielocítico: t(15;17) (q24.1;q21.2), esta translocación da como resultado la proteína de fusión: promyelocytic leukemia (PML)–retinoic acid receptor-a (RARA), ésta limita la diferenciación celular y estimula la proliferación no controlada. Su expresión permite que este tipo de leucemia sea sensible a la acción del ácido trans retinoico y del trióxido de arsénico (Adams & Nassiri, 2015).

2.2.6 Manifestaciones clínicas

Son el resultado de la acumulación de células malignas en la médula ósea, en consecuencia, hay predisposición a infecciones, sangrado o síndrome anémico (De Kouchkovsky & Abdul-Hay, 2016).

Las más comunes son la fiebre, palidez y astenia. La hepatomegalia se reporta en el 14% de los pacientes y las linfadenopatías en el 9.3%, principalmente de localización cervical. Hay ciertas manifestaciones clínicas que se asocian con algunos subtipos de LMA según la FAB, como, por ejemplo: sangrado y gingivitis son reportados con mayor frecuencia en los subtipos M4 y M5 (F & TS, 2016).

La leucemia promielocítica aguda tiene la característica especial de ocasionar coagulación intravascular diseminada y predisponer a sangrado mayor (Adams & Nassiri, 2015).

2.2.7 Estratificación de riesgo

Se ha identificado que a mayor edad y menor estado funcional las tasas de remisión completa son menores, al igual que la supervivencia global; además de un aumento de la mortalidad relacionada con el tratamiento; sin embargo los factores pronósticos más relevantes son las características citogenéticas (De Kouchkovsky & Abdul-Hay, 2016).

Los reordenamientos cromosómicos: t(8;21), t(15;17), inv(16) confieren pronóstico favorable, en pacientes menores de 60 años, en quienes la supervivencia alcanza el 66% a los 3 años; mientras que en mayores de 60 años la supervivencia a los 3 años llega al 33%. Cariotipos complejos con hiperploidías o hipoploidías, t(6;9), inv(3), cambios en el brazo corto del cromosoma 11 otorgan mayor riesgo de fracaso al tratamiento y mayor mortalidad.

Los pacientes en quienes no se identifican alteraciones citogenéticas se consideran de riesgo intermedio (De Kouchkovsky & Abdul-Hay, 2016).

2.2.8 Tratamiento

Consta de una fase de inducción y una de consolidación. Los fármacos de elección en el tratamiento de LMA (exceptuando la M3) son la citarabina y las antraciclinas.

En pacientes menores a 60 años la inducción consiste en empleo de esquema 7+3: citarabina entre 100 – 200 mg/m^2 de superficie corporal por 7 días seguidos con idarrubicina 12 mg/m^2 o daunorrubicina 60 – 90 mg/m^2 por 3 días (O'Donnell et al., 2017).

En adultos mayores a 65 años la toxicidad provocada por los fármacos es mayor, existen más alteraciones genéticas de mal pronóstico; además se presentan más efectos adversos y hay menores tasas de remisión completa y de supervivencia, no hay estudios que avalen el beneficio de fármacos hipometilantes, por lo también se emplea esquema de inducción 7+3 (De Kouchkovsky & Abdul-Hay, 2016).

Después de 14 días de iniciada la fase de inducción se debe valorar la respuesta al tratamiento con un nuevo aspirado y/o biopsia de médula ósea, considerando que hasta el 50% de los pacientes no alcanzan remisión completa, en este caso se debe realizar un ciclo de reinducción, como opciones se encuentran: altas dosis de citarabina sola, altas dosis de citarabina combinada con antraciclina o el esquema FLAG-IDA, que consiste en la administración conjunta de fludaravina, citarabina, factores estimulantes de colonias e idarrubicina (De Kouchkovsky & Abdul-Hay, 2016).

Los pacientes que posterior a la quimioterapia de inducción alcancen remisión completa deben recibir un esquema de consolidación, cuyo fin es evitar recaídas. Se cuenta con dos opciones: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y continuar con quimioterapia que consiste en 4 ciclos de dosis intermedias de citarabina (1.5 -3 g/m^2) por seis dosis, no se ha determinado mayor beneficio con dosis altas de citarabina (De Kouchkovsky & Abdul-Hay, 2016).

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos se reserva para aquellos pacientes de riesgo alto con alteraciones genéticas de mal pronóstico; mientras que para los pacientes con hallazgos citogenéticos de buen pronóstico es de elección la quimioterapia (De Kouchkovsky & Abdul-Hay, 2016).

2.2.8.1 Tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (M3)

El tratamiento de la leucemia promielocítica ha evolucionado en los últimos 20 años con lo que su pronóstico ha mejorado radicalmente, usando para su inducción ATRA y ATO (Osman et al., 2018).

Para la inducción la dosis recomendada de ATRA es de 45 mg/m^2/d dividido en dos dosis, para la consolidación la dosis es de 45 mg/m^2/d por 7 días, durante 28 semanas y alternando las semanas de tratamiento.

Durante el período de inducción la dosis de ATO es de 0.15 mg/kg/d hasta alcanzar la remisión, por un máximo de 60 días. La consolidación consiste en 4 ciclos de ATO por 8 semanas cada uno a dosis de 0.15 mg/kg/d por 5 días de la semana 1 a la 4 (Osman et al., 2018).

Para la consolidación se recomienda 4 ciclos de 8 semanas cada uno de ATO 0.15 mg/kg/d, 5 días por semana; ATRA 45 mg/m2 por 7 días a semanas alternas por 28 semanas. (Osman et al., 2018).

2.3 Síndromes mielodisplásicos

2.3.1 Definición

Patologías mieloides heterogéneas caracterizadas por citopenias sanguíneas y mayor riesgo de transformarse en LMA, es asintomático y se determina mediante un examen de biometría hemática de rutina que motiva a realizar estudio de médula ósea. (Montalban-Bravo & Garcia-Manero, 2018).

2.3.2 Epidemiología

Se presentan en adultos entre 65 y 70 años, menos del 10% de los casos se diagnostican en menores de 50 años. Se presenta con mayor frecuencia en hombres que en mujeres. La incidencia anual es de 4 casos por 100000 habitantes; en mayores de 70 años los casos ascienden a 40 – 50 casos por cada 100000 habitantes (Nguyen & Hasserjian, 2017).

En asiáticos se presentan a edades más tempranas, no se ha identificado otra influencia racial (Nguyen & Hasserjian, 2017).

Su etiología es desconocida, en niños y adultos jóvenes se ha visto relacionado con síndrome de Down, anemia de Fanconi. En adultos puede estar asociado con la exposición a bencenos, tabaco, quimioterapia o radioterapia previas (Nguyen & Hasserjian, 2017).

2.3.3 Diagnóstico

La sospecha inicia al determinarse citopenias en una biometría, para la confirmación se requiere estudio de la MO mediante aspirado que permite valorar la morfología y determinar la presencia de blastos; además se considera útil la realización de biopsia ya que permitirá determinar la arquitectura y celularidad de la médula. El diagnóstico se confirma al evidenciar displasia (Montalban-Bravo & Garcia-Manero, 2018).

Estudios mediante citometría de flujo y por FISH no están indicados a todos los pacientes con SMD y su realización se deberá valorar de manera individual (Montalban-Bravo & Garcia-Manero, 2018).

2.2.4 Estratificación de riesgo

El SMD es una patología heterogénea, por lo cual amerita requiere definir el riesgo, lo que permitirá establecer pronóstico y tratamiento; existen varias escalas (tabla 8).

Tabla 8 Categoría de riesgos según el IPSS en SMD

	Bajo	Intermedio1	Intermedio 2	Alto
Score de riesgo	0	0.5 - 1.0	1.5 - 2	> 2.5
Porcentaje de pacientes	33%	38%	22%	7%
Supervivencia media (años)	5 a 7	3 a 5	1 a 2	0 a 4
Tiempo de evolución LMA (años)	9.4	3.3	1.1	0.2

Fuente: Adaptado de “Myelodysplastic sindormes”, de Aldés, L. The Lancet. Volumen 13. P. 6.

2.2.5 Tratamiento

Pacientes con SMD con riesgo bajo deben permanecer en vigilancia, apoyados con soporte transfusional cuando así lo requieran. El uso de antibióticos profilácticos de forma rutinaria no está recomendado y los quelantes de hierro tienen indicación cuando los niveles de ferritina son mayores a 2500 ng/ml (Montalban-Bravo & Garcia-Manero, 2018).

La lenalidomida se considera una opción de tratamiento en pacientes con SMD que no presenten trombocitopenia, mientras que el trasplante alogénico de MO no está recomendado (Montalban-Bravo & Garcia-Manero, 2018).

Para pacientes con SMD con riesgo alto se recomienda el uso de azanucleósidos, la quimioterapia usada en tratamiento de la LMA (citarabina) no se considera de primera elección y el trasplante alogénico de MO puede considerarse una opción (Montalban-Bravo & Garcia-Manero, 2018).

2.4 Complicaciones de la quimioterapia durante el período de inducción

2.4.1 Neutropenia febril

La NF se define como la temperatura oral > 38.3°C, o dos tomas consecutivas mayor a 38°C con dos horas de diferencia asociado a un contaje de neutrófilos absolutos menor a 500 o caída de neutrófilos mayor a 500. Representa morbilidad entre el 20 y 30%; y se reporta una incidencia de 8 casos por cada 1000 pacientes que reciben quimioterapia, y puede ocasionar mortalidad hasta en el 10% de los pacientes (Klastersky et al., 2016).

El riesgo de desarrollar NF aumenta con la presencia de varios factores, dentro de ellos destacan el tipo e intensidad de quimioterapia, la edad del paciente, mucositis, historia previa de NF, enfermedad cardiovascular, entre otras comorbilidades; que no solo aumentan el riesgo de desarrollar NF sino también confieren mal pronóstico a quienes la presentan (Klastersky et al., 2016).

Todo paciente que ha desarrollado NF debe ser cuidadosamente evaluado, considerando su edad, comorbilidades, tipo de quimioterapia empleada, antecedente de infecciones y si se aisló algún microorganismo; además estado de colonización.

El objetivo de una anamnesis detallada y un examen físico minucioso es determinar la presencia de un foco infeccioso, ya que un paciente neutropénico desarrollará pocos signos o síntomas de infección (Klastersky et al., 2016).

Conforme se realiza el abordaje inicial de la NF se inicia también su manejo, asegurando la estabilidad hemodinámica del paciente (Klastersky et al., 2016).

La evaluación conjunta de la NF requiere la realización exámenes complementarios dentro de los que se incluyen: biometría hemática, pruebas de función renal y hepática, determinación de reactantes de fase aguda (PCR y PCT), evaluación de la coagulación, hemocultivos al menos dos de sangre periférica y también de catéter central si lo tuviera, uroanálisis y urocultivo; cultivo de esputo, coproparasitario y cultivo de heces; radiografía de tórax (Klastersky et al., 2016).

Cuando la NF dura más allá de 5 días se define como neutropenia febril prolongada y se considera una complicación grave que aumenta el riesgo de mortalidad y otras complicaciones principalmente infecciosas.

Hasta el 50% de los pacientes con NF desarrollan infección, como estrategias de profilaxis se han establecido la estratificación del riesgo (mediante escalas validadas) y el uso de antibióticos profilácticos (quinolonas), recomendación que no está soportada con un amplio nivel de evidencia debido a que su uso predispone al desarrollo de bacterias multirresistentes (Klastersky et al., 2016).

Los pacientes que desarrollan NF durante el período de inducción se consideran de alto riesgo y la selección del antimicrobiano profiláctico deberá individualizarse considerando

las características del paciente, el perfil epidemiológico de la unidad hospitalaria; y con cobertura a bacilos Gram negativos.

2.4.2 Infecciones

Los regímenes de quimioterapia utilizados en pacientes con LA predisponen a citopenias prolongadas con las cuales se pueden desarrollar procesos infecciosos severos que condicionan alta morbilidad y mortalidad. La infección puede ser documentada con la presencia de un microorganismo en cultivo o signos de infección clínicamente manifiestos (Castaño & Maurer, 2015).

Las neoplasias hematológicas que más predisponen a infecciones son las leucemias y dentro de ellas la LMA. Varios son los factores asociados a procesos infecciosos y su relación con el sitio anatómico.

Los regímenes de quimioterapia empleados en el tratamiento de la LA inducen daño de la mucosa, especialmente de la gastrointestinal lo cual promueve translocación bacteriana y consiguiente bacteriemia, siendo precisamente éste el principal sitio de infección. Otro factor asociado al desarrollo de la misma es la presencia de catéteres centrales.

El tracto respiratorio, urinario y la piel son también localizaciones frecuentes de infección; un porcentaje importante de pacientes presenta infección en dos o más sitios simultáneamente (Malabagi et al., 2015).

En aproximadamente 29.6% de los cultivos realizados se desarrolla algún microorganismo; y de éstos el 65.62% de los hemocultivos son positivos. Las bacterias identificadas con mayor frecuencia son los bacilos Gram negativos en aproximadamente 63% de los cultivos, dentro de este grupo se aíslan con mayor frecuencia: Escherichia Coli, Klebsiella Pneumoniae, acinetobacter y con menor frecuencia pseudomona.
En segundo lugar, se aíslan cocos Gram positivos en 36.36%, dentro de ellos: estafilococo aureus, enterococos, estreptococo pneumoniae. En aproximadamente 4.6% de los casos se ha identificado infecciones polimicrobianas (Malabagi et al., 2015).

