

REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES  
POSTGRADO DE HEMATOLOGÍA

**MORTALIDAD REGISTRADA EN PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA  
MIELOIDE AGUDA EN EL IAHULA ABRIL 2013- ABRIL 2018.**

AUTOR: LESLIE C. LEON. B  
TUTOR: DRA. YOSELIN DIAZ  
ASESOR: LCDO. FRANCISCO SALCEDO

MÉRIDA, VENEZUELA. 2018

**MORTALIDAD REGISTRADA EN PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA  
MIELOIDE AGUDA EN EL IAHULA ABRIL 2013- ABRIL 2018.**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR EL MÉDICO CIRUJANO:  
LESLIE CAROLINA LEON BRETON, CI N° 17.503.385, ANTE EL CONSEJO DE LA  
FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, COMO  
CREDENCIAL DE MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA.

C.C Reconocimiento

**Autor: Med. Leslie Carolina León Bretón**

Médico General, egresado de la Universidad de Oriente en el año 2013.

Residente de tercer año del postgrado de hematología. Facultad de Medicina Universidad de Los Andes, Mérida. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

**Tutora: Dra. Yoselin Díaz**

Médico Cirujano, egresado de la Universidad de Los Andes

Especialista en Medicina Interna

Especialista en Hematología.

Médico adjunto del servicio de Hematología y Banco de Sangre del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.

Jefe del servicio de Hematología y Banco de Sangre del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes

**Asesor Metodológico: Lcdo. Adrián Torres**

Profesor de Metodología de la Investigación. Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Mérida, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.

## AGRADECIMIENTOS

A Dios por guiarme siempre, iluminarme en momentos de oscuridad y ayudarme a levantar cuando me derrumbaba.

A los profesores adjuntos de la Unidad de Hematología por sus enseñanzas.

A Javier mi amigo y, compañero, que en este camino se convirtió en parte de mi familia, en las buenas y en las malas estuviste allí.

A ti Alejandro Prieto, gracias por tu apoyo, animo, consejos y compañía durante estos años.

A mi princess Sara Granados, aunque el tiempo fue corto, gracias por tus consejos y apoyo.

A mi tutora Dra Yoselin con su manera peculiar de enseñar, gracias por sus premios en estos tres años.

A la Dra Iraida Salazar, que me acogió en su corazón y en su familia. Gracias por sus enseñanzas y su cariño.

A todas las personas, compañeros y amigos que en estos tres años formaron parte de mi vida y se convirtieron en apoyo y motivación para seguir adelante.

Gracias a todos

## **DEDICATORIA**

A mis padres María Esther y Ricardo, este logro es para ustedes, gracias, por aconsejarme, apoyarme y alentarme siempre a luchar por lo que deseo. Sin ustedes a pesar de la distancia, no habría llegado hasta aquí. Los amo inmensamente.

A mis hermanos, Lineth y Ricardo Andrés que aun estando lejos, siempre estuvieron conmigo brindándome su apoyo incondicional. Gracias por confiar en mí. Los quiero mucho.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

***MORTALIDAD REGISTRADA EN PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN EL IHULA ABRIL 2013- ABRIL 2018.***

**RESUMEN**

La leucemia mieloide aguda es una enfermedad maligna de la médula ósea causada por una transformación del stem cell hematopoyético, cuya capacidad de auto-renovación y disminución en la diferenciación ocasiona acumulación de células inmaduras y supresión de la hematopoyesis normal. Representa cerca de 20% de las leucemias agudas observadas en niños y adolescentes y alrededor de 80% de las observadas en los adultos, no obstante la supervivencia ha sido significativa en la última década en países desarrollados. Se realizó un estudio observacional descriptivo para determinar la frecuencia global y anual de mortalidad registrada en pacientes adultos con Leucemia Mieloide Aguda hospitalizados en el IAHULA, Mérida Abril 2013 – Abril 2018. Fueron estudiados 42 pacientes diagnosticados con LMA, distribuidos de la siguiente manera: 25 (59,5%) correspondientes al sexo femenino y 17 (40,5%) sexo masculino, el grupo etario con mayor incidencia de defunciones fue en  $\geq 60$  años, la leucemia más frecuente fue LMA M2 por clasificación morfológica FAB 20(47,6%), inmunofenotipo M4 3(30%), oncogén AML1/ETO 2(4,8%), siendo en su mayoría alto riesgo, la mortalidad más alta registrada fue de 28.6% en el 2014, el tratamiento más usado fue CALGB, donde en la fase de inducción la mortalidad fue 18 (42,9%). La sepsis causada por infecciones debido a la aplasia medular inducida por la quimioterapia represento 11 (26,2%) el mayor porcentaje de defunciones por LMA. El sitio de recaída más frecuente correspondió en su totalidad a medula ósea indiferentemente del pronóstico del paciente dado por características morfológicas e inmunofenotipo en este estudio. Se recomienda realizar la evaluación molecular para el diagnóstico oportuno y tratamiento eficaz que reduzca la mortalidad en estos pacientes.

**Palabras claves:** Mortalidad registrada, causas de muerte, Leucemia mieloide aguda, FAB.

## **MORTALITY RECORDED IN ADULT PATIENTS WITH LEUKEMIA MIELOIDE ACUTE IN IHULA APRIL 2013- APRIL 2018.**

### **SUMMARY**

Myeloid leukemia is a malignant disease of the bone marrow caused by a hematopoietic transmission of stem cells, the capacity for self-renewal and decrease in the differentiation of immature cells and the suppression of normal hematopoiesis. It represents about 20% of the leukemias observed in children and adolescents and about 80% of those observed in adults, but despite this, has been important in the last decade in developed countries. A descriptive observational study was conducted to determine the global and annual frequency of data in adult patients with acute myeloid leukemia hospitalized in IAHULA, Mérida April 2013 - April 2018. 42 patients diagnosed with AML were studied, distributed as follows: 25 (59 , 5%) corresponding to the female sex and 17 (40.5%) male sex, age group with the highest incidence of deaths in  $\geq 60$  years, the most frequent leukemia was MMA AML by morphological classification FAB 20 (47, 6%), immunophenotype M4 3 (30%), oncogene AML1 / ETO 2 (4.8%), being this at its highest risk, the greatest amount was recorded in 28.6% in 2014, the most used treatment was CALGB, where in the phase of induction mortality was 18 (42.9%). Sepsis caused by infections due to medullary aplasia induced by chemotherapy represents 11 (26.2%) the highest percentage of deaths due to AML. The most frequent site of care corresponds in its entirety in a bone regardless of the patient's prognosis given the morphological characteristics and immunophenotype in this study. It is recommended to perform molecular assessment for timely diagnosis and effective treatment that reduces mortality in these patients

