

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**“LEUCEMIA AGUDA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS  
Y RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN”**

Estudio descriptivo transversal y retrospectivo realizado en los servicios de Hematología de adultos y pediátrica del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS- octubre 2014 a diciembre 2016

Tesis

Presentada a la Honorable Junta Directiva  
de la Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad de San Carlos de Guatemala

**María José Vásquez Mazariegos**

**Médico y Cirujano**

Guatemala, septiembre de 2017

El infrascrito Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala hace constar que la estudiante:

1. María José Vásquez Mazariegos 200910212 1775022820101

Cumplió con los requisitos solicitados por esta Facultad previo a optar al Título de Médico y Cirujano en el grado de Licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

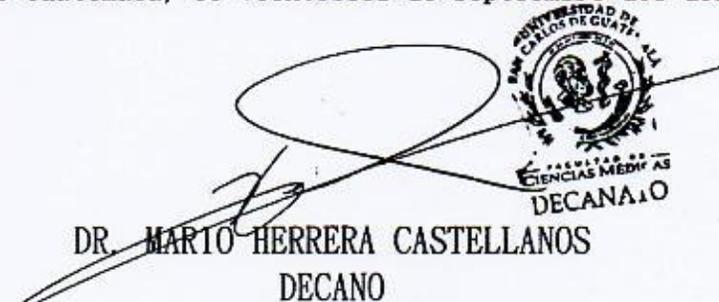
**“LEUCEMIA AGUDA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS  
Y RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN”**

Estudio descriptivo transversal y retrospectivo realizado en los servicios de Hematología de adultos y pediátrica del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social - IGSS- octubre 2014 a diciembre 2016

Trabajo asesorado por el Dr. Daniel Estuardo Rosales López y revisado por la Dra. Ana Margarita Rodas Rodas, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

**ORDEN DE IMPRESIÓN**

En la Ciudad de Guatemala, el veintiséis de septiembre del dos mil diecisiete

  
  
DR. MARIO HERRERA CASTELLANOS  
DECANO

El infrascrito Coordinador de la Coordinación de Trabajos de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hace constar que la estudiante:

1. María José Vásquez Mazariegos 200910212 1775022820101

Presentamos el trabajo de graduación titulado:

**"LEUCEMIA AGUDA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS  
Y RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN"**

Estudio descriptivo transversal y retrospectivo realizado en los servicios de Hematología de adultos y pediátrica del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social - IGSS- octubre 2014 a diciembre 2016

El cual ha sido revisado por la Dra. Aida Guadalupe Barrera Pérez y, al establecer que cumple con los requisitos exigidos por esta Coordinación, se les autoriza continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala el veintiséis de septiembre del dos mil diecisiete.

**"ID Y ENSEÑAD A TODOS"**

César O. García G.  
Doctor en Salud Pública  
Colegiado 5,950

Dr. C.

César Oswaldo García G.  
Coordinador



**USAC**  
TRICENTENARIA  
Universidad de San Carlos de Guatemala



Facultad de Ciencias Médicas  
Coordinación de Trabajos de Graduación  
COORDINADOR

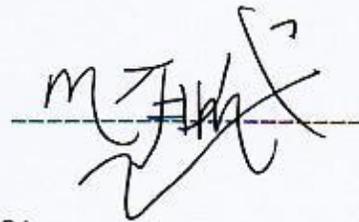
Guatemala, 26 de septiembre del 2017

Doctor  
César Oswaldo García García  
Coordinación de Trabajos de Graduación  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Presente

Dr. García:

Le informo que yo:

1. Maria José Vásquez Mazariegos



Presenté el trabajo de graduación titulado:

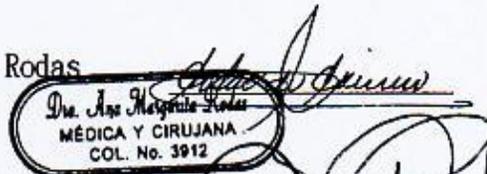
**"LEUCEMIA AGUDA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS  
Y RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN"**

Estudio descriptivo transversal y retrospectivo realizado en los servicios de Hematología de adultos y pediátrica del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social - IGSS- octubre 2014 a diciembre 2016

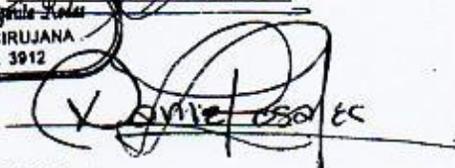
Del cual el asesor y la revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

**Firmas y sellos**

Revisora: Dra. Ana Margarita Rodas Rodas  
Reg. de personal 10207



Asesor: Dr. Daniel Estuardo Rosales López



Dr. Daniel E. Rosales López  
MEDICINA INTERNA  
HEMATOLOGÍA  
COL. 13144

## **Acto que dedico**

A Dios, mi guía en esta extraordinaria aventura a lo que le llamo vida. Me ha dado el honor de conocer personas maravillosas, a través de quienes ha hecho todo esto posible.

A Jesús de la Merced, la Virgen María y San Judas Tadeo, con su bendición siempre han sido la luz que guía mi camino y han sido fuerza e inspiración en mi vida.

A mis padres: Claudia, Eduardo y José Damián, mis pilares y mi ángel. Personas que le ponen lo extra a lo ordinario en mi vida, siempre marcan la diferencia y quienes sin importar desvelos, cansancio o incluso enfermedad siempre han estado con una sonrisa ayudándome a cumplir mis sueños, gracias a ustedes esto ha sido posible, y es solo el comienzo.

A mi hijo Eduardo Giovanni, el mejor regalo que Dios me ha dado. Gracias a ti he descubierto un mundo nuevo y maravilloso lleno de felicidad y mucho amor, lleno de nuevas posibilidades y de nuevos sueños que cumpliremos juntos desde ahora.

Al amor de mi vida Carlo, mi mejor amigo, mi inspiración, mi fuerza. A quien gracias a Dios encontré en este camino para que llenara mi vida de tantas cosas extraordinarias. Gracias por enseñarme que los sueños pueden hacerse realidad, tanto amor, tanta felicidad y el apoyo incondicional que siempre me has dado.

A mis abuelitos: Neca, Georgina y Francisco Javier, quienes marcaron mi vida para siempre. Ellos iniciaron esta aventura conmigo y siempre los llevaré en mi corazón.

A mis tíos: Juan Francisco, Verónica y Rina. Gracias por enseñarme tantas lecciones valiosas para la vida, por todo su apoyo y por enseñarme que todo esfuerzo tiene su recompensa.

A mi hermanita: María Belén. Gracias por tu apoyo y por hacer mi vida más feliz. Te puedo decir que los sueños se hacen realidad y los obstáculos que atravesaste te harán más fuerte.

A mi querido primo Francisco Javier, Ruth Nohemí y Arnoldo. Gracias por su apoyo y por su gran cariño. Poder contar con Uds. hacen mi vida mas especial.

A mi asesor el Doctor Daniel Rosales y a mi tutor el Doctor Rixci Ramirez, gracias por su ejemplo, por todas sus enseñanzas y por su apoyo. Una de mis mayores aspiraciones, convertirme en un Profesional como Uds.

A mis docentes, residentes, internos, externos y a todas las personas con quienes tuve el gusto de encontrar en mi camino, muchas gracias por todo.

A los pacientes, las enseñanzas más valiosas que me dieron no solamente fueron para la profesión sino para la vida. Muchas gracias por siempre llenar mi corazón de felicidad con sus sonrisas.

A la Universidad de San Carlos y especialmente a la Facultad de Ciencias Médicas por sus enseñanzas.

*De la responsabilidad del trabajo de graduación:*

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes.

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Identificar las características clínicas y la respuesta a la quimioterapia de inducción de los pacientes con leucemia aguda tratados en el Hospital de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en el servicio de hematología de adultos y hematología pediátrica durante el periodo de octubre del 2014 a diciembre del 2016.

**POBLACIÓN Y MÉTODOS:** Se revisaron los expedientes clínicos (N=116) para obtener los datos generales, de laboratorio, imágenes, resultados del aspirado de médula ósea y biopsia de hueso e inmunofenotipo reportado al diagnóstico. **RESULTADOS:** Los grupos más afectados son el de cero a diez años con 27.59%, el sexo masculino con 65.52%; la leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el tipo de leucemia aguda más frecuente en niños (43.42%) y adultos (56.57%), residentes en el departamento de Guatemala. Los resultados del conteo de glóbulos blancos en pacientes con LLA y adultos con leucemia mieloblástica aguda (LMA) se encontraban en 0-10 000/mm<sup>3</sup> con 54.31%; en cuanto a las plaquetas el conteo fue de 20 999-79 999/mcL con 35.34% y los valores de hemoglobina en niños y adultos con LLA, y en adultos con LMA fue <6.89 g/dl en 31.90%. La infiltración a sistema nervioso central (SNC) fue la más frecuente con 8.12%. El subtipo más común de LLA fue el de células B en niños y adultos con 75% y el de LMA fue M2 con 37.5%. Los pacientes que obtuvieron remisión completa tras la quimioterapia de inducción fueron los niños con LLA con 62.22%, mientras que en adultos con LLA fue del 24.44%. **CONCLUSIONES:** La LLA es la leucemia con mayor número de casos, en pacientes masculinos y en la cual se da mayor porcentaje de infiltración al SNC. El subtipo de LLA más común es el de células B y el de LMA el subtipo M2. La alteración de los resultados de laboratorio empeora el pronóstico de estos pacientes.

**Palabras clave:** Leucemia linfoblástica, blastos, infiltración leucémica.

# ÍNDICE

<b>Contenido</b>	<b>Página</b>
1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO DE REFERENCIA	3
2.1 Marco de antecedentes	6
2.2 Marco teórico	7
2.3 Marco conceptual	7
2.3.1 Leucemia Aguda	7
2.3.2.1 Características clínicas	7
2.3.2 Leucemia linfoblástica aguda	8
2.3.3 Leucemia mieloblástica aguda	21
2.4 Marco geográfico	36
2.5 Marco demográfico	37
2.6 Marco institucional	37
3. OBJETIVOS	39
3.1 Objetivo general	39
3.2 Objetivos específicos	39
4. POBLACIÓN Y MÉTODOS	41
4.1 Enfoque y diseño de la investigación	41
4.1.1 Enfoque	41
4.1.2 Diseño de la investigación	41
4.2 Unidad de análisis de información	41
4.3 Población y muestra	41
4.3.1 Población	41
4.4 Selección de sujetos a estudio	41
4.4.1 Criterios de inclusión	41
4.4.2 Criterios de exclusión	41
4.5 Medición de variables	42
4.5.1 Clasificación y escalas de medición	42

<b>Contenido</b>	<b>Página</b>
4.6 Técnicas, procesos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos	46
4.6.1 Técnicas	46
4.6.2 Procesos	46
4.6.3 Instrumentos	47
4.7 Procesamiento de datos	47
4.7.1 Procesamiento de datos	47
4.7.1.1 Preparación de la información	47
4.7.1.2 Almacenamiento electrónico de la información	47
4.7.2 Análisis de datos	48
4.8 Límites de investigación	56
4.8.1 Obstáculos	56
4.8.2 Alcances	56
4.9 Aspectos éticos de la investigación	56
4.9.1 Principios éticos generales	57
4.9.2 Categorías de riesgo	57
5. RESULTADOS	59
6. DISCUSIÓN	67
7. CONCLUSIONES	73
8. RECOMENDACIONES	75
9. APORTES	77
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
11. ANEXOS	85
11.1 Anexo 1	85
11.2 Anexo 2	86
11.3 Anexo 3	88
11.4 Anexo 4	91
11.5 Anexo 5	92



# 1. INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda es una neoplasia de origen hematopoyético en la cual se afecta un linaje de células, se caracteriza por dividirse en dos grandes grupos que son la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloblástica aguda.<sup>1</sup>

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) comúnmente no forma masas tumorales. Generalmente afecta toda la médula ósea del cuerpo, y en muchos casos, ya se ha propagado a otros órganos como el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos, por lo tanto el pronóstico de un paciente con leucemia linfoblástica aguda depende de otra información, como el subtipo de la misma (determinado por pruebas de laboratorio), la edad del paciente y otros resultados de pruebas de laboratorio.<sup>2</sup>

Al igual que la LLA, la leucemia mieloblástica aguda (LMA) generalmente no forma masas. Usualmente se encuentra en toda la médula ósea del cuerpo, y en algunos casos, se ha propagado a otros órganos como el hígado y el bazo, por lo tanto no se clasifica por etapas como la mayoría de los otros tipos de cáncer. El pronóstico de una persona con leucemia mieloblástica aguda dependerá más bien de otra información, como el subtipo que presenta el paciente (determinado por pruebas de laboratorio), la edad y otras pruebas de laboratorio.<sup>3</sup>

Comunmente, las leucemias se han clasificado según su origen celular como mieloide o linfoide, o según su curso como agudo o crónico. Durante las dos últimas décadas se implementó un amplio espectro de sofisticados equipos y métodos en la práctica rutinaria que conduce a una mejor comprensión del desarrollo de leucemias. Esto resultó en la invasión de nuevos criterios diagnósticos, la definición de nuevas entidades y categorías, la introducción de nuevas estrategias terapéuticas, así como un mejor control de la eficacia del tratamiento.<sup>1</sup>

En el año 1998 se realizó una tesis en la unidad de Hematología Pediátrica del Hospital Roosevelt, en la que se revisaron 61 expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con LLA, de subtipos L1 y L2, solamente se incluyeron pacientes menores de 12 años y para evaluar la evolución de los pacientes. En este estudio se encontró que el grupo etáreo y sexo más afectado se encontraban los niños entre los 25 a 72 meses de edad, y el sexo más afectado es el masculino (61%). En cuanto al tratamiento se documentó

que 67% de los pacientes fallecieron antes de terminar el tratamiento, no teniendo un protocolo único para el mismo, principalmente por no contar siempre con el medicamento en el hospital, su alto costo para la familia y la falta de un adecuado plan educacional con énfasis en el tratamiento. <sup>4</sup>

En un estudio realizado en el año 2016 en el Hospital General San Juan de Dios en el servicio de Hematología Pediátrica, se revisaron 190 expedientes clínicos para realizar la caracterización clínica de los niños con diagnóstico de LLA; utilizaron una clasificación del año de 1980, actualmente en desuso.<sup>5</sup>

Por esta razón surgió la pregunta: ¿Cuál es la prevalencia, características clínicas y la respuesta a la quimioterapia de inducción en los pacientes con leucemia aguda en el Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en los servicios de hematología de adultos y hematología pediátrica?

Por lo que al no haber publicaciones que cubran la población del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, así como la población adulta en otras instituciones con datos más actualizados sobre prevalencia, características clínicas y respuesta a la quimioterapia de inducción es necesario realizar nuevos estudios al respecto, ya que al tener datos oficiales se podrá tener una mejor planificación en cuanto a la atención y la asignación de fondos adecuados para el tratamiento de estos pacientes. Es importante que tanto en esta patología como los otros tipos de neoplasias sean actualizados los datos oficiales para así poder brindar a la población de Guatemala en general y a la comunidad médica en particular más información acerca de estas enfermedades.

Existen varios estudios que investigan leucemia linfoblástica en la población pediátrica, sin embargo, en esta investigación se estudiaron los tipos de leucemia aguda tanto en población pediátrica como en adultos, ya que como se mencionará a lo largo de este trabajo, ambos tipos de leucemia afectan a las dos poblaciones, por lo que es importante tener datos actualizados sobre que población es mas afectada por algún tipo de leucemia aguda, las características de la misma población, así como conocer la clínica de los pacientes al inicio del diagnóstico para evaluar el mejor tratamiento de acuerdo a su caso y además determinar que pacientes presentaron respuesta completa a la quimioterapia de inducción, de los cuales se sabe que tienen mejor pronóstico que los pacientes que no la presentaron.

## **2. MARCO REFERENCIAL**

### **2.1 Marco de antecedentes**

#### **2.1.1 Estudios en adultos**

De acuerdo a los datos publicados en GLOBOCAN, el cual es un proyecto de salud llevado a cabo por la International Agency for Research on Cancer (IARC) para el año 2012, en Guatemala se realizó una proyección en la cual se reportaba una incidencia de 617 casos de los cuales 313 eran hombres y 304 casos eran mujeres, mientras que se reportaba en mortalidad 554 casos de los cuales 282 casos fueron hombres y 272 casos fueron mujeres, sin especificar rango de edad y sin realizar la distinción entre los casos de leucemia aguda y leucemia crónica.<sup>6</sup> No se encuentran estudios más actualizados acerca de la epidemiología de la leucemia en Guatemala.

De las publicaciones más actualizadas a nivel de Centro América se encuentra un artículo de la Revista Biológica Tropical de San José de Costa Rica del año 2004 que menciona que en el año de 1970 se registraron 2.5 casos por cada 100 000 habitantes, un valor que se incrementó a 4.1 casos por cada 100 000 habitantes al final de la misma década.<sup>7</sup>

En México, de los estudios más recientes del año 2016 realizado en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José E. González, de la Universidad Autónoma de Nuevo León con 500 pacientes con LMA, originarios de varios puntos del país, la media de edad fue de 43 años. Otro estudio retrospectivo, realizado en el centro de México, mostró una media de 44 años. En otro estudio del norte del país, en el que se incluyeron 132 pacientes, se obtuvo una media de 32 años, sin embargo, en este estudio se incluyeron pacientes pediátricos, lo cual explica la media de la edad.<sup>8</sup>

En el año 2016 en Estados Unidos la tasa de incidencia ajustada por edad de LLA fue de 1.58 por 100,000 individuos al año, con aproximadamente 6590 nuevos casos y 1430 muertes estimadas para el 2016. La media de edad para el diagnóstico de LLA es de 15 años, con el 57.2% de los pacientes diagnosticados en menores de 20 años de edad; el 26.8% de los casos se diagnostican a los 45 años o más y sólo aproximadamente el 11%

de los pacientes son diagnosticados a los 65 años o más. La LLA representa del 75% al 80% de las leucemias agudas entre los niños, convirtiéndose en la forma más común de leucemia infantil, en contraposición LLA representa aproximadamente el 20% de todas las leucemias entre los adultos.<sup>9</sup>

Una publicación en Estados Unidos por la Asociación Americana del Cáncer estima que en el año 2017 habrá un aproximado de casos nuevos reportados de 27,350 de Leucemia Aguda, de los cuales 12,040 serán mujeres y 15,310 serán hombres, sin especificar rango de edad. De acuerdo a los rangos de incidencia del año 2009-2013 se reportaron 14.1 casos por cada 100,000 habitantes de personas blancas y no hispanas, y en el segundo lugar de incidencia se encuentran las personas hispanas con 10.8 casos por cada 100,000 habitantes. En cuanto a la mortalidad por Leucemia Aguda se estiman 12,030 casos de los cuales 5120 serán mujeres y 6910 serán hombres, nuevamente sin especificar rango de edad. Los rangos de mortalidad del año 2010-2014 indica que la mayoría de muertes fueron de personas blancas y no hispanas con 7.2 casos por cada 100,000 habitantes, en segundo lugar se encuentran las personas negras y no hispanas con 5.9 casos por cada 100,000 habitantes y en tercer lugar las personas hispanas con 4.9 casos por cada 100,000 habitantes.<sup>10</sup>

### **2.1.2 Estudios en niños**

En el año 1993 se realizó un estudio en el Hospital General San Juan de Dios, en el que se evaluaron 97 expedientes clínicos para evaluar las complicaciones más frecuentes en niños con diagnóstico de LLA ingresados al área de hematología pediátrica, se evaluó también la distribución de acuerdo a edad y sexo en la que se evidenció que un 52.5% de los pacientes con LLA pertenecen al sexo femenino. Sin embargo, no realizaron caracterización clínica ni profundizaron en epidemiología o prevalencia.<sup>11</sup>

Un estudio realizado en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica en el año 2013 en el que se caracterizó epidemiológicamente, clínicamente y de acuerdo a su diagnóstico de los pacientes pediátricos de 0-18 años con leucemia, de acuerdo a los criterios de inclusión del estudio solamente 62 pacientes pudieron participar en el mismo. Los datos obtenidos evidenciaron que la prevalencia de leucemia en esta unidad es del 64%; en las características epidemiológicas se encontró la mayor frecuencia en el sexo masculino en un 62% y entre uno y cuatro años, en cuanto al departamento con más casos reportados

fue la capital de Guatemala con un 24%. Entre las características clínicas un 36.2% fueron referidos de hospitales departamentales por un proceso linfoproliferativo. En cuanto al diagnóstico se encontró que el 87.5% de los pacientes presentó LLA en cuanto que el 12.5% restante de los pacientes presentaron LMA.<sup>12</sup>

En estudios previos a este se encontró uno en base a leucemia linfoblástica aguda en el área de hematología pediátrica en el Hospital General San Juan de Dios realizado en el año 2016 en el que se revisaron 190 expedientes clínicos de pacientes que presentaron leucemia linfoblástica en el año 2013 para evaluar las características clínicas de los pacientes, reportando que la edad media para padecer esta enfermedad en la población pediátrica es de 6 años, se presenta más en pacientes del sexo masculino, las procedencias más comunes de los pacientes se encontraron de los departamentos de Guatemala, seguido por Alta Verapaz, Zacapa, Quiché y Jalapa.<sup>5</sup>

En este estudio utilizaron criterios de clasificación que no se utilizan actualmente. Sin embargo, también clasificaron los grupos de riesgo de los pacientes pediátricos en riesgo y riesgo alto, lo cual determina el tipo de tratamiento. Además, con base en esto también se puede observar que los pacientes que presentaban riesgo alto tenían peor pronóstico.<sup>5</sup>

En México, el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) en el año 2013 mencionaba que aunque no hay una cifra exacta sobre el número de casos de leucemia, se estima que cada año en ese país se presentan siete mil nuevos casos en niños, mientras que en adultos no existen datos reportados.<sup>13</sup>

En Argentina en el Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA) del año 2015 se registró 370 casos/año de LLA en menores de 15 años (30 casos/1.000.000). Se caracteriza por tener una distribución bimodal con un primer pico en pacientes < de 20 años ( $\pm 60\%$ ) y el segundo a partir de los 45 años de edad (20%). Representa el 75 – 80% de las leucemias agudas en edad pediátrica, predominando entre los 2 a 5 años.<sup>14</sup>

En Argentina en el año 2015 se registraron 94 casos pediátricos de LMA por año (ROHA), donde el 20% se presenta en menores de 2 años y el 50% de estos en menores de 12 meses de edad.<sup>14</sup>

## 2.2 Marco teórico

Varios estudios han demostrado que las alteraciones genéticas en la leucemia ocurren en el útero. Muchas de estas alteraciones genéticas ocurren en poblaciones sanas. El cribado de muestras de sangre de cordón neonatal sugiere que alrededor del 1% tienen el gen de fusión TEL-AML1. La frecuencia de estas alteraciones es mucho mayor que el riesgo de desarrollar leucemia. Muestra que este primer evento no induce leucemia sola y que todo desarrollo es un proceso que implica al menos dos eventos.<sup>15</sup>

El mecanismo todavía no es claro, aunque Greaves y Kinlen han formulado teorías al respecto:

Greaves en 1988 postula que la leucemia linfoblástica aguda resulta de dos mutaciones que ocurren durante el periodo de rápida proliferación de las células beta o sus precursores. La segunda mutación ocurre posterior al nacimiento, durante la proliferación de anticuerpos producidos por las células después de la exposición del niño a múltiples infecciones. Si la exposición a las infecciones es retrasada puede provocar una respuesta muy agresiva a la infección, por lo que es alta la probabilidad de que la segunda mutación ocurra y por lo tanto se presente leucemia. A pesar del desarrollo teórico de esta hipótesis, los riesgos en los estudios han sido poco precisos, además, se han utilizado diferentes técnicas para medir la presencia de infecciones durante el primer año, por lo que este factor requiere mayor investigación.<sup>16</sup>

Kinlen en 1989 establece que la propagación de una infección viral ocurre cuando individuos infectados e individuos susceptibles tienen contacto y se induce la leucemia infantil. Esta mezcla de poblaciones ocurre cuando, por ejemplo, numerosas personas se mueven hacia zonas rurales y previamente estaban separadas de dichas áreas. Esta hipótesis ha buscado ser confirmada estudiando el nivel de contacto social que los padres de niños con leucemia tienen en sus trabajos, proponiendo que la infección puede ser transmitida a los niños por los adultos.<sup>16</sup>

Hasta el momento no se han formulado nuevas teorías acerca de la leucemia aguda.