En la última década se ha producido un incremento de bacterias con resistencia a antibióticos de amplio espectro, dentro de ellas se encuentran las cepas productoras de BLEE, cepas productoras de carbapenemasas, especies de acinetobacter y pseudomonas multirresistentes; estafilococo aureus resistente a oxacilina y enterococos resistentes a vancomicina (Blennow & Ljungman, 2016).

La escherichia coli tiene altas tasas de resistencia que varían según la ubicación geográfica, el rango de ésta va entre 5 a 39.6% dependiendo el lugar estudiado, siendo su principal mecanismo producción de BLEE. La Klebsiella Pneumoniae también ha desarrollado mecanismos de resistencia, dentro de los que destacan la producción de BLEE y de carbapenemasas; en países como Italia alcanza entre el 35 y 68% de las especies de Klebsiella aisladas (Blennow & Ljungman, 2016).

La resistencia de las bacterias Gram positivas también varía según el sitio geográfico, dentro de este grupo destaca el estafilococo aureus resistente a oxacilina que según la región puede estar presente hasta en el 42% de los cultivos, pocos son los casos reportados de estafilococo aureus y enterococos resistentes a vancomicina (Blennow & Ljungman, 2016).

Las infecciones producidas por bacterias multirresistentes en pacientes con LA tienen un impacto negativo en su pronóstico, condicionando mala respuesta al tratamiento, necesidad de ingreso a cuidados intensivos y constituyendo un factor de riesgo independiente para mortalidad (Blennow & Ljungman, 2016).

Un tema controversial es la selección del antibiótico en un paciente con LA y NF en quien se sospecha de infección. El uso de antibioticoterapia de amplio espectro que cubra tanto cepas productoras de BLEE y de carbapenemasas no se ha demostrado ser completamente beneficioso debido a que induce el desarrollo de nuevas resistencias, por lo tanto la mayoría de recomendaciones apoyan el inicio con antibióticos que cubran bacilos Gram negativos (incluyendo pseudomona) sin dirigirse a cepas multirresistentes, considerando la cobertura hacia estos microorganismos con resultados de cultivos o con mala evolución clínica en un paciente con factores de riesgo para multirresistencia (Blennow & Ljungman, 2016).

2.4.3 Trombosis y sangrado

Las LA están relacionadas con producción de factores pro coagulantes, estados de inmovilización e infecciones; estos factores producen aumento del riesgo de trombosis tanto arterial como venosa (Adelborg et al., 2019), cuyo manejo constituye un desafío debido al riesgo que presentan estos pacientes al recibir anticoagulación.

Además, las LA implican mayor riesgo de sangrado los cuales pueden ir desde leves hasta situaciones que amenacen la vida, esto es secundario al desequilibrio en la producción de factores pro coagulantes y anticoagulantes; además a las quimioterapias ablativas que afectan la producción normal de plaquetas (Adelborg et al., 2019).

2.4.4 Otras complicaciones

La quimioterapia produce daño en los epitelios con rápida regeneración como el de las mucosas, ocasionando lesiones que pueden ir desde excoriaciones hasta presencia de úlceras, resultado en los diversos grados de mucositis. También afectan a nivel de la piel y mucosa del recto lo que predispone a presencia de fisuras y abscesos.

Otras complicaciones reportadas y que también se encuentran en relación con el tipo de quimioterapia es la alteración de las pruebas de función hepática.

Capítulo III
Metodología

3.1 Problema de investigación

Características de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda, complicaciones en el período de inducción y supervivencia.

3.2 Objetivos

3.2.1 Objetivo general:

Caracterizar a los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda en el servicio de Hematología del Hospital Carlos Andrade Marín.

3.2.2 Objetivos específicos:

1. Definir las características clínicas y demográficas de los pacientes con diagnóstico de LA.

2. Describir las características inmunofenotípicas y genéticas de los pacientes con diagnóstico de LA.

3. Reconocer las complicaciones durante el período de inducción a la remisión.

4. Relacionar variables con supervivencia en pacientes con LA.

3.3 Hipótesis

El presente es un estudio descriptivo por lo tanto no cuenta con hipótesis.

3.4 Población:

Se incluyeron 191 pacientes, que representaron el universo de casos diagnosticados de LA en el HECAM entre enero 2016 y octubre 2018.

Se decidió incluir el universo de pacientes para contar con una adecuada caracterización de los mismos.

Se incorporaron pacientes únicamente hasta octubre 2018 con el fin de tener datos de seguimiento para todos los pacientes incluidos en el estudio.

3.5 Tipo de estudio:

Estudio observacional descriptivo y analítico longitudinal retrospectivo.

Los datos se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de LA del servicio de Hematología del HECAM entre enero 2016 y octubre 2018.

3.6 Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico establecido de LA en el HCAM entre enero 2016 y octubre 2018.

- Pacientes mayores de 18 años.

3.7 Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.

- Datos de la historia clínica insuficientes.

3.8 Plan de análisis de datos:

Análisis descriptivo.

Se obtuvieron datos del ingreso, donde se realizó el diagnóstico y únicamente el dato de supervivencia de cada paciente durante 70 semanas.

Se realizó un análisis descriptivo de variables cuantitativas y cualitativas de los pacientes incluidos en el estudio. Para el mismo se estimaron medidas de tendencia central y medidas de dispersión; frecuencias relativas y absolutas; y porcentajes. Se realizó una descripción del tiempo de supervivencia de los pacientes, con el fin de valorar el porcentaje de mortalidad. Se utilizaron gráficos de sectores e histogramas. Se utilizó el programa estadístico SPSS para el análisis y realización de los gráficos. Para análisis de supervivencia se usó Kaplan Meier con STATA.

3.9 Aspectos bioéticos

En el presente estudio se usaron datos secundarios obtenidos de la historia clínica que se encuentran en el sistema AS400, no se realizaron intervenciones ni modificaciones en los tratamientos de los pacientes. No fue necesaria la solicitud de consentimiento informado considerando que se utilizaron únicamente datos secundarios. La anonimización de los datos se realizó por la investigadora principal del presente estudio. No se utilizarán los datos para otros propósitos que no sean los planteados en el presente estudio.

Se respetó la confidencialidad de todos los datos e información que se encontró en las historias clínicas de los pacientes.

3.10 Aspectos administrativos

Los participantes fueron médicos tratantes y residentes del servicio de Hematología del HECAM.

El grupo de observación y por lo tanto principal objetivo de este estudio fueron los pacientes con diagnóstico de LA entre enero 2016 y octubre 2018.

Se coordinó con los diferentes departamentos del HECAM como: docencia, investigación, bioética para contar con todas las autorizaciones necesarias que permitieron realizar el presente estudio.

Los datos se obtuvieron de la historia clínica disponible en el sistema AS400.

3.11 Recursos

Tabla 9 Recursos empleados en el trabajo de investigación

Concepto	**Aporte de institución**	**Aporte del investigador**
- Equipo y material de oficina - Movilización y transporte		200 50
Total		250

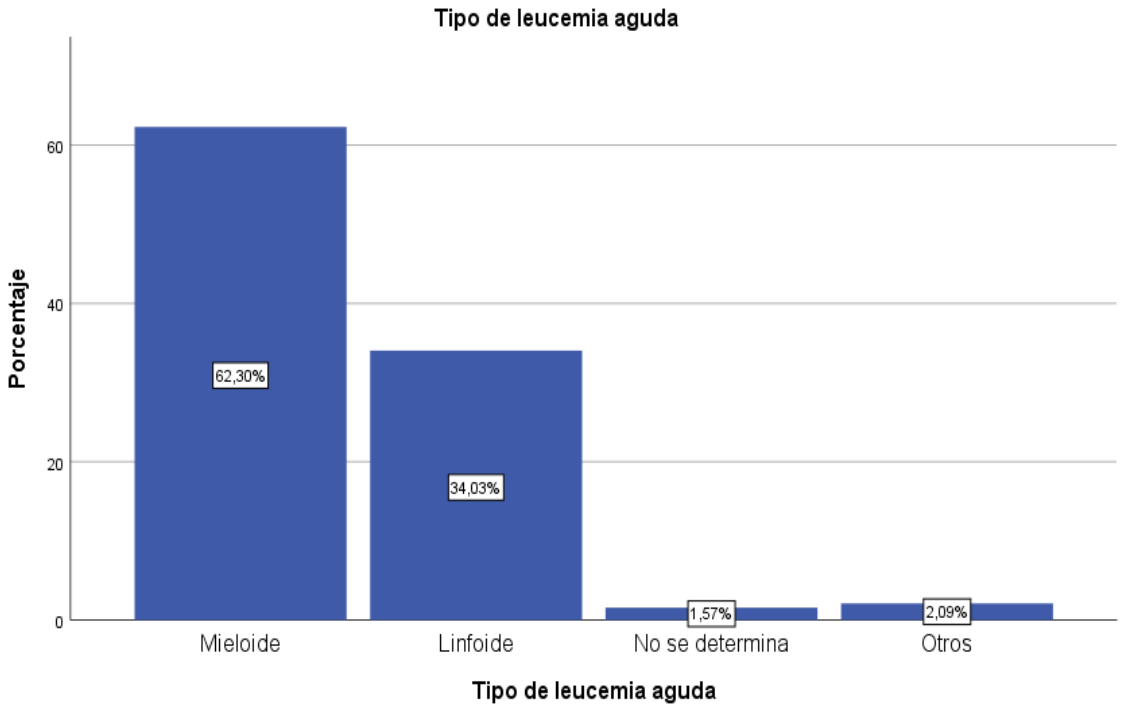
Elaborado: Guerrero T. (2019)

Capítulo IV
Resultados

4.1 Número de casos y subtipos de LA

- Entre enero 2016 y octubre 2018 se diagnosticaron 191 casos de LA, 119 casos 62.3% corresponden a LMA; en 4 casos se diagnosticó leucemia de células plasmáticas; en 3 pacientes no se determinó el subtipo debido a abandono del seguimiento o fallecimiento previo. (figura 2).

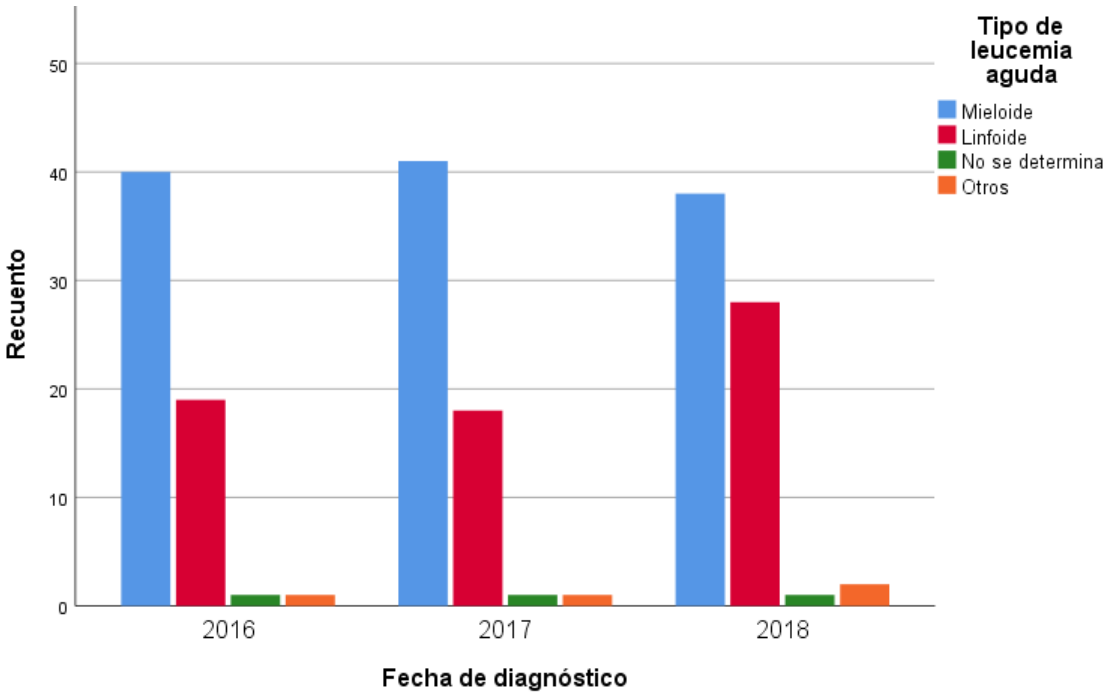
Figura 2 Número de pacientes diagnosticados de Leucemia Aguda



Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

- Entre enero 2016 y octubre 2018 se diagnosticaron un promedio de 33 casos de LMA por año (figura 3).