**Key words:** Early mortality, acute myeloid leukemia, drug therapy,

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

	<b>pág.</b>
Agradecimientos.....	IV
Dedicatoria.....	V
Resumen.....	VI
Summary.....	VII
Introducción.....	11
Justificación.....	13
Antecedentes.....	14
Marco teórico.....	19
Objetivos Generales y específicos.....	35
Metodología.....	36
Resultados.....	40
Discusión.....	51
Conclusiones.....	54
Recomendaciones.....	57
Referencias Bibliográficas.....	58
Anexos.....	61

## ÍNDICE DE TABLAS

	<b>Pág</b>
<b>Tabla 1</b> Pronóstico de la LMA según las alteraciones citogenéticas.....	24
<b>Tabla 2</b> Translocaciones cromosómicas más frecuentes en LMA y su relación con el pronóstico .....	24
<b>Tabla 3</b> Factores pronósticos LMA.....	25
<b>Tabla 4</b> Pacientes adultos con diagnóstico de LMA IAHULA.....	33
<b>Tabla 5</b> Ocupación. Adultos con LMA. IAHULA. Abril 2013 – Abril 2018.....	34
<b>Tabla 6</b> Procedencia por Distrito Sanitario. Adultos con LMA. IAHULA. Abril 2013 – Abril 2018.....	35
<b>Tabla 7</b> Relación entre Inmunofenotipo y Oncogenes. Adultos con LMA. IAHULA. Abril 2013 – Abril 2018	36
<b>Tabla 8</b> Tratamientos administrados. Adultos con LMA. IAHULA. Abril 2013 – Abril 2018	37
<b>Tabla 9</b> Fase Tratamiento alcanzado. Adultos con LMA. IAHULA. Abril 2013 – Abril 2018.	38
<b>Tabla 10</b> Recaída Medular vs Tipo de Recaída. Adultos con LMA. IAHULA. Abril 2013 – Abril 2018.....	38

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

	<b>Pág.</b>
<b>Grafico 1</b> Adultos con LMA. IAHULA. Abril 2013 – Abril 2018.....	40
<b>Grafico 2</b> Grupo Edad y Género. Adultos con LMA Abril 2013 – Abril 2018.....	41
<b>Grafico 3</b> Clasificación FAB. Adultos con LMA. IAHULA. Abril 2013 – Abril 2018...	43
<b>Grafico 4</b> Clasificación de Riesgo. Adultos con LMA. IAHULA. Abril 2013 – Abril 2018.....	45
<b>Grafico 5</b> Grupo Edad y Género. Adultos con LMA Abril 2013 – Abril 2018.....	47
<b>Grafico 6</b> Tiempo de Ocurrencia de la Defunción. Adultos con LMA. IAHULA. Abril 2013 – Abril2018.....	49
<b>Grafico 7</b> Causa de Muerte. Adultos con LMA. IAHULA. Abril 2013 – Abril 2018 .....	50

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## INTRODUCCION

La leucemia es una enfermedad maligna, progresiva, de los órganos hematopoyéticos caracterizada por la expansión clonal de blastos mieloides y linfoides en sangre periférica, médula ósea y/o otros tejidos. <sup>1,5</sup>

Se clasificaron inicialmente en agudas y crónicas basadas en la expectativa de vida de los pacientes, pero actualmente se clasifican de acuerdo con las características morfológicas de madurez o inmadurez celular en crónicas y agudas, respectivamente. <sup>1,5</sup>

La Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) es una enfermedad maligna de la médula ósea causada por una transformación del stem cell hematopoyético, cuya capacidad de auto-renovación y disminución en la diferenciación ocasiona acumulación de células inmaduras y supresión de la hematopoyesis normal. Representa cerca de 20% de las leucemias agudas observadas en niños y adolescentes y alrededor de 80% de las observadas en los adultos, tiene una incidencia que aumenta exponencialmente con la edad, de 1 a 3 casos por 100.000 habitantes por año para personas menores de 30 años, 14 por 100.000 a los 75 años con un ligero predominio masculino. La mediana de edad al momento del diagnóstico con 54% de los pacientes diagnosticados a los 65 años o más. <sup>1,2</sup>

Es la leucemia aguda más común en adultos, representa el mayor número de muertes anuales de Leucemias en Estado Unidos. Un estimado de 21.380 personas son diagnosticadas con leucemia mieloide aguda y 10.590 morirán por la enfermedad para el 2017. <sup>3</sup>

Se ha establecido hace mucho tiempo que los factores ambientales incrementan el riesgo de LMA, incluidos la exposición a petroquímicos, solventes como el benceno, pesticidas y radiaciones ionizantes. La incidencia de leucemias mieloblásticas secundarias relacionadas con la quimioterapia parece ir en aumento y representan entre el 10 y el 20% de los casos de LMA del adulto. Igualmente es inquietante la incidencia de los cánceres relacionados con el tratamiento SMD/LMA en la niñez y juventud la cual es aún desconocida y tiende a relacionarse con las modalidades utilizadas para tratar el tumor

primario, tienden a evolucionar con el tiempo a formas más agresivas de la enfermedad. En particular, el síndrome mielodisplásico y los desórdenes mieloproliferativos frecuentemente se “transforman” a una LMA <sup>4</sup>

La LMA, fue clasificada en varios subtipos según el Grupo de Trabajo FRANCO AMERICANA BRITANICA (o FAB) (M0 a la 7). Ésta clasificación ha sido utilizada ampliamente desde su creación por su practicidad y aplicabilidad y es la que se utilizará en la investigación. Posteriormente, se creó la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1997, la cual divide las LMA en 4 categorías: LMA que están asociadas a aberraciones genéticas particulares, de importancia pronóstica y terapéutica; LMA con características del síndrome mielodisplásico; LMA relacionadas con el tratamiento y las LMA sin especificación <sup>3,4</sup>

Anteriormente, el diagnóstico de las leucemias se realizaba por medio de la morfología, las técnicas de tinción policromáticas y las reacciones histoquímicas. Posteriormente se utilizó la genética, intentando buscar ciertas anomalías cromosómicas repetidas en las células leucémicas y posteriormente, se utilizó la citometría de flujo, la cual es capaz de cuantificar el número de células clonales utilizando marcadores inmunológicos. <sup>4</sup>

Su tratamiento constituye un reto para la mayoría de los grupos de investigadores pues aún en los momentos actuales menos del 40% de los niños sobrevive más de 5 años cuando se trata con quimioterapia solamente y un porcentaje algo mayor cuando recibe trasplante de MO de donantes relacionados histocompatibles en la primera remisión <sup>5</sup>

La mortalidad por LMA es un indicador trazador del acceso y efectividad de la atención en salud; su análisis permite identificar los factores involucrados en el proceso de la enfermedad que puede influir en la condición final de los pacientes. <sup>5</sup>

Algunos factores determinantes en el pronóstico de los pacientes con leucemias agudas, están relacionados con la biología, los subtipos de leucemia y los factores de índole social. Estos últimos han marcado diferencias en los países en desarrollo, donde existen dificultades para el diagnóstico e inicio del tratamiento oportuno con el consecuente fracaso del tratamiento. <sup>5,6</sup>

Las principales causas de falla del tratamiento incluyen: la recaída, la muerte por toxicidad y el abandono o interrupción del tratamiento, históricamente los análisis de mortalidad se han orientado a las enfermedades infectocontagiosas, inmunoprevenibles y comorbilidades de los mismos.<sup>7</sup>

En nuestro país durante los últimos años se ha dispuesto de casi todas las herramientas para cumplir en su totalidad los protocolos propuestos para dicha enfermedad y afrontar sus complicaciones, por lo tanto es útil analizar cuidadosamente los motivos del incremento de la mortalidad secundaria a Leucemia Mieloide Aguda y sus factores asociados.