## 2.3 Marco conceptual

### 2.3.1 Leucemia aguda

Es una patología en la que hay proliferación neoplásica de células hematopoyéticas en una estirpe celular, cuya acumulación se acompaña de una disminución del tejido hematopoyético normal en la médula ósea y posterior invasión de sangre periférica y otros tejidos.<sup>1</sup>

#### 2.3.1.1 Características clínicas

La presentación clínica de la leucemia aguda resulta de la infiltración de médula ósea o de sitios extramedulares por blastos. Como resultado, los síntomas iniciales pueden deberse a la presencia de anemia, neutropenia o trombocitopenia. Los pacientes generalmente presentan molestias no específicas incluyendo debilidad, letargo, fatiga, disnea, fiebre, pérdida de peso o hemorragias. Los blastos también pueden infiltrarse en órganos o ganglios linfáticos, dando como resultado hepatosplenomegalia o adenopatía. La infiltración de la médula ósea con blastos puede resultar en dolor óseo. Puede producirse hemorragia mucosa, petequias y equimosis como resultado de trombocitopenia.<sup>1</sup>

De acuerdo a revisiones retrospectivas de los casos, cabe mencionar que de acuerdo a las edades predominan ciertas manifestaciones clínicas en niños y en los adultos predominan otras, las cuales se describen a continuación:

En niños los signos y síntomas comunes incluyen fiebre, letargo y hemorragias. Además presentan síntomas musculoesqueléticos, particularmente en la columna vertebral y los huesos largos, también hay que mencionar que presentan hepatoesplenomegalia y también linfadenopatía. La afectación del sistema nervioso central está presente en algunos de los casos de los niños en el momento del diagnóstico.<sup>17</sup>

Los adultos también presentan síntomas constitucionales como fiebre, fatiga y pérdida de peso. Pueden presentar síntomas relacionados con la anemia, como dificultad para respirar o dolor en el pecho, o síntomas relacionados con trombocitopenia, como hematomas excesivos, hemorragias nasales o periodos menstruales abundantes en las mujeres. Los adultos tienen menos probabilidades de presentarse con dolor óseo.

Hepatoesplenomegalia y la linfadenopatía son raras en adultos con leucemia mieloide aguda, pero está presente en la mitad de los casos de los adultos con leucemia linfoblástica aguda. La afectación del sistema nervioso central ocurre en algunos casos de los adultos con leucemia linfoblástica aguda.<sup>17</sup>

Para un mejor pronóstico y tratamiento la leucemia aguda se clasifica ampliamente en leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda dependiendo del tipo de linaje celular afectado.

### 2.3.2 Leucemia linfoblástica aguda

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) abarca un grupo de neoplasias linfoides que se asemejan morfológicamente e inmunofenotípicamente al linaje B y al linaje T de las células precursoras. Estas neoplasias pueden presentarse predominantemente como un proceso leucémico, con afectación extensa de la médula ósea y la sangre periférica o puede ser limitada a infiltración tisular, con ausencia o sólo afectación limitada de la médula ósea.<sup>2</sup>

#### 2.3.2.1 Epidemiología

La mayoría de los casos se presentan en niños entre 0 a 15 años, en adultos este tipo de leucemia es menos frecuente. Una variedad de factores genéticos y ambientales han sido relacionados con la Leucemia Linfoblástica aguda.<sup>9,18</sup>

La incidencia de Leucemia Linfoblástica aguda parece ser más alta en niños hispanos (43 casos por millón). La incidencia es mucho mayor en niños blancos que en niños negros: se observa una incidencia de leucemia linfocítica aguda 3 veces más alta en niños blancos que en niños negros de 2 a 3 años.<sup>19</sup>

La probabilidad de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global a largo plazo, en el grupo pediátrico ronda el 70%, aunque en población adulta se mantiene entre 30 – 40%.<sup>1</sup>

### 2.3.2.2 Presentación clínica y diagnóstico

La presentación clínica de la Leucemia Linfoblástica no es específica, y puede incluir fatiga y letargo (resultado de anemia), los síntomas constitucionales (fiebres, sudoración nocturna, pérdida de peso), disnea, mareos, infecciones y formación de hematomas fácilmente o de hemorragias. En los niños, el dolor en las extremidades o dolor articular puede ser el único síntoma. La presencia de linfadenopatía, esplenomegalia y/o hepatomegalia se encontró en el 20% de los pacientes. Masas abdominales de origen gastrointestinal o parestesias en la mandíbula resultado del compromiso de un nervio craneal, son más sugestivos de Leucemia Linfoblástica Aguda de células B maduras.<sup>14</sup>

Pacientes con Leucemia Linfoblástica de células T presentan a menudo una masa mediastinal, con o sin derrame pleural asociado, lo que puede causar dificultad respiratoria.

9.18

El diagnóstico inicial debe ser inmediato y antes de cualquier quimioterapia (dentro de 1-2 días) para:

- Confirmar que el paciente presenta LLA.
- Distinguir el tipo de célula precursora afectada si es de células B o células T.
- Encontrar cromosoma Philadelphia (Ph) si es positivo (Ph+) o si se encuentra negativo (Ph-), debido a que cada tratamiento es diferente.
- El tiempo para empezar terapia es corto, por lo que se debe de iniciar inmediatamente.<sup>20</sup>

Además cuando se realizan pruebas de laboratorio, las alteraciones más comunes que presentan los pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda se incluyen anemia, trombocitopenia, neutropenia y leucopenia o leucocitosis, presentes en al menos 15% de los pacientes pediátricos. Otros laboratorios que se encuentran alterados como niveles de

ácido úrico y niveles de lactato deshidrogenasa ambos elevados, son correlacionados con el grado de lisis tumoral.<sup>18</sup>

De acuerdo al recuento de leucocitos el valor pronóstico cuando se comparan los recuentos extremos es evidente:  $<10000/\text{mm}^3$  y  $>100000/\text{mm}^3$  en adultos mayores de 30-35 años, en cuanto a su clasificación basada en el inmunofenotipo los leucocitos se encontrarán  $>10000/\text{mm}^3$  o  $>30000/\text{mm}^3$  para la LLA de células B y  $>100000/\text{mm}^3$  en ALL de células T. En el actual protocolo pediátrico un recuento mayor de  $20000/\text{mm}^3$  es una variable para definir pacientes con riesgo estándar.<sup>14</sup>

La identificación morfológica de los linfoblastos por microscopía y la determinación inmunofenotípica del compromiso de linaje y la etapa de desarrollo por citometría de flujo son esenciales para el diagnóstico correcto de LLA. El diagnóstico de la LLA requiere generalmente que en una muestra de aspirado de médula ósea la presencia de  $\geq 20\%$  de linfoblastos.<sup>13</sup> El análisis cromosómico sigue desempeñando un papel importante en el tratamiento citogenético inicial. La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), la amplificación de la sonda dependiente de la ligadura Hibridación fluorescente in situ (FISH)/ multiplex y la citometría de flujo se utilizan para identificar translocaciones específicas de leucemia, anomalías cromosómicas submicroscópicas y contenido de ADN celular, respectivamente.<sup>21</sup>

El examen físicoquímico y citológico del líquido cefalorraquídeo. En dado caso que se encuentren leucocitos para determinar la clonalidad y el compromiso por LLA es necesario realizar una citometría de flujo.<sup>20</sup>

Los estudios de imágenes que se deben tomar en cuenta Rayos X de tórax o Tomografía Axial Computarizada (TAC), Ecografía abdominal, pélvica o testicular, TAC o Resonancia Magnética (RMN) cerebral en caso de signos- síntomas neurológicos, en pediatría es necesario priorizar la realización de RMN.<sup>20</sup>

### 2.3.2.3 Inmunofenotipo

La clasificación inmunofenotípica de LLA implica realizar citometría de flujo para determinar la presencia de antígenos de superficie en los linfocitos.<sup>11</sup> Estas pruebas ayudan

a dividir la LLA más específicamente. Podremos saber el tipo de linfocito afectado, si es de células B o células T y además poder saber cuan maduras se encuentran las células leucémicas.<sup>2</sup>

Se puede clasificar de la siguiente manera:

A. LLA de células B:

- LLA pre-B temprana (también llamada ALL pro-B) – aproximadamente un 10% de los casos.
- LLA común – aproximadamente un 50% de los casos.
- LLA de células pre-B – aproximadamente un 10% de los casos.
- LLA de células B maduras (leucemia de Burkitt) – aproximadamente un 4% de los casos.<sup>2</sup>

B. LLA de células T:

- LLA pre-T - aproximadamente 5 a 10% de los casos.
- LLA de células T maduras – aproximadamente en el 15 a 20% de los casos.

C. Leucemias agudas de linaje mixto

Recientemente en pruebas de laboratorios se han demostrado que pequeño número de leucemias agudas en realidad tienen características tanto linfocíticas como mieloides. Algunas veces las células leucémicas tienen rasgos mieloides y linfocíticos en las mismas células. En otros casos, una persona puede tener algunas células leucémicas con características mieloides y otras con características linfocíticas. Estos tipos de leucemia se pueden llamar leucemias de linaje mixto, LLA con marcadores mieloides, Leucemia mieloblástica aguda (LMA) con marcadores linfoides, o leucemia aguda bifenotípica .<sup>2</sup>

En los niños con ALL, el linaje de las células B representa aproximadamente el 88% de los casos. En los pacientes adultos los subtipos del linaje de las células B representa aproximadamente 75% de los casos (incluyendo ALL células B maduras que constituye un 5% en el adulto), mientras el 25% restante pertenece al linaje de células T.<sup>9</sup>

Esta enfermedad se caracteriza por la acumulación de linfoblastos en la médula o en varios sitios extramedulares, con frecuencia acompañada de supresión de la hematopoyesis normal. Las células leucémicas linfoblásticas B y T expresan antígenos de superficie muy similares a la evolución de sus respectivos linajes.<sup>22</sup>

Las ALL de células B expresan CD10, CD19, CD20, CD22 y CD79a en su superficie junto con la dioxinucleotidiltransferasa terminal (TdT) nuclear.<sup>9,22</sup>

Mientras que la ALL de células T por lo general expresan CD1a, CD2, CD3, CD5, CD7, CD52 y TdT.<sup>9,22</sup>

#### 2.3.2.4 Perfil citogenético-molecular

Recurrentes anomalías cromosómicas y moleculares caracterizan los subtipos de LLA tanto en adultos como en niños.<sup>9</sup>

El perfil citogenético-molecular define subtipos de valor en el pronóstico y determinan la conducta terapéutica. El método molecular más frecuentemente utilizado es RT-PCR y FISH para la determinar presencia de genes de fusión BCR-ABL1, MLL, ETV6-RUNX1 y TCF3-PBX1. En la mayoría de pacientes con LLA de linaje de células B es necesario realizar la determinación de BCR-ABL1 por método de biología molecular o FISH. Este gen raramente se llega a presentar el LLA de células T.<sup>14</sup>

Los re-arreglos en genes que codifican para cadena pesada de inmunoglobulinas (IgH) y/o de genes del receptor de células T definen clonalidad.<sup>14</sup> (Ver Tabla 3.1)

##### 2.3.2.4.1 Genética de la leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B

Las LLA de células B incluyen varios grupos citogenéticos con características biológicas y farmacológicas distintas, las cuales son muy importantes en la estadificación de estos pacientes.<sup>18</sup>

Tabla 2.1 Anormalidades cromosomales y moleculares comunes en ALL			
Citogenéticas	Gen	Frecuencia en adultos	Frecuencia en niños
Hiperdiploidía (>50 cromosomas)	--	7%	25%
Hipodiploidía (<44 cromosomas)	--	2%	1%
t(9;22)(q34;11): Philadelphia chromosome (Ph)	BCR-ABL1	25%	2%-4%
t(12;21)(p13;q22)	ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)	3%	6%
t(v;11q23)[eg.t(4;11), t(9;11)], t(11;19)	MLL	10%	8%
t(1;19)(q23;p13)	TCF3-PBX1 (E2A-PBX1)	3%	6%
t(5;14)(q31;q32)	IL3-IGH	<1%	<1%
t(8;14), t(2;8), t(8;22)	c-MYC	4%	2%
t(1;14)(p32;q11)	TAL-1*	12%	7%
t(10;14)(q24;q11)	HOX11 (TLX1)*	8%	1%
t(5;14)(q35;q32)	HOX11L2*	1%	3%
t(11;14)(q11)[ej.(p13;q11), (p15;q11)]	TCR $\alpha$ y TCR $\delta$	20%-25%	10%-20%
BCR-ABL1-like	Varios	10%-30%	15%
ETP	Varios*	2%	2%
Ikaros	IKZF1	50%	12%-17%

\* Anormalidades genéticas observadas exclusivamente en ALL de células T; todas las demás ocurren en LLA de células B.

Fuente: Acute Lymphoblastic Leukemia. Vol. 2, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2016.<sup>9</sup>

Estos subgrupos representan un 60% a 80% de los casos en niños y en adultos; puede ser identificada por citogenética convencional, RT-PCR, citometría de flujo, ocasionalmente en ensayos preclínicos el perfil de expresión génica utilizando matrices de oligonucleótidos.<sup>18</sup>

De acuerdo a las edades es necesario mencionar en quienes se encuentran más frecuentes las anormalidades genéticas, lo que explica parcialmente la diferencia en los resultados clínicos entre las poblaciones de pacientes. Entre los niños que presentan LLA, la anormalidad cromosómica más común es la hiperdiploidía (>50 cromosomas en el 25% de los casos) en los adultos solo se manifiesta en el 7%, y se presenta en LLA de células B. El subtipo ETV6-RUNX1 resulta de la translocación cromosómica t(12;21) es más común entre los niños que presentan LLA presentándose en un 22% de los casos a comparación de los adultos, en los que se presenta en el 2%. Ambas hiperdiploidias y el subtipo ETV6-RUNX1 están asociados con un pronóstico favorable.<sup>18</sup>

Ph positivo de LLA, está relacionado con un pobre pronóstico y es poco común en niños (3%), mientras esta anormalidad es el más común subtipo entre los adultos (25%). La frecuencia de Ph positivo incrementa con la edad, ya que se ha encontrado en un 10% de pacientes entre 15-39 años; un 25% en pacientes de 40-49 años y 20%-40% en pacientes mayores de 50 años. Además algo que hay que resaltar es que en los niños pequeños (los que se encuentran entre las edades de 1-9 años) con Ph positivo y LLA tienen un mejor pronóstico que en adolescentes que presentan este subtipo citogenético y molecular.<sup>9</sup>

El subtipo Philadelphia-like (Ph-like) LLA pertenece a un subgrupo de LLA de células B asociado con un pronóstico desfavorable. Similar al Ph positivo, los 5 años de supervivencia libres de enfermedad en esta población está estimada en un 60%, sin embargo, este genotipo es 4 o 5 veces más frecuente en niños y en adultos jóvenes que el fenotipo Ph positivo.<sup>9</sup>

Otro subtipo citogenético y molecular que está asociado con LLA y su pronóstico, aunque no es común, es la translocación en el gen MLL, en particular casos con t(4;11), son conocidos por un mal pronóstico.<sup>9</sup>

La hipodiploidía está asociada con un mal pronóstico y ha sido observada en 1% a 2% de los pacientes. Hipodiploidía (30-39 cromosomas) y la triploidía (60-68 cromosomas) y un cariotipo complejo ( $\geq 5$  anormalidades cromosómicas) también están asociadas con un mal pronóstico, ocurren más frecuentemente en adultos mayores.<sup>9</sup>

Las mutaciones en el gen Ikaros (IKZF1) está asociado con un mal pronóstico y una mayor incidencia de recurrencia. Las mutaciones en el gen IKZF1 se encuentran en un 15%-20% de los niños con LLA de células B, y con una mayor frecuencia de aproximadamente 75% de pacientes que también presentan el gen BCR-ABL. La incidencia en adultos se encuentra en un 65% de pacientes quienes son BCR-ABL positivos.<sup>9</sup>

#### 2.3.2.4.2 Genética de la leucemia linfoblástica aguda de precursores de células T

Es el subtipo menos común de LLA. Las anormalidades cromosómicas recurrentes en LLA de células T a menudo incluyen translocaciones recíprocas que alteran los genes del factor de transcripción, como resultado produce reordenamientos del loci por los genes del receptor de células T (TRC), más comúnmente TCR $\alpha$  y TCR $\delta$ . LLA de células T también puede albergar lesiones moleculares que se presentan sin ser detectadas como anormalidades citogenéticas. Más del 50% de LLA de células T contienen mutaciones de TAL1, independientemente de las translocaciones detectables. Estas mutaciones se correlacionan con leucemias, las cuales se encuentran detenidas en la etapa cortical de la maduración de los timocitos, que expresan TCR $\alpha$ , y parecen tener un peor pronóstico.<sup>17</sup>

Aproximadamente 30% de los casos presentan HOX11L2, más común en adultos que en niños. Estos casos corresponden a una etapa cortical temprana de la fenotipo de los timocitos que expresa TCR y parecen tener una supervivencia superior.<sup>18</sup>

Se ha sugerido una correlación entre estas anormalidades genéticas que se presentan en los blastos de LLA de células T y la edad del paciente, posiblemente corresponden a diferentes estados del desarrollo tímico e involución.<sup>18</sup>

### 2.3.2.5 Factores de riesgo

En cuanto a la edad los lactantes y los adultos mayores de 30-35 años de edad tienen un peor pronóstico.<sup>14</sup>

De los pacientes pediátricos se podría decir que esta patología ocurre con mayor frecuencia en pacientes con síndrome de Down, síndrome de Bloom, síndrome de Klinefelter, anemia de Falconi, síndrome Shwachman- Diamond, neurofibromatosis tipo 1 y ataxia-telangiectasia.<sup>9,18</sup>

Pocos factores de riesgo ambientales están asociados con la LLA en niños. El aumento de las tasas de la enfermedad se ha relacionado con la exposición a la radiación y ciertos productos químicos como pesticidas y solventes, pero estas asociaciones explican sólo una muy pequeña minoría de los casos.<sup>23</sup>

Cuando se trata de pacientes adultos hay que identificar algunos subconjuntos de alto riesgo, los grupos de riesgo clínico se define por varios factores relacionados con la enfermedad y algunos factores relacionados con el huésped, y el pronóstico individual es altamente definido por la respuesta de LLA a estas dinámicas. Los pacientes que no presentan factores de riesgo se definen como riesgo estándar. La edad avanzada, la tolerabilidad reducida a los tratamientos y el mayor recuento de leucocitos en la presentación (reflejo de una mayor carga tumoral) se reconocen universalmente como variables de riesgo independientes que predicen una menor tasa de remisión completa y una duración más corta de la remisión completa.<sup>20</sup>

### 2.3.2.6 Factores pronósticos y grupos de riesgo

En particular, la edad del paciente, el conteo de glóbulos blancos (WBC), el subtipo inmunofenotípico y citogénético y molecular, compromiso del sistema nervioso central y la respuesta a la terapia de inducción son factores importantes en el pronóstico de pacientes con LLA.<sup>9</sup>

## A. Edad

Los pacientes jóvenes suelen tener un mejor pronóstico que los pacientes de más edad. No existe un límite para esto, pero generalmente las personas menores de 50 años de edad tienen un mejor pronóstico que las personas en sus años cincuenta, y estos tienen un mejor pronóstico que las personas en sus años sesenta o mayores.<sup>2</sup>

## B. Recuento inicial de glóbulos blancos

Los pacientes con recuentos menores de glóbulos blancos (menos de 30 000 para LLA de células B y menos de 100 000 para LLA de células T) en el momento del diagnóstico tienden a tener un mejor pronóstico.<sup>2</sup>

La edad del paciente y el recuento inicial de glóbulos blancos son predictivos del resultado, con una edad avanzada o un recuento de células blancas más elevado con un peor pronóstico. Una conferencia de consenso definió "riesgo estándar" (edad de 1 a 10 años y recuento inicial de células blancas  $<50,000/\text{mm}^3$ ) y "alto riesgo" (edad  $\geq 10$  años, recuento inicial de células blancas  $\geq 50,000/\text{mm}^3$  o ambos).<sup>23</sup>

## C. Subtipo de LLA

En general, LLA de células T tiene un mejor pronóstico, mientras que la LLA de células B maduras tiene un pronóstico más desfavorable. Otros subtipos de LLA de células B caen en medio. Es importante notar que esto no aplica para todos los casos. Por ejemplo, algunos subtipos de LLA de células T tienen mejores pronósticos que otros.<sup>2</sup>

El inmunofenotipo clasifica a la LLA infantil en subgrupos precursores de células B (85%) o células T (15%) que recuerdan las etapas normales de maduración linfoide.<sup>23</sup>

Los pacientes con leucemia de Burkitt tienen un inmunofenotipo de células B maduro, con expresión de inmunoglobulina de membrana celular, reordenamiento del oncogén MYC y un curso clínico agresivo pero curable. Muchas mutaciones están vinculadas a los genes diana de la leucemogénesis que regulan la diferenciación de células B o células T normal, deteniendo la diferenciación.<sup>9</sup>

Los pacientes con LLA de células T son a menudo varones, negros, mayores y con menos probabilidades de ser hispanos que los pacientes con ALL de células B, los

pacientes que presentan un conteo inicial de glóbulos blancos más altos son los que presentan LLA de células B. Históricamente, la supervivencia entre los niños con LLA con células T fue inferior a la de los niños con LLA con células B. Con el uso de terapia más intensiva, esta diferencia se ha reducido sustancialmente. Parte de la preponderancia de LLA de células T entre niños y hombres jóvenes puede deberse a mutaciones específicas dirigidas a genes de cromosomas.<sup>23</sup>

#### D. Respuesta a la quimioterapia

Los pacientes que logran una remisión completa (no hay leucemia visible en la médula ósea) en cuatro o cinco semanas a partir del inicio del tratamiento, suelen tener un mejor pronóstico que aquellas cuya remisión tarda más. Todos los pacientes que no logran una remisión completa tienen un pronóstico más desfavorable.<sup>23</sup>

#### E. Estudio de líquido cefalorraquídeo

Los pacientes que presentan ausencia de blastos en el líquido cefalorraquídeo tienen un pronóstico más favorable de los que tiene presencia de blastos.<sup>1</sup>

### 2.3.2.7 Tratamiento

El tratamiento de la LLA suele ser de 2 a 2,5 años, comprendiendo 3 fases: inducción, intensificación (o consolidación) y continuación (o mantenimiento).<sup>21</sup>

En este estudio solo mencionaremos la fase de inducción, debido a que es lo que investigaremos en este momento.