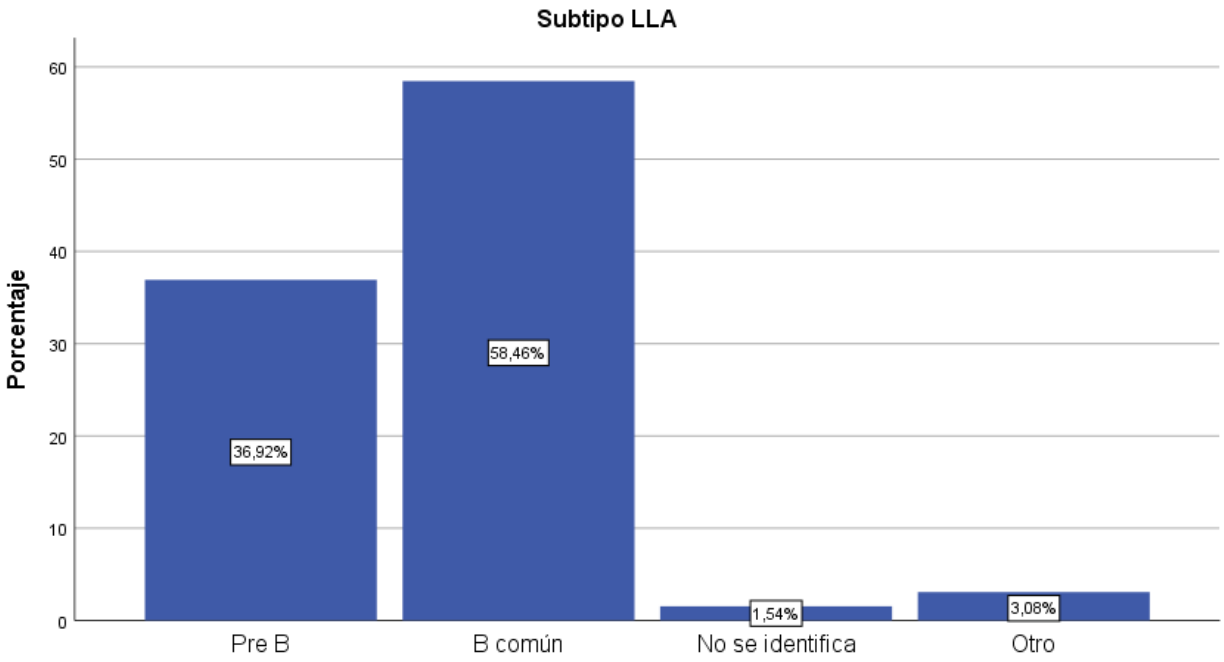
Figura 3 Frecuencia de casos de LA diagnosticados entre enero 2016 y octubre 2018 por subtipo de LA



Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

- De los 65 pacientes diagnosticados de LLA más del 50% correspondió al subtipo B común (figura 4).

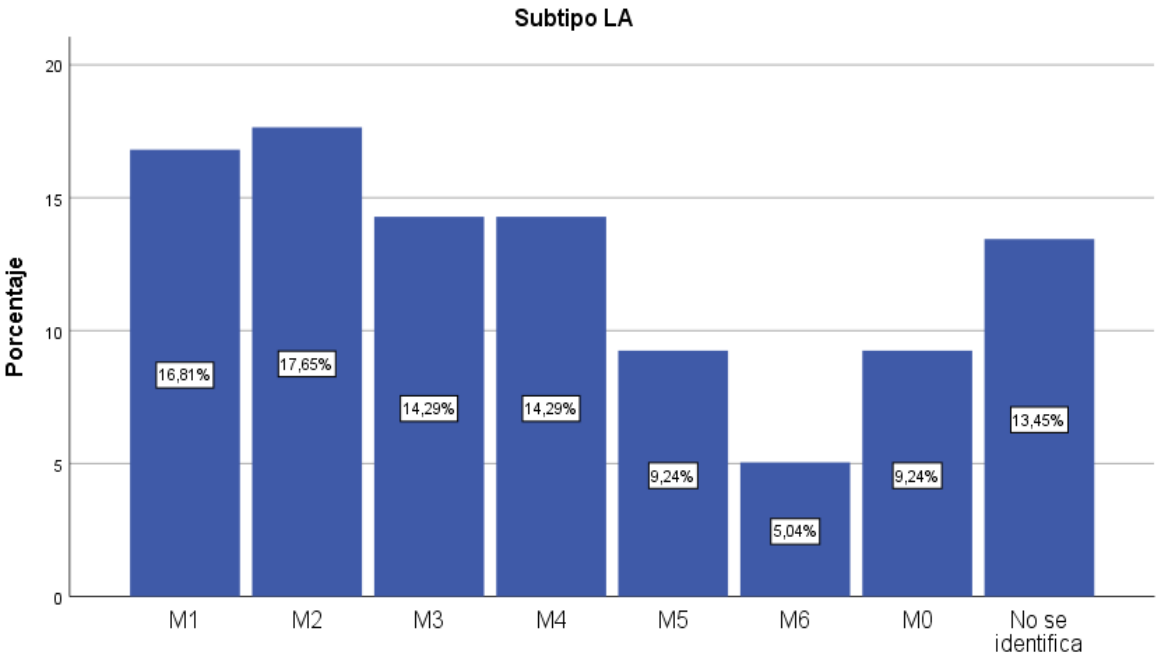
Figura 4 Porcentaje de los subtipos de LLA diagnosticados en el HECAM entre enero 2016 y octubre 2018.



Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

- De los 119 pacientes diagnosticados con LMA el 63% fueron diagnosticados de subtipos M1 a M4 (figura 5).

Figura 5 Porcentaje de los subtipos de LMA diagnosticados en el HECAM entre enero 2016 y octubre 2018



Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

4.2 Características generales del grupo de estudio

- Las características generales, demográficas y sociales de los pacientes con diagnóstico de LA se detallan en la tabla 10.

Tabla 10 Características demográficas de los pacientes con diagnóstico de LA

Variable	**Pacientes n (%)**
Género	
Masculino	104 (54.45)
Femenino	87 (45.54).
Etnia	
Mestizo	184 (96.3)
Indígena	3 (1.6)
Afrodescendiente	1 (0.5)
Otro	3 (1.6)
Procedencia	
Costa	23 (12)
Sierra	156 (81.7)
Oriente	9 (4.7)
Otros	3 (1.6)
Nivel de instrucción	
Primaria	57 (29.8)
Secundaria	71 (37.2)
Superior	57 (29.8)
Analfabeto	6 (3.2)

Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

- Las principales características de los pacientes con LLA se muestran en la tabla 11.

Tabla 11 Características demográficas de los pacientes con diagnóstico de LLA

Género	**n (%)**
Masculino	29 (44.61)
Femenino	36 (55.38)
Edad	**Años**
Media	43.75

Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

- Las principales características de los pacientes con LLA se muestran en la tabla 12.

Tabla 12 Características demográficas de los pacientes con diagnóstico de LMA

Género	**n (%)**
Masculino	72 (60.5)
Femenino	47 (39.49)
Edad	**Años**
Media	57.76

Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

4.3 Antecedentes del grupo de estudio

- Alrededor de un tercio de los pacientes con LLA presentaron una comorbilidad previa (tabla 13).

Tabla 13 Antecedentes patológicos personales de los pacientes con LLA

Variable	**n(%)**
Comorbilidad	
HTA	3 (4.61)
DM	1 (1.53)
Autoinmune	2 (3.07)
Varias	8 (12.3)
Otras	5 (7.69)
Neoplasia previa	
Sarcoma	1 (1.53)
Ca de mama	1 (1.53)
Otras	2 (3.07)
Crisis blástica	2 (3.07)

Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

- Los antecedentes patológicos personales de los pacientes con LMA se presentan en la tabla 14.

Tabla 14 Antecedentes patológicos personales de los pacientes con LMA

Variable	**n(%)**
Comorbilidad	
HTA	10 (8.4)
DM	7 (5.88)
ERC	2 (1.68)
Hepatopatía	1 (0.84)
Autoinmune	2 (1.68)
Varias	8 (6.72)
Otras	5 (4.2)
Neoplasia previa	
Ca de próstata	1 (0.84)
Ca de mama	1 (0.84)
SMPC	4 (3.36)
Otras	6 (5.04)
Crisis blástica	8 (6.72)
SMD	
Si	14 (11.8)
No	105 (88.23)

Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

4.4 Datos clínicos, de laboratorio y citogenéticos al diagnóstico de LA

- Los síntomas de presentación más frecuentes fueron astenia y fiebre (tabla 15).

Tabla 15 Porcentaje de motivo de consulta en pacientes con LA

	LLA (%)	**LMA (%)**
Astenia	30.76	26.89
Fiebre	16.92	13.44
Hemorragia	10.76	12.6
Pérdida de peso	10.76	10.92
Petequias/ equimosis	10.76	4.4
Otros	20	27.73

Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

- En la BH de los pacientes con LLA la media al diagnóstico fue hiperleucocitosis; anemia y trombocitopenia moderadas (tabla 16).

Tabla 16 Hallazgos de la BH en pacientes con LLA

	Leucocitos	**Hemoglobina**	**Plaquetas**
Media	49905	10,8	79309
Mínimo	210	3,3	5000
Máximo	322960	14,2	685000

Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

- En un cuarto de los pacientes con LLA el cariotipo no se pudo obtener, en quienes se obtuvo, un cuarto fue normal y el otro cuarto estuvo representado por híper e hipoploidía. Más del 50% de paciente cromosoma filadelfia negativo (tabla 17).

Tabla 17 Principales hallazgos de CMF y estudio citogenético al momento del diagnóstico de LLA

CMF en MO	
Variable	**Media**
Blastos en MO	79,46
Citogenética	
Variable	**n (%)**
Cariotipo	
Normal	25 (38.46)
Hiperploidía	9 (13.84)
Hipoploidía	14 (21.53)
No se puede obtener	17 (26.15)
Cromosoma Filadelfia	
Positivo	7 (10.8)
Negativo	58 (89.23)

Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

- En la BH de los pacientes con LMA la media al diagnóstico fue hiperleucocitosis; anemia y trombocitopenia moderadas (tabla 18).

Tabla 18 Hallazgos de la BH al diagnóstico de LMA

	Leucocitos	**Hemoglobina**	**Plaquetas**
Media	36769	8,6	74886
Mínimo	660	2,7	2000
Máximo	455590	16,4	700000

Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

- En el 40% de los pacientes con LMA no se obtuvieron datos de cariotipo, de los que sí, la mayoría fueron normales, encontrándose en 22.68% hiperploidía e hipoploidía (tabla 19).

Tabla 19 Principales hallazgos de CMF y estudio citogenético al momento del diagnóstico de LMA

CMF	
Variable	**Media**
Blastos en MO	63.01
Citogenética	
Variable	**n (%)**
Cariotipo	
Normal	44 (36.97)
Hiperploidía	10 (8.4)
Hipoploidía	17 (14.28)
No se puede obtener	48 (40.33)

Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

- El 36.9% de los pacientes con LLA tuvieron infiltración en el SNC al momento del diagnóstico; mientras que ningún paciente masculino tuvo infiltración testicular (tabla 20).

Tabla 20 Características infiltrativas de los pacientes con LLA al momento del diagnóstico

Variable	**n (%)**
Infiltración al SNC	
Sí	24 (36.9)
No	41 (63.07)
Infiltración testicular	
Sí	0 (0)
No	29 (100)

Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

- Los factores de mal pronóstico de los pacientes con LLA se resumen en la tabla 21.

Tabla 21 Factores de mal pronóstico en LLA

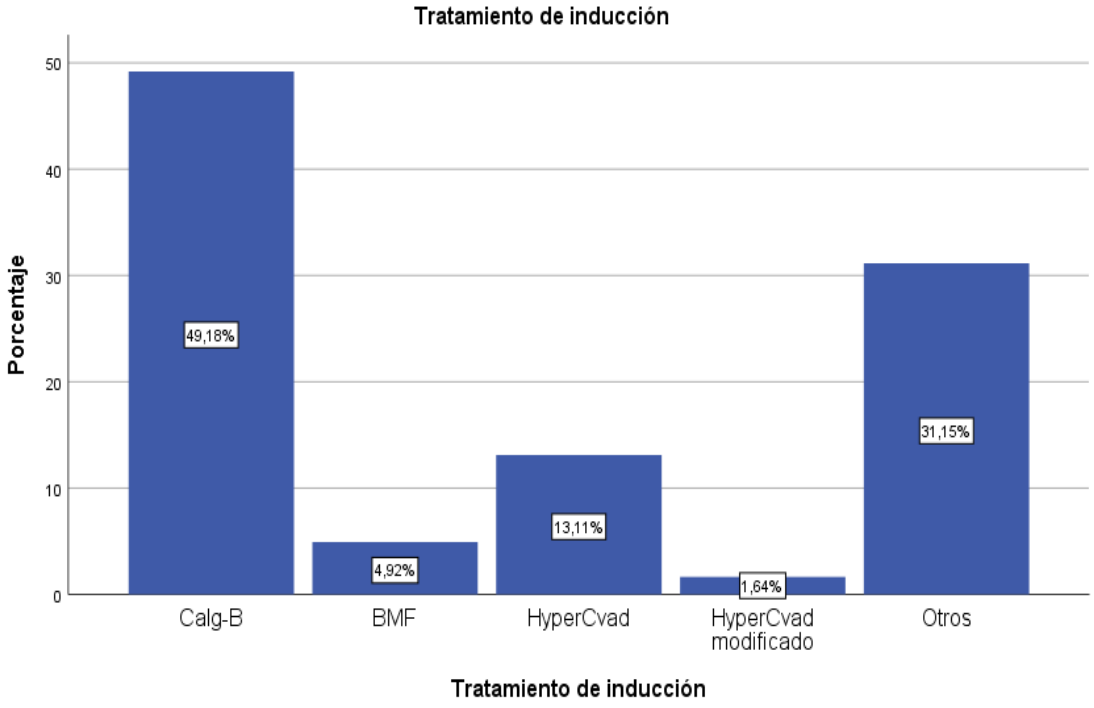
Edad	**n (%)**
Mayores a 35 años	40 (61.53)
Menores a 35 años	25 (46.15)
Leucocitos	
Mayor a 30000	22 (33.84)
Menor a 30000	43 (66.15)
Infiltración al SNC	24 (36.9)
Infiltración testicular	0
Persistencia luego de inducción	15 (24.59%)
Cromosoma Filadelfia positivo	7 (10.8%)
Hipoploidía	14 (21.53)

Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

4.5 Esquemas de tratamiento

- De los 65 pacientes diagnosticados de LLA, 61 recibieron quimioterapia de inducción, la mitad recibió esquema Calg-B (figura 6)

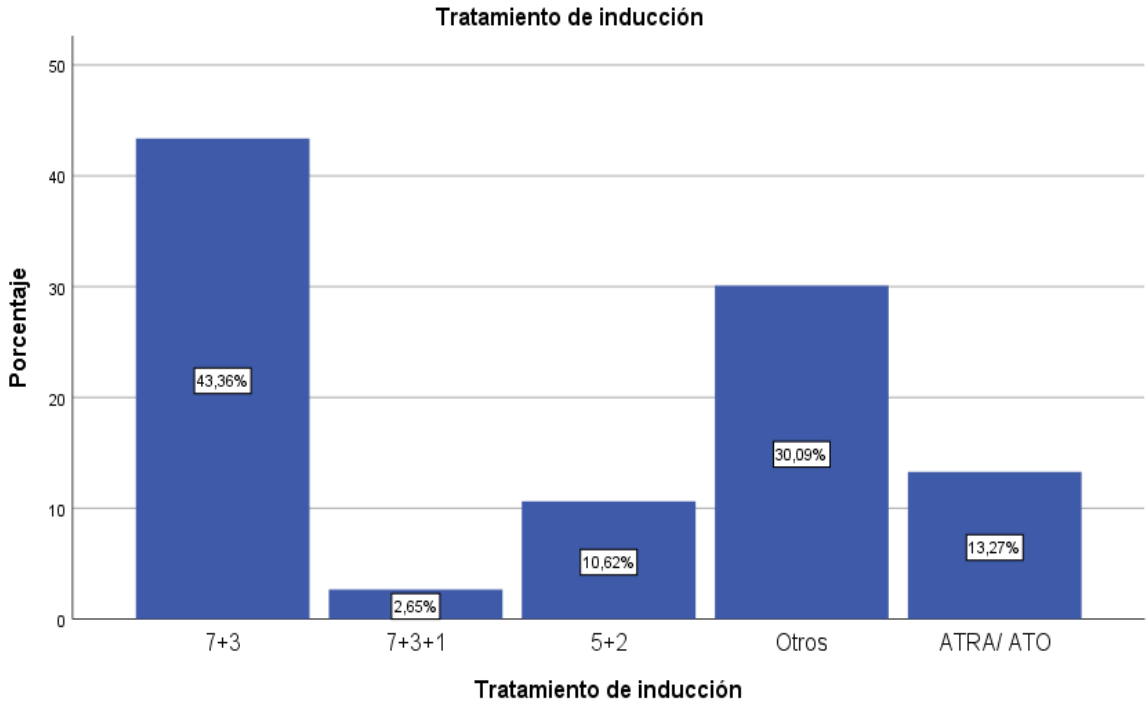
Figura 6 Esquemas de tratamiento empleados en la inducción a la remisión en pacientes con LLA



Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

- De los 119 pacientes con diagnóstico de LMA, 113 recibieron quimioterapia de inducción, el 43.36% recibió esquema 7+3 (figura 7).

Figura 7 Esquemas de tratamiento empleados en la inducción a la remisión en pacientes con LMA



Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

4.6 Complicaciones durante la inducción

- En los pacientes que recibieron quimioterapia de inducción, las complicaciones más frecuentes fueron la NF y las infecciones en los dos tipos de LA (tabla 22).

Tabla 22 Complicaciones durante la inducción por tipo de LA

Variable	**LLA n (%)**	**LMA n (%)**
NF	41 (64.06)	78 (69.02)
NF prolongada	22 (36.06)	38 (33.62)
Infección	45 (70.31)	77 (69.17)
Choque séptico	27 (41.5)	37 (31.1)
Hemorragia	11 (18.03)	28 (24.77)
Trombosis	5 (8.19)	5 (4.42)
Mucositis	14 (21.5)	24 (20.2)
Fisura anal	10 (15.4)	15 (12.6)
Aumento de enzimas hepáticas	7 (10.8)	0
Otras	16 (24.6)	43 (36.1)

Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

- Durante la inducción los pacientes con LLA presentaron procesos infecciosos como se describe en la tabla 23.

Tabla 23 Características de las infecciones durante la inducción en pacientes con LLA

Variable	n (%)
Sitio de infección	
Sangre	22 (48.88)
Respiratorio	8 (17.77)
Piel y TCS	5 (11.11)
Urinario	3 (6.66)
Dos o más focos	3 (6.66)
Otro	3 (6.66)
Gastrointestinal	1 (2.22)
Microorganismo	
Bacterias	37 (82.22)
Hongos	2 (4.44)
Virus	2 (4.44)
No identificado	4 (8.88)
Mecanismos de resistencia	
BLEE	1 (2.7)
Carbapenemasas	21 (56.75)
Meticilinorresistentes	1 (2.7)
Otras	6 (16.21)

Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

- Durante la inducción los pacientes con LMA presentaron procesos infecciosos como se describe en la tabla 24.

Tabla 24 Características de las infecciones durante la inducción en pacientes con LMA

Variable	n (%)
Sitio de infección	
Sangre	21 (27.27)
Respiratorio	18 (23.37)
Piel y TCS	13 (16.88)
Urinario	7 (9.09)
Dos o más focos	7 (9.09)
Otro	7 (9.09)
Gastrointestinal	4 (5.19)
Microorganismo	
Bacterias	51 (66.23)
Hongos	3 (3.89)
Virus	2 (2.59)
No identificado	21 (27.27)
Mecanismos de resistencia	
BLEE	4 (7.84)
Carbapenemasas	20 (39.21)
Meticilinorresistentes	3 (5.88)
Otras	3 (5.88)

Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

- Las infecciones sanguíneas fueron causadas por bacterias en el 100% de los casos, todas las infecciones por hongos fueron determinadas en el aparato respiratorio (tabla 25).

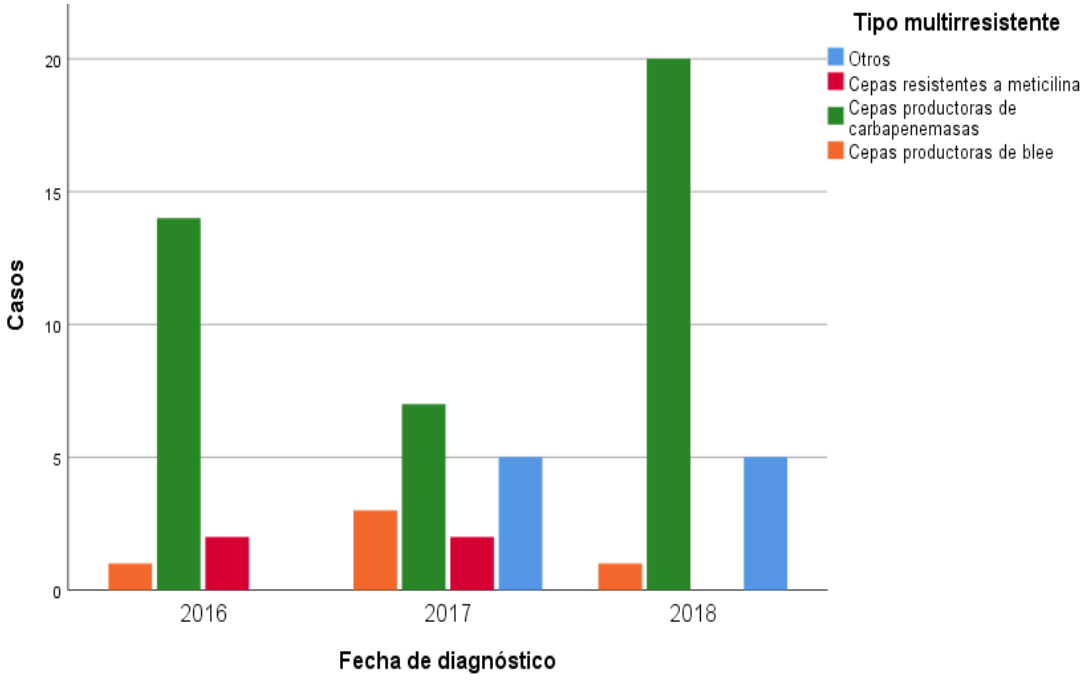
Tabla 25 Microorganismos hallados por sitio de infección en pacientes con LA

		Microorganismo identificado				Total
		Bacterias	Hongos	Virus	Ninguno	
Sitio de infección	Gastrointestinal	2	0	0	3	5
	Respiratorio	15	5	2	4	26
	Sangre	44	0	0	0	44
	Urinario	10	0	0	0	10
	Piel y TCS	10	0	2	6	18
	Dos o más focos	8	0	0	2	10
	Otros	1	0	0	10	11
Total		90	5	4	25	124

Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

- En cuanto a resistencias las bacterias productoras de carbapenemasas predominan durante los 3 años (figura 8).

Figura 8 Reporte de bacterias multirresistentes entre el 2016 y 2018 en pacientes con diagnóstico de LA en el servicio de Hematología del HECAM



Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

- La sangre fue el sitio anatómico más frecuente donde se reportaron bacterias multirresistentes (tabla 26).

Tabla 26 Sitio anatómico y cepas multirresistentes.

		BLEE	Carbapenemasas	Meticilinorresistentes	Otros	Total
Sitio de infección	Gastrointestinal	0	0	0	1	1
	Respiratorio	0	5	0	1	6
	Sangre	3	28	2	5	38
	Urinario	2	1	0	0	3
	Piel y TCS	0	3	1	2	6
	Dos o más focos	0	4	1	0	5
	otros	0	0	0	1	1
Total		5	41	4	10	60

Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

- Un quinto de los pacientes presentó hemorragia durante la fase de inducción; los sitios más frecuentes de hemorragia fueron respiratoria y cerebral (tabla 27).

Tabla 27 Sitios de hemorragia durante la inducción por tipo de LA

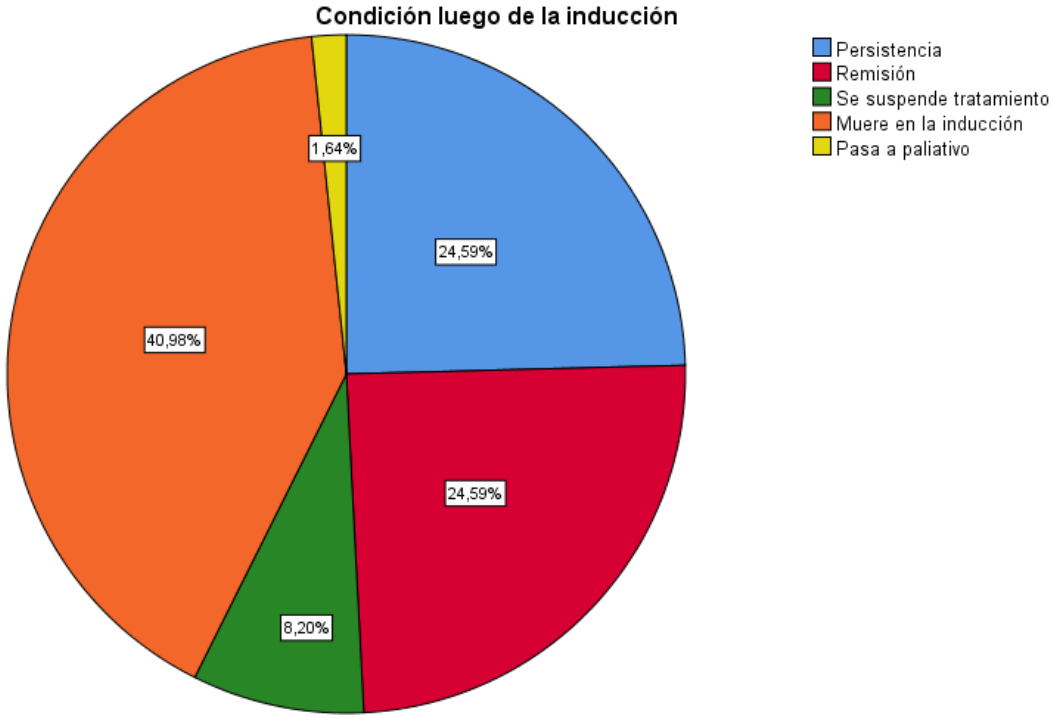
		Sitio de hemorragia					Total
		Cerebral	Gastrointestinal	Respiratoria/ pulmonar	Genital	Otra	
Tipo de LA	LMA	6	4	12	3	3	28
	LLA	4	0	4	3	0	11

Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

4.6 Desenlace posterior a la inducción

- Posterior a recibir quimioterapia de inducción los resultados de los pacientes con LLA se presentan en la figura 9.