En vista de la importancia sobre el estudio de la mortalidad relacionada a LMA en pacientes adultos es fundamental analizar minuciosamente las causas de estas defunciones que se pudieran asociar con diversos factores como: diagnóstico, riesgo, recaída de la enfermedad, efectos tóxicos debido al tratamiento y las complicaciones debido al compromiso inicial de la enfermedad.

Por lo antes planteado se desarrollara un estudio observacional descriptivo con el propósito de determinar la frecuencia anual de mortalidad registrada en pacientes adultos con Leucemia Mieloide Aguda hospitalizados en el IAHULA, Mérida en el periodo abril 2013- abril 2018.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## ANTECEDENTES

**Gwendolyn Ho y Colbs.(2017). Mortalidad precoz y complicaciones en adultos californianos hospitalizados con leucemia mieloide aguda. Estados Unidos.** Análisis retrospectivo Objetivo: Evaluar el impacto de las complicaciones, factores sociodemográficos y clínicos que contribuyen a la mortalidad temprana (muerte  $\leq$  60 días a partir del diagnóstico) en la LMA de los pacientes mayores de 15 años con LMA que recibieron tratamiento hospitalario (N = 6359). La Mortalidad temprana disminuyó con el tiempo (3%, 99-2000; 1 8%, 11-12) en todos los grupos de edad, pero fue más alta en pacientes de mayor edad (9%, 15-39, 4%, 40- 54, 6% 55-65, y 8%, > 65 años), asociándose hemorragia, la insuficiencia renal, hepática, respiratoria, paro cardiaco a esta. La disfunción orgánica, el tipo de hospital y los factores sociodemográficos afectan la mortalidad temprana. La Mayor mortalidad temprana también se asoció con el estado civil (soltero), bajo nivel socioeconómico del vecindario, falta de seguro de salud y comorbilidades. Estrategias para mejorar los resultados: cobertura de seguro más amplia y tratamiento en centros especializados

**Alaa Ali y Colbs. (2016)Patrones de complicaciones infecciosas en pacientes con LMA y SMA tratados con régimen de decitabina de 10 días.** En este estudio se revisó todos los casos asociados con complicaciones infecciosas en 85 pacientes con LMA o SMD inscritos entre abril de 2013 y noviembre de 2015. De estos, 70 pacientes presentaron eventos relacionados con la infección con resultados de cultivo documentados. La decitabina se administró por vía intravenosa a una dosis de 20 mg / m<sup>2</sup> de superficie corporal por día en ciclos de 28 días. Los ciclos iniciales se dieron en días consecutivos 1-10. Una vez que los pacientes lograron valor límite de blastos <5%, se redujo la dosis a los días 1-5. La principal causa de infección fue (bacteriemia), piel y / o tejidos blandos, infección del torrente sanguíneo relacionada con el catéter, tracto gastrointestinal (GI), tracto respiratorio superior (faringitis, sinusitis, rinitis), tracto respiratorio inferior (neumonía o bronquitis), tracto urinario o articulación / hueso (artritis séptica, osteomielitis).

Se administró un total de 282 ciclos de decitabina a 85 pacientes con LMA o SMD). Cincuenta pacientes eran varones (58.8%) y 35 eran mujeres (41.2%). La mediana de edad de la población de pacientes fue de 74 años (rango: 31-89 años). La mediana del número de ciclos recibidos fue 2 (rango 0.5-17). Se revisaron doscientos cuarenta y ocho ingresos hospitalarios después de la administración de decitabina. De estas admisiones, el 65.7% fueron por episodios o infecciones febriles (un total de 163 admisiones). La mortalidad a 30 días fue del 2,4%, la mortalidad a los 60 días fue del 19% y la supervivencia a los 6 meses fue del 63,5%.

Los resultados de cultivo estuvieron disponibles para 163 complicaciones relacionadas con la infección que ocurrieron en 70 pacientes. La mortalidad relacionada con la infección ocurrió en 3/24 (13%) de los eventos gramnegativos y 0/51 eventos grampositivos. En promedio, casi un tercio de los pacientes experimentó una complicación relacionada con la infección en cada ciclo, y la incidencia no disminuyó durante los ciclos posteriores. De acuerdo a los resultados se concluye que en pacientes que reciben decitabina durante 10 días, las complicaciones infecciosas son comunes y pueden ocurrir durante cualquier ciclo de terapia y se debe tener en cuenta los inconvenientes de este enfoque, incluidas las toxicidades y el potencial para promover la resistencia determinando si el beneficio de la profilaxis antibacteriana supera los riesgos.

**C. Schoch and Colbs (2011) Pacientes con leucemia mieloide aguda de novo y cariotipo complejo. Las aberraciones muestran un mal pronóstico a pesar del tratamiento intensivo: un estudio de 90 pacientes. Alemania** Se evaluaron Pacientes con edades > 18 años diagnosticados con LMA *de novo* que fueron admitidos en las instituciones participantes del grupo de cooperación AML alemán entre 1986 y 1996 fueron elegibles. El diagnóstico de LMA se basó en los criterios FAB. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de mielodisplasia u otro trastorno hematológico previo, terapia citotóxica o radioterapia.

Se evaluó en 920 pacientes con LMA de novo que fueron cariotipados y tratados dentro de los ensayos del Grupo Cooperativo LMA alemán (AMLCG). Las aberraciones cromosómicas complejas se definieron como tres o más aberraciones cromosómicas

numéricas y / o estructurales, excluidas las translocaciones t (8; 21) (q22; q22), t (15; 17) (q22; q11-q12) e inv (16) (p13q22). Veintiún pacientes alcanzaron la remisión completa (RC) (47%), 20 pacientes (44%) no respondieron y el 9% de los pacientes fallecieron durante la aplasia (muerte temprana). Los pacientes que recibieron TAD-HAM mostraron una tasa de RC significativamente mayor que los pacientes que recibieron TAD-TAD (56% frente a 23%,  $P = 0,04$ ). En conclusión, las aberraciones cromosómicas complejas en la LMA de novo predijeron un resultado sombrío, incluso cuando los pacientes fueron tratados con quimioterapia intensiva. Los pacientes menores de 60 años con cariotipos aberrantes complejos pueden beneficiarse del tratamiento con HAM durante la inducción. Sin embargo, las tasas de supervivencia a largo plazo son bajas y se necesitan con urgencia estrategias alternativas de tratamiento para la inducción y la consolidación de la remisión.