El enfoque de tratamiento de LLA representa uno de los programas más complejos y más intensivos en la terapia del cáncer. Aunque los regímenes de tratamiento específicos y la selección de fármacos, los horarios de las dosis y las duraciones de los tratamientos difieren entre adultos y adultos jóvenes y entre los diferentes subtipos de LLA, los principios básicos del tratamiento son similares.<sup>9</sup>

Los regímenes de tratamiento más comunes utilizados en pacientes con LLA incluyen modificaciones o variaciones de regímenes de quimioterapia combinada

desarrollada originalmente por el grupo Berlín-Frankfurt-Munster (BFM) para pacientes pediátricos, y el régimen de hiper-CVAD desarrollado en MD Anderson Cancer Center (MDACC). En general, las fases de tratamiento pueden agruparse en gran medida en inducción, consolidación y mantenimiento. Los regímenes de tratamiento de LLA para LLA incluyen profilaxis y / o tratamiento del SNC.<sup>9</sup>

#### 2.3.2.7.1 Inducción

La intención de la terapia de inducción inicial es reducir la carga del tumor eliminando tantas células leucémicas como sea posible de la médula ósea. Los regímenes de inducción se basan típicamente en una columna vertebral que incluye una combinación de vincristina, antraciclinas (ej daunorubicina, doxorubicina) y corticoesteroides (prednisona, dexametasona) con o sin L-asparginasa y / o ciclofosfamida. Además, los antimetabolitos, tales como metrotexato, citarabina y / o 6-mercaptopurina (6-MP), se incluyen a menudo en la terapia de inducción, principalmente para la profilaxis del SNC.<sup>9</sup>

Los regímenes BFM se basan principalmente en un régimen de inducción de 4 fármacos que incluye una combinación de vincristina, una antraciclina, un corticosteroide y L-asparginasa. Los regímenes de cáncer y leucemia del grupo B (CALB) se basan típicamente en un régimen de 5 fármacos, que añade ciclofosfamida a la combinación de fármacos anterior. Estudios aleatorios que compararon el uso de dexametasona versus prednisona como parte de la terapia de inducción en niños con LLA demostraron que la dexametasona disminuyó significativamente el riesgo de recaída aislada del SNC y mejoró los resultados de supervivencia sin eventos en comparación con la prednisona.<sup>9</sup>

La ventaja observada en los resultados con dexametasona puede atribuirse en parte a una mejor penetración de dexametasona en el SNC. En un meta-análisis que comparó los resultados con dexametasona versus prednisona en los regímenes de inducción para LLA de la infancia, la dexametasona se asoció con una tasa de eventos significativamente reducida (muerte por cualquier causa, leucemia refractaria o recaída o segunda malignidad, % Intervalo de confianza [CI], 0,68-0,94) y recaída del SNC (RR 0.53; IC del 95%, 0.44-0.65). Sin embargo, no se observó ninguna ventaja con dexametasona en cuanto al riesgo de recaída al momento de realizar el aspirado de médula ósea (RR, 0.90; IC del 95%: 0.69-

1.18) o mortalidad general (RR, 0.91; IC del 95%: 0.76-1.09), y la dexametasona se asoció con un aumento significativo de la mortalidad durante el tratamiento de inducción (RR, 2.31; IC del 95%: 0.46-3.66), efectos adversos neuropsiquiátricos (RR, 4.55; IC del 95%: 2.45-8.46), y miopatía (RR, 7.05; IC del 95%: 3.00-16.58), en comparación con prednisona. Aunque se ha informado que la dexametasona reduce los riesgos de recaída en el SNC y mejora la supervivencia sin acontecimientos, las toxicidades pueden ser motivo de preocupación y una ventaja para la supervivencia global aún no se ha demostrado de manera concluyente.<sup>9</sup>

El régimen de hiper-CVAD puede considerarse un régimen de tratamiento menos complejo en comparación con el régimen de CALGB y comprende 8 ciclos de tratamiento alternos con el régimen "A" (hiper-CVAD: ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina y dexametasona) y el régimen "B" (Dosis alta de metrotexato y citarabina). La profilaxis del SNC y / o el tratamiento dirigido al SNC (que puede incluir irradiación craneal para pacientes con leucemia del SNC en el momento del diagnóstico) y el tratamiento de mantenimiento también se usan con el régimen de hiper-CVAD.<sup>9</sup>

#### 2.3.2.7.2 Profilaxis y tratamiento del SNC

El objetivo de la profilaxis y / o el tratamiento del SNC es prevenir la enfermedad del SNC o la recaída mediante la limpieza de células leucémicas dentro de sitios que no se pueden acceder fácilmente con la quimioterapia sistémica debido a la barrera sanguínea del cerebro. La terapia dirigida al SNC puede incluir la irradiación craneal, la quimioterapia intratecal (metrotexato, citarabina, corticosteroides) y la quimioterapia sistémica de dosis alta (metrotexato, citarabina, 6-MP, L-asparaginasa). La profilaxis del SNC suele darse a todos los pacientes a lo largo de todo el curso de la terapia para LLA, desde la inducción hasta la consolidación, hasta las fases de mantenimiento del tratamiento.<sup>9</sup>

### 2.3.3 Leucemia mieloblástica aguda

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es una neoplasia hematológica heterogénea caracterizada por la proliferación clonal de las células precursoras hematopoyéticas anormales, con múltiples grados de diferenciación hacia el linaje mielóide, eritroide, monocítico, megacarioblástico y en menor frecuencia mastocítico, basofílico y dendrítico. Infiltran la médula ósea y podría extenderse a otros tejidos. Los defectos citogenéticos, genéticos o ambos son factores pronóstico de importancia primordial.<sup>6,24,25</sup>

Aunque la heterogeneidad citogenética de la LMA se ha reconocido por más de 30 años, la enorme heterogeneidad molecular de la enfermedad se ha hecho cada vez más evidente en los últimos 15 años. La importancia del pronóstico de esta heterogeneidad biológica es bien aceptada, pero la traducción de esta nueva información en terapia mejorada está apenas comenzando.<sup>26</sup>

#### 2.3.3.1 Epidemiología

La LMA es la causa más común de leucemia aguda en adultos.<sup>24</sup> Al igual de la LLA en este tipo de leucemia intervienen factores genéticos y ambientales, los que se mencionarán más adelante.

La edad media del diagnóstico es de 67 años, con 54% de los pacientes diagnosticados a los 65 años o más (aproximadamente un tercio diagnosticado a  $\geq 75$  años de edad). Así, a medida que la población envejece la incidencia de LMA parece estar aumentando.<sup>24</sup>

#### 2.3.3.2 Presentación Clínica y Diagnóstico

Este tipo de leucemia en cuanto a sus manifestaciones clínicas de los pacientes es similar a las manifestaciones de LLA.

Los signos y síntomas que señalan la aparición de la LMA incluyen palidez, fatiga, debilidad, palpitations y disnea durante el esfuerzo. Reflejan el desarrollo de la anemia;

sin embargo, la debilidad, la pérdida de sensación de bienestar y la fatiga en el esfuerzo pueden ser desproporcionadas con la gravedad de la anemia.<sup>1</sup>

La aparición de hematomas, petequias, epistaxis, sangrado gingival, hemorragias conjuntivales y hemorragias prolongadas por lesiones cutáneas reflejan trombocitopenia y son frecuentes manifestaciones tempranas de la enfermedad.<sup>1</sup>

La neutropenia se traduce en manifestaciones infecciosas. Las pústulas u otras infecciones piógenas menores de la piel y de cortes o heridas menores son las más comunes. La anorexia y la pérdida de peso son hallazgos frecuentes. La fiebre está presente en muchos pacientes en el momento del diagnóstico.<sup>1</sup>

Las organomegalias son más evidentes en subtipos con componente monoblástico y en hiperleucocitarios en los cuales es frecuente la hipertrofia gingival, infiltración de piel (leucemia cutis) y leucostasis.<sup>14</sup>

La leucostasis consiste en lesión endotelial y oclusión vascular por las células leucémicas. Puede afectar cualquier órgano, pero los más frecuentemente afectados son el cerebro y el pulmón.<sup>27</sup> Esta complicación de la AML se considera de mal pronóstico y se asocia a hiperleucositosis. Su presentación se ha asociado con una menor sobrevida y es difícil de reconocer ya que puede simular la presencia de infecciones y complicaciones hemorrágicas asociadas a leucemia aguda.<sup>3</sup>

Los blastos pueden infiltrarse en órganos o ganglios linfáticos, dando como resultado adenopatía o hepatoesplenomegalia. Esplenomegalia palpable y hepatomegalia ocurren en aproximadamente un tercio de los pacientes. La infiltración testicular es menos frecuente en la LMA que en la LLA, con una incidencia del 1 al 8%. La afectación meníngea se ha informado en 5 a 20% de los niños y hasta 16% de los adultos con LMA.<sup>1</sup>

En pacientes pediátricos, la hipertrofia gingival se observa en el 10% de los casos y la presencia de nódulos subcutáneos en el 1-2%, siendo más frecuentes en pacientes <1 año.<sup>14</sup>

La incidencia al diagnóstico de compromiso del SNC es muy baja y los pacientes pueden ser asintomáticos. Lo cual puede ser más frecuente en lactantes con hiperleucositosis y en FAB M4/M5. <sup>14</sup>

Durante esta transición del sistema FAB a la clasificación de la OMS, el porcentaje de umbral de blastos para definir LMA es al 30% de blastos, mientras que la clasificación de la OMS bajó el umbral para el diagnóstico de AML a un 20% o más blastos. El sistema de clasificación de la OMS también permitió diagnosticar la LMA en pacientes con hematopoyesis anormal con t (15; 17), t (8; 21) e inv (16) o t (16; 16), independientemente del porcentaje de blastos medulares.<sup>24</sup>

De acuerdo a los laboratorios es necesario realizar hemograma, estudio de coagulación y química general. En la mayoría de los pacientes pediátricos se presenta un recuento leucocitario cercano a 20000/mm<sup>3</sup> y quienes presentan > 50000/mm<sup>3</sup> tienen mayor riesgo de leucostasis, síndrome de lisis tumoral y compromiso del SNC. <sup>14</sup>

Entre los métodos complementarios para el diagnóstico podemos es necesario realizar: Ecografía abdominal para evaluar organomegalias, principalmente la vesícula y la vía biliar. Realizar rayos x de tórax o TAC de tórax por los infiltrados que puedan existir en los pulmones producidos por leucostasis. TAC o RNM cerebral en caso de signos o síntomas neurológicos.<sup>14</sup>

#### 2.3.3.3 Inmunofenotipo

El inmunofenotipo por citometría de flujo es fundamental para determinar las líneas no linfoides involucradas en el clon leucémico (indiferenciada, eritroide, megacariocítica, mastocítica, basofílica, dendrítica, etc.) e identificar patrones de expresión antigénica anómalos que luego serán útiles para cuantificar la enfermedad residual mínima.<sup>14</sup>

Originalmente, el sistema de clasificación para AML fue definido por el Clasificación Francesa-Americana-Británica (FAB), que se basó en el perfil citoquímico y la morfología para separar la AML de la ALL y para clasificar la enfermedad basándose en el grado de mielocitos y monocitos diferentes.<sup>18</sup> Ver tabla 3.2.

Tabla 2.2 Clasificación Francesa-Americana-Británica (FAB) de la leucemia mieloide aguda (AML)	
Subtipo de FAB	Nombre
M0	Leucemia mieloblástica aguda indiferenciada
M1	Leucemia mieloblástica aguda con maduración mínima
M2	Leucemia mieloblástica aguda con maduración
M3	Leucemia promielocítica aguda (APL)
M4	Leucemia mielomonocítica aguda
M4 eos	Leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia
M5	Leucemia monocítica aguda
M6	Leucemia eritroide aguda
M7	Leucemia megacarioblástica aguda

Fuente: Merino A. Clasificación de las leucemias agudas mieloides. Rev del Lab Clin. 2010<sup>28</sup>

Los subtipos M0 al M5 comienzan en las formas inmaduras de los leucocitos. La M6 comienza en formas muy inmaduras de eritrocitos, mientras que la M7 se inicia en los megacariocitos.<sup>28</sup>

El sistema de clasificación FAB es útil y se sigue usando comúnmente para agrupar la LMA en subtipos. Sin embargo, este sistema no toma en consideración muchos de los factores que hoy día se sabe afectan el pronóstico.<sup>28</sup>

En 1999 la OMS desarrolló un nuevo sistema de clasificación, que incorpora la información citogenética y evidencia la displasia para refinar los subgrupos pronósticos que pueden definir las estrategias del tratamiento. En el 2008 es modificada debido a que realizaron una nueva clasificación en donde se introdujeron nuevos conceptos de la biología de la LMA, especialmente a nivel citogenético, inmunológico y molecular.<sup>24,29</sup>

Si bien se conservaron los elementos de la clasificación franco-americano-británica (es decir, morfología, fenotipo inmune, citogenética y características clínicas), la clasificación de la OMS incorpora hallazgos más recientes sobre la genética y las características clínicas de la LMA en un intento por definir entidades que son biológicamente homogéneas y relevantes para el pronóstico y el tratamiento.<sup>29</sup>

El nuevo sistema de la OMS realizado en 2008 divide la AML en varios grupos<sup>30</sup>

- A. LMA con anomalías genéticas recurrentes
  - t(8;21), t(15;17), inv (16), t(9;11), t(6;9), inv(3), t(1;22).
  - Mutaciones NPM1, FLT3, CEBPA.
  
- B. LMA con displasia.
  
- C. LMA relacionadas con tratamientos previos (agentes alquilantes o inhibidores de la topoisomerasa II).
  
- D. LMA no categorizadas previamente, que incluyen:
  - Subtipos de la clasificación FAB.
  - Leucemia aguda basofílica.
  - Panmielosis aguda con mielofibrosis.
  
- E. Sarcoma mielóide.
  
- F. Proliferaciones mieloides en relación con el síndrome de Down.
  
- G. Neoplasias de células blásticas dendríticas plasmocitoides.
  
- H. Leucemias agudas indiferenciadas y bifenotípicas (leucemias que tienen características linfocíticas y mieloides). Algunas veces llamada ALL con marcadores mieloides, AML con marcadores linfocíticos o leucemias agudas bifenotípicas mixtas.<sup>28</sup>

Los anticuerpos monoclonales que reaccionan con los antígenos de superficie han sido utilizados para clasificar las LMA. A continuación se relacionan los que con mayor consistencia muestran su positividad:<sup>31</sup>

Estirpe mieloblástica: CD11, CD13, CD15, CD33, CD117, HLA-DR

Estirpe monocítica: CD11, CD13, CD14, CD33, HLA-DR

Estirpe mielomonocítica: CD11, CD13, CD14, CD15, CD32, CD33, HLA-DR

Estirpe eritroblástica: Glicoforina, espectrina, antígenos ABH, anhidrasa carbónica, HLA-DR

Estirpe megacarioblástica: CD34, CD41, CD42, CD61, Factor von Willebrand<sup>32</sup>

### 3.3.3.4 Perfil citogenético-molecular

El análisis citogenético convencional es un componente obligatorio en la evaluación diagnóstica de un paciente con sospecha de leucemia aguda. Se reconocen siete translocaciones e inversiones balanceadas recurrentes y sus variantes en la categoría de la OMS "LMA con anomalías genéticas recurrentes".<sup>31</sup> Las alteraciones citogenéticas se observan en aproximadamente 55% de los pacientes.<sup>14</sup>

La capacidad de identificar las mutaciones que conllevan al impacto pronóstico es cada vez mayor con el uso de perfiles moleculares y citogenéticos. Por lo tanto además del análisis citogenético básico, los nuevos marcadores moléculas pueden ayudar a definir los grupos de pronóstico particularmente en pacientes con un cariotipo normal. Estos marcadores incluyen mutaciones en los genes: NPM1, FMS-similar a tirosina cinasa 3 (FLT3), CEBPA, isocitrato deshidrogenasa 1 y 2 (IDH 1/2), ADN (citosina-5)-metiltransferasa 3 y el gen Kit, como se describirán a continuación.<sup>24</sup>

- Mutaciones de NPM1: este gen codifica proteínas de transporte en el núcleo de las células. La mutación de este gen puede ocurrir en el 28% a 35% de los casos de LMA. La mutación del gen NPM1 aislado, que se localiza en el citoplasma confiere una mayor tasa de respuesta completa y mejora la supervivencia libre de recaídas.<sup>24</sup>
- Anormalidades del FLT3: la duplicación interna en tándem del FLT3 (FLT3-DIT) se manifiesta con una frecuencia relativamente baja (5%) en conjunto con la t(8;21). Dos clases principales de activación FLT3 mutaciones han sido identificadas en pacientes con LMA. Numerosos estudios han demostrado la influencia pronostica negativa de FLT3-ITD en pacientes con LMA, lo que resulta en una remisión corta y peores resultados de supervivencia, comparados con pacientes con FLT3.ITD y NK-AML.<sup>18</sup> En el caso de FLT3-D835, se presenta entre 3% y el 7%.<sup>32</sup>
- Mutaciones del gen CEBPA: un factor de transcripción que juega un rol clave en la diferenciación de granulocitos. Las mutaciones han sido reportadas en 7% a 11% de pacientes con LMA y ha sido asociado a un pronóstico favorable en relación con el aumento de la duración de la remisión, en comparación con CEBPA de tipo agresivo. Una advertencia identificada fue una doble mutación de CEBPA, pero no para aquellos con un único gen de mutación.<sup>24</sup>

- Mutaciones IDH1/2: las mutaciones IDH1 han sido reportadas en 6% a 9% de los casos de AML con una mayor frecuencia en pacientes con mutaciones en los genes NK-AML y NPM1. Adicionalmente, estas mutaciones han sido asociadas con el subtipo agresivo de CEBPA y la ausencia de las anomalías del gen FLT3. Las mutaciones IDH2 han sido reportadas en 8% a 12% de los pacientes con AML, con una frecuencia más alta de reportes con aquellos que también presentan NK-LMA.<sup>24</sup>
- Mutaciones del gen DNMT3A: estas mutaciones han sido reportadas en in 18% a 22% de pacientes con LMA con una frecuencia de 29% a 34% en aquellos con NK-LMA. Esta mutación ha sido observada en conjunto con mutaciones NPM1 y mutaciones del FLT3. <sup>24</sup>
- Mutaciones del KIT: las diferentes mutaciones del c- KIT se han detectado en combinación con el gen AML1- ETO, con mayor frecuencia en el dominio de la tirosina cinasa. La incidencia de esta combinación en la AML se estima sea alrededor del 6% al 31%.<sup>32</sup>

#### 2.3.3.5 Factores de riesgo

La presentación de la LMA también se ha relacionado con una variedad de síndromes predisponentes que resultan de los desajustes o inestabilidades de los cromosomas, los defectos en la reparación del ADN, las alteraciones en el receptor de la citocina o la activación de las señales de las vías de transducción, así como una alteración de la síntesis de proteínas.<sup>33</sup>