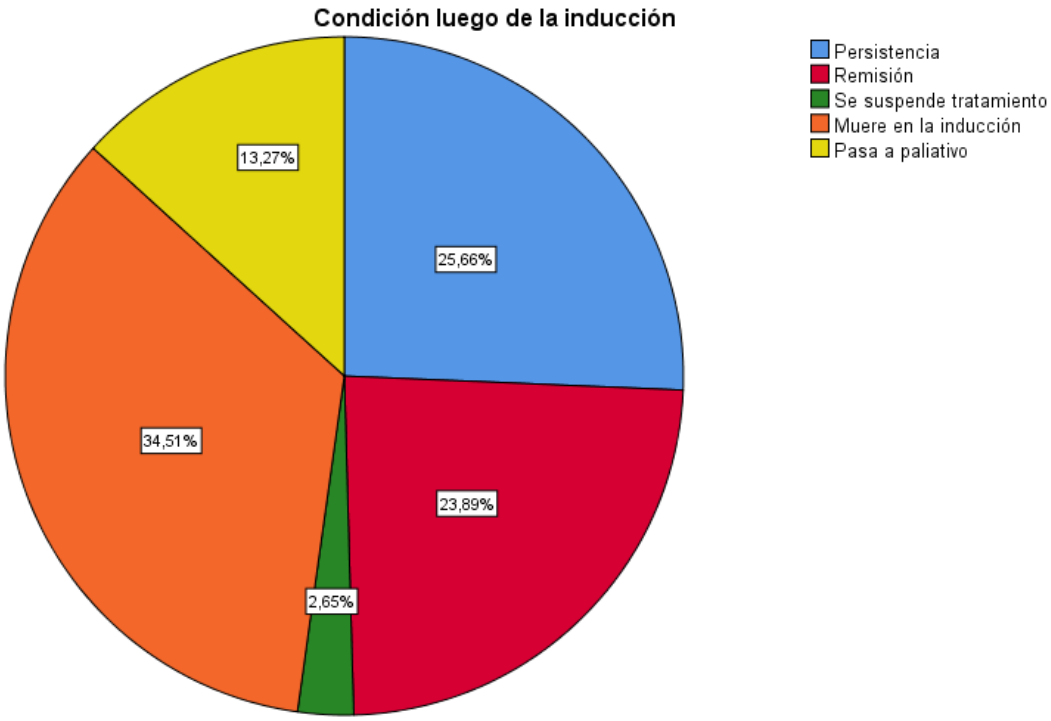
Figura 9 Desenlace posterior a la inducción



Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

- Posterior a recibir quimioterapia de inducción los resultados de los pacientes con LMA se presentan en la figura 10.

Figura 10 Desenlace posterior a la inducción

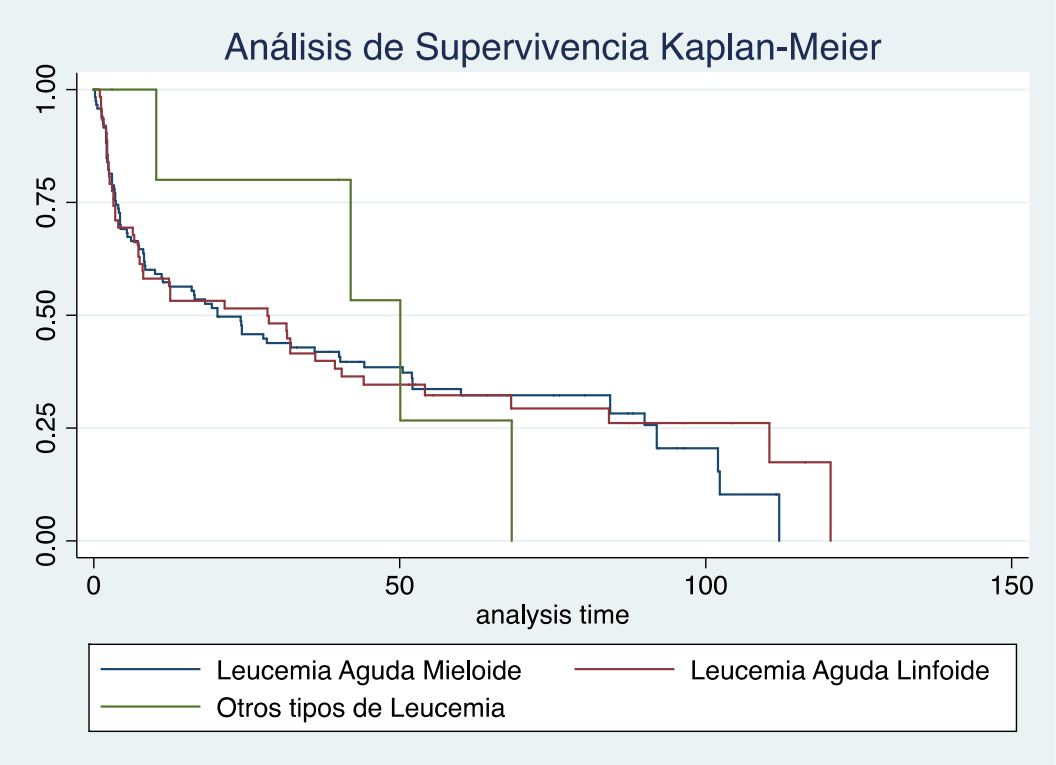


Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

4.8 Análisis de supervivencia

- Al comparar la supervivencia en relación al tipo de LA diagnosticada, a las 70 semanas de seguimiento no existe una diferencia de supervivencia estadísticamente significativa entre los diferentes tipos de LA (figura 11).

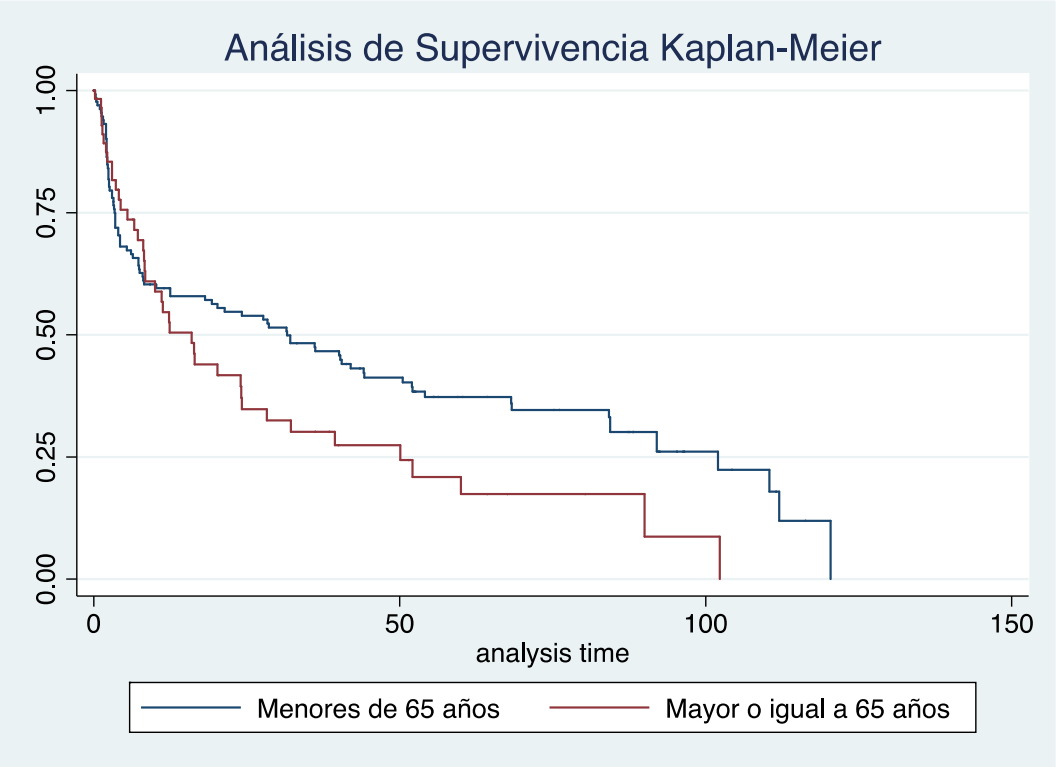
Figura 11 Supervivencia según el tipo de LA



Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

- A las 70 semanas de seguimiento existe una supervivencia del 35% en menores de 65 años comparado con el 17% en mayores de 65 años (figura 12), esta diferencia es estadísticamente significativa de acuerdo a la prueba de log Rank de igualdad de supervivencia (p= 0.05).

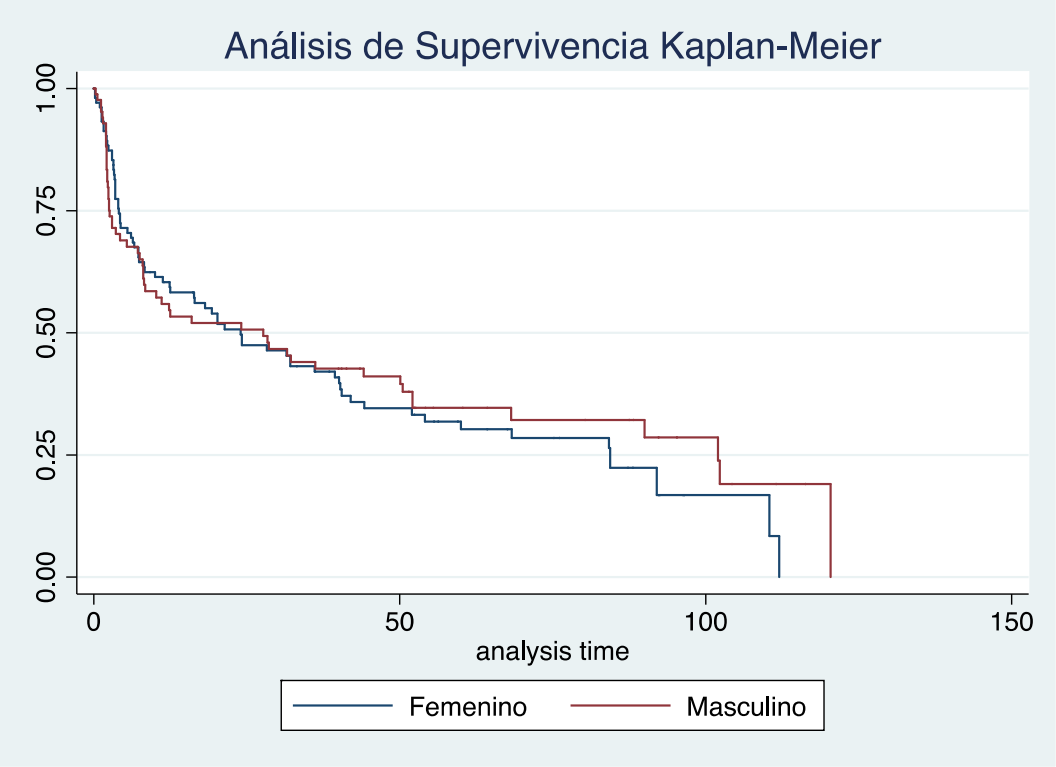
Figura 12 Supervivencia por edad



Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

- Al analizar la supervivencia de acuerdo al género a las 70 semanas existe una diferencia no estadísticamente significativa del 4% entre hombres y mujeres (figura 13).

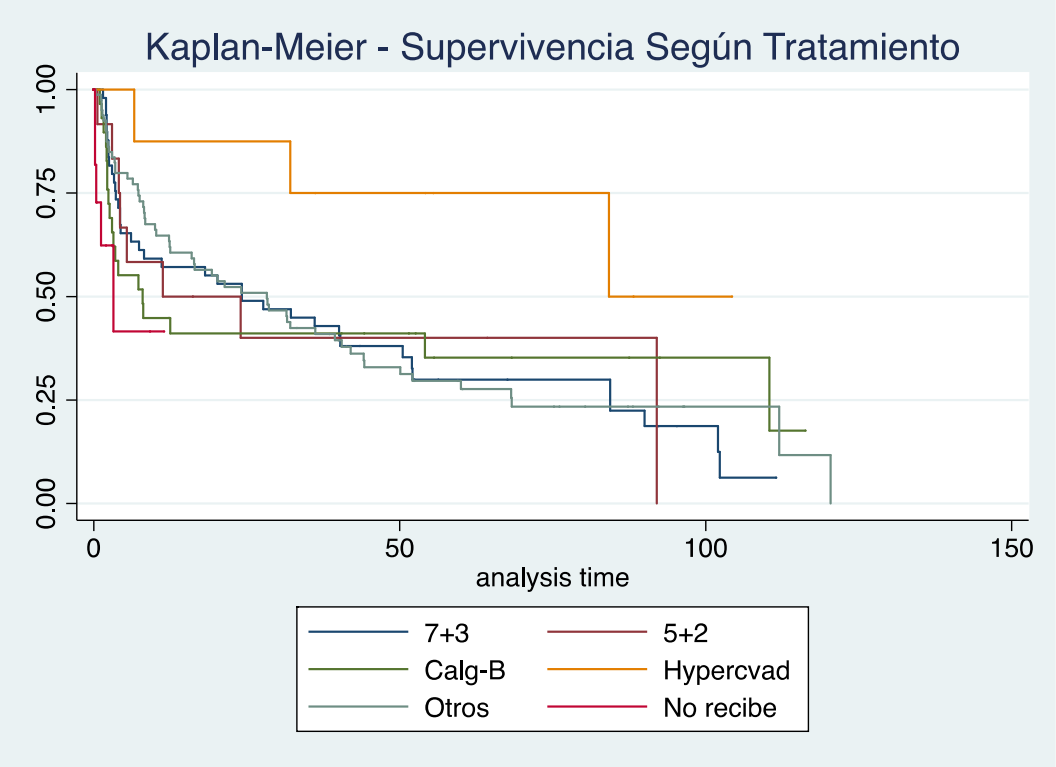
Figura 13 Supervivencia por género



Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

- A las 70 semanas de seguimiento existe una supervivencia del 75% en los pacientes tratados con esquema HyperCvad (figura 14), con este tratamiento existe una diferencia de supervivencia estadísticamente significativa (p=0.07).