**Sierra Héctor Infante y Colbs. (2008). Reporte preliminar: Evaluación del esquema 7+3 en leucemia mieloide aguda y tasa de mortalidad temprana en una cohorte retrospectiva versus cohorte prospectiva. México.** Se analizó la base de datos de los pacientes de la cohorte histórica del Departamento de Hematología y Oncología del Instituto atendidos durante el periodo 1993-2004, la tasa de remisión completa (RC) para la cual se debió cumplir con todos los criterios: en sangre periférica, neutrófilos totales  $\geq 1,500 \times 10^6/L$ , plaquetas  $\geq 100 \times 10^6/L$ , ausencia de blastos; en médula ósea,  $< 5\%$  blastos, ausencia de cuerpos de Auer y ausencia de leucemia extramedular, tasa de mortalidad temprana, supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE). (23)

Fueron evaluados 95 expedientes de casos con LMA (no promielocítica): 84 de la cohorte histórica (1993-sep 2003) y 11 de la cohorte prospectiva (octubre 2003- febrero 2005). De los pacientes, 53 (56%) fueron del género femenino y 42 (44%) del género masculino. La mediana de edad fue de 47 años. En cuanto a la citogenética obtenida mediante los datos de cariotipo convencional al momento del diagnóstico se encontró los siguientes resultados: bueno 4 (4%), intermedio 7 (7%), malo 19 (20%) y no clasificable 65 (68%). De los 87 casos evaluados: 5 casos (6%) correspondieron a M0, 13 (15%) a M1, 20 (23%) a M2, 29 (33%) a M4, 12 (14%) a M5 y 8 (9%) a M6.

A 30 de 95 pacientes (31%) no se les administró esquema de inducción con quimioterapia 7+3; de estos 30, ocho pacientes recibieron otro esquema: 7+3+3 y no fueron

analizados en este estudio. Las causas de muerte fueron: progresión de la enfermedad en 33 casos (51%), hemorragia en 17 casos (26%) y sepsis en 21 casos (32%). La frecuencia de muerte en aplasia de la cohorte retrospectiva fue de 19 pacientes (37%) contra (0%) ( $p < 0.05$ ) de la cohorte prospectiva.

Se concluye que la quimioterapia de inducción con esquema 7+3 se relaciona con tasas de revisión bajas; esta tasa de RC mejora posterior a segundos esquemas de inducción; sin olvidar la morbimortalidad subsecuente. Los datos obtenidos sugieren que un segundo esquema de 7+3 es superior que un 5+2 para alcanzar la primera RC en los casos con respuestas parciales a 7+3. Es necesario implementar mejores esquemas de inducción. La estrategia de seguimiento ambulatorio de la Clínica de Leucemia Aguda ayuda a disminuir la muerte en aplasia medular postquimioterapia de los pacientes con LMA. Sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos respecto de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

**Lovato Pedro. (2015). Leucemia mieloide aguda en adultos: Estudio comparativo sobre tratamiento y pronóstico por grupos etarios. Perú.** Estudio descriptivo, retrospectivo en pacientes admitidos en el Hospital Edgardo Rebagliati entre enero de 1995 y diciembre de 2008. Los criterios de inclusión fueron: Diagnóstico de LMA debut, mayor de 18 años, haber recibido Quimioterapia según Protocolo del Servicio de Hematología. Fueron excluidos los pacientes con LMA promielocítica y los que fueron sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. Se determinó la tasa de remisión completa (RC), tasa de persistencia de enfermedad (PE) post QT, tasa de mortalidad asociada a QT (TM) y curvas de sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida total (ST). Como resultados se estudiaron 208 pacientes, 153 fueron adultos jóvenes y 55 adultos mayores, los grupos tuvieron características similares. Las tasas de RC, TM y ST mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo adultos jóvenes, mientras que las tasas de PE y SLE no mostraron diferencias. Conclusiones: Los pacientes adultos mayores que reciben QT tienen peor pronóstico en comparación con los pacientes adultos jóvenes. La decisión de tratamiento con QT debe individualizarse, comparando riesgo – beneficio de la QT en cada caso

**Santiago Natalie y Colbs . (2010). Experiencia del INCMNSZ en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda. Cohorte 2003-2008. Mexico.** Estudio de cohorte. Pacientes con diagnóstico de LMA (no promielocítica) en el periodo de enero de 2003 a julio de 2008. Los Esquemas de tratamiento utilizados: protocolo 7+3, dosis altas de citarabina y trasplante de células hematopoyéticas autólogo como consolidación. En cuanto a Resultados. Se registraron 53 pacientes. Mediana de edad: 44 años (15-79). Se realizó citogenética (CG) en 46 casos y ésta fue exitosa en 28/46 (60.8%), de las cuales fueron de riesgo citogenético adverso 12/28 (42.8%); de riesgo citogenético intermedio 16/28 (57.1%) y ninguna de riesgo citogenético favorable. Hubo dos pérdidas de seguimiento, siete pacientes no recibieron quimioterapia con fines curativos y uno murió al diagnóstico. De los 43 pacientes a los que se les trató con 7+3, 13.9% falleció en aplasia, se logró remisión completa en 27/43 (62.7%) y 10/43 (23.2%) fueron refractarios al tratamiento. Se requirió segunda inducción en 39.5% (17/43). Al comparar las tasas de muerte en aplasia, se encontró una tendencia ( $p = 0.09$ ) a la disminución de ésta, entre la cohorte actual (13.9%) y la cohorte histórica (37%). Se concluye que en pacientes con LMA las tasas de supervivencia a largo plazo continúan siendo pobres, a pesar de los avances en los métodos de diagnóstico, clasificación y tratamiento

## MARCO TEÓRICO

La célula en la que se produce la transformación leucémica es un precursor que pierde la capacidad de seguir su proceso normal de maduración. Cuando es de origen mieloide, se desarrolla una leucemia mieloide aguda (LMA) <sup>1,6</sup>

El término LMA describe un grupo heterogéneo de desórdenes clonales de células progenitoras hematopoyéticas con un espectro de características morfológicas, inmunofenotípicas, citogenéticas y moleculares con un comportamiento clínico similar, por otra parte en el mundo, la incidencia de las leucemias es de 4/100.000 casos anuales y de estos el 70% son LMA. En adultos mayores de 60 años, la incidencia de LMA es de 10/100.000 casos anuales y es el responsable de más del 30% de las muertes por esta enfermedad, esto es debido a la peor respuesta al tratamiento quimioterápico, al mayor número de complicaciones hemorrágicas, al diagnóstico complejo y a la necesidad de tratamientos más agresivos como el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. (TCPH) <sup>16</sup>