La exposición profesional intensa a benceno y compuestos que lo contienen como queroseno y tetracloruro de carbono, puede ocasionar lesiones medulares, que pueden corresponder a anemias aplásicas, mielodisplasias o LMA. Recientemente se ha establecido la relación entre leucemia y tabaquismo. <sup>34</sup>

Al aumentar el uso de quimioterapia para tratar otros tumores malignos, la incidencia de LMA secundaria a la quimioterapia precia se ha incrementado y puede representar el 6-10 de todos los casos. <sup>34</sup>

### 2.3.3.6 Factores pronósticos y grupos de riesgo

Los factores pronósticos pueden subdividirse en aquellos que están relacionados con el paciente y los que están relacionados con la enfermedad. Los factores asociados al paciente (aumento de la edad, las afecciones coexistentes y el mal estado de funcionamiento) suelen predecir la muerte temprana relacionada con el tratamiento, mientras que los factores relacionados con la enfermedad (por ejemplo, recuento de glóbulos blancos, síndrome mielodisplásico previo o terapia citotóxica para otro trastorno). Los cambios genéticos de células leucémicas predicen la resistencia a la terapia estándar actual. Debido a las mejoras marcadas en la atención de apoyo en muchos pacientes mayores, el riesgo de muerte relacionada con el tratamiento es considerablemente más bajo que el riesgo de que la enfermedad resulte ser resistente al tratamiento. De hecho, la mortalidad relacionada con el tratamiento parece haber disminuido sustancialmente en los últimos años.<sup>26</sup>

#### 2.3.3.6.1 Mutaciones genéticas

Las personas cuyas células leucémicas presentan ciertas mutaciones genéticas podrían tener un mejor o peor pronóstico. Aproximadamente un paciente de cada tres con AML tienen una mutación en el gen FLT3. Estas personas tienden a tener un peor pronóstico, pero los medicamentos nuevos que atacan a este gen anormal están bajo estudio actualmente, lo que puede conducir a mejores resultados.<sup>3</sup>

Por otro lado, las personas con cambios en el gen NPM1 (y no otras anomalías) parecen tener un mejor pronóstico que las personas sin este cambio. Los cambios en el gen CEBPA también están asociados con un mejor pronóstico.<sup>3</sup>

La citogenética clásica y molecular se ha utilizado tradicionalmente para la identificación de algunas alteraciones genéticas asociadas con leucemia mieloide aguda (traslocaciones, eliminaciones, inversiones, etc.), lo que ha permitido estratificar a los pacientes con este padecimiento en tres categorías de riesgo: favorable, intermedio y desfavorable. Así, los pacientes con t(8;21) (q22;q22) [RUNX1/RUNX1T1], inv(16)(p13q22) [CBFB/MYH11] y t(15;17)(q24;q21) [PML/RARA] tienen un pronóstico favorable con buena respuesta al tratamiento y remisiones completas.<sup>24</sup>

Por otra parte, los pacientes con t(9;11)(p22;q23) [MLLT3/MLL] se consideran con pronóstico intermedio, y en los pacientes con t(6;9)(p23;q34) [DEK/NUP214], inv(3)(q21q26) [RPN1/EVI1] y t(1;22)(p13;q13) [RBM15/MKL1] el pronóstico clínico es malo debido a la agresividad del padecimiento y la baja respuesta al tratamiento.<sup>24</sup>

De acuerdo a lo anterior podríamos decir que en cuanto a la variedad FAB, los tipos que se encuentran con buen pronóstico son M2, M3, M4 con eosinofilia y los que presentan mal pronóstico son M0, M6 y M7.<sup>35</sup>

#### 2.3.3.6.2 Marcadores en las células leucémicas

Si las células leucémicas tienen la proteína CD34 y/o P-glicoproteína (producto de gen MDR1) en la superficie, se asocia con un peor pronóstico.<sup>3</sup>

#### 2.3.3.6.3 Edad

Por lo general a los pacientes mayores de 60 años no les va tan bien como a los pacientes más jóvenes. Esto puede deberse en parte a que son más propensos a tener anomalías cromosómicas desfavorables. En ocasiones, los pacientes de mayor edad también presentan otras afecciones de salud que pueden hacer más difícil tratarlos con regímenes de quimioterapia más intensos.<sup>3</sup>

#### 2.3.3.6.4 Recuento de glóbulos blancos

Un recuento alto de glóbulos blancos (>100,000) al momento del diagnóstico está asociado a un peor pronóstico.<sup>3</sup>

#### 2.3.3.6.5 Trastorno sanguíneo previo que conduce a la LMA

Tener un trastorno sanguíneo previo, tal como síndrome mielodisplásico, está asociado con un peor pronóstico.<sup>3</sup>

#### 2.3.3.6.6 LMA relacionada con el tratamiento

La LMA que se desarrolla después del tratamiento para otro cáncer suele estar asociada a un peor pronóstico.<sup>3</sup>

#### 2.3.3.6.7 Infección

Si al momento del diagnóstico existe una infección sistémica activa (sangre), esto causa que haya más probabilidad de que el pronóstico sea desfavorable.<sup>3</sup>

#### 2.3.3.6.8 Células leucémicas en el sistema nervioso central

La leucemia que se ha propagado al área que circunda el cerebro y la médula espinal puede ser difícil de tratar, ya que la mayoría de los medicamentos de quimioterapia no pueden alcanzar esa área.<sup>3</sup>

#### 2.3.3.7 Tratamiento

La mayoría de las decisiones de tratamiento inicial para la LMA se basan en la edad, antecedentes de mielodisplasia previa o terapia citotóxica, y el estado de evolución. Aunque el cariotipo y los marcadores moleculares son poderosos predictores de los resultados de supervivencia libre de recaída. La intención de la quimioterapia de inducción tradicional es producir una reducción importante en la carga leucémica y restaurar la hematopoyesis normal.<sup>24</sup>

##### 2.3.3.7.1 Inducción

Las recomendaciones para la quimioterapia de inducción en pacientes con LMA consideran a los 60 años de edad como un punto de divergencia terapéutica. Esto se basa en la mayor prevalencia de citogenética desfavorable y antecedente de mielodisplasia, junto con una mayor incidencia de resistencia a múltiples fármacos en pacientes mayores de 60 años y una mayor frecuencia de comorbilidades que afectan la capacidad del paciente para tolerar un tratamiento intensivo. Las tasas de remisión rara vez superan el 70% en los pacientes más jóvenes y el 50% en los pacientes mayores, existe una oportunidad

sustancial para los ensayos clínicos innovadores que involucran a ambas poblaciones de pacientes. Se consideran las recomendaciones de tratamiento para pacientes mayores o menores de 60 años de edad por separado.<sup>24</sup>

#### 2.3.3.7.2 Tratamiento de LMA en pacientes pediátricos

Los dos fármacos más eficaces empleados para alcanzar la remisión en los niños con LMA son la citarabina y una antraciclina. Los regímenes de tratamiento de inducción que se emplean con frecuencia en pediatría usan la citarabina y una antraciclina en combinación con otros fármacos, como etopósido o tioguanina. En el ensayo 10 del United Kingdom Medical Research Council (MRC), se comparó la inducción con citarabina, daunorrubicina y etopósido (ADE) con citarabina y daunorrubicina administradas con tioguanina (DAT); los resultados no revelaron diferencia entre los grupos tratados con tioguanina y etopósido en la tasa de remisión o en la supervivencia sin enfermedad (SSE), aunque el régimen con tioguanina se relacionó con mayor toxicidad.<sup>30</sup>

La daunorrubicina es la antraciclina que se emplea más en los regímenes de inducción en niños con LMA, aunque también se han empleado idarrubicina y antracenediona de mitoxantrona. En ensayos aleatorizados se intentó determinar si cualquier otra antraciclina o antracenediona era superior a la daunorrubicina como componente del tratamiento de inducción para niños con LMA.<sup>30</sup>

#### 2.3.3.7.3 Tratamiento de LMA en pacientes menores de 60 años

Los regímenes de inducción estándar utilizados para pacientes menores de 60 años se basan en una columna vertebral de citarabina más una antraciclina, el tratamiento estándar es el esquema 7/3 que incluye 3 días de antraciclinas intravenosa (daunorrubicina 45/60/90 mg/m<sup>2</sup>/día por 3 días o mitoxantrona 12mg/m<sup>2</sup>/día por 3 días o idarubicina 12mg/m<sup>2</sup>/día por 3 días) y 7 días de citarabina 100-200mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua por 7días. Con este esquema se obtiene de 60-80% de remisión completa. Históricamente, en la mayoría de los ensayos de grandes grupos cooperativos, la daunrubicina ha sido el anthracyclina más comúnmente usado en dosis de 45 a 60 mg / m<sup>2</sup> diariamente durante 3 días.<sup>14,24</sup>

La idarubicina, que tiene un mayor tiempo de retención intracelular, se utiliza a dosis de 12 mg / m<sup>2</sup> diarios durante 3 días, ha tenido tasas de remisión similares con menos pacientes que requirieron terapia adicional al día 15 para lograr la remisión. Las tasas de respuesta completas para los pacientes de 50 años o más han estado consistentemente en el rango del 60% al 70% en la mayoría de los ensayos de grandes grupos cooperativos de citarabina y antraciclina en infusión.<sup>24</sup>

Los pacientes con una respuesta parcial posterior a la inducción pueden recibir un segundo ciclo del régimen asignado. Los pacientes con una remisión completa luego de la inducción reciben tratamiento de consolidación con un ciclo de citarabina a dosis intermedia (1.5 g/m<sup>2</sup> del 1er al 3er día) y mitoxantrona (10 mg/m<sup>2</sup> del 3er a 5to días), seguido de un ciclo de tratamiento intermitente a dosis altas de citarabina (HiDAC) (2g/m<sup>2</sup> en los días 1, 3 y 5 de tratamiento). Este régimen ha obtenido mejores tasas de remisión completa que el que incluye dexametasona, citarabina y carboplatino (DAC) (67.5% contra 56%) y mejor promedio de supervivencia (mediana de 24 meses contra 14 meses), comparado con el régimen daunubicina y citarabina (DA).<sup>24</sup>

Con base en el análisis de subgrupos, se observaron mejoras significativas en la supervivencia global con DAC en comparación con DA para pacientes de 50 años o más, aquellos con glóbulos blancos iniciales de 50 000 / mm<sup>3</sup> o más y pacientes con cariotipo de alto riesgo. No se observaron mejoras significativas en la eficacia de daunubicina, citarabina y fludarabina (DAF) respecto a la tasa completa de remisión (59%) o la supervivencia global (mediana, 16 meses, tasa de supervivencia global de 3 años, 35%). Sin embargo, en el análisis de subgrupos, se observaron mejoras significativas con DAF en comparación con DA en los pacientes con cariotipo de alto riesgo. La incidencia de toxicidades hematológicas y otros eventos adversos fueron similares entre los brazos (DA, DAC y DAF) de tratamiento.<sup>24</sup>

Para pacientes con insuficiencia cardíaca, se han utilizado otros regímenes que combinan un agente no antraciclínico (como fludarabina o topotecan) con citarabina.<sup>24</sup>

Los pacientes con antecedentes de enfermedad hematológica o de leucemia secundaria relacionada con el tratamiento se consideran de bajo riesgo, a menos que tengan una citogenética favorable como t (8; 21), inv (16), t (16; 16) o t (15; 17).

Además, también se considera que los pacientes con cariotipos desfavorables, como anomalías 11q23, monosomía -5 ó -7, o anomalías citogenéticas complejas tienen un riesgo bajo. Aunque todos los pacientes con LMA son mejor manejados dentro del contexto de un ensayo clínico apropiado, es particularmente importante que este grupo de pacientes de bajo riesgo sea incluido en un ensayo clínico (incorporando quimioterapia o terapia de baja intensidad), si está disponible, ya que sólo entre el 40% y el 50% de estos pacientes experimentan una remisión completa con una terapia de inducción estándar.<sup>24</sup>

#### 2.3.3.7.4 Tratamiento de la LMA en pacientes mayores de 60 años

La creación de pautas separadas para pacientes mayores de 60 años reconoce los malos resultados en este grupo tratado con citarabina estándar y una antraciclina. En pacientes mayores de 60 años, disminuye la proporción de aquellos con translocaciones favorables de CBF, al igual que el número de mutaciones NPM1 aisladas, mientras que el número de pacientes con cariotipos y mutaciones desfavorables incrementa.<sup>24</sup>

Similar a los pacientes más jóvenes, el gen FLT3 de tipo agresivo y el grupo NPM1 habían mejorado la supervivencia. Se ha demostrado que la mutación FLT3 no afectó las tasas de remisión, aunque hubo una asociación con una supervivencia inferior. La LMA secundaria, ya sea relacionada con mielodisplasia previa o quimioterapia previa, también aumenta junto con una mayor tasa de expresión de la proteína multirresistente. Aunque los estudios en el Registro Sueco de Leucemia Aguda documentaron mejoras en los resultados de los pacientes menores de 60 años en las últimas 3 décadas, no se observó una mejoría similar en la población de mayor edad. La mortalidad relacionada con el tratamiento frecuentemente supera cualquier respuesta transitoria esperada en este grupo, en pacientes mayores de 75 años o en aquellos que tienen condiciones de comorbilidades significativas o un estado de rendimiento en la escala del Grupo Cooperativo de Oncología Oriental [ECOG] mayor de 2. (ver anexo 1)<sup>24</sup>

Para los pacientes mayores (edad > 60 años) con LMA, el panel recomienda utilizar el estado de evolución del paciente, además de características adversas (por ejemplo, LMA de novo sin citogenética desfavorable o marcadores moleculares, LMA relacionada con la terapia, trastorno hematológico previo) y comorbilidades.<sup>24</sup>

Para seleccionar las opciones de tratamiento en lugar de basarse únicamente en la edad cronológica de un paciente. Un algoritmo de toma de decisiones de tratamiento para pacientes ancianos (edad  $\geq 60$  años) previamente no tratados, con ajuste médico y con LMA fue desarrollado por el grupo cooperativo de LMA alemana.<sup>24</sup>

Otro modelo predictivo completo para predecir la muerte temprana después de la inducción en pacientes con LMA recién diagnosticada sugiere que la edad puede ser un reflejo de otras co-variantes, y la evaluación de estos factores puede proporcionar un modelo predictivo más preciso. El modelo incluye puntaje de rendimiento, edad, recuento de plaquetas, albúmina sérica, presencia o ausencia de LMA secundaria, recuento de glóbulos blancos, porcentaje de blastos periféricos y creatinina sérica. Estos factores, cuando se toman en conjunto, dan como resultado una precisión predictiva basada en el área bajo la curva (AUC) de 0.82 (una correlación perfecta es un AUC de 1.0). Este modelo es complejo y actualmente no hay una herramienta disponible para implementar este modelo. Una forma acortada del modelo se basó en co-variantes que incluyen edad, estado de rendimiento y recuento de plaquetas. El modelo simplificado proporciona un AUC de 0.71, que es menos preciso que el modelo complejo, pero puede ser más preciso que las estrategias de toma de decisiones basadas únicamente en la edad.<sup>24</sup>

Los adultos mayores con estado funcional intacto (ECOG puntuación 0-2), comorbilidad mínima y LMA de novo sin citogenética desfavorable o fabricantes moleculares, sin antecedentes de trastorno hematológico y sin LMA relacionada con la terapia pueden beneficiarse de terapias estándar independientemente de la edad cronológica. Un régimen de tratamiento razonable para estos pacientes incluye citarabina de dosis estándar (100-200 mg / m<sup>2</sup> mediante infusión continua por día durante 7 días) junto con 3 días de antraciclina. Aunque los pacientes mayores de 75 años con comorbilidades significativas generalmente no se benefician del tratamiento quimioterapéutico convencional, la rara paciente con riesgo favorable o células Natural Killer de LMA (NK-LMA) y sin comorbilidades significativas podría ser la excepción a este dogma. Para los pacientes con NK-LMA, las tasas de remisión son de 40% a 50% con citarabina combinada con idarubicina, daunorrubicina o mitoxantrona. El estudio aleatorizado del estudio de la Asociación Francesa de Leucemia Aguda (ALFA) -9801 (N = 468) demostró que la inducción de idarubicina (el estándar de 12 mg / m<sup>2</sup> diario durante 3 días o intensificado con 12 mg / m<sup>2</sup>

diarios durante 4 días) (80 mg / m<sup>2</sup>) produjo una tasa de remisión completa significativamente mayor en pacientes de 50 a 70 años (80% vs 70%, respectivamente, p = 0,03).<sup>24</sup>

Varios estudios han evaluado la combinación de clofarabina con dosis bajas de citarabina en pacientes ancianos con LMA. En un estudio anterior del MD Anderson Cancer Center, los pacientes de más edad y con LMA previamente no tratada (edad ≥ 60 años, mediana de edad, 71 años) fueron asignados al azar para recibir inducción con clofarabina sola (n = 16; 30 mg / m<sup>2</sup> IV durante 5 días) o clofarabina combinada con dosis bajas de citarabina (n = 54; 20 mg / m<sup>2</sup> por vía subcutánea durante 14 días). Todos los pacientes fueron ingresados en una sala de flujo de aire laminar durante la inducción (generalmente de 30 días) y se incluyó profilaxis no efectiva terapias antivirales y antifúngicas.<sup>24</sup>

Aunque la combinación de clofarabina y citarabina en dosis bajas parece prometedora en pacientes de edad avanzada que pueden no ser adecuados para las terapias de inducción estándar, se necesitan medidas rigurosas de monitoreo y de apoyo para minimizar las toxicidades.<sup>24</sup>

Los adultos mayores con LMA recién diagnosticada y que son candidatos a la terapia intensiva de inducción de la remisión de antraciclina y citarabina pueden administrarse con una de las siguientes opciones: ensayo clínico, citarabina por infusión estándar y antraciclina (idarubicina preferida) o terapia de baja intensidad (dosis de citarabina, azacitidina, decitabina). La inducción estándar con citarabina en infusión combinada con antraciclina puede ser una opción apropiada para los pacientes que son candidatos a trasplante de médula ósea subsiguiente, mientras que la terapia de menor intensidad puede ser más apropiada para pacientes con marcadores citogenéticos-moleculares desfavorables, trastorno hematológico previo o LMA relacionada con la terapia.<sup>24</sup>

Las opciones de tratamiento incluyen un ensayo clínico, terapia de menor intensidad con agentes epigenéticos como los fármacos hipometilantes 5-azacitidina y decitabina (solo o en combinación con inhibidores de la histona desacetilasa) o dosis bajas de citarabina. La clofarabina con o sin citarabina es una recomendación de categoría. También se debe considerar el mejor cuidado de apoyo con hidroxiurea y el apoyo transfusional.<sup>24</sup>

### 2.3.3.7.5 Profilaxis y tratamiento del SNC

La incidencia del compromiso del SNC es muy baja (< 5%) por lo que la profilaxis del SNC, se debe realizar en pacientes con hiperleucocitosis, FAB M4-M5, leucemia con linaje ambiguo o en pacientes con síntomas neurológicos previo estudio de imágenes; en casos con hiperleucocitosis se puede realizar cuando disminuye el recuento de leucocitos para evitar la contaminación.<sup>13</sup>

A los 14 días de la inducción, sugerimos evaluación morfológica de médula ósea para decidir conducta. Como se menciona en la siguiente tabla: <sup>14</sup>

Tabla 2.3 LMA – Inducción: Conducta en médula ósea posterior a 14 días de tratamiento.	
Aplásica/hipocelular	Esperar recuperación
Hipocelular con blastos aislados	Esperar recuperación para decidir re-inducción.
Falla en la inducción	Re-inducción: <ul style="list-style-type: none"><li>• Ensayo clínico</li><li>• Citarabina en dosis altas ( sin antraciclinas)</li><li>• Fludarabina, citarabina, factores estimulantes de colonias e idarrubicina (FLAG-IDA)/ claribidina</li><li>• Tratamiento de soporte en pacientes con deterioro clínico asociado al tratamiento.</li></ul>

Fuente: Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y tratamiento. Clin Chiest Med. 2015.<sup>14</sup>

## 2.4 Marco geográfico

Esta investigación se realizará en el Hospital General de Enfermedades ubicado en la zona 9 de la Ciudad de Guatemala en las áreas de hematología de adultos y hematología pediátrica, la cual se evaluarán los expedientes de los pacientes que presentaron leucemia aguda.

## **2.5 Marco demográfico**

La población de los pacientes que pueden acceder a los servicios que presta el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social son los trabajadores de la economía formal, beneficiarias esposas, beneficiarios hijos a quienes tiene cobertura hasta los 6 años, a excepción de aquellos que presenten alguna enfermedad congénita o crónica, también cubre a los pacientes que son jubilados y pensionados por el estado. En el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social las áreas de hematología y oncología se encuentran separadas, por lo que al momento de contabilizar los pacientes atendidos se dividen por área, ya que ambas especialidades tratan pacientes con distintas patologías. Dado que en este estudio solo se toma en cuenta una patología hematológica, tomaremos en cuenta únicamente esa área. La cantidad de pacientes hematológicos atendidos en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en el último año se contabiliza un total de 3780 casos.

## **2.6 Marco institucional**

Este estudio será realizado en el Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, en las áreas de hematología de adultos y hematología pediátrica, contando ya con el apoyo de ambos hematólogos, tanto del área de adultos como del área de pediatría, jefes de dichas áreas, del director del hospital, así como de la misma institución. En este estudio se utilizarán los expedientes de los pacientes que presentaron leucemia aguda en el periodo de octubre del 2014 a diciembre del 2016, para lo cual se tendrá acceso al área de archivo y al programa MEDI-IGSS. Este programa, almacena toda la información de los pacientes como datos generales, consultas, diagnóstico y estudios especiales. Para tener disponibilidad de esta información es necesario tener clave de acceso del programa antes mencionado debido a la confidencialidad de los datos.