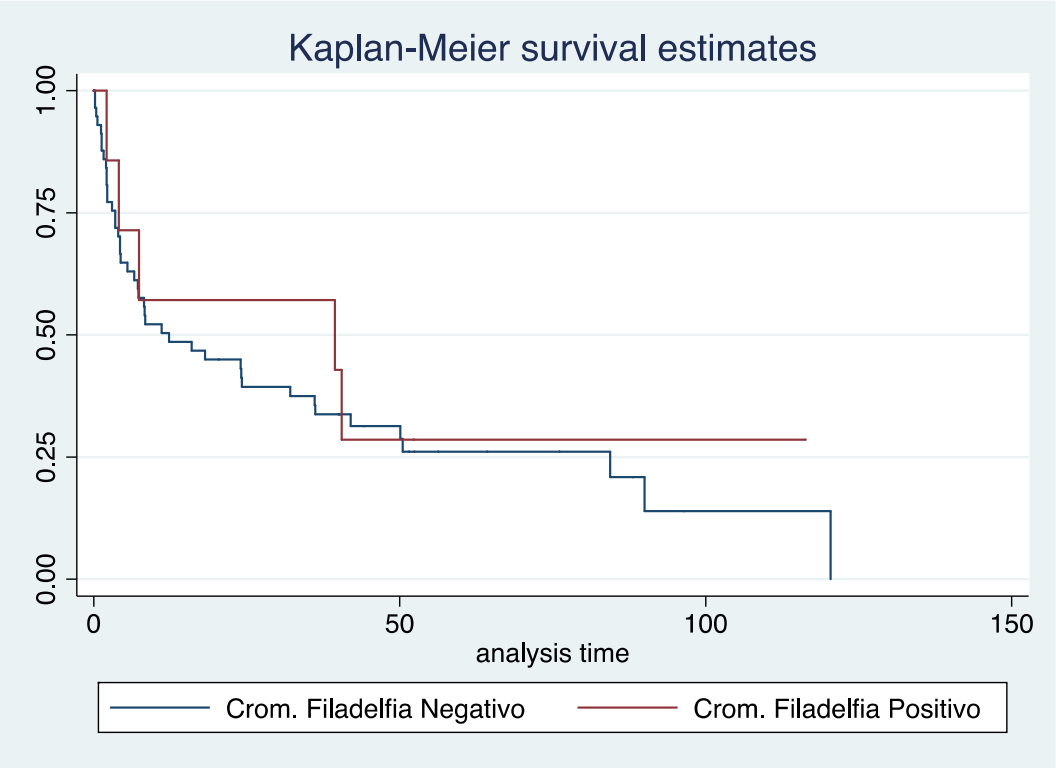
Figura 14 Supervivencia según tratamiento



Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

- No existe diferencia estadísticamente significativa en cuanto a supervivencia entre pacientes con cromosoma Filadelfia positivo y negativo.

Figura 15 Supervivencia Cromosoma Filadelfia



Fuente: Base de datos. Elaborado: Guerrero T. (2019)

Capítulo V

5.1 Discusión

En el presente estudio realizado entre enero 2016 y octubre 2018 se diagnosticaron 191 casos de LA, en más de la mitad de éstos se determinó tipo mieloide, coincidiendo con lo reportado a nivel mundial, donde la LMA representa la leucemia más común entre los adultos (Leyto, 2018). En el estudio realizado por Lagunas-Rangel (2016) en México se reporta que el tipo mieloide constituye el 80% de los casos de leucemia en adultos; mientras que la ACS (2019) pronostica que para el 2019 se diagnosticarán 21,450 nuevos casos los cuales en su mayoría corresponden a población adulta.

Los resultados del presente estudio demuestran un aumento de los casos de LLA, sólo dentro de los primeros meses del 2018 ya se diagnosticaron similar número de casos a los diagnosticados en el 2016 y 2017.

La LLA fue diagnosticada en un tercio de los pacientes estudiados; en sus estadísticas la ACS (2019) reporta que este tipo de leucemia se diagnostica en 4 adultos de cada 10 pacientes ; y en un estudio realizado en Bogotá hasta el 57.2% de los pacientes con LA tuvieron fenotipo linfoide (Combariza et al., 2007).

En el 2.09% de los casos se diagnosticó leucemia de células plasmáticas, representa un porcentaje considerable al compararlo con el estudio de Gundesen et al (2019) en el que se reporta incidencia mundial de 0.4 a 1.2 casos por millón de habitantes; sin embargo en

el estudio realizado por Mendoza et al. (2019) en Chile, se reportaron 8 casos en 178 pacientes estudiados con gammapatías monoclonales.

De los casos relacionados que presentaron leucemia de células plasmáticas, la mitad tuvieron relación con el mieloma múltiple, como una de las teorías se considera que las células plasmáticas migran de la MO ante la ausencia de expresión de la molécula de adhesión CD56 (Mendoza et al., 2019).

En cuanto a supervivencia no existe diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes tipos de LA.

Todos los casos de LLA en el presente estudio pertenecieron a inmunofenotipo B, estos resultados contrastan con la estadística mundial que reporta que hasta el 25% de LLA en adultos corresponden al tipo T (Kraszewska, Dawidowska, Szczepański, & Witt, 2012); datos similares se hallaron en población brasileña donde el inmunofenotipo T se determinó hasta en el 27.2% de los casos (Noronha et al., 2011).

En el hospital general de México para el 2007 se reportaron 7 casos de inmunofenotipo T; mientras que en el 2009 no se reportó ninguno (Ramos et al., 2011).

En el análisis realizado por Amaru et al. (2015) en Bolivia también se identificó una baja incidencia de la LLA inmunofenotipo T, en mencionada revisión ésta alcanzó el 4.3% de los casos; considerando que a mayor altitud sobre el nivel del mar menor es la incidencia de este tipo de LLA, alcanzando en el altiplano un 2% de los casos.

Nuestros hallazgos, similares a la población boliviana y mexicana pueden ser justificados por la altitud de Quito sobre el nivel del mar, teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes tuvieron dicha procedencia. Sin embargo, no existen otros reportes que relacionen la altitud con este tipo de leucemia.

Más de la mitad de los casos de LMA se distribuyeron entre los subgrupos M1 a M4, lo cual se asemeja a estudios realizados en México donde se identifican como los tipos más frecuentes M2, M3 y M4 (Leyto 2018). Estos datos contrastan con la revisión de Pino et. al (2014) en población cubana donde el subtipo más frecuente en adultos fue el M0, mientras que en nuestros resultados éste constituyó un bajo porcentaje.

En cuanto al género, más de la mitad de casos de LLA (55%) en este estudio fueron diagnosticados en mujeres, similar a los datos en Reino Unido, donde el 49% de los casos de LLA se diagnostica en mujeres y el 51% en hombres (Cancer Research UK, 2019). En el estudio colombiano realizado por Combariza et al.(2007) la relación hombre: mujer fue de 1.7:1 respectivamente, sin embargo no comparable, debido a que se trata de una población en un centro de referencia y el tamaño de la muestra fue pequeño.

En Estados Unidos para el 2019 3,280 hombres y 2,650 mujeres serán diagnosticados de LLA (ACS, 2019).

No existen estudios de LLA sólo en mujeres que determinen la presencia de factores de riesgo propios del género femenino.

En el presente estudio la LMA fue diagnosticada con mayor frecuencia en pacientes de sexo masculino, coincidiendo con lo reportado a nivel mundial, en México, por ejemplo, la relación hombre mujer es de 5:3.4 (Leyto 2018). En Bolivia el diagnóstico de LMA alcanza hasta 53% en los hombres (Amaru, Torres, Peñaloza, Miguez, & Velarde, 2012). La ACS (2019) establece que la LMA es más común en hombres, sin embargo, el riesgo de desarrollarla durante la vida es similar en los dos géneros. No se conocen datos respecto al sexo, aunque la finalidad de este estudio no fue identificar factores de riesgo, se considera que el tabaquismo está asociado con desarrollo de LMA (ACS, 2019); en el Ecuador el consumo de tabaco aún continúa siendo mayor en hombres que en mujeres (19.8% vs 9.1% respectivamente) (Mosquera, D., 2019).

Al comparar la supervivencia entre hombres y mujeres no se identificó diferencia estadísticamente significativa.

La presentación de la LLA tiene una distribución bimodal, el primer pico ocurre entre los 2 a 5 años y el segundo alrededor de los 50 años (Bunney, P. E., Zink, A. N., Holm, A. A., Billington, C. J., & Kotz, 2017), en el presente estudio la edad media al momento del diagnóstico fue de 43 años, coincidiendo su presentación con el segundo pico.

La mayoría de pacientes con LMA fueron diagnosticados entre la sexta y séptima década de la vida; coincidiendo con la mayor parte de literatura mundial. Según las estadísticas de la ACS (2019) la edad promedio al diagnóstico de LMA es 68 años y la considera rara

antes de los 45 años, concordando con nuestros hallazgos, en los cuales la menor frecuencia de pacientes se ubicó entre los 20 y 40 años. En México la edad media al diagnóstico fue 67 años (Leyto, 2018).

En población boliviana se ha determinado que la mayor incidencia de LMA se encuentra entre 19 a 37 años (Amaru et al., 2012); resultados similares se evidencian en un estudio peruano donde la LMA se presentó con mayor frecuencia entre 16 y 35 años (Polo et al., 2014).

La edad se considera un factor pronóstico para los dos tipos de LA, el diagnóstico previo a los 65 años alcanza mayor supervivencia a las 70 semanas.

Aproximadamente un tercio de los pacientes con LA en sus dos tipos tuvieron una comorbilidad previa, ninguna de las cuales tiene relación con la etiología de LA, sin embargo, pueden complicar el manejo debido a mayor toxicidad y más interacciones medicamentosas que condicionan resultados adversos durante la inducción.

El presente estudio no fue diseñado para identificar factores de riesgo para LA, sin embargo, se refleja un dato importante tanto en el grupo de mieloides y linfoides que es el antecedente de una neoplasia previa, dentro de las que se incluyen cáncer de mama, próstata y sarcoma. En la revisión de Pagano et al. (2000) se establece que existe relación entre una neoplasia previa y el desarrollo posterior de LA, especialmente de tipo mieloide, siendo una de las principales razones que la radioterapia o quimioterapia utilizadas como

primer tratamiento producen una serie de mutaciones que presdisponen al desarrollo de LA.

En el estudio de Patt et al. (2007) se reporta que las mujeres con cáncer de mama tratadas con quimioterapia tienen 1.8% de probabilidad de desarrollar LMA a los 10 años. Así también en la revisión de Álvarez et al (2004) se presenta la asociación entre cáncer de mama y LLA, aquí se plantea además la teoría de predisposición biológica al cáncer.

En su revisión Vogelstein & Kinzler (2004) plantean que el cáncer es el resultado en alteraciones en tres tipos de genes: oncogenes, genes de estabilidad y supresores de tumores condicionando un comportamiento alterado en uno o varios tipos de células.

En el grupo de pacientes con LMA se registró además antecedente de SMPC, que constituyen un grupo de patologías hematológicas clonales que que producen aumento de células de serie etritroide, mieloide y megacariocíticas maduras en sangre periférica (Osorio, José, Beatriz, & Ávalos, 2017).

El riesgo de transformación en LA varía según el tipo de SMPC; así en la policitemia vera la incidencia de LMA y SMD varía entre 5 a 15% después de diez años de evolución (Finazzi et al., 2005). Mientras que, en el estudio de Bernasconi et al (2002) el 5.1% de los pacientes estudiados con trombocitosis esencial evolucionaron a LMA y SMD.

Otro hallazgo a destacar en el grupo de pacientes con LMA es el antecedente de SMD, según el estudio de Loza (2015) se reporta que un tercio de los SMD se transforman en LA.

La incidencia de SMD varía según la situación geográfica; la ACS (2018) estima que en Estados Unidos cada año se diagnostican 10000 casos de SMD. En la revisión de Loza (2015) se reporta que en Ecuador no hay datos acerca de la epidemiología de este síndrome.

Respecto a la sintomatología de debut, tanto en el tipo mieloide como linfoide la mayoría de pacientes estudiados acudieron por manifestaciones clínicas que son producto de la infiltración de células neoplásicas en la MO y fracaso de la hematopoyesis. Leyto (2018) considera que la sintomatología de LMA inicia de uno a tres meses previo a su diagnóstico.