### Fisiopatología

La LMA es el resultado de la transformación clonal de precursores hematopoyéticos a través de la adquisición de reordenamientos cromosómicos y múltiples mutaciones genéticas que confieren una ventaja proliferativa y de supervivencia y perjudican la diferenciación hematopoyética. Estos eventos oncogénicos clave, a menudo se clasifican de acuerdo con el modelo de dos visitas propuesto por Gilliland en 2001. Este modelo hipotetiza que la LMA es la consecuencia de una colaboración entre al menos dos amplias clases de mutaciones, mutaciones de Clase I que confieren ventajas proliferativas y de supervivencia, y mutaciones de Clase II que afectan los procesos de diferenciación celular y apoptosis. Sin embargo, estudios recientes que usan tecnologías de secuenciación masivamente paralelas han identificado otro grupo de mutaciones que no se ajustan a ninguna de las dos clases; por lo tanto, no han sido clasificados; sin embargo, estos promueven principalmente modificaciones epigenéticas <sup>16</sup>

La base de la leucemogénesis subyacente en el daño genético no letal en el caso de la LMA incluye una amplia variedad de factores que contribuyen en su desarrollo; sin embargo, las más importantes son la exposición a altas dosis de radiación, la exposición crónica a dosis altas de benceno ( $\geq 40$  partes por millón [ppm] -años), el tabaquismo crónico y los agentes quimioterapéuticos (principalmente agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa II). Estos agentes exógenos tienen la capacidad de producir daño en el ADN a través de diferentes mecanismos pero principalmente por daño oxidativo. Por otro lado, la LMA puede desarrollarse como una progresión de otro trastorno clonal en células madre hematopoyéticas (HSC) como resultado de la inestabilidad genómica y la adquisición de mutaciones adicionales.<sup>16,17</sup>

### **Presentación clínica**

Los signos y síntomas de la LMA son diversos e inespecíficos, pero la mayoría de ellos se atribuyen principalmente a la citopenia resultante causada por la infiltración leucémica de la médula ósea. Normalmente, los pacientes presentan fatiga, hemorragia, fiebre e infecciones debido a la disminución de eritrocitos, plaquetas y leucocitos funcionales. La infiltración leucémica de otros tejidos incluye hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía, leucemia cutánea y gingival también puede afectar el sistema nervioso central e incluso una masa aislada de blastos (generalmente denominada sarcoma granulocítico) puede producir una variedad de otros síntomas.<sup>16, 17</sup>

### **Diagnóstico**

Propuesto inicialmente en 1976, el grupo franco-estadounidense-británico (FAB) estableció un método de clasificación que divide el LMA en ocho subtipos diferentes, de acuerdo con la apariencia morfológica de los blastos y su reactividad con manchas histoquímicas, como mieloperoxidasa, Sudán negro y esterasas no específicas  $\alpha$ -naftil acetato y naftil butirato. Adicionalmente, algunos métodos inmunológicos para analizar proteínas en la superficie celular y marcadores citoplasmáticos por citometría de flujo se han incorporado en los criterios de clasificación de la FAB. Sin embargo, esta clasificación no siempre refleja la diversidad genética y clínica de la enfermedad.<sup>16</sup>

Actualmente, con la morfología, citometría de flujo, citoquímica, citogenética,

biología molecular e hibridación fluorescente in situ (FISH) se ha logrado una mayor exactitud en el diagnóstico de las neoplasias hematológicas y junto a las clínicas se ha establecido una clasificación universal con fines pronósticos y terapéuticos.<sup>16</sup>

*Morfología:*

Las principales características de la célula mieloide inmadura son:

Tamaño: grande 10 – 18 micras.

Relación núcleo – citoplasma: moderadamente baja 1:2.

Color del citoplasma: azul claro

Inclusiones en el citoplasma: se observan bastones de Auer, excepto en FAB – M0 y FAB – M7, raros en FAB – M5A

Vacuolas: pueden estar presentes o no.

Membrana nuclear: irregular.

Cromatina: laxa (muy homogéneo el color y suelta).

Nucléolos: de dos a cuatro nucléolos prominentes.

En la serie granulocítica hay tres tipos de blastos que se diferencian por la cantidad de gránulos:

Tipo I: Sin gránulos, son los más indiferenciados. Se observan generalmente en la LMA mínimamente indiferenciada LMA (FAB-M0).

Tipo II: Con 20 gránulos en el citoplasma.

Tipo III: Con más de 20 gránulos en el núcleo y citoplasma. Se encuentran en la LMA con translocación t (8; 21), siendo morfológicamente similar a un promielocito y a veces su diferenciación se logra solo con estudios citogenéticos.<sup>16</sup>

<sup>17</sup>

La clasificación de las LA más ampliamente utilizada ha sido la del Grupo Cooperativo Franco – Americano – Británico (FAB). Más recientemente se ha propuesto la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS 2001, 2008 y 2017)<sup>17</sup>

El grupo cooperativo FAB diferencio las siguientes variedades morfológicas de LMA:

1. LMA 0 (mínimamente diferenciada)

2. LMA 1 (mieloblástica sin maduración)
3. LMA 2 (mieloblástica con maduración)
4. LMA 3 (promielocítica)
5. LMA 4 (mielomonocítica)
6. LMA 5 (monocítica)
7. LMA 6 (eritroide)
8. LMA 7 (megacarioblástica)

**Leucemia mieloide aguda mínimamente diferenciada (LMA0):** tiene una gran dificultad diagnóstica desde el punto de vista morfológico, dado que los blastos presentan rasgos morfológicos linfoides y mieloides.

Características: No se evidencia maduración mieloide. Blastos agranulares sin cuerpos de Auer, lucen como una L2. Sudan negro B y Mieloperoxidasa negativo. Definición inmunológica: marcadores mieloides positivos: (CD13, CD33, CD117, MPO.) Marcadores linfoides: negativos. Diagnóstico: no es morfológico.<sup>5, 17</sup>

**Leucemia mieloide aguda sin maduración (LMA1):** este subtipo suele observarse un monomorfismo celular con presencia en sangre periférica (SP). Los blastos son de tamaño mediano, con elevada relación núcleo – citoplasma (N/C), contorno nuclear redondeado, núcleo de cromatina laxa e inmadura con presencia de uno o varios nucléolos prominente. Los blastos pueden presentar una fina granulación azurófila o algún bastón de Auer visible en el citoplasma y una cifra superior al 3% de células blásticas son MPO positivas. La fosfatasa ácida y la b- glucuronidasa muestra positividad difusa. La reacción del ácido periódico de Schiff (PAS) es positiva, débil y difusa. En el estudio inmunofenotípico se demuestra que los blastos expresan antígenos mieloides (CD33 y CD13) y pueden expresar también los antígenos CD34, CD7. Alteraciones cromosómicas relacionadas: delección y translocación 11q23.35

**Leucemia mieloide aguda con maduración (LMA2):** constituye alrededor del 30% de todos los casos de LMA y muestra células en estadios de maduración posteriores al mieloblasto (promielocitos, el, mielocitos y neutrófilos) en un porcentaje superior al 10%. El tamaño de los blastos es de pequeño a mediano, con una elevada relación núcleo

citoplasma y un perfil nuclear redondeado que a veces adopta una posición cuadrangular respecto al citoplasma. El núcleo muestra una cromatina laxa e inmadura con uno o varios nucléolos visibles. El citoplasma es basófilo y puede contener un esbozo de granulación primaria azurófila u ocasionalmente algún bastón de Auer. Los HLA-DR, CD13 y CD15. Pueden expresar otros antígenos tales como CD117.<sup>5,21</sup>