## **3. OBJETIVOS**

### **3.1 General**

- Identificar las características clínicas y la respuesta a la quimioterapia de inducción de los pacientes con leucemia aguda tratados en el Hospital de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en el servicio de hematología de adultos y hematología pediátrica durante el periodo de octubre del 2014 a diciembre del 2016.

### **3.2 Específicos**

- 3.2.1 Caracterizar a los pacientes según la edad, sexo, ocupación, lugar de procedencia y lugar de residencia.
- 3.2.2 Describir a los pacientes según características clínicas: estudios de laboratorio, RNM, TAC y punción lumbar la presencia de infiltración a órganos y al sistema nervioso central por grupo etéreo y tipo de leucemia.
- 3.2.3 Describir qué tipo de leucemia aguda es más frecuente de acuerdo al tipo de blastos en el aspirado de médula ósea, biopsia de hueso, inmunofenotipo y citogenética en adultos y en niños.
- 3.2.4 Determinar qué pacientes obtuvieron remisión completa después de la quimioterapia de inducción según el tipo de leucemia aguda y la edad de los pacientes.
- 3.2.5 Calcular la frecuencia por sexo de LLA y LMA en niños y en adultos.



## **4. POBLACIÓN Y MÉTODOS**

### **4.1 Enfoque y diseño de la investigación**

#### **4.1.1 Enfoque**

Tipo cuantitativa.

#### **4.1.2 Diseño de la investigación cuantitativa**

Estudio descriptivo transversal retrospectivo

### **4.2 Unidad de análisis**

Expedientes de niños y adultos que tengan diagnóstico confirmado por aspirado de médula ósea e inmunohistoquímica de leucemia aguda en el Hospital de Enfermedades en el área de hematología de adultos y de pediatría del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante octubre 2014- diciembre 2016.

### **4.3 Población y muestra**

#### **4.3.1 Población**

Se realizará la investigación con el 100% de la población, para tener datos más completos y hacer un estudio más profundo (N=116).

### **4.4 Selección de los sujetos a estudio**

#### **4.1.1 Criterios de inclusión**

Para estos criterios se incluirán los expedientes de los pacientes con diagnóstico establecido de leucemia aguda, que se encuentren completos y que contengan los datos requeridos para el estudio, durante el periodo de octubre del 2014 a diciembre del 2016.

#### **4.1.2 Criterios de exclusión**

Expedientes de pacientes con ficha clínica incompleta o no encontrada en el archivo.

## 4.5 Definición y operacionalización de variables

### 4.5.1 Clasificación y escalas de medición

Macrovariable	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Criterios de clasificación
Datos generales	Edad	Tiempo que ha vivido una persona. <sup>36</sup>	Dato de la edad en años anotado boleta de recolección de datos.	Categórica	Razón	Años
	Sexo	Condición orgánica masculina o femenina de los animales y la planta. <sup>36</sup>	Genero anotado en la boleta de recolección de datos.	Categórica	Nominal	Masculino/ Femenino
	Ocupación	Trabajo, empleo, oficio. <sup>36</sup>	Profesión y/u oficio anotado en la boleta de recolección.	Categórica	Nominal	Profesional/ trabajo informal
	Lugar de procedencia	Origen, principio de donde nace o se deriva algo. <sup>36</sup>	Municipio del que proviene el paciente anotado en la boleta de recolección.	Categórica	Nominal	Departamento y municipio.
	Lugar de residencia	Casa en que se vive. <sup>36</sup>	Lugar en el que vive actualmente anotado en la boleta de recolección.	Categórica	Nominal	Departamento y municipio.
	Fecha de diagnóstico	Tiempo en el que se determina la naturaleza de una enfermedad mediante la observación de sus síntomas. <sup>36</sup>	Momento en el que un paciente es diagnosticado con leucemia aguda.	Numérica	Continua	Octubre del 2014 a diciembre del 2016.
Tipo de leucemia aguda	Inmunofenotipo de LLA	Tipo de neoplasia que se presenta de modo instantáneo y crece	Determinación de tipo de marcador para identificar clase de	Categórica	Nominal	Subtipos de LLA:

		rápido. En la leucemia linfoblástica aguda, hay demasiados linfoblastos (glóbulos blancos inmaduros) en la sangre y la médula ósea. <sup>37</sup>	leucemia según inmunohistoquímica, citogenética y FISH.			Células B, células T y mixta.
	Inmunofenotipo de LMA	Enfermedad de evolución rápida por la que se encuentran demasiados mieloblastos (glóbulos blancos inmaduros que no son linfoblastos) en la médula ósea y la sangre. <sup>37</sup>	Determinación de tipo de marcador para identificar clase de leucemia según inmunohistoquímica, citogenética y FISH.	Categórica	Nominal	Subtipos de LMA: -Con anomalías genéticas recurrentes -Con displasia -Relacionada con tratamiento previo -No categorizada previamente -Sarcoma mielóide -Proliferaciones mieloides en relación con el síndrome de Down -Neoplasias de células blasticas dentriticas plasmocitoides -Leucemias agudas bifenotípicas e indiferenciadas

Estudios de laboratorio	Recuento de glóbulos blancos	Examen que mide el número de glóbulos blancos en la sangre. <sup>37</sup>	Número de glóbulos blancos por mm <sup>3</sup> anotado en la boleta de recolección.	Numérica	Continua	Glóbulos blancos por mm <sup>3</sup>
	Nivel de hemoglobina	Proteína que está en el interior de los glóbulos rojos y que transporta oxígeno desde los pulmones hasta los tejidos y órganos del cuerpo, y que transporta el dióxido de carbono de nuevo hasta los pulmones. <sup>37</sup>	Cantidad de proteína transportadora de oxígeno de acuerdo a gramos por decilitro anotado en la boleta de recolección.	Numérica	Continua	Proteína transportadora de oxígeno en g/dl.
	Recuento de plaquetas	Examen que mide la cantidad de plaquetas en la sangre. <sup>37</sup>	Numero de plaquetas por microlitro anotado en la boleta de recolección.	Numérica	Continua	Plaquetas por microlitro.
Infiltración a médula ósea y hueso	Aspirado de médula ósea	Extracción de una pequeña cantidad de médula ósea en forma líquida para su análisis, y así evaluar su porcentaje de afectación en la médula ósea. <sup>38</sup>	Presencia de blastos en muestra y de otras células.	Categórica dicotómica	Nominal	20% o >20%
	Biopsia de hueso	Es la extracción de una porción de hueso para evaluar el porcentaje de afectación a hueso. <sup>38</sup>	Porcentaje de blastos y otras células anormales en la muestra.	Categórica dicotómica	Nominal	20% o >20%
Infiltración a órganos		Técnica de exploración radiológica, que permite obtener imágenes de un corte o plano concreto de un cuerpo. <sup>39</sup>	Identificación de masas en diferentes localizaciones anatómicas, utilizando TAC o RNM.	Categórica dicotómica	Nominal	Si o no

Infiltración a sistema nervioso central	La recolección de líquido cefalorraquídeo (LCR) es un examen para analizar el líquido que rodea el cerebro y la médula espinal. <sup>40</sup>	Infiltración de células malignas al sistema nervioso central utilizando punción lumbar.	Categorica	Nominal	Si o no.
Remisión completa después de quimioterapia de inducción	Es la primera fase del tratamiento. El objetivo de la inducción es eliminar las células leucémicas (blastos) de la sangre y reducir el número de blastos en la médula ósea al nivel normal. <sup>39</sup>	Evaluación del expediente para determinar si el paciente presentó o no remisión posterior a la quimioterapia de inducción.	Cualitativa	Nominal	Si o no

## 4.6 Técnicas, procesos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos

### 4.6.1 Técnicas

Se realizó una observación sistemática de expedientes de los pacientes que presentaron leucemia aguda, para lo cual se utilizará una boleta de recolección de datos. (Ver anexo 2)

### 4.6.2 Procesos

- Paso 1: Se realizaron los trámites respectivos para obtener los permisos en el Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y en la Facultad de Ciencias Médicas.
- Paso 2: Se revisaron todos expedientes y se recolectaron los datos en la boleta respectiva.
- Paso 3: Con el número de expedientes se buscaron datos en registros de estadística, MEDI-IGSS, de libros de registro, laboratorio y archivo de rayos x.

### 4.6.3 Instrumentos

La elaboración del instrumento permitió recolectar datos en donde se dividió de acuerdo a categorías, la primera serie incluye de los datos generales para conocer la edad, el sexo, su procedencia, el lugar de residencia y su ocupación. La segunda serie en la recolecta datos de las características clínicas, el diagnóstico y la fecha de diagnóstico; en cuanto a pruebas de laboratorio incluirá los datos de laboratorio como recuento de glóbulos blancos, número de plaquetas, nivel de hemoglobina y por último los estudios de imagen como TAC y RNM para evaluar si el paciente presentaba infiltración a órganos. La tercera serie permitió clasificar el tipo de leucemia por medio de la inmunohistoquímica en el momento del diagnóstico; en esta serie se incluyó el aspirado de médula ósea y biopsia de hueso, en los que se evalúa el porcentaje de infiltración para evaluar la cantidad de blastos. Además se incluyó en esta serie la punción lumbar para evaluar si en ese momento se encontraban células malignas en el SNC. Y por último la serie cuatro incluyó datos de la respuesta a la quimioterapia de inducción si la obtuvo remisión completa o no.

## **4.7 Procesamiento de datos y análisis de datos**

### 4.7.1 Procesamiento de datos

#### 4.7.1.1 Preparación de la información

Al momento de realizar la recolección de datos se revisó que los mismos estuvieran completos para evaluar la calidad y exactitud de los mismos.

#### 4.7.1.2 Almacenamiento electrónico de la información

Para el procesamiento de datos se realizó en Excel de Microsoft Office 2007, tras recolectar la información necesaria de los expedientes de dichos pacientes. La base de datos se alimentó cada día durante 2 semanas.

Para realizar la base de datos se incluyó las variables que se están investigando, de una manera organizada para ingresarlas de manera confiable los datos a la matriz, se codificaron las variables y se asignó numeración a cada categoría de variables para facilitar el ingreso de datos. (Tabla 5.1). En cuanto al almacenamiento de la información, se guardará en dos computadoras portátiles y en dos memorias USB, además se enviará al asesor y a la revisora.

#### 4.7.2 Análisis de datos

Tabla 4.1 Codificación de variables				
Pregunta	Variable	Nombre del campo	Categoría	Codificación
1	Edad	EDAD	0-10 años 10-18 años 19-29 años 30-35 años 36-59 años 60- 69años >70 años	1 2 3 4 5 6 7
2	Sexo	SEXO	Masculino Femenino	1 2
3	Procedencia departamentos	PROC_D	Alta Verapaz Baja Verapaz Chimaltenango Chiquimula El Progreso Escuintla Guatemala Huehuetenango Izabal Jalapa Jutiapa Petén Quetzaltenango Quiché Retalhuleu Sacatepéquez San Marcos Santa Rosa Sololá Suchitepéquez Totonicapán Zacapa Extranjeros	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23
4	Procedencia Municipios	PROC_M	Chahal Lanquín San Juan Chamelco Santa María Cahabón Tucurú Chisec Panzós San Pedro Carchá Senahú Cobán Raxruhá Santa Catalina La Tinta Tactic Fray Bartolomé de las Casas San Cristóbal Verapaz Santa Cruz Verapaz Tamahú Cubulco	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18

		Salamá	19
		Granados	20
		San Jerónimo	21
		Purulhá	22
		San Miguel Chicaj	23
		Rabinal	24
		Santa Cruz el Chol	25
		Acatenango	26
		Patzicía	27
		San José Poaquil	28
		Santa Cruz Balanyá	29
		Chimaltenango	30
		Patzún	31
		San Juan Comalapa	32
		Tecpán	33
		El Tejar	34
		Pochuta	35
		San Martín Jilotepeque	36
		Yepocapa	37
		Parramos	38
		San Andrés Itzapa	39
		Santa Apolonia	40
		Zaragoza	41
		Camotán	42
		Ipala	43
		San Jacinto	44
		Chiquimula	45
		Jocotán	46
		San José La Arada	47
		Concepción Las Minas	48
		Olopa	49
		San Juan Ermita	50
		Esquipulas	51
		Quezaltepeque	52
		El Jícaro	53
		San Antonio La Paz	54
		Guastatoya	55
		San Cristóbal Acasaguastlán	56
		Morazán	57
		Sanarate	58
		San Agustín Acasaguastlán	59
		Sansare	60
		Escuintla	61
		La Gomera	62
		San José	63
		Tiquisate	64
		Guanagazapa	65
		Masagua	66
		San Vicente Pacaya	67
		Iztapa	68
		Nueva Concepción	69
		Santa Lucía Cotzumalguapa	70
		La Democracia	71
		Palín	72
		Siquinalá	73
		Amatitlán	74

		Guatemala	75
		San José Pinula	76
		San Pedro Sacatepéquez	77
		Villa Nueva	78
		Chinautla	79
		Mixco	80
		San Juan Sacatepéquez	81
		San Raymundo	82
		Chuarrancho	83
		Palencia	84
		San Miguel Petapa	85
		Santa Catarina Pinula	86
		Fraijanes	87
		San José del Golfo	88
		San Pedro Ayampuc	89
		Villa Canales	90
		Aguacatán	91
		Cuilco	92
		La Libertad	93
		San Gaspar Ixchil	94
		San Mateo Ixtatán	95
		San Rafael La Independencia	96
		Santa Ana Huista	97
		Santiago Chimaltenango	98
		Chiantla	99
		Huehuetenango	100
		Malacatancito	101
		San Idefonso Ixtahuacán	102
		San Miguel Acatán	103
		San Rafael Petzal	104
		Santa Bárbara	105
		Tectitán	106
		Colotenango	107
		Jacaltenango	108
		Nentón	109
		San Juan Atitán	110
		San Pedro Necta	111
		San Sebastián Coatán	112
		Santa Cruz Barillas	113
		Todos Santos Cuchumatanes	114
		Concepción Huista	115
		La Democracia	116
		San Antonio Huista	117
		San Juan Ixcoy	118
		San Pedro Soloma	119
		San Sebastián	120
		Santa Eulalia	121
		Unión Cantinil	122
		El Estor	123
		Puerto Barrios	124
		Livingston	125
		Los Amates	126
		Morales	127
		Jalapa	128
		San Luis Jilotepeque	129
		Mataquescuintla	130

		San Manuel Chaparrón	131
		Monjas	132
		San Pedro Pinula	133
		San Carlos Alzatate	134
		Agua Blanca	135
		Conguaco	136
		Jerez	137
		Quesada	138
		Zapotitlán	139
		Asunción Mita	140
		El Adelanto	141
		Jutiapa	143
		San José Acatempa	144
		Atescatempa	145
		El Progreso	146
		Moyuta	147
		Santa Catarina Mita	148
		Comapa	149
		Jalpatagua	150
		Pasaco	151
		Yupiltepeque	152
		Dolores	153
		Melchor de Mencos	154
		San Francisco	155
		Sayaxché	156
		Flores	157
		Poptún	158
		San José	159
		La Libertad	160
		San Andrés	161
		San Luis	162
		Las Cruces	163
		San Benito	164
		Santa Ana	165
		Almolonga	166
		Coatepeque	167
		Flores Costa Cuca	168
		Olintepeque	169
		San Carlos Sija	170
		San Mateo	171
		Cabricán	172
		Colomba	173
		Génova	174
		Palestina de Los Altos	175
		San Francisco La Unión	176
		San Miguel Sigüilá	177
		Cajolá	178
		Concepción Chiquirichapa	179
		Huitán	180
		Quetzaltenango	181
		San Juan Ostuncalco	182
		Sibilia	183
		Cantel	184
		El Palmar	185
		La Esperanza	186
		Salcajá	187

		San Martín Sacatepéquez	188
		Zunil	189
		Canillá	190
		Chichicastenango	191
		Joyabaj	192
		Sacapulas	193
		San Juan Cotzal	194
		Zacualpa	195
		Chajul	196
		Chinique	197
		Nebaj	198
		San Andrés Sajcabajá	199
		San Pedro Jocopilas	200
		Chicamán	201
		Cunén	202
		Pachalum	203
		San Antonio Ilotenango	204
		Santa Cruz del Quiché	205
		Chiché	206
		Ixcán	207
		Patzité	208
		San Bartolomé Jocotenango	209
		Uspantán	210
		Champerico	211
		San Andrés Villa Seca	212
		Santa Cruz Muluá	213
		El Asintal	214
		San Felipe	215
		Nuevo San Carlos	216
		San Martín Zapotitlán	217
		Retalhuleu	218
		San Sebastián	219
		Alotenango	220
		Magdalena Milpas Altas	221
		San Lucas Sacatepéquez	222
		Santa María de Jesús	223
		La Antigua Guatemala	224
		Pastores	225
		San Miguel Dueñas	226
		Santiago Sacatepéquez	227
		Ciudad Vieja	228
		San Antonio Aguas Calientes	229
		Santa Catarina Barahona	230
		Santo Domingo Xenacoj	231
		Jocotenango	232
		San Bartolomé Milpas Altas	233
		Santa Lucía Milpas Altas	234
		Sumpango	235
		Ayutla	236
		El Quetzal	237
		Ixchiguán	238
		Ocós	239
		San Cristóbal Cucho	240
		San Miguel Ixtahuacán	241
		Sibinal	242
		Tejutla	243

		Catarina	244
		El Rodeo	245
		La Reforma	246
		Pajapita	247
		San José Ojetenam	248
		San Pablo	249
		Sipacapa	250
		Comitancillo	251
		El Tumbador	252
		Malacatán	253
		Río Blanco	254
		San Lorenzo	255
		San Pedro Sacatepéquez	256
		Tacaná	257
		Concepción Tutuapa	258
		Esquipulas Palo Gordo	259
		Nuevo Progreso	260
		San Antonio Sacatepéquez	261
		San Marcos	262
		San Rafael Pie de La Cuesta	263
		Tajumulco	264
		Barberena	265
		Guazacapán	266
		San Juan Tecuaco	267
		Santa Rosa de Lima	268
		Casillas	269
		Nueva Santa Rosa	270
		San Rafael Las Flores	271
		Taxisco	272
		Chiquimulilla	273
		Oratorio	274
		Santa Cruz Naranjo	275
		Cuilapa	276
		Pueblo Nuevo Viñas	277
		Santa María Ixhutatán	278
		Concepción	279
		San Antonio Palopó	280
		San Marcos La Laguna	281
		Santa Catarina Palopó	282
		Santa María Visitación	283
		Nahualá	284
		San José Chacayá	285
		San Pablo La Laguna	286
		Santa Clara La Laguna	287
		Santiago Atitlán	288
		Panajachel	289
		San Juan La Laguna	290
		San Pedro La Laguna	291
		Santa Cruz La Laguna	292
		Sololá	293
		San Andrés Semetabaj	294
		San Lucas Tolimán	295
		Santa Catarina Ixtahuacan	296
		Santa Lucía Utatlán	297
		Chicacao	298
		Pueblo Nuevo	299

			San Bernardino San Juan Bautista Santa Bárbara Cuyotenango Río Bravo San Francisco Zapotitlán San Lorenzo Santo Domingo Mazatenango Samayac San Gabriel San Miguel Panán Santo Tomás La Unión Patulul San Antonio San José El Ídolo San Pablo Jocopilas Zunilito Momostenango San Francisco El Alto San Andrés Xecul Santa Lucía La Reforma San Bartolo Santa María Chiquimula San Cristóbal Totonicapán Totonicapán Cabañas La Unión Usumatlán Estanzuela Río Hondo Zacapa Gualán San Diego Huité Teculután Extranjeros	300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336
5	Residencia municipios	RESI_M	Municipios	(igual que cuadro anterior)
6	Residencia departamentos	RESI_D	Departamentos	(igual que cuadro anterior)
7	Ocupación	OCUP	Ninguna Estudiante Trabajo en campo Trabajo en oficina Trabajo en hospital Jubilado	1 2 3 4 5 6
8	Diagnóstico	DX	Leucemia linfoblástica aguda Leucemia mieloblástica aguda	1 2
9	Fecha de diagnóstico	F_DX	Octubre-diciembre 2014 Enero-junio 2015 Julio- diciembre 2015 Enero-junio 2016 Julio-diciembre 2016	1 2 3 4 5

10	Numero de glóbulos blancos	WBC	0-10 000/ mm <sup>3</sup> 10 001- 30 000/mm <sup>3</sup> 30 001- 50 000/mm <sup>3</sup> 50 000- 100 000/ mm <sup>3</sup> >100 000/mm <sup>3</sup>	1 2 3 4 5
12	Número de plaquetas	PLQ	<20 000/mcL 20 999- 79 999/mcL 80 000- 149 999/mcL 150 000- 400 000/mcL >400 000/mcL	1 2 3 4 5
13	Nivel de hemoglobina	HB	<6.89 g/dl 6.9- 8.9 g/dl 9.0-10.9 g/dl >11 g/dl	1 2 3 4
14	Tomografía axial computarizada	TAC	Infiltración a: Hígado Bazo Mediastino Testículos Ganglios linfáticos Estudio normal No disponible	1 2 3 4 5 6 7
15	Resonancia magnética	RNM	Infiltración a: Sistema nervioso central Estudio normal No disponible	1 2 3
16	Citogenética	CG	No disponible	0
17	Inmunofenotipo	IFT	LLA: Células B Células T Mixta  LMA: -Leucemia mieloblástica aguda sin diferenciación -Leucemia mieloblástica aguda con mínima diferenciación -Leucemia mieloblástica aguda con diferenciación -Leucemia promielocítica aguda -Leucemia mielomonoblástica aguda -Leucemia mielomonoblástica aguda con eosinofilia -Leucemia monocítica aguda -Leucemia eritroide aguda -Leucemia megacarioblástica aguda	1 2 3  4 5 6 7 8 9 10 11 12
18	FISH	FISH	No disponible	0
19	Aspirado de médula ósea	ASP_MO	20%-50% blastos >60% blastos	1 2
20	Biopsia de hueso	BX_H	20%-50% blastos >60% blastos	1 2

21	Punción lumbar	PL	Presencia de células malignas en SNC	1
			No hay presencia de células malignas en SNC	2
			No disponible	3
22	Respuesta a quimioterapia de inducción	R_QT_I	Remisión completa	1
			No remisión completa	2

Con base en las tablas creadas en Microsoft Excel se realizó el análisis descriptivo utilizando una tabla univariada y tablas univariadas, de acuerdo a los objetivos de la investigación, ingresando todas las variables de acuerdo a frecuencia y porcentaje, y para la prevalencia se utilizará el cálculo de prevalencia de periodo.