En la revisión de Diaz et al, (2003) se describe que más del 75% de los pacientes con LA al diagnóstico tiene algún síntoma y de ellos el 100% presenta astenia, secundaria a la anemia; datos similares a nuestro estudio donde la astenia fue el principal motivo de consulta y la anemia el hallazgo más constante.

Las hemorragias como manifestación inicial fueron más comunes en la LMA, coincidiendo con lo descrito por Polo et al. (2014) en población peruana. Como explicación a que éstas sean más frecuentes en el tipo mieloide se considera la presencia de leucemia promielocítica en nuestro estudio, ya que este tipo de leucemia condiciona coagulopatía multifactorial principalmente por CID (Rey I, 2016).

Al momento del diagnóstico más de un tercio de los pacientes estudiados con LLA tuvieron infiltración al SNC, una cifra superior a lo reportado globalmente. Por ejemplo en el estudio colombiano de Combariza et al. (2007) al momento del diagnóstico el 9.6% de los pacientes tuvieron compromiso del SNC. En población mexicana el porcentaje de infiltración al SNC al diagnóstico fue menor, alcanzando el 2.3% (Ramos et al., 2011). En Europa el compromiso del SNC al diagnóstico es del 2 al 10% (Redaelli, Laskin, Stephens, Botteman, & Pashos, 2005).

En el estudio de Bunney, et al, (2017) realizado en Texas también se reporta que la infiltración al SNC es menor de 10% al diagnóstico, sin embargo considera que puede ser mayor en LLA inmunofenotipo B, lo cual puede justificar el elevado porcentaje encontrado en nuestro estudio en donde el tipo absoluto fue B.

En estudios en población mexicana el 19% de los pacientes con LMA tuvieron infiltración en el SNC (Leyto, 2018). En este estudio no se determinó compromiso al SNC al diagnóstico debido a que no se realizó punción lumbar como procedimiento de rutina en pacientes con LMA.

Como mecanismo de invasión de las células leucémicas al SNC se plantea la alteración de la piamadre y de la barrera glial, el paso de células neoplásicas por el endotelio no está bien establecido (Martínez-Macho & Fernández-Sevilla, 2017).

En este estudio ninguno de los pacientes con LLA tuvo infiltración testicular al momento del diagnóstico. De manera general la presencia de células leucémicas en el testículo al

momento del diagnóstico es rara, alrededor del 0.9% (Herrera-lomonaco et al., 2017); en Estados Unidos se reportó compromiso testicular en 0.3% de los casos (Redaelli et al., 2005).

Un dato interesante se encuentra en la presentación de Antúnez et al (2011) en España que reporta que mediante autopsia la infiltración testicular alcanza entre el 40 a 60% en pacientes con LA y que no se puede determinar ni por imagen ni biopsia.

La mayoría de los pacientes con LLA estudiados tuvieron un cariotipo normal, hallazgos similares a lo reportado en población colombiana (Combariza et al., 2007). La anomalía cromosómica más frecuente es la hipoploidía (Pos et al., 2001) lo cual coincide con los resultados reflejados en este estudio. Este hallazgo se considera un factor de mal pronóstico (ACS, 2019).

En pacientes con LLA el cromososma Filadelfia está presente en el 30% de los casos e implica un mal pronóstico (Alama, et al 2015). La translocación BCR-ABL condiciona actividad tirosinquinasa aumentada, lo que favorece la proliferación neoplásica de células linfoides (Artigas et al, 2002).

En nuestro estudio una décima de los pacientes tuvieron cromosoma Filadelfia positivo, coincidiendo con hallazgos en población colombiana donde esta anomalía genética alcanza el 8.4% de los casos (Combariza et al., 2007), en estudios mexicanos la presencia de este cromosoma varía entre 8.8 y 14% de los casos (Ramos et al., 2011).

En el presente estudio no se identifica que la diferencia de supervivencia entre cromosoma Filadelfia positivo y negativo sea estadísticamente significativa, como razones se plantea el pequeño tamaño de la población y el tratamiento conjunto con inhibidores de la tirosinquinasa que mejora la supervivencia.

En cuanto a los pacientes con LMA estudiados, el cariotipo fue normal en la mayoría de los casos, coincidiendo con hallazgos en población mexicana, en la que el 45% de los pacientes con LMA tiene cariotipo normal y clínicamente esto confiere riego intermedio (Lagunas-Rangel, 2016).

Las alteraciones citogenéticas en la LMA son consideradas como uno de los principales factores pronósticos, mutaciones genéticas específicas como la del gen FLT3 favorece proliferación de blastos y confiere mal pronóstico (Leyto, 2018).

La mayoría de los pacientes con LLA en este estudio recibieron esquema de inducción con esquema Calg-B con lo cual se alcanzó remisión completa en aproximadamente un tercio de los casos, mientras que la mitad de este grupo falleció.

Al realizar el seguimiento a largo plazo se determinó que hasta las 70 semanas un porcentaje significativo de los pacientes continuaban vivos, encontrándose mayor supervivencia con el esquema HyperCvad que con el Calg-B.

En el estudio realizado por Ramos et al (2014) en México se concluyó que el esquema HyperCvad alcanzó menos tasas de remisión y supervivencia y se recomienda para casos

de LLA refractaria. Mientras que en el estudio realizado por Moskoff et al (2016) en California se considera que este esquema tiene menos tasas de mortalidad y mayor supervivencia.

En el estudio de Garcia-Manero, et al (2000) realizado en población norte americana el esquema HyperCvad tuvo mejores resultados en cuanto a remisión completa y supervivencia al compararlo con otros esquemas.

Con los diferentes esquemas de quimioterapia de inducción, 24% de los pacientes con LLA alcanzaron la remisión completa.

En Colombia los casos de remisión completa posterior a la primera quimioterapia constituyeron el 61% (Combariza et al., 2007); mientras que, en diferentes hospitales de México la remisión completa se alcanza entre 50.5 y 60.6% de los casos (Ramos et al., 2011).

Cerca de la mitad de los pacientes tratados con LLA en el presente estudio fallecieron. En la revisión de Ramos et al. (2011) se reporta que el 26% de pacientes murieron durante la inducción.

Nuestros resultados en cuanto a remisión completa y supervivencia de los pacientes con LLA durante la inducción no coinciden con las estadísticas, evidenciándose alta mortalidad y bajas frecuencias de remisión completa como posibles causas se consideran

el alto número de complicaciones presentadas durante el período de inducción muchas de ellas mortales, mayor toxicidad a fármacos y descontinuación de tratamiento.

En cuanto al tratamiento de los pacientes con LMA no promielocítica el esquema usado como primera opción fue el 7+3, con todos los tratamientos empleados la remisión completa se alcanzó en un cuarto de los casos; mientras que la mortalidad se produjo en aproximadamente un tercio.

En nuestros resultados nuevamente se refleja un bajo porcentaje de remisión completa y alta mortalidad, en un estudio realizado en Chile la remisión completa se alcanzó en el 70.2% de los casos y falleció el 4.2% (Fuentesa et al., 2015).

Acorde a nuestros hallazgos se encuentra la revisión mexicana de Leyto (2018) en la que se sostiene que posterior a un ciclo de inducción con esquema 7+3, en el 25 a 50% de los pacientes tienen hallazgos citológicos de LMA.

La quimioterapia de inducción tanto para LLA como LMA abarca una serie de complicaciones, en este estudio más de la mitad de los pacientes presentaron NF, acorde a lo reportado por Rivas, J. (2016) en México que hasta el 80% de los casos pueden desarrollarla. Datos similares a los reportados por Fuentesa et al. (2015) en Chile donde el 87% de los pacientes con LMA presentaron NF.

Las consecuencias de la presencia de NF en el grupo de estudio incluyeron desarrollo de infecciones, suspensión de tratamiento y mortalidad.

Más de la mitad de los pacientes en el presente estudio desarrollaron infección; y ésta constituyó la principal causa de muerte durante el período de inducción, el porcentaje de mortalidad fue mayor al reportado por el estudio mexicano de Rivas, J. (2016) en población similar a la nuestra, donde la mortalidad por infección alcanzó el 11%

La mayor parte de infecciones fueron provocadas por bacterias, durante el período de estudio se ha evidenciado emergencia de bacilos Gram negativos con varios mecanismos de resistencia, principalmente de cepas productoras de carbapenemasas alcanzándose las mayores frecuencias de diagnóstico durante los 10 primeros meses del 2018.

De las bacterias productoras de carbapenemasas se encuentra principalmente a la Klebsiella, cuya incidencia ha aumentado progresivamente a nivel mundial, siendo uno de sus principales focos la sangre y ocasionando mortalidad hasta en el 50% de pacientes no oncológicos (Lespada et al., 2019). En pacientes con patologías hematológicas la mortalidad puede incluso ser mayor.

Los pacientes con LA atraviesan situaciones como hospitalizaciones prolongadas, uso constante de antibióticos, cateterizaciones; éstos han sido identificados como factores de riesgo para infección por cepas productoras de carbapenemasas (Quispe et al. 2018) lo cual podría justificar los hallazgos de porcentajes elevados de estas bacterias en nuestro grupo de estudio.

Capítulo VI

6.1 Conclusiones

- La LMA fue el tipo más frecuente de LA en adultos, el subtipo más común fue M2; se presentó más en hombres que en mujeres; la edad media al diagnóstico fue 57.7 años.
- La LLA fue más frecuente en mujeres, el único inmunofenotipo identificado fue B; y el subtipo más frecuente fue B común, la edad media a su diagnóstico fueron 43 años.
- La sintomatología que motivó a consulta a los pacientes con LA fue inespecífica, para los dos tipos fue más frecuente la astenia, seguida de la fiebre.
- Las alteraciones más frecuentes en la BH al momento del diagnóstico de LA fueron la hiperleucocitosis, anemia y trombocitopenia moderadas. La alteración citogenética más frecuente fue la hipoploidía.
- La complicación más frecuente durante el período de inducción fueron las infecciones, el microorganismo responsable en la mayoría de los casos fueron las bacterias; y el sitio anatómico más constante de infección fue la sangre.
- Las infecciones por bacterias multirresistentes se encuentran en aumento, el principal mecanismo de resistencia determinado fue la producción de carbapenemasas.
- Durante el período de inducción falleció el 36% de los pacientes con LA.
- El esquema HyperCvad empleado en el tratamiento de LLA proporcionó mayor supervivencia a las 70 semanas, siendo estadísticamente significativo.
- Los pacientes diagnosticados de LA antes de los 65 años tienen mayor supervivencia a las 70 semanas, con una diferencia estadísticamente significativa.

- En cuanto a supervivencia no existe una diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes tipos de LA.

- No existe una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la supervivencia según el género.

- La supervivencia en pacientes menores de 65 años es mayor a las 70 semanas, constituyendo una prueba estadísticamente significativa.

6.2 Recomendaciones

Para determinar el subtipo de LA se podría considerar la clasificación propuesta por la OMS.

Un porcentaje considerable en el estudio de cariotipo fueron reportados como “no se puede obtener”, se debería fortalecer los recursos para que en todos los pacientes con LA se cuente con este resultado, ya que además tiene implicaciones pronósticas.

En futuros estudios se deberían incluir las demás alteraciones citogenéticas y no sólo las numéricas.

Se considera interesante desarrollar nuevos estudios en pacientes con LA, con enfoque por separado de cada uno de los tipos.

En este estudio se identificaron 4 casos de leucemia de células plasmáticas en 2 años, siendo una patología rara se debería considerar abordar más acerca de la misma.

Realizar hisopados rectales con el fin de determinar colonización por bacterias multirresistentes.

Bibliografía

Abbasi, S., Maleha, F., & Shobaki, M. (2013). Acute lymphoblastic leukemia experience: Epidemiology and outcome of two different regimens. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases, 5*(1). https://doi.org/10.4084/MJHID.2013.024

Adams, J., & Nassiri, M. (2015). Acute promyelocytic leukemia a review and discussion of variant translocations. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, *139*(10), 1308–1313. https://doi.org/10.5858/arpa.2013-0345-RS

Adelborg, K., Corraini, P., Darvalics, B., Frederiksen, H., Ording, A., Horváth-Puhó, E., … Sørensen, H. T. (2019). Risk of thromboembolic and bleeding outcomes following hematological cancers: a Danish population-based cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, jth.14475. https://doi.org/10.1111/jth.14475

Aldoss, I., Forman, S. J., & Pullarkat, V. (2019). Acute Lymphoblastic Leukemia in the Older Adult. *Journal of Oncology Practice, 15*(2), 67–75. https://doi.org/10.1200/jop.18.00271

Amaru, R., Mamani, J., Quispe, T., Torres, G., Peñaloza, R., Amaru, A., & Cuevas, H. (2015). Baja incidencia de LLA-T: una característica de la población boliviana. *Artículo Original Rev Hematol Mex*, *16*, 288–293.

Amaru, R., Torres, G., Peñaloza, R., Miguez, H., & Velarde, J. (2012). Epidemiología De Las Leucemias En Bolivia: 1473 Casos Enero 1999 a Mayo De 2012. *Revista Médica La Paz*, *18*(1), 9–19.