Una tercera parte se asocian a t (8; 21). Los casos con esta alteración citogenética presentan una supervivencia más prolongada y constituyen un subtipo de LMA con anomalías citogenéticas recurrentes.<sup>5,21</sup>

**Leucemia mieloide aguda promielocítica (LMA3):** suele acompañarse de una cifra baja de leucocitos en SP, lo que dificulta su diagnóstico. Las células que proliferan muestran una morfología muy característica y se denomina promielocitos atípicos (hipergranulares). Puede cursar con accidentes hemorrágicos muy grave por coagulación intravascular diseminada. Los promielocitos atípicos muestran una granulación intensamente azurófila y muy abundante. El núcleo suele ser de aspecto monocitoide (reniforme) y con un perfil bilobulado (en hachazo) con la presencia de una hendidura amplia, o bien, de perfil irregular. El citoplasma es poco basófilo debido al elevado contenido de granulación azurófila.<sup>5</sup>

Los promielocitos atípicos son muy positivos para la MPO y Sudan Negro B. La reacción de PAS muestra positividad difusa y las fosfatasas acidas son intensamente positivas. Son HLA-DR y CD34 negativos y son positivos para los anticuerpos monoclonales CD13 y CD33. La alteración citogenética característica de la LMA3 es la t (15; 17), que provoca la fusión del oncogén PML (promyelocytic leukemia gen) con el gen del receptor del ácido retinoico (RAR $\alpha$ ), con el resultado de la formación del transcrito PML-RAR $\alpha$ . Para detectar la t (15; 17) se utilizan técnicas citogenéticas de hibridación in situ y de biología molecular. Estas últimas identifican específicamente el transcrito PML-RAR $\alpha$  en todos los casos de LMA3 que corresponden al tratamiento con ATRA (ácido transretinoico).<sup>5, 17,21</sup>

**Leucemia mielomonocítica aguda (LMA4)** La leucemia mielomonocítica aguda (LMMA) se caracteriza por la proliferación de precursores de neutrófilos y monocitos. Los pacientes generalmente se presentan con anemia y trombocitopenia. Esta clasificación de la

LMA comprende aproximadamente del 15% al 25% de los casos de LMA, y algunos pacientes tienen antecedentes de leucemia mielomonocítica crónica (LMMC). Este tipo de LMA se produce con mayor frecuencia en individuos de mayor edad.<sup>21</sup>

Las características morfológicas y citoquímicas incluyen lo siguiente: 20% o más explosiones en la médula ósea, 20% o más de neutrófilos, monocitos y sus precursores en la médula ósea (para distinguir la LMMA de la LMA con o sin maduración y para aumentar los monocitos),  $5 \times 10^9 / L$  o más monocitos en la sangre. Grandes monoblastos con núcleos redondos, citoplasma abundante y nucléolos prominentes, posibilidad de MPO en al menos 3% de blastos. Monoblastos, promonocitos y monocitos típicamente esterasa inespecífica (NSE) positiva.<sup>17, 21</sup>

La inmunofenotipificación generalmente revela marcadores de diferenciación monocítica y lisozima.<sup>17</sup>

Algunos casos pueden tener una anomalía genética 11q23. Los casos con aumento de eosinófilos anormales en la médula ósea asociados con una anomalía en el cromosoma 16 tienen un pronóstico favorable.<sup>21</sup>

**Leucemia monoblástica aguda y leucemia monocítica aguda (LMA M5a y M5b):** La leucemia monocítica aguda y monoblástica son LMA en las que el 80% o más de las células leucémicas son de un linaje monocítico. Estas células incluyen monoblastos, promonocitos y monocitos. Estas dos leucemias se distinguen por las proporciones relativas de monoblastos y promonocitos. En la leucemia monoblástica aguda, la mayoría de las células monocíticas son monoblastos (generalmente  $\geq 80\%$ ). En la leucemia monocítica aguda, la mayoría de las células monocíticas son promonocitos. La leucemia monoblástica aguda comprende del 5% al 18% de los casos de LMA y ocurre con mayor frecuencia en individuos jóvenes. La leucemia monocítica aguda comprende del 3% al 6% de los casos y es más común en adultos. Las características clínicas comunes para ambas leucemias agudas incluyen trastornos hemorrágicos, masas extramedulares, infiltración cutánea y gingival y afectación del sistema nervioso central.<sup>5, 21</sup>

Las características morfológicas y citoquímicas de la leucemia monoblástica aguda incluyen las siguientes: Grandes monoblastos basófilos con citoplasma abundante,

formación de pseudópodos, núcleos redondos y uno o más nucléolos prominentes. Cuerpos de Aüer, típicamente intensamente NSE-positivo y MPO ocasional, médula hiper celular con grandes cantidades de monoblastos, lisozima positiva.<sup>5, 21</sup> Promonocitos con una configuración nuclear irregular con un citoplasma moderadamente basófilo y gránulos azurófilos citoplásmicos, hemofagocitosis (eritrofagocitosis).<sup>5</sup>

Las lesiones extramedulares de estas leucemias pueden ser predominantemente monoblásticas o monocíticas o una mezcla de los dos tipos de células.<sup>5</sup>

Se ha observado un cariotipo anormal en aproximadamente el 75% de los casos de leucemia monoblástica aguda, mientras que aproximadamente el 30% de los casos de leucemia monocítica aguda están asociados con un cariotipo anormal. Casi el 30% de los casos de leucemia monoblástica aguda y el 12% de los casos de leucemia monocítica aguda están asociados con anomalías genéticas 11q23 que involucran el gen *MLL*.<sup>5, 21</sup>

**Leucemias eritroides agudas (LMA M6a y M6b):** Los dos subtipos de las leucemias eritroides agudas, la eritroleucemia y la leucemia eritroide pura, se caracterizan por una población eritroide predominante y, en el caso de la eritroleucemia, la presencia de un componente mieloide significativo. La eritroleucemia (eritroide / mieloide; M6a) es predominantemente una enfermedad de adultos, que comprende aproximadamente 5% a 6% de los casos de LMA. La leucemia eritroide pura (M6b) es rara y ocurre en todos los grupos de edad. Las características clínicas de estas leucemias agudas incluyen anemia profunda y normoblastemia<sup>17</sup>

Las características morfológicas y citoquímicas de la eritroleucemia incluyen las siguientes: 50% o más precursores eritroides en toda la población de células nucleadas de la médula ósea, 20% o más mieloblastos en la población no eritroide en la médula ósea. Precursores eritroides displásicos con núcleos megaloblastoides, células eritroides multinucleadas. Mieloblastos de tamaño mediano, ocasionalmente con varillas de Aüer, sideroblastos anillados, tinte PAS positivo en los precursores eritroides. Médula ósea hiper celular, displasia megacariocítica.<sup>5, 17</sup> Los Eritroblastos son reactivos con alfa-naftil acetato esterasa. Fosfatasa ácida y PAS.<sup>5, 17, 21</sup>