#### **4.8 Límites de la investigación**

##### **4.8.1 Obstáculos**

Los obstáculos que se presentaron durante el trabajo de campo de esta investigación, no obstante contar con la buena disposición de las personas encargadas de las diferentes áreas en las que se consultaron, los obstáculos que se presentaron se mencionan a continuación.

Como la investigación se basaría en las fichas clínicas de los pacientes que presentaron leucemia aguda, se consultó al principio en el Área de Archivo, no se encontraron algunos expedientes en dicha área.

La mayoría de dichos expedientes no se encontraban completos, por lo que se tuvo la necesidad de consultar en otras áreas para poder completar los datos para esta investigación. En algunos casos fue necesario consultar en el MEDI-IGSS y con los hematólogos tanto de adultos como de pediatría para obtener la información restante. En casos especiales donde ellos no tenían la información, indicaron dónde la podía conseguir, pero sin esa colaboración hubiera sido imposible completar los datos.

Para hacer más completo el listado de pacientes se tuvo acceso al Área de Estadística, en donde facilitaron una base de datos presentada por semestres de los años incluidos en este estudio, en donde se completó el listado de pacientes. Sin embargo,

algunos diagnósticos estaban equivocados en algunos pacientes, por lo que disminuyó la población en este estudio.

#### 4.8.2 Alcances

Se pretende que los datos recabados en esta investigación sean presentados en el Congreso de hematología del próximo año. Y que tanto la institución como los hematólogos, médicos y hematólogos estén informados acerca de los datos de esta patología, para que los médicos puedan escoger un mejor tratamiento para los pacientes y por parte de la institución poder optimizar los recursos.

### **4.9 Aspectos éticos de la investigación**

Por respeto a la confidencialidad de las personas cuyos expedientes se incluyeron en este estudio no se identificarán las boletas con el nombre del paciente y se guardó el anonimato.

#### 4.9.1 Principios éticos generales

- La beneficencia prohíbe causar daño deliberado a las personas. Debido a que ya todos los estudios necesarios han sido realizados y que solo se deben recolectar datos de las personas involucradas en esta investigación, los pacientes no correrán ningún riesgo. Además estos datos podrán ayudar a otras personas con leucemia para que tanto los médicos como la institución conozcan con que frecuencia se presenta la leucemia aguda, por lo que la institución podrá optimizar sus recursos para este tipo de pacientes.

#### 4.9.2 Categorías de riesgo

Categoría I (sin riesgo): Ya que es un estudio en el que se utiliza una técnica observacional, no se realiza ninguna intervención con variables fisiológicas, psicológicas o sociales de las personas que participan en este estudio, solamente se utilizó una boleta de recolección de datos la cual no invadirá la intimidad de la persona pues se recolectó la información de los expedientes médicos.



## 5. RESULTADOS

Se buscó la población total de pacientes con leucemia de los servicios de hematología de adultos y hematología pediátrica, dando un total de 116 expedientes. Seguidamente se llevó a cabo la revisión de los mismos, de los cuales se encontraron todos los expedientes, así como estudios de laboratorio y estudios de imagen, obteniendo los siguientes resultados:

1. Características de la población, según edad, sexo, ocupación, lugar de procedencia, lugar de residencia y fecha de diagnóstico.
2. Características clínicas de los pacientes de acuerdo a estudios de laboratorio, presencia de infiltración a órganos y al sistema nervioso central.
3. Tipo de leucemia aguda más frecuente de acuerdo a resultados de aspirado de médula ósea, biopsia de hueso e inmunofenotipo, en niños, adolescentes y adultos.
4. Respuesta al tratamiento de quimioterapia de inducción según edad y tipo de leucemia aguda.
5. Prevalencia por sexo y edad de LLA y LMA.

### 5.1 Organigrama de población

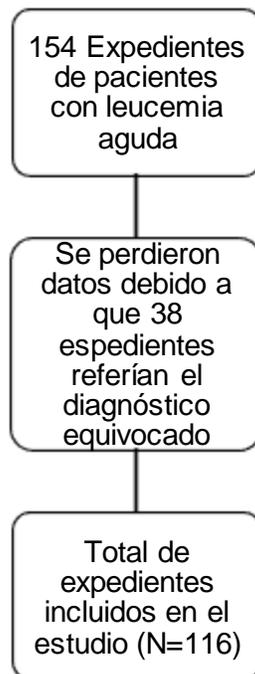


Tabla 5.1

Datos generales según edad, sexo, procedencia, residencia y ocupación de los pacientes con leucemia aguda del servicio de hematología de adultos y hematología pediátrica del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, de octubre del 2014 a diciembre de 2016 (N=116)

	<b>LLA</b> (n=76)	<b>LMA</b> (n=40)	<b>TOTAL</b> (N=116)
<b>Edad en años</b>	f (%)	f (%)	f (%)
0-10	31(40.79)	1 (2.50)	32 (27.59)
11-18	1 (1.32)	--	1 (0.86)
19-29	13 (17.11)	7 (17.50)	20 (17.24)
30-35	6 (7.89)	5 (12.50)	11 (9.48)
36-59	14(18.42)	12 (30.00)	26 (22.41)
60- 69	4 (5.26)	5 (12.50)	9 (7.76)
>70	7 (9.21)	10 (25.00)	17 (14.66)
<b>Sexo</b>			
Masculino	45 (59.21)	31(77.50)	76 (65.52)
Femenino	31 (40.79)	9 (22.50)	40 (34.48)
<b>Procedencia</b>			
<b>Departamentos</b>			
Guatemala	24 (32.00)	19 (47.50)	43 (37.07)
Chimaltenango	3 (3.95)	5 (12.50)	8 (6.90)
Retalhuleu	7 (9.21)	--	7 (6.03)
San Marcos	6 (7.89)	1 (2.50)	7 (6.03)
Quiché	4 (5.26)	1 (2.50)	5 (4.31)
Quetzaltenango	4 (5.26)	1 (2.50)	5 (4.31)
Otros	28 (36.84)	13 (32.5)	41 (35.34)
<b>Municipios</b>			
Guatemala	19 (25.00)	1 (2.50)	36 (31.03)
San Marcos	4 (5.26)	1 (2.50)	4 (3.45)
Mixco	2 (2.63)	1 (2.50)	5 (4.31)
Otros	51 (67.11)	37 (92.50)	71 (61.21)
<b>Residencia</b>			
<b>Departamentos</b>			
Guatemala	29 (38.16)	21 (52.20)	50 (43.10)
Retalhuleu	7 (9.21)	1 (2.50)	8 (6.90)
Chimaltenango	2 (2.63)	5 (12.50)	7 (6.03)
Escuintla	5 (6.58)	2 (5.00)	7 (6.03)
San Marcos	5 (6.58)	2 (5.00)	7 (6.03)
Zacapa	5 (6.58)	1 (2.50)	6 (5.17)
Otros	23(30.26)	8 (20.00)	31(26.72)
<b>Municipios</b>			
Guatemala	20 (26.32)	15 (37.50)	35 (30.17)
Mixco	2 (2.63)	5 (12.50)	7 (6.03)
Sumpango	4 (5.26)	1 (2.50)	5 (4.31)
Otros	50 (65.79)	19 (47.50)	69 (59.48)
<b>Ocupación</b>			
Ninguna	31 (40.79)	1 (2.50)	32 (27.59)
Trabajo en campo	15 (19.74)	16 (40.0)	31 (26.72)
Trabajo en oficina	16 (21.05)	11 (40.74)	27 (26.72)
Jubilado	7 (9.21)	11 (27.50)	18 (15.52)
Estudiante	6 (7.89)	1 (2.50)	7 (6.03)
Trabajo en hospital	1(1.32)	--	1(0.86)

Tabla 5.2

Presencia de infiltración en los pacientes con leucemia aguda del servicio de hematología de adultos y hematología pediátrica del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, de octubre del 2014 a diciembre de 2016

Infiltración a órganos	LLA	LMA	TOTAL
	f (%) (n=66)	f (%) (n=36)	f (%) (n=102)
<b>Bazo</b>			
Sí	--	1 (2.77)	1 (0.98)
No	--	--	--
ND	66 (100)	35 (97.23)	101 (99.02)
<b>Ganglios linfáticos</b>	(n=76)	(n=40)	(n=114)
Sí	3 (3.94)	1 (2.5)	4 (3.50)
No	7 (9.21)	3 (7.5)	10 (8.77)
ND	66 (86.84)	35 (87)	101 (88.63)
<b>Infiltración a SNC</b>	(n=76)	(n=40)	(n=116)
Sí	7 (9.21)	--	7 (6.03)
No	23 (30.26)	2	25 (21.55)
ND	46 (60.53)	38	84 (72.42)

\*ND= no hay datos

\*\*La mayoría no coinciden con N, debido a la no disponibilidad de la mayoría de estudios.

Tabla 5.3

Tipo de leucemia aguda más frecuente en los pacientes con leucemia aguda del servicio de hematología de adultos y hematología pediátrica del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, de octubre del 2014 a diciembre de 2016  
(N=116)

	Niños y adolescentes (< 18 años) (n=34)	Adultos (> 18 años) (n=72)	TOTAL (N=116)
Aspirado de médula ósea	f(%)	f(%)	f(%)
LLA	32 (94.11)	43 (59.72)	76 (65.51)
LMA	1 (5.88)	39 (40.27)	40 (34.48)
<b>Biopsia de hueso</b>			
LLA	32 (94.11)	43 (59.72)	76 (65.51)
LMA	1 (5.88)	39 (40.27)	40 (34.48)
<b>Inmunofenotipo</b>			
<b>LLA</b>			
Células B	27 (84.37)	30 (68.18)	57 (75.00)
Células T	5 (15.63)	14 (31.82)	19 (25.00)
<b>LMA</b>			
M0	1 (100)	10 (25.64)	11 (27.5)
M1	--	6 (15.38)	5 (15.00)
M2	--	15 (38.46)	15 (37.5)
M4	--	5 (12.82)	5 (12.50)
M5	--	2 (5.13)	2 (5.00)
M7	--	1 (2.56)	1 (2.50)

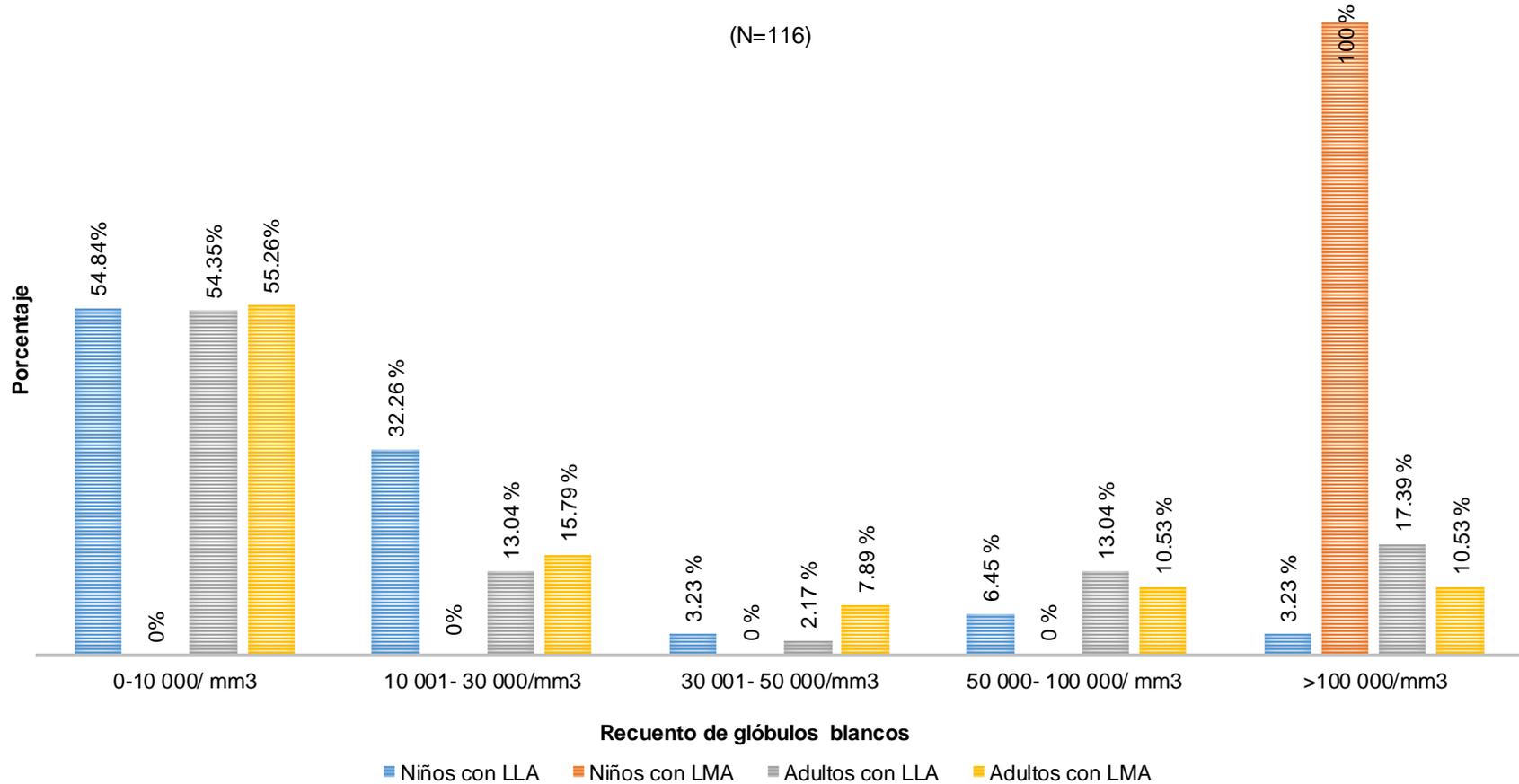
\*Ya no se estudiaron citogenética y FISH debido a que no se realizan este tipo de exámenes en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

M0=Leucemia mieloblástica aguda indiferenciada; M1=Leucemia mieloblástica aguda con maduración mínima; M2= Leucemia mieloblástica aguda con maduración; M4= Leucemia mielomonocítica aguda; M5= Leucemia monocítica aguda; M7= Leucemia megacarioblástica aguda.

Gráfica 5.1

Recuento de glóbulos blancos de los pacientes con leucemia aguda del servicio de hematología de adultos y hematología pediátrica del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, de octubre del 2014 a diciembre de 2016

(N=116)



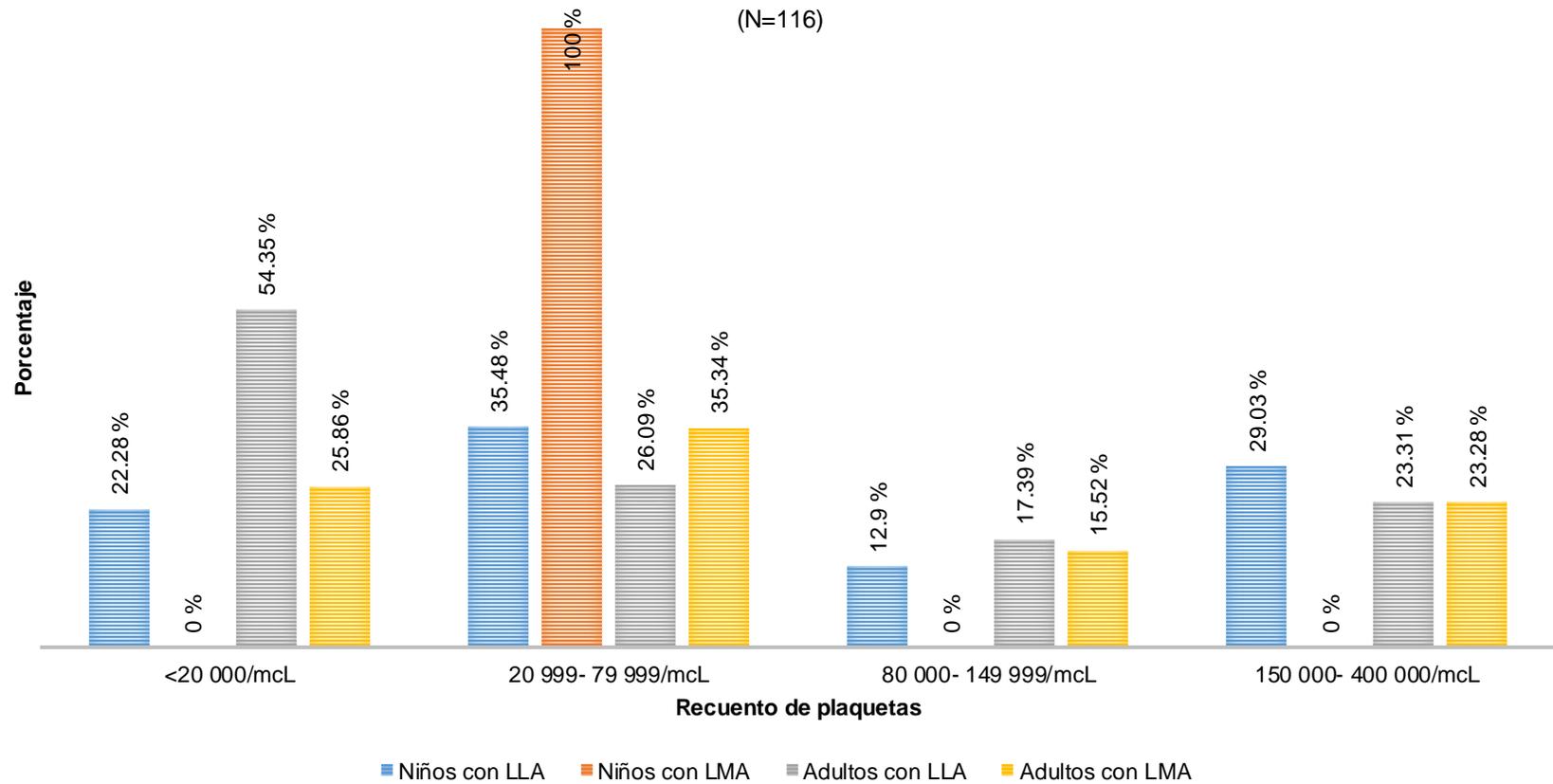
Fuente: Tabla 11.2 de anexos

\*LLA: leucemia linfoblástica aguda LMA: leucemia mieloblástica aguda

**Interpretación:** Niveles de glóbulos blancos respecto al 100% de cada grupo etáreo y tipo de leucemia.

Gráfica 5.2

Recuento de plaquetas de los pacientes con leucemia aguda del servicio de hematología de adultos y hematología pediátrica del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, de octubre del 2014 a diciembre de 2016



Fuente: Tabla 11.2 de anexos

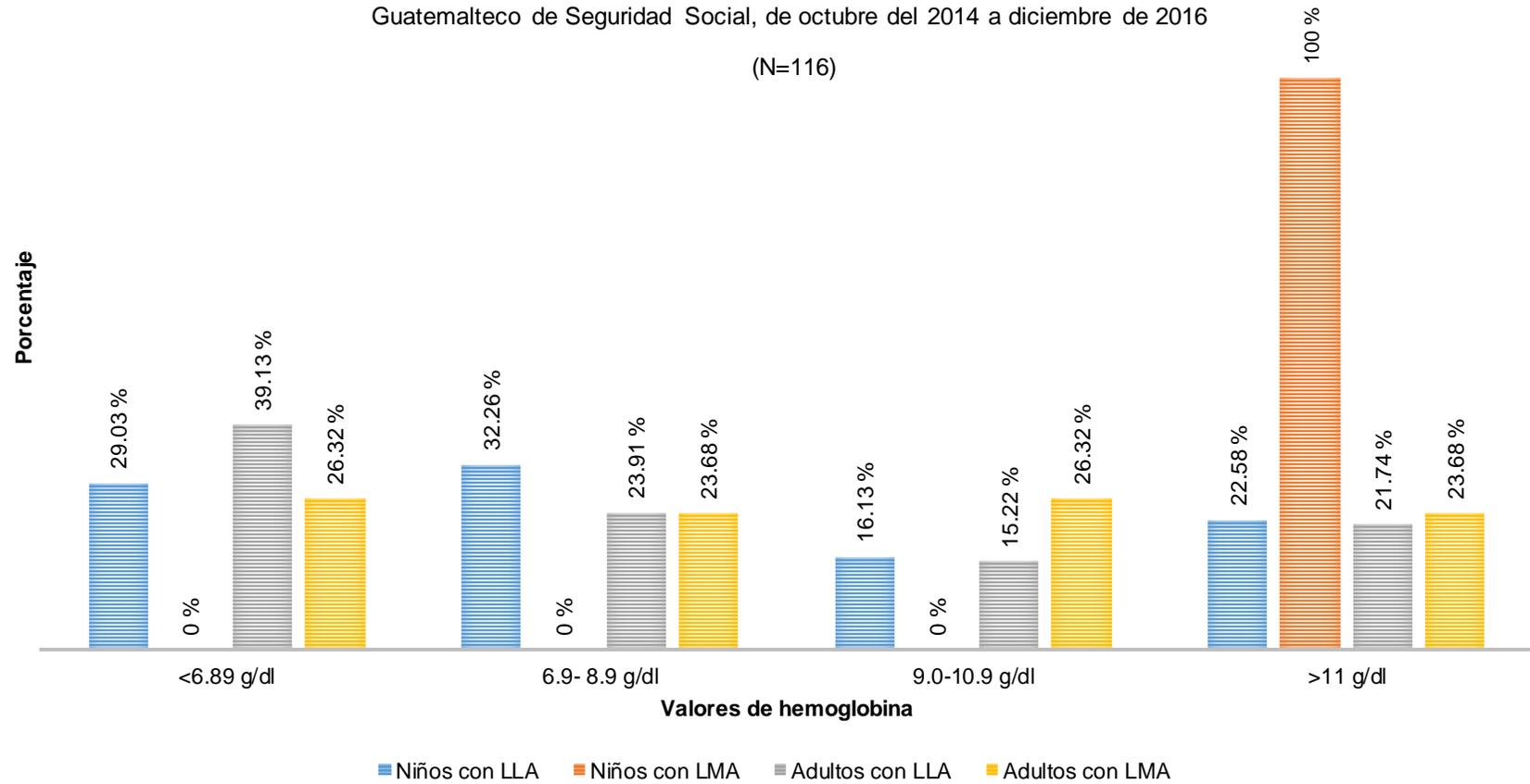
\*LLA: leucemia linfoblástica aguda LMA: leucemia mieloblástica aguda