Arber, D. A. (2017). Acute Myeloid Leukemia. *Hematopathology: A Volume in the Series: Foundations in Diagnostic Pathology*, 429–466.e5. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47913-4.00014-8

Arber, D. A. (2019). The 2016 WHO classification of acute myeloid leukemia: What the practicing clinician needs to know. *Seminars in Hematology*, *56*(2), 90–95. https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2018.08.002

Bernasconi, P., Boni, M., Caviglianio, P. M., Calatroni, S., Brusamolino, E., Passamonti, F., … Bernasconi, C. (2002). Acute myeloid leukemia (AML) having evolved from essential thrombocythemia (ET): Distinctive chromosome abnormalities in patients treated with pipobroman or hydroxyurea. *Leukemia*, *16*(10), 2078–2083. https://doi.org/10.1038/sj.leu.2402638

Blennow, O., & Ljungman, P. (2016). The challenge of antibiotic resistance in haematology patients. *British Journal of Haematology*, *172*(4), 497–511. https://doi.org/10.1111/bjh.13816

Bunney, P. E., Zink, A. N., Holm, A. A., Billington, C. J., & Kotz, C. M. (2017). 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, *176*(5), 139–148. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040

Castaño, A., & Maurer, M. S. (2015). *HHS Public Access*. *20*(2), 163–178. https://doi.org/10.1007/s10741-014-9462-7.Natural

Combariza, F., Casas, C. P., Rodríguez, M., Cardona, A. F., Ospina, E., & Grajales, M. (2007). Supervivencia en adultos con leucemia linfoide aguda de novo tratados con el esquema HyperCVAD en el Instituto Nacional de Cancerología (Colombia),

entre enero de 2001 y junio de 200. *Rev Colomb Cancerol*, *11*(2), 92–100.

De Kouchkovsky, I., & Abdul-Hay, M. (2016). 'Acute myeloid leukemia: A comprehensive review and 2016 update.' *Blood Cancer Journal*, *6*(7). https://doi.org/10.1038/bcj.2016.50

Diaz Beveridge, R., & Aparicio Urtasun, J. (2003). Leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos secundarios al tratamiento oncológico. *Anales de Medicina Interna*, *20*(5), 257–268.

F, C., & TS, S. (2016). Clinical and Hematological Profile of Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients of Sindh. *Journal of Hematology & Thromboembolic Diseases*, *04*(02). https://doi.org/10.4172/2329-8790.1000239

Finazzi, G., Caruso, V., Marchioli, R., Capnist, G., Chisesi, T., Finelli, C., … Barbui, T. (2005). Acute leukemia in polycythemia vera: An analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood*, *105*(7), 2664–2670. https://doi.org/10.1182/blood-2004-09-3426

Fuentesa, M., Rojasa, P., Ernst, D., Ocqueteau, M., Bertin, P., Sarmiento, M., & Ramírez, P. (2015). Results of acute myeloid leukemia treatment. Analysis of 63 patients between 2010-2014. *Revista Medica de Chile*, *143*(10), 1269–1276. https://doi.org/10.4067/S0034-98872015001000005

Garcia-Manero, G., & Kantarjian, H. M. (2000). The hyper-CVAD regimen in adult acute lymphocytic leukemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, *14*(6), 1381–1396. https://doi.org/10.1016/S0889-8588(05)70192-1

Gundesen, M. T., Lund, T., Moeller, H. E. H., & Abildgaard, N. (2019). Plasma Cell

Leukemia: Definition, Presentation, and Treatment. *Current Oncology Reports*, *21*(1). https://doi.org/10.1007/s11912-019-0754-x

Herrera-lomonaco, S., Cabeza-morales, M., Angulo-díaz, I., Carmona-meza, Z., Herrera-lomonaco, S., Cabeza-moraleso, M., & Angulo-díazo, I. (2017). *CASO CLÍNICO Infiltración testicular por leucemia linfoblástica aguda , presentándose como masa testicular : reporte de un caso Testicular infiltration due to acute lymphoblastic leukemia presented as a testicular mass : a case report*. *17*(1), 66–71.

Hoelzer, D., Bassan, R., Dombret, H., Fielding, A., Ribera, J. M., & Buske, C. (2016). *clinical practice guidelines Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis , treatment clinical practice guidelines*. *27*(April). https://doi.org/10.1093/annonc/mdw025

Hou, H. A., & Tien, H. F. (2016). Mutations in epigenetic modifiers in acute myeloid leukemia and their clinical utility. *Expert Review of Hematology*, *9*(5), 447–469. https://doi.org/10.1586/17474086.2016.1144469

Kato, H., Fujita, H., Akiyama, N., Kimura, S., Hiramoto, N., Hosono, N., … Miyazaki, Y. (2018). Infectious complications in adults undergoing intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia in 2001–2005 using the Japan Adult Leukemia Study Group AML201 protocols. *Supportive Care in Cancer*, *26*(12), 4187–4198. https://doi.org/10.1007/s00520-018-4292-0

Klastersky, J., de Naurois, J., Rolston, K., Rapoport, B., Maschmeyer, G., Aapro, M., … on behalf of the ESMO Guidelines Committee. (2016). Management of febrile

neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*, *27*(Supplement 5), v111–v118. https://doi.org/10.1093/annonc/mdw325

Kolesnikova, M., Sen, A., Tairova, S., & Ovchinnikov, V. (2019). *Clinical and Prognostic Significance of Cell Sensitivity to Chemotherapy Detected in vitro on Treatment Response and Survival of Leukemia Patients*. (Cll). https://doi.org/10.3390/jpm9020024

Kraszewska, M. D., Dawidowska, M., Szczepański, T., & Witt, M. (2012). T-cell acute lymphoblastic leukaemia: Recent molecular biology findings. *British Journal of Haematology*, *156*(3), 303–315. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08957.x

Lagunas-Rangel, F. A. (2016). Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer. *Gaceta Mexicana de Oncologia*, *15*(3), 150–157. https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.05.007

Lespada, M. I., Córdova, E., Roca, V., Gómez, N., Badía, M., & Rodríguez, C. (2019). Bacteriemia por Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasa tipo KPC. Estudio comparativo y evolución en 7 años. *Official Journal of the Spanish Society of Chemotherapy*, *32*(1), 15–21.

Malabagi, A., Shetty, R., Sinha, M., Jayashree, R., Govindbabu, & Lakshmaiah, K. (2015). Febrile neutropenia in hematological malignancies: Clinical and microbiological profile and outcome in high risk patients. *Journal of Laboratory Physicians*, *7*(2), 116. https://doi.org/10.4103/0974-2727.163126

María, A., Alberto, C., Flaubert, J., David, J., Gho, J., Hpdwrorjld, G. H., … Vhqmr, J. (2014). Características clínico epidemiologicas de los pacientes con Leucemia

Aguda del Servicio de Hematologia del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo. *Horizonte Médico*, *14*(1), 18–23.

Martínez-Macho, C., & Fernández-Sevilla, L. (2017). Análisis de las rutas de entrada de las células leucémicas al sistema nervioso central: desarrollo de un modelo xenocénico. *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias*, *11*(1), 151–157. https://doi.org/10.5209/rccv.55363

Medicina, F. D. E. (2015). *“ EVALUACIÓN DE LA REALIZACIÓN SISTEMÁTICA Y SIMULTÁNEA DEL ASPIRADO Y BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA EN EL DIAGNÓSTICO DE CITOPENIAS Y SÍNDROME MIELODISPLÁSICO ” Autora : Md . JACQUELINE BEATRIZ LOZA SANTILLÁN Director de Tesis : Dr . RAMIRO CEVALLOS Director Me*.

Mendoza, M. G., Valladares, X., Roa, M., Reyes, M., Osorio, R., Undurraga, M. S., … Peña, C. (2019). Leucemia de células plasmáticas primaria: experiencia en un hospital público chileno. *Revista Médica de Chile*, *147*(1), 18–23. https://doi.org/10.4067/s0034-98872019000100018

Mex, R. H. (2018). *Re181D*. *19*(1), 24–40. https://doi.org/10.1016/j

Montalban-Bravo, G., & Garcia-Manero, G. (2018). Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*, *93*(1), 129–147. https://doi.org/10.1002/ajh.24930

Muniraj, F. (2015). Classification of Acute Leukemias – Past, Present, and Future. *IJSS Case Reports & Reviews*, *1*(12), 61–66. https://doi.org/10.17354/cr/2015/93

Nguyen, P. L., & Hasserjian, R. P. (2017). Myelodysplastic Syndromes.

Hematopathology: A Volume in the Series: Foundations in Diagnostic Pathology, *6736*(13), 539–563.e2. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47913-4.00018-5

Noronha, E. P., Marinho, H. T., Thomaz, E. B. A. F., Silva, C. A., Veras, G. L. R., & Oliveira, R. A. G. (2011). Immunophenotypic characterization of acute leukemia at a public oncology reference center in Maranhão, northeastern Brazil. *Sao Paulo Medical Journal*, *129*(6), 392–401. https://doi.org/10.1590/s1516-31802011000600005

O'Donnell, M. R., Tallman, M. S., Abboud, C. N., Altman, J. K., Appelbaum, F. R., Arber, D. A., … Ogba, N. (2017). Acute myeloid leukemia, version 3.2017: Clinical practice guidelines in oncology. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, *15*(7), 926–957. https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0116

Osman, A. E. G., Anderson, J., Churpek, J. E., Christ, T. N., Curran, E., Godley, L. A., … Larson, R. A. (2018). Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia in Adults. *Journal of Oncology Practice*, *14*(11), 649–657. https://doi.org/10.1200/jop.18.00328

Osorio, M., José, M., Beatriz, E., & Ávalos, S. (n.d.). *Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas*.

Pagano, L., Pulsoni, A., Mele, L., & Leone, G. (2000). Clinical and epidemiological features of acute lymphoblastic leukemia following a previous malignancy. *Leukemia and Lymphoma*, *39*(5–6), 465–475. https://doi.org/10.3109/10428190009113377

Patt, D. A., Duan, Z., Fang, S., Hortobagyi, G. N., & Giordano, S. H. (2007). Acute myeloid leukemia after adjuvant breast cancer therapy in older women: Understanding risk. *Journal of Clinical Oncology*, *25*(25), 3871–3876. https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.0832

Pino, D., Macìas, C., Lahera, T., & et. al. (2014). Caracterización inmunofenotípica de pacientes con leucemia mieloide aguda Immunophenotypic characterization of patients with acute myeloid leukemia. *Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter*, *30*(1), 27–35. Retrieved from http://scielo.sld.cu

Pos, V. A. R. O., Sierra, M., Botero, O. L., Durango, N. E., Cristancho, C. M., Herrera, J. C., & Tabares, J. G. (2001). As investigaciones citogenéticas. *Iatreia*, *15*(4).

Ramos, C., Rozen, E., León, M., Martínez, A., Olarte, I., Catellanos, H., … Collazo, J. (2011). Tratamiento de la leucemia linfoide aguda del adulto. experiencia de un hospital en la ciudad de México. *Revista Medica de Chile*, *139*(9), 1135–1142. https://doi.org/10.4067/S0034-98872011000900004

Redaelli, A., Laskin, B. L., Stephens, J. M., Botteman, M. F., & Pashos, C. L. (2005). A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *European Journal of Cancer Care*, *14*(1), 53–62. https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2005.00513.x

Rey I. (2016). Desafíos hemorrágicos Bleeding challenges Manejo del sangrado en leucemia promielocítica aguda Management of bleeding in acute promyelocytic leukemia SIMPOSIO SAH-CAHT. *Número Extraordinario Del XII Congreso Del Grupo CAHT*, 203–206. Retrieved from http://www.sah.org.ar/revista/numeros/30-

vol-20-congre-2016.pdf

Singh, G., Parmar, P., Kataria, S., Singh, S., & Sen, R. (2016). Spectrum of acute and chronic leukemia at a tertiary care hospital, Haryana, India. *International Journal of Research in Medical Sciences*, *4*(4), 1115–1118. https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20160792

Song, X., Peng, Y., Wang, X., Chen, Y., Jin, L., Yang, T., … Lan, J. (2018). Incidence, Survival, and Risk Factors for Adults with Acute Myeloid Leukemia Not Otherwise Specified and Acute Myeloid Leukemia with Recurrent Genetic Abnormalities: Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Database, 2001-2013. *Acta Haematologica*, *139*(2), 115–127. https://doi.org/10.1159/000486228

Terwilliger, T., & Abdul-Hay, M. (2017). Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal*, *7*(6), e577. https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53

Ustwani, O. Al, Gupta, N., Bakhribah, H., Griffiths, E., Wang, E., & Wetzler, M. (2016). Clinical updates in adult acute lymphoblastic leukemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, *99*, 189–199. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.12.007

Van Dongen, J. J. M., Van Der Velden, V. H. J., Brüggemann, M., & Orfao, A. (2015). Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: Need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood*, *125*(26), 3996–4009. https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-580027

Vogelstein, B., & Kinzler, K. W. (2004). Cancer genes and the pathways they control. *Nature Medicine*, *10*(8), 789–799. https://doi.org/10.1038/nm1087

Zuckerman, T., & Rowe, J. (2014). Pathogenesis and prognostication in acute lymphoblastic leukemia. *F1000Prime Reports*, *6*(November). https://doi.org/10.12703/p6-59