La inmunofenotipificación en la eritroleucemia revela eritroblastos que reaccionan con anticuerpos contra la glicoforina A y la hemoglobina A y los mieloblastos que expresan una variedad de antígenos asociados a mieloides. La inmunofenotipificación en la leucemia eritroide aguda revela la expresión de la glicoforina A y la hemoglobina A en formas diferenciadas.<sup>5,7,21</sup>

No se describen anomalías cromosómicas específicas para estas LMA. Cariotipos complejos con anomalías estructurales múltiples son comunes. Los cromosomas 5 y 7 parecen ser afectados con frecuencia.<sup>17,21</sup>

**Leucemia megacarioblástica aguda (LMA7):** La leucemia megacarioblástica aguda, en la que el 50% o más de las blastos son del linaje megacariocítico, ocurre en todos los grupos de edad y comprende aproximadamente del 3 al 5% de los casos de LMA. Las características clínicas incluyen citopenias; cambios displásicos en neutrófilos y plaquetas; organomegalia rara, excepto en niños con t (1; 22); lesiones óseas líticas en niños; y asociación con tumores de células germinales mediastínicas en hombres adultos jóvenes.

Las características morfológicas y citoquímicas incluyen lo siguiente: Megacarioblastos de tamaño mediano a grande con núcleo redondo o indentado y uno o más nucléolos. Citoplasma basófilo agranular con formación de pseudópodos. La morfología similar a los linfoblastos (alta relación nuclear-citoplásmica) en algunos casos. Micromegacariocitos circulantes, fragmentos megacarioblásticos, plaquetas grandes displásicas y neutrófilos hipogranulares. Patrón del estroma de la infiltración medular que imita un tumor metastásico en los bebés. Manchas negativas para SBB y MPO. Blastos reactivos con PAS, fosfatasa ácida y esterasa no específica.<sup>17</sup>

La inmunofenotipificación revela la expresión de megacarioblastos de una o más glicoproteínas plaquetarias: CD41 (glicoproteína IIb / IIIa) y / o CD61 (glicoproteína IIIa). Los marcadores mieloides CD13 y CD33 pueden ser positivos; CD36 es típicamente positivo. Los blastos son negativos con el anticuerpo anti-MPO y otros marcadores de diferenciación mieloide. En las biopsias de médula ósea, los megacariocitos y los megacarioblastos pueden reaccionar positivamente a los anticuerpos del Factor VIII.<sup>16,17</sup>

No se asocian anomalías cromosómicas únicas con la leucemia megacarioblástica aguda en adultos. En niños, en particular en lactantes, una presentación clínica distinta puede asociarse con t (1:22) (p13; q13). El pronóstico para este tipo de leucemia aguda es deficiente.

Según la Organización Mundial de la Salud (WHO 2016) <sup>28</sup>

- Leucemia mieloide aguda y neoplasmas relacionados:

LMA con anomalías genéticas recurrentes:

LMA con t (8; 21) (q22; q22.1); RUNX1-RUNX1T1.

LMA con inv (16) (p13.1q22) o t (16; 16) (p13.1; q22); CBFβ-MYH11 APL con PML-RARA.

LMA con t (9; 11) (p21.; q23.3); MLLT3-KMT2A.

LMA con t (6; 9) (p23; q34.1); DEK-NUP214.

LMA con inv (3) (q21.3q26.2) o t (3; 3) (q21.3; q26.2); GATA2, MECOM

LMA (megacarioblástica) con t (1; 22) (p13.3; q13.3); RBM15-MKL1

Entidad provisional:

LMA con BCR-ABL1.

LMA con NPM1 mutado LMA con mutaciones bialélicas de CEBPA

Entidad provisional: LMA con RUNX1 mutado

- LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia.

- Neoplasias mieloides relacionadas con la terapia

- LMA no categorizadas previamente, que incluyen:

Subtipos de la clasificación FAB

Leucemia basofílica aguda

Panmielosis aguda con mielofibrosis.

Sarcoma mieloide.

Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down.

Mielopoyesis anormal transitoria (MAT).

Leucemia mieloide asociada con el síndrome de Down.

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de la leucemia mieloide aguda (LMA) incorpora e interrelaciona la morfología, la citogenética, la genética molecular y los marcadores inmunológicos en un intento de construir una clasificación que sea universalmente aplicable y pronostica mente válida.<sup>19,28</sup>

Los criterios Estadounidenses-británicos (FAB), la clasificación de LMA se basan únicamente en la morfología según lo determinado por el grado de diferenciación a lo largo de diferentes líneas celulares y el grado de maduración celular.<sup>19,28</sup>

La diferencia más significativa entre las clasificaciones de la OMS y la FAB es la recomendación de la OMS de que el porcentaje límite requerido para el diagnóstico de LMA sea de al menos un 20% de blastos en la sangre o la médula ósea. El esquema FAB requiere que el porcentaje de presencia en la sangre o médula ósea sea de al menos 30%".<sup>19,28</sup>

Actualmente, los resultados citogenéticos permiten la estratificación de pacientes con LMA en tres clases, favorable, intermedia y desfavorable, de acuerdo con el pronóstico clínico que se informa en la literatura. Entonces, 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. Por otro lado, se considera que los pacientes con t (9; 11) (p22; q23) [MLLT3 / MLL] tienen un pronóstico intermedio, y pacientes con t (6; 9) (p23; q34) [DEK / NUP214], inv (3) (q21q26) [RPN1 / EVI1] y t (1; 22) (p13; q13) [RBM15 / MKL1] presentan un pronóstico desfavorable debido a la agresividad de la enfermedad y la mala respuesta al tratamiento.<sup>25</sup>

Fenotípicamente, el t (8; 21) (q22; q22) se asocia predominantemente con LMA con maduración (FAB subtipo M2), mientras que inv (16) (p13q22) está relacionado con LMA

mielomonocítica con eosinofilia (FAB subtipo M4v). Las alteraciones en el gen KIT se asocian como mutaciones secundarias.