**Interpretación:** Niveles de plaquetas respecto al 100% de cada grupo etáreo y tipo de leucemia.

Gráfica 5.3

Valores de hemoglobina de los pacientes con leucemia aguda del servicio de hematología de adultos y hematología pediátrica del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, de octubre del 2014 a diciembre de 2016

(N=116)



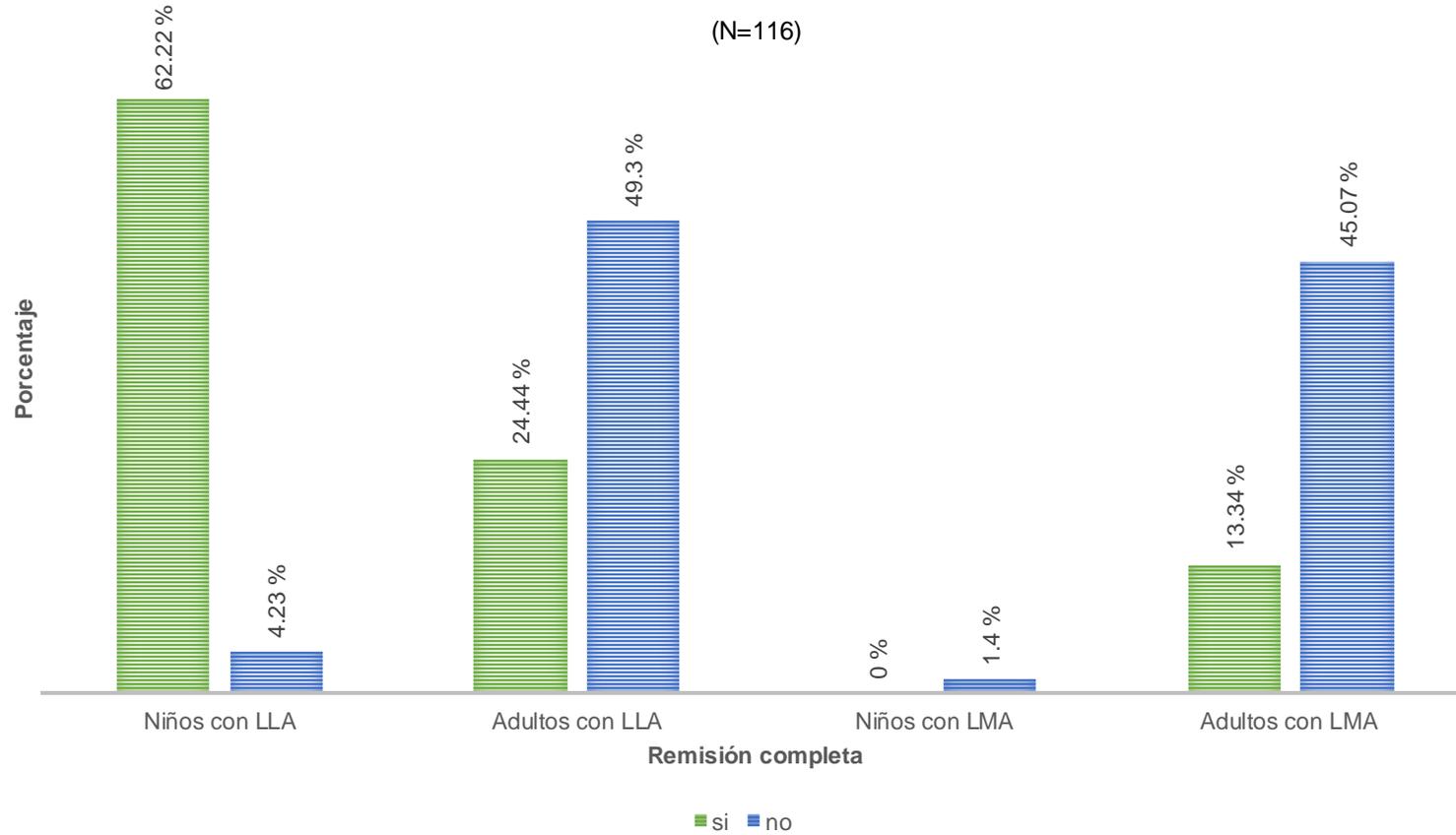
Fuente: Tabla 11.2 de anexos

\*LLA: leucemia linfoblástica aguda LMA: leucemia mieloblástica aguda

**Interpretación:** Niveles de hemoglobina respecto al 100% de cada grupo etáreo y tipo de leucemia.

Gráfica 5.3

Respuesta a la quimioterapia de inducción según si presentaron remisión completa o no los pacientes con leucemia aguda del servicio de hematología de adultos y hematología pediátrica del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, de octubre del 2014 a diciembre de 2016



Fuente: Tabla 11.3 de anexos

\*LLA: leucemia linfoblástica aguda LMA: leucemia mieloblástica aguda

**Interpretación:** Remisión completa respecto al 100% de cada grupo etáreo y tipo de leucemia.

Tabla 5.4

Frecuencia de subtipo de leucemia aguda según grupo etáreo en los pacientes del servicio de hematología de adultos y hematología pediátrica del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, de octubre del 2014 a diciembre de 2016

(N=116)

		<b>Fórmula</b>	<b>Datos</b>	<b>Resultado (%)</b>
<b>Leucemia linfoblástica aguda</b>	Adultos LLA	$\frac{f}{n} * 100$	$\frac{43}{116} * 100$	37.06
	Niños LLA	$\frac{f}{n} * 100$	$\frac{33}{116} * 100$	28.44
	Mujeres LLA	$\frac{f}{n} * 100$	$\frac{19}{116} * 100$	16.37
	Niñas LLA	$\frac{f}{n} * 100$	$\frac{12}{116} * 100$	10.34
	Hombres LLA	$\frac{f}{n} * 100$	$\frac{25}{116} * 100$	29.00
	Niños LLA	$\frac{f}{n} * 100$	$\frac{20}{116} * 100$	17.24
<b>Leucemia mieloblástica aguda</b>	Adultos LMA	$\frac{f}{n} * 100$	$\frac{39}{116} * 100$	33.62
	Niños LMA	$\frac{f}{n} * 100$	$\frac{1}{116} * 100$	0.86
	Mujeres LMA	$\frac{f}{n} * 100$	$\frac{9}{116} * 100$	7.75
	Niñas LMA	$\frac{f}{n} * 100$	$\frac{0}{116} * 100$	0
	Hombres LMA	$\frac{f}{n} * 100$	$\frac{30}{116} * 100$	25.86
	Niños LMA	$\frac{f}{n} * 100$	$\frac{1}{116} * 100$	0.86

## 6. DISCUSIÓN

Los datos obtenidos en esta investigación fueron agrupados de acuerdo a edades, al riesgo y al pronóstico que representa el ser diagnosticado entre esos intervalos de edad y si es LLA o LMA, lo cual mejora o empeora el pronóstico. El intervalo de edad de cero a diez años fue en el que se encontró mayor cantidad de pacientes con 27.59% siendo más frecuente en este grupo la leucemia linfoblástica aguda con el 40.79%; este intervalo de edad se encuentra entre el riesgo estándar en pediatría, mientras que la leucemia mieloblástica aguda representa 2.50% en la población pediátrica.<sup>2</sup> El segundo grupo de edades que presentó más casos es el de 36 a 59 años siendo más frecuente la LLA con 18.42%, teniendo este grupo de edad un peor pronóstico. En el grupo de edad en el que más se presenta LMA es el de mayores de 60 años. Respecto a la información obtenida en la población pediátrica los datos coinciden con los datos de estudios previos realizados en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica realizado en el año 2013 <sup>12</sup>, en donde se encontró que el 87.5% de los pacientes presentó LLA y el 12.5% restante presentaron LMA. Los datos de adultos coinciden con los datos obtenidos en la Guía de práctica clínica en oncología de leucemia mieloblástica que menciona que a medida que la población envejece la incidencia de LMA aumenta.<sup>24</sup>

En cuanto a los datos obtenidos en esta investigación el sexo masculino es el más afectado con mayor número de casos de LLA. En ambos sexos es más frecuente el diagnóstico de LLA. Estos datos también coinciden con datos publicados en GLOBOCAN, que realizó una proyección en la cual se reportaba una incidencia de 617 casos de los cuales 313 eran hombres y 304 casos eran mujeres, mientras que se reportaba en mortalidad 554 casos de los cuales 282 casos fueron hombres y 272 casos fueron mujeres, sin especificar rango de edad y sin realizar la distinción entre los casos de leucemia aguda y leucemia crónica.<sup>6</sup>

En cuanto a la procedencia de los datos obtenidos en esta investigación se observa que el mayor número de casos son del departamento de Guatemala y la mayoría de los pacientes presentaban LLA. El segundo departamento en donde más casos se reportaron fue Chimaltenango siendo en éste más frecuente la LMA; este es el único departamento en donde se presenta con más frecuencia este tipo de leucemia. En el resto de departamentos se diagnostica con mayor frecuencia la LLA. El municipio en donde se encontraron más

pacientes es el de Guatemala, y el segundo San Marcos. En ambos se reportó mayor porcentaje de LLA.

Con relación a la residencia, el departamento del cual se reportaron más casos fue Guatemala y al igual que en la procedencia es más frecuente la LLA. El segundo departamento con más casos reportados es Retalhuleu, presentando con mayor frecuencia LLA. Chimaltenango continúa siendo el departamento que presenta mayor frecuencia en LMA. Respecto a los municipios, en donde más casos se reportan es el municipio de Guatemala, siendo más frecuente LLA. El segundo municipio con mayor cantidad de casos reportados es Mixco, presentando el diagnóstico de LMA con mayor frecuencia. En un estudio realizado en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica en el año 2013 el departamento con más casos reportados fue Guatemala con un 24%, sin especificar si es procedencia o residencia, lo cual coincide con los datos de este estudio.<sup>12</sup> Se podría decir que debido a la mayor accesibilidad de servicios de salud por parte de las personas que viven en el departamento y municipio de Guatemala, se presentan con mayor frecuencia casos de leucemia aguda, ya que la población acude con más frecuencia a consultar cuando presenta algún problema de salud y además en este estudio, porque una gran cantidad de personas trabajadoras tienen acceso al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y laboran en la ciudad. En cuanto al resto de departamentos, se presenta con menor frecuencia esta patología, ya que las personas tienen menos acceso a los servicios de salud, además que muchas de las personas que pudieran presentar estas patologías podrían no ser diagnosticadas por la falta de recursos en los servicios de salud del interior de la República.

En lo que respecta a la ocupación, en donde más casos se presentaron de leucemia aguda son los pacientes que tienen ninguna ocupación, siendo más frecuente el diagnóstico de LLA, seguramente debido a que la mayoría de personas en este estudio que no presentaron ninguna ocupación son niños. La segunda ocupación con mayor cantidad de casos reportados son los pacientes que desempeñan trabajo en el campo, diagnosticados con LMA, debido a que son pacientes adultos y por lo tanto presentan con mayor frecuencia esta patología.

De los pacientes con diagnóstico de LLA, la mayoría tuvo infiltración a ganglios linfáticos, según los pocos estudios de imagen que se encontraron. Solamente un paciente tuvo infiltración a bazo, presentando el diagnóstico de LMA; la mayoría de los estudios de imagen no se encontraba disponible por diversas razones, como que el paciente no ameritaba el estudio o la TAC se encontraba prestada por algún médico. La infiltración a sistema nervioso central se presentó más en pacientes con LLA, en la cual se evidenció presencia de células malignas en el líquido cefalorraquídeo por medio de la punción lumbar.

En cuanto a los estudios de laboratorio, los niveles se clasificaron en intervalos de acuerdo al pronóstico de cada una de las leucemias agudas y si los pacientes eran niños o adultos. Los niveles de glóbulos blancos en adultos y niños con LLA más frecuentes fueron de 0-10 000/mm<sup>3</sup>, el cual se relaciona con mejor pronóstico en los niños. Según la Asociación Americana del Cáncer los pacientes con recuentos menores de glóbulos blancos al momento del diagnóstico tienden a tener un mejor pronóstico. En cuanto a la LMA en adultos, el conteo de glóbulos blancos se encuentra con mayor frecuencia el intervalo de 0-10 000/mm<sup>3</sup> lo que da un mejor pronóstico para los pacientes. <sup>2,3</sup>

La mayoría de los niños con LLA presentaron trombocitopenia moderada (20 999-79-9999/mcL), a diferencia de los adultos quienes presentaron trombocitopenia severa (<20 000/mcL) lo que empeora el pronóstico de los pacientes; los adultos con LMA también presentaron trombocitopenia moderada, lo que complica el pronóstico de los pacientes debido a que hay que complementar el tratamiento con transfusiones y controlar que los pacientes no sufran ninguna hemorragia que pueda comprometer su estado.

En cuanto a niveles de hemoglobina, la mayoría de casos de niños con LLA se encontraron en el intervalo de 6.9-8.9 g/dl; los adultos con LLA y LMA se encontraron en el intervalo <6.89g/dl. Estos resultados de laboratorio no son favorables, ya que los niveles de plaquetas se encuentran alterados y a pesar de que los glóbulos blancos se encuentran en niveles en los que el paciente tiende a tener un mejor pronóstico, la alteración en plaquetas y hemoglobina empeora la condición del paciente y se hace necesario intervenir para evitar complicaciones fatales.

En cuanto al tipo de leucemia aguda más frecuente de acuerdo a aspirado de médula ósea y biopsia de hueso es la LLA, siendo más frecuente en adultos (56.57%). De acuerdo a datos en estudios anteriores como los realizados en el Hospital General San Juan de Dios<sup>5,11</sup>, la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica<sup>12</sup> y el Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino<sup>14</sup> la LLA suele presentarse con mayor frecuencia en niños, sin embargo, en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social se atienden más adultos que niños, muy probablemente debido a que no todas las personas afilian a sus hijos a esta institución, además que los beneficiarios hijos pierden el derecho después de los 6 años, por lo que debido a esto es probable que haya menos niños reportados con LLA en esta institución.

De acuerdo al inmunofenotipo, el tipo de LLA que más se encontró en niños fue de células B, al igual que en adultos, mientras que el tipo de LMA más frecuente en adultos fue leucemia mieloblástica aguda con diferenciación, mientras que en el único niño diagnosticado con LMA se encontró el tipo de leucemia mieloblástica aguda sin diferenciación. De acuerdo a la Asociación Americana del Cáncer<sup>2</sup> en los niños es más común la LLA de células B, justamente como en este estudio y se da más en niños que en adultos. En cuanto a LMA, la más frecuente es la leucemia mielomonocítica, sin embargo, en este estudio la más frecuente fue la leucemia mieloblástica aguda. Los estudios de citogenética y FISH no fueron evaluables ya que no se realizan en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

En cuanto a la respuesta tras la quimioterapia de inducción, el grupo que obtuvo mayor porcentaje de remisión completa fue el de los niños y adultos con LLA; el grupo que obtuvo menor porcentaje de remisión tras la quimioterapia de inducción fue el de los adultos con LMA. Esto brinda un mejor pronóstico para los pacientes con LLA, ya que al presentar remisión completa significa que desaparecieron todos los signos de leucemia en respuesta al tratamiento. En general, LLA de células T tiene un mejor pronóstico, mientras que la LLA de células B maduras tiene un pronóstico más desfavorable. Otros subtipos de LLA de células B caen en medio. Es importante notar que esto no aplica para todos los casos<sup>2</sup>. En cuanto a la LMA la mayor prevalencia de citogenética desfavorable y antecedente de mielodisplasia, junto con una mayor incidencia de resistencia a múltiples fármacos en pacientes mayores de 60 años y una mayor frecuencia de comorbilidades que afectan la capacidad del paciente para tolerar un tratamiento intensivo<sup>24</sup>. Sin embargo, esto no siempre significa que la leucemia haya desaparecido por completo, por lo que es necesario

realizar controles a estos pacientes, para que en caso de presentar recaída se tomen las medidas necesarias.

Es importante mencionar que como fortaleza de este estudio se logró incluir la totalidad de datos de niños y adultos con los dos tipos de leucemia aguda más frecuentes en el país, lo que brinda información para los hematólogos que tratan a estos pacientes en la institución donde se realizó el estudio. Como limitación en este estudio se encontró incongruencia entre los diagnósticos de leucemia aguda reportados en los expedientes y los diagnósticos reportados en el programa MEDI-IGSS, por lo cual la población original de 154 pacientes se redujo a 116. Es necesario tomar esto en cuenta para futuros estudios.



## 7. CONCLUSIONES

1. El grupo de edad más afectado es el de cero a diez años, del sexo masculino, en pacientes que no tienen ninguna ocupación, que son procedentes y residentes de Guatemala y el tipo de leucemia aguda más frecuente es LLA.
2. En los estudios de imagen y punción lumbar el SNC es el más afectado por infiltración seguido de los ganglios linfáticos. Del bazo se reporta un caso.
3. La alteración en los estudios de laboratorio, especialmente en las plaquetas y hemoglobina en los pacientes estudiados indican mal pronóstico para la sobrevida y mayores complicaciones durante el tratamiento, especialmente en los adultos.
4. El tipo más frecuente de leucemia aguda de acuerdo al aspirado de médula ósea y biopsia de hueso es LLA. El subtipo más frecuente de leucemia aguda es de células B, tanto en niños como en adultos.
5. Los niños con LLA presentaron con mayor frecuencia remisión completa tras la quimioterapia de inducción.
6. La LLA se da con mayor frecuencia en niños y adultos. La frecuencia de LLA y LMA es mayor en los hombres.



## **8. RECOMENDACIONES**

### **8.1 Al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social:**

- Hacer del conocimiento de las autoridades (director, jefes de servicio de medicina interna y pediatría) del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, los resultados de la investigación con el fin de que conozcan las poblaciones más afectadas y el tipo de leucemia aguda más frecuente que se diagnostica en la institución.
- Al momento de corroborar los diagnósticos varios eran incorrectos y no coincidían con el diagnóstico del expediente, por lo que se sugiere llevar un mejor control por parte del personal al momento de ingresar el diagnóstico al sistema.
- Algunos de los expedientes no se encontraban en orden cronológico, por lo que se sugiere revisar el orden del expediente antes de ingresarlo al archivo, ya que al momento de llegar a consultarlo en futuras ocasiones será más rápido y eficiente si se encuentra en orden.

### **8.2 A la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala:**

- Promover el estudio de enfermedades hemato-oncológicas en los diferentes hospitales del país, tanto a nivel metropolitano y regional pues hay poca documentación de estas patologías y no se encuentran estudios recientes de este tipo de patologías, y aunque su prevalencia es baja, su letalidad es alta.



## **9. APORTES**

9.1 Se entregarán los resultados a los jefes de servicio y hematólogos del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social para que conozcan el tipo de población más afectada y así puedan evaluar los resultados obtenidos en esta investigación para que puedan dar mejor administración a los recursos y así optimizar el tratamiento.

9.2 Se realizará una presentación para el Simposio de Investigación de Especialización Científica de la Facultad de Ingeniería del próximo año.



## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roganovic J, Guenova M, Fuchs O, Hamid GA, Schuurhuis GJ, Zeijlemaker W, et al. Leukemia. [en línea]. Croacia: In Tech; 2013. [citado 8 Mar 2017] Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/236870789\\_Leukemia](https://www.researchgate.net/publication/236870789_Leukemia)
2. American Cancer Society. ¿Cómo se clasifica la leucemia linfocítica aguda? [en línea]. Atlanta: ACS; 2014. [citado 7 Mar 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-aguda/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-clasifica.html>
3. American Cancer Society. ¿Cómo se clasifica la leucemia mieloide aguda? [en línea]. Atlanta: ACS; 2016 [citado 8 Mar 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-aguda/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-clasifica.html>
4. Bustamante Tuche LM. Evolución de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda L1 y L2 [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 1998.
5. De León Gutiérrez CM, Elías Sierra LA. Caracterización de las leucemias linfoblásticas agudas en niños. [tesis de Maestría]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala; Facultad de Ciencias Médicas 2016.
6. World Health Organization, International Agency of Research of Cancer. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide [en línea]. Lyon: WHO; 2012 [citado 6 Mar 2017]. Disponible en: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx?country=320](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx?country=320)
7. Jimenez Bonilla R. Historia e investigación de la leukemia en Costa Rica. Rev Biol Trop [en línea]. 2004 [citado 6 Mar 2017]; 52(3): 1-5. Disponible en: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-77442004000300018](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-77442004000300018)

8. Cruz-Santana L, Garza-Ledezma M, Méndez-Ramírez N, Cárdenas-Araujo D, Gómez-Almaguer D. Observaciones relacionadas con los métodos diagnósticos ideales en el paciente con leucemia mieloide aguda. *Rev Hematol Mex.* 2016;17(3):187–94.
9. Alvarnas JC, Brown PA, Advani A, Aoun P, Kuhn K, Barta S, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia. [en línea]. Washington, D.C.: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2016. [citado 15 Feb 2017] Disponible en: <https://www.nccn.org/>
10. American Cancer Society. Cancer statistics center [en línea]. Atlanta: ACS; 2017 [citado 7 Mar 2017]. Disponible en: <https://cancerstatisticscenter.cancer.org>
11. Villate HL. Complicaciones más frecuentes en niños menores de 12 años con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda ingresados al departamento de pediatría del Hospital General San Juan de Dios. [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 1993.
12. Tobar Garcia EJ. Caracterización epidemiológica, clínica y diagnóstica de los pacientes con leucemia. [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala; Facultad de Ciencias Médicas; 2013.
13. Sola B. Leucemias, la primera causa de muerte infantil en México. [en línea]. México: crónica.com.mx; 2013 [citado 7 Mar 2017]. Disponible en: <http://www.cronica.com.mx/notas/2013/750949.html>
14. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento. *Clin Chiest Med. (Buenos Aires)* [en línea]. 2015 [citado 27 Feb 2017]; 20(8):335–7. Disponible en: [sah.org.ar/docs/Guia-Completa-2015.pdf](http://sah.org.ar/docs/Guia-Completa-2015.pdf)
15. Cangerana F, Mirra AP, Dias M, Assuncao J. Environmental risk factors and acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Rev Ciencias la Salud (Bogotá)* [en línea]. 2017 [citado 26 Feb 2017]; 15(1):129–44. Disponible en: [www.redalyc.org/pdf/562/56249528010.pdf](http://www.redalyc.org/pdf/562/56249528010.pdf)

16. Mejía-Aranguré JM, Ortega-Alvarez MC, Fajardo-Gutiérrez A. Epidemiología de las leucemias en niños. Parte 2. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [en línea]. 2005 [citado 4 Mar 2017]; 43(5):401–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16392195>
17. Davis AS, Viera AJ, Mead MD. Leukemia: An overview for primary care. Am Fam Physician. [en línea]. 2014[citado 9 Mar 2017]; 89(9):731–8. Disponible en: <http://www.aafp.org/afp/2014/0501/p731.html>
18. Onciu M. Acute Lymphoblastic Leukemia. Hematol Oncol Clin North Am [en línea]. 2009 [citado 8 Mar 2017]; 23(4):655–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2009.04.009>
19. Instituto Nacional de Cáncer. Leucemia linfoblástica aguda infantil: Tratamiento [en línea]. Maryland: NCI; 2017 [citado 7 Mar 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-lla-infantil-pdq>
20. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol (Frankfurt) [en línea]. 2016 Apr [citado 2 Mar 2017];27: 69–82. Disponible en: <http://www.esmo.org/Guidelines>
21. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia. Lancet. [en línea] 2013 [citado 9 Mar 2017]; 381(9881):1–27. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23523389>
22. National Institute of Health. Leucemia linfoblástica aguda en adultos: Tratamiento [en línea]. Menphis: NIH; 2017. [citado 5 Mar 2017] Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-all-adulto-pdq>
23. Hunger SP, Mullingham ChG. Acute lymphoblastic leukemia in children. N Engl J Med. [en línea] 2015 [citado 2 Mar 2017];373(16):1541–52 Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1400972>

24. O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, Altman JK, Appelbaum FR, Arber DR. Acute Myeloid Leukemia. [en línea] Washington, D.C.: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2016. [citado 20 Feb 2017] Disponible en: <https://www.nccn.org/>
25. Longo DL, Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med [en línea]. 2015 Sep 17 [citado 8 Mar 2017] ;373(12):1136–52. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra1406184>
26. Amat JN. Urgencias oncológicas. Protocolos diagnosticos-terapeuticos de urgencias pediátricas. España:AEP; 2010.
27. Moreno LP, Londoño D. Hiperleucocitosis asociada a leucostasis pulmonar y cerebral en leucemia mieloide aguda. Acta Médica Colomb [en línea]. 2011 [6 Mar 2017]; 36(2):90–2. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=163122500010>
28. Merino A. Clasificación de las leucemias agudas mieloides. Laboratorio Clínico. [en línea].2010 [citado 10 Mar 2017]; 3(3):139–47.Disponible en: [www.aefa.es/wp-content/.../04/Clasificacion-de-las-leucemias-agudas-mieloides.pdf](http://www.aefa.es/wp-content/.../04/Clasificacion-de-las-leucemias-agudas-mieloides.pdf)
29. National Institute of Health. Leucemia mieloide aguda en adultos: Tratamiento [en línea]. Memphis: NIH; 2017 [citado 9 Mar 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-lma-adultos- pdq/>
30. National Institute of Health. Leucemia mieloide aguda y otras neoplasias mieloides malignas infantiles: Tratamiento [en línea]. Memphis: NIH; 2017 [citado 8 Mar 2017] Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-lmainfantil- pdq>
31. Hernández C. Leucemia mieloide aguda diagnóstico, estudio y tratamiento. En: Manual de prácticas médicas Hospital Hermanos Ameijeiras [en línea]. Cuba: Infomed; 2006 [citado 8 Mar 2017]; p.1–17. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/lmaarreglado.pdf>

32. Hernández C. Leucemia linfocítica aguda: Diagnóstico, estudio y tratamiento. En: Manual de prácticas médicas Hermanos Ameijeiras [en línea]. Cuba: Infomed; 2006 [citado 7 Mar 2017]; p.1–22. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/lmaarreglado.pdf>
33. Lagunas-Rangel FA, Perez-Contreras VA, Cortes-Penagos C. FLT3, NPM1 y C/EBP como marcadores de pronóstico en pacientes con leucemia mieloide aguda. Rev Hematol Mex. [en línea]. 2015 Abr-Jun [citado 6 Mar 2017]. (16): (2):152–67. Disponible en: [www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2015/re152g.pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2015/re152g.pdf)
34. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: Recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net. Blood [en línea]. 2010 [citado 8 Mar 2017]; 115(3):453–74. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/115/3/453.long?sso-checked=true>
35. Garrote Santana H, Amor Vigil AM, Díaz Alonso C, Suárez González Y, Gómez Pacheco M. AML1-ETO fusion gen: Characteristics in acute myeloid leukemia | Gen de fusión AML1-ETO: Particularidades en la leucemia mieloide aguda. Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter. [en línea] 2014 [citado 4 Mar 2017]; 30(2):98–107. Disponible en: [scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892014000200002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000200002)
36. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española [en línea]. España: RAE; 2017 [citado 5 Mar 2017]. Disponible en: <http://dle.rae.es>
37. Dugdale D. Conteo de glóbulos blancos [en línea]. Maryland: University of Maryland; 2013 [citado 5 Mar 2017]. Disponible en: <http://umm.edu/health/medical/spanishency/articles/conteo-de-globulos-blancos>
38. Instituto Nacional de Cáncer. Diccionario de cáncer [en línea]. Maryland, MD.: NIH; 2017 [citado 8 Mar 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?crid=653117>

39. Gersten T. Aspirado medular [en línea]. Bethesda: Medline Plus; 2016 [citado 5 Mar 2017]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003658.htm>
40. Goldman L, Schaffer A. Tratado de medicina interna [en línea]. 24 ed. Barcelona: Elsevier; 2013 [citado 8 Mar 2017]. Disponible en: <https://drive.google.com/file/d/0ByQJH1rCu9UBYU5rei1rUGIBWHM/view?pref=2&pli=1>
41. Nabal M, Pascual A, Llombart A. Valoración general del paciente oncológico avanzado. Principios de control de síntomas. Atención Primaria [en línea]. 2006 [citado 3 Mar 2017];38 Supl 2: 21–8. Disponible en: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-34547675855&partnerID=tZOtx3y>

## 11. ANEXOS

### 11.1 Anexo 1

Escala del Grupo Cooperativo de Oncología Oriental [ECOG]	
Grado	ECOG
0	Actividad normal sin restricción ni ayuda
1	Actividad restringida. Deambula
2	Incapacidad para cualquier actividad laboral. Pasa menos del 50% del tiempo en cama.
3	Capacidad restringida para los cuidados de aseo personal. Más del 50% del tiempo en cama.
4	Incapacidad total. No puede cuidar de si mismo. El 100% del tiempo pasa en cama.
5	Fallecido.

Fuente: Nabal M, Pascual A, Llombart A. Valoración general del paciente oncológico avanzado. Principios de control de síntomas. Atención Primaria.<sup>41</sup>

11.2 Anexo 2



FACULTAD DE  
**CIENCIAS MÉDICAS**  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

NÚMERO \_\_\_\_\_

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

SERIE 1

-DATOS GENERALES -

1. SEXO \_\_\_\_\_ 2. EDAD \_\_\_\_\_

3. PROCEDENCIA \_\_\_\_\_ 4. RESIDENCIA \_\_\_\_\_

5. OCUPACIÓN \_\_\_\_\_

SERIE 2

- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS-

1. DIAGNÓSTICO	LLA LMA	2. FECHA DE DX:
----------------	------------	-----------------

- PRUEBAS DE LABORATORIO-

1. No. WBC AL DX:	2. No. PLAQUETAS AL DX:	3. NIVEL DE HEMOGLOBINA:
-------------------	-------------------------	--------------------------

- ESTUDIOS DE IMAGEN -

1. TAC (FECHA/ ESTUDIO):	2. RNM (FECHA/ ESTUDIO):
--------------------------	--------------------------

SERIE 3

-INMUNOLOGICO Y CITOGENÉTICO-

1.CITOGENÉTICA AL DX :	2.INMUNOFENOTIPO AL DX:	3.FISH AL DX:
------------------------	-------------------------	---------------

-PORCENTAJE DE INFILTRACIÓN-

1.ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA	2.BIOPSIA DE HUESO
---------------------------	--------------------

-INFILTRACIÓN AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL-

1.PUNCIÓN LUMBAR
------------------

SERIE 4

- RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN-

¿REMISIÓN COMPLETA DESPUES DEL TRATAMIENTO?	
1.SI	2.NO

### 11.3 Anexo 3

Tabla 11.1

Datos generales según edad, sexo, procedencia, residencia y ocupación de los pacientes con leucemia aguda del servicio de hematología de adultos y hematología pediátrica del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, de octubre del 2014 a diciembre de 2016 (N=116)

	<b>LLA</b> (n=76)	<b>LMA</b> (n=40)	<b>TOTAL</b> (N=116)
<b>Edad en años</b>	f (%)	f (%)	f (%)
0-10	31 (40.79)	1 (2.50)	32 (27.59)
11-18	1 (1.32)	--	1 (0.86)
19-29	13 (17.11)	7 (17.50)	20 (17.24)
30-35	6 (7.89)	5 (12.50)	11 (9.48)
36-59	14 (18.42)	12 (30.00)	26 (22.41)
60- 69	4 (5.26)	5 (12.50)	9 (7.76)
>70	7 (9.21)	10 (25.00)	17 (14.66)
<b>Sexo</b>			
Masculino	45 (59.21)	31 (77.50)	76 (65.52)
Femenino	31 (40.79)	9 (22.50)	40 (34.48)
<b>Procedencia</b>			
Departamentos:			
Alta Verapaz	4 (5.26)	1 (2.50)	5 (4.31)
Baja Verapaz	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Chimaltenango	3 (3.95)	5 (12.50)	8 (6.90)
Chiquimula	1 (1.32)	1 (2.50)	2 (1.72)
El Progreso	2 (2.63)	2 (5.00)	4 (3.45)
Escuintla	3 (3.95)	3 (7.50)	6 (5.17)
Guatemala	24 (32.00)	19 (47.50)	43 (37.07)
Huehuetenango	2 (2.36)	1 (2.50)	3 (2.59)
Izabal	1 (1.32)	1 (2.50)	2 (1.72)
Jalapa	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Jutiapa	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Petén	1 (1.32)	1 (2.50)	2 (1.72)
Quetzaltenango	4 (5.26)	1 (2.50)	5 (4.31)
Quiché	4 (5.26)	1 (2.50)	5 (4.31)
Retalhuleu	7 (9.21)	--	7 (6.03)
Sacatepéquez	1 (1.32)	--	1 (0.86)
San Marcos	6 (7.89)	1 (2.50)	7 (6.03)
Santa Rosa	--	1 (2.50)	1 (0.86)
Suchitepéquez	4 (5.26)	1 (2.50)	5 (4.31)
Zacapa	5 (6.58)	1 (2.50)	6 (5.17)
Extranjero	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Municipios:			
San Pedro Carchá	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Cobán	2 (2.63)	1 (0.86)	3 (2.59)
Raxruhá	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Salamá	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Acatenango	--	1 (0.86)	1 (0.86)

Patzicía	1 (1.32)	--	1 (0.86)
San José Poaquil	--	1 (0.86)	1 (0.86)
Chimaltenango	--	3 (7.50)	3 (2.59)
San Martín Jilotepeque	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Yepocapa	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Chiquimula	--	1 (0.86)	1 (0.86)
San Juan Ermita	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Sanarate	1 (1.32)	1 (0.86)	2 (1.72)
Escuintla	1 (1.32)	1 (0.86)	2 (1.72)
La Gomera	1 (1.32)	1 (0.86)	2 (1.72)
Santa Lucía Cotzumalguapa	1 (1.32)	1 (0.86)	2 (1.72)
Guatemala	19 (25.00)	17 (42.50)	36 (31.03)
Villa Nueva	2 (2.63)	--	2 (1.72)
Mixco	2 (2.63)	2 (5.00)	4 (3.45)
San Juan Sacatepéquez	1 (1.32)	--	1 (0.86)
San Raymundo	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Chiantla	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Huehuetenango	--	1 (2.50)	1 (0.86)
Santa Bárbara	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Puerto Barrios	1 (1.32)	1 (2.50)	2 (1.72)
Morales	1 (1.32)	1 (2.50)	2 (1.72)
Conguaco	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Jutiapa	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Flores	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Poptún	--	1 (2.50)	1 (0.86)
Cabricán	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Génova	--	1 (2.50)	1 (0.86)
Quetzaltenango	3 (3.95)	--	3 (2.59)
Chichicastenango	--	1 (2.50)	1 (0.86)
Chinique	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Nebaj	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Santa Cruz del Quiché	2 (2.63)	--	2 (1.72)
Champerico	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Santa Cruz Muluá	1 (1.32)	--	1 (0.86)
San Martín Zapotitlán	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Retalhuleu	4 (5.26)	--	4 (3.45)
San Pablo	--	1 (2.50)	1 (0.86)
Malacatán	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Concepción Tutuapa	1 (1.32)	--	1 (0.86)
San Marcos	4 (5.26)	1 (2.50)	5 (4.31)
Oratorio	--	1 (2.50)	1 (0.86)
Mazatenango	2 (2.63)	1 (2.50)	3 (2.59)
Samayac	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Santo Tomás la Unión	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Usumatlán	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Zacapa	3 (3.95)	--	3 (2.59)
Teculután	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Extranjeros	1 (1.32)	--	1 (0.86)
<b>Residencia</b>			
Departamentos			
Alta Verapaz	4 (5.26)	1 (2.50)	5 (4.31)
Chimaltenango	2 (2.63)	5 (12.50)	7 (6.03)
Chiquimula	1 (1.32)	--	1 (0.86)
El Progreso	2 (2.63)	2 (5.00)	4 (3.45)
Escuintla	5 (6.58)	2 (5.00)	7 (6.03)

Guatemala	29 (38.16)	21 (52.20)	50 (43.10)
Huehuetenango	2 (2.63)	1 (2.50)	3 (3.45)
Izabal	1 (1.32)	1 (2.50)	2 (1.72)
Jalapa	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Petén	--	1 (2.50)	1 (0.86)
Quetzaltenango	4 (5.26)	--	4 (3.45)
Quiché	2 (2.63)	--	2 (1.72)
Retalhuleu	7 (9.21)	1 (2.50)	8 (6.90)
Sacatepéquez	2 (2.63)	--	2 (1.72)
San Marcos	5 (6.58)	2 (5.00)	7 (6.03)
Santa Rosa	--	1 (2.50)	1 (0.86)
Suchitepéquez	4 (5.26)	--	4 (3.45)
Totonicapán	--	1 (2.50)	1 (0.86)
Zacapa	5 (6.58)	1 (2.50)	6 (5.17)
Municipios:			
San Pedro Carchá	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Cobán	2 (2.63)	1 (2.50)	3 (2.59)
Raxruhá	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Acatenango	--	1 (2.50)	1 (0.86)
San José Poaquil	--	1 (2.50)	1 (0.86)
Chimaltenango	--	3 (7.50)	3 (2.59)
San Martín Jilotepeque	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Yepocapa	1 (1.32)	--	1 (0.86)
San Juan Ermita	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Sanarate	1 (1.32)	1 (2.50)	2 (2.59)
Escuintla	1 (1.32)	--	1 (0.86)
La Gomera	3 (3.95)	1 (2.50)	4 (3.45)
Santa Lucía Cotzumalguapa	1 (1.32)	1 (2.50)	2 (2.59)
Amatitlán	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Guatemala	20 (26.32)	15 (37.50)	35 (30.17)
San José Pinula	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Villa Nueva	4 (5.26)	--	4 (3.45)
Mixco	2 (2.63)	5 (12.50)	7 (6.03)
San Juan Sacatepéquez	1 (1.32)	--	1 (0.86)
San Raymundo	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Palencia	--	1 (2.50)	1 (0.86)
Chiantla	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Huehuetenango	--	1 (2.50)	1 (0.86)
Jacaltenango	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Puerto Barrios	1 (1.32)	1 (2.50)	2 (2.59)
Morales	1 (1.32)	1 (2.50)	2 (2.59)
Poptún	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Cabricán	--	1 (2.50)	1 (0.86)
Quetzaltenango	1 (1.32)	--	1 (0.86)
San Juan Ostuncalco	2 (2.63)	--	2 (2.59)
Chinique	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Santa Cruz del Quiché	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Champerico	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Santa Cruz Muluá	1 (1.32)	--	1 (0.86)
San Martín Zapotitlán	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Retalhuleu	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Sumpango	4 (5.26)	1 (2.50)	5 (4.31)
Ocós	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Malacatán	--	1 (2.50)	1 (0.86)

San Pedro Sacatepéquez	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Concepción Tutuapa	1 (1.32)	--	1 (0.86)
San Marcos	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Oratorio	2 (2.63)	1 (2.50)	3 (2.59)
Mazatenango	--	1 (2.50)	1 (0.86)
Samayac	2 (2.63)	--	2 (2.59)
Santo Tomás la Unión	1 (1.32)	--	1 (0.86)
Totonicapán	1 (1.32)	1 (2.50)	2 (2.59)
Zacapa	3 (2.59)	--	3 (2.59)
Teculután	1 (1.32)	1 (2.50)	2 (2.59)
<b>Ocupación</b>			
Ninguna	31 (40.79)	1 (2.50)	32 (27.59)
Trabajo en campo	15 (19.74)	16 (40.0)	31 (26.72)
Trabajo en oficina	16 (21.05)	11 (40.74)	27 (26.72)
Jubilado	7 (9.21)	11 (27.50)	18 (15.52)
Estudiante	6 (7.89)	1 (2.50)	7 (6.03)
Trabajo en hospital	1(1.32)	--	1(0.86)

#### 11.4 Anexo 4

Tabla 11.2

Características clínicas según niveles de glóbulos blancos, plaquetas y hemoglobina de los pacientes con leucemia aguda del servicio de hematología de adultos y hematología pediátrica del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, de octubre del 2014 a diciembre de 2016

(N=116)

Valores	Niños con LLA (n=31) f (%)	Adultos con LLA (n=46) f (%)	Niños con LMA (n=1) f (%)	Adultos con LMA (n=38) f (%)	TOTAL (N=116) f (%)
<b>Globulos blancos</b>					
0-10 000/ mm <sup>3</sup>	17 (54.84)	25 (54.35)	--	21(55.26)	63 (54.31)
10 001- 30 000/mm <sup>3</sup>	10 (32.26)	6 (13.04)	--	6 (15.79)	22 (18.97)
30 001- 50 000/mm <sup>3</sup>	1 (3.23)	1 (2.17)	--	3 (7.89)	5 (4.31)
50 000- 100 000/ mm <sup>3</sup>	2 (6.45)	6 (13.04)	--	4 (10.53)	12 (10.34)
>100 000/mm <sup>3</sup>	1 (3.23)	8 (17.39)	1 (100)	4 (10.53)	14 (12.07)
<b>Plaquetas</b>					
<20 000/mcL	7 (22.58)	15 (32.61)	--	8 (26.67)	30 (25.86)
20 999- 79 999/mcL	11 (35.48)	12 (26.09)	1 (100)	17 (44.74)	41 (35.34)
80 000- 149 999/mcL	4 (12.90)	8 (17.39)	--	6 (33.33)	18 (15.52)
150 000- 400 000/mcL	9 (29.03)	11 (23.91)	--	7 (18.42)	27 (23.28)
<b>Hemoglobina</b>					
<6.89 g/dl	9 (29.03)	18 (39.13)	--	10 (26.32)	37 (31.90)
6.9- 8.9 g/dl	10 (32.26)	11 (23.91)	--	9 (23.68)	30 (25.86)
9.0-10.9 g/dl	5 (16.13)	7 (15.22)	--	10 (26.32)	22 (18.97)
>11 g/dl	7 (22.58)	10 (21.74)	1 (100)	9 (23.68)	27 (23.28)

## 11.5 Anexo 5

Tabla 11.3

Respuesta a la quimioterapia de inducción según si presentaron remisión completa o no los pacientes con leucemia aguda del servicio de hematología de adultos y hematología pediátrica del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, de octubre del 2014 a diciembre de 2016

(N=116)

	<b>Si</b> (n=45)	<b>No</b> (n=71)	<b>TOTAL</b> (N=116)
<b>Edad y tipo de leucemia aguda</b>	f (%)	f (%)	f (%)
Niños con LLA	28 (62.22)	3 (4.23)	31 (26.72)
Adultos con LLA	11(24.44)	35 (49.30)	46 (39.66)
Niños con LMA	0 (0)	1 (1.40)	1 (0.86)
Adultos con LMA	6 (13.34)	32 (45.07)	38 (32.76)