El t (9; 11) (p22; q23) involucra genes MLL y MLLT3 y generalmente se asocia con leucemias con características monocíticas como LMA monocítica (FAB subtipo M4) y LMA mielomonocítica (FAB subtipo M5). El inv (3) (q21q26) Presenta cualquier patrón morfológico, con la excepción de LPA, pero comúnmente se presenta como LMA sin maduración (FAB subtipo M1), LMA mielo-monocítico (M4) y LMA megacarioblástico (FAB subtipo M7). 5, <sup>16,25</sup>

La última anormalidad citogenética recurrente en LMA es la t (1; 22) (p13; q13), Principalmente, el fenotipo sugiere una LMA megacariocítica (FAB subtipo M7). <sup>16,17</sup>

Un grupo importante de pacientes (aproximadamente 45%) diagnosticados con LMA tienen un cariotipo normal. Estos pacientes se clasifican con un pronóstico clínico intermedio porque clínicamente no tienen un marcador de referencia y su origen biológico aún se desconoce. <sup>16, 25</sup>

Recientemente, con el desarrollo de metodologías de secuenciación masiva, se han identificado nuevas mutaciones genéticas asociadas con la leucemia mieloide aguda. Algunos de los genes identificados incluyen KIT, FLT3, NPM1, CEBPA, RAS, WT1, BAALC, ERG, MN1, DNMT, TET2, IDH, ASXL1, PTPN11 y CBL. De todos estos, OMS destaca las mutaciones relacionadas en los genes FLT3, NPM1 y CEBPα porque están asociados con la respuesta al tratamiento y el progreso de esta enfermedad <sup>19, 20,25</sup>

**Tabla 1.** Pronóstico LMA según alteraciones citogenéticas.

Favorables	Intermedios	Desfavorables
t(8;21) (q22;q22) t(16;16) (p13;q22) Inv(16) (p13q22) t(15;17) (q21;q11) t(15;17) (q32;q11) t(15;17) (q23;q11)	+8 (trisomía 8) Cariotipo normal	t(4;11) (q21;q23) t(9;11) (p22;q23) t(11;19) (q23;p13) t(6;9) (p23;q34) Monosomía 5 Monosomía 7 del (5q) del (7q)

Fuente: Betts, Ammann (2007)<sup>2</sup>

**Tabla 2.** Translocaciones cromosómicas más frecuentes en la LMA y relación con el pronóstico.

Translocación	Frecuencia	Genes asociados	Características
(13q12)	15%	Duplicación FLT3	Mal pronóstico, progresión clínica y recaídas
t(8:21) (q22;q22)	15%	AML1/ETO	Pronóstico relativamente favorable, presencia de cloromas. Predominante en las LMA FAB M2
Inv (16) (p13;q22)	4-8 %	CBFβ/ MYH11	Recaídas asociadas a cloromas e infiltración SNC, el riesgo aumenta con la edad. Hasta un 20% en las LMA M4 (M4eo)
(5q35)	35 %	NPM1	Mutación presente con FLT3 y citogenética normal tiene evolución favorable.
t(15;17) (q22;q21)	90%	PML/RARα	Predice respuesta al tratamiento con ATRA

Fuente: Betts, Ammann (2007)<sup>20</sup>

**Tabla 3.** Factores pronósticos LMA

Alto riesgo	Riesgo estándar
Citogenética monosomía 7	t (15;17), t(8;21), inv. (16), cambios en CBFβ
GB >100 x 10 <sup>9</sup> /L	GB < 100 x 10 <sup>9</sup> /L
LMA secundaria	LMA de novo
Subtipos FAB diferentes a M1 o M2	M1, M2 con cuerpos de Auer, M3, M4 Eo
No RC	RC al final de Inducción

Fuente: Rubnitz, Razzouk, Pounds (2007)<sup>20</sup>

### LMA en recaída o refractaria.

#### Definiciones según criterios del International LMA Group

- Recaída medular: presencia de blastos mieloides > 5% en MO luego de haber alcanzado remisión completa.

- Recaída extramedular: evidencia de blastos mieloides en SNC u otras regiones (Sarcoma granulocítico) luego de haber alcanzado remisión completa.

- Recaída combinada: presencia de blastos mieloides > 5% en MO asociado a enfermedad extramedular.

- Recaída medular precoz: si ocurre antes de los 12 meses del diagnóstico.

- Recaída medular tardía: sucede después de los 12 meses del diagnóstico.

- Recaída en el SNC: evidencia de GB> 5/campo y blastos mieloides en LCR.

Manifestaciones clínicas como convulsiones, afectación de pares craneales o signos de hipertensión endocraneana. Comprobación de la enfermedad en el SNC por la RNM.

- Sarcoma granulocítico en la proliferación de células de leucemia mieloides en tejidos blandos sin afectación demostrable en MO. El diagnóstico se realiza por estudio de biopsia de la masa.<sup>17</sup>

## Tratamiento

Debido a que la LMA es un grupo heterogéneo de trastornos, requieren diferentes intervenciones terapéuticas. La piedra angular es la administración de esquemas de quimioterapia combinada. El tratamiento óptimo requiere control de la enfermedad en MO como en otros sitios. El tratamiento del SNC forma parte de muchos protocolos teniendo en cuenta que la LMA M4 y M5 tienen una mayor incidencia de leucemias meníngeas. La terapia de LMA se asocia generalmente a un estado de mielosupresión prolongada y severa y otras complicaciones. En pacientes jóvenes, la quimioterapia intensiva se usa a menudo con citarabina y antraciclinas, así como con otros agentes.<sup>16, 23, 26</sup>

El protocolo propuesto por el *grupo Berlín-Frankfurt-Munster (BFM)* para el año 2004, recomienda su administración hasta los 16 años, divide los pacientes en dos grupos depende del riesgo:

Riesgo estándar: LMA en síndrome de Down, LMA1, LMA2 con bastones de Auer, LMA4 eosinofílica, LMA con t (8; 21), Inv (16). M4.

Alto riesgo: LMA M0. LMA M1/ M2 sin bastones de Auer. LMA M4, M5, M6, M7.

Propone 4 fases:

**Fase de Inducción:** contempla el uso de medicamentos quimioterápicos como: ARA-C, Idarrubicina, Etoposido, además de profilaxis al SNC con dosis de IT de ARA-C. MO día 15. Propone una fase de inducción II para pacientes con alto riesgo: altas dosis de ARA-C, Mitoxantrone y profilaxis al SNC con ARA-C.

**Fase de Consolidación:** dividida en dos partes, Consolidación I: AI (ARA-C, Idarrubicina, profilaxis al SNC IT de ARA-C). Consolidación II: haM (altas dosis de ARA-C, Mitoxantrone, IT con ARA-C. MO día 42, 56

**Fase Intensificación:** igual para los dos grupos altas dosis de ARA-C, Etoposido, IT con ARA-C. MO día 112.

**Fase de Mantenimiento:** durante 1 año (ARA-C vía subcutánea, Tioguanina VO, IT con ARA-C).<sup>23</sup>

Las propuestas del **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)** dependiendo de factores de riesgo del paciente contemplan:

En menores de 60 años:

- Dosis estándar de Citarabina, Idarrubicina o Daunorrubicina (7+3).
- Dosis estándar de Citarabina (7 días), Daunorrubicina (3 días) y Cladribine (5 días).
- Altas dosis de Citarabina (6 días), Idarrubicina o Daunorrubicina (3 días).
- Dosis estándar de Citarabina (7días), Idarrubicina o Daunorrubicina (3 días), Midostaurin (días 8-21, si presenta mutación FLT3)
- Fludarabina (días 2-6), Altas dosis de Citarabina (días 2-6), Idarrubicina (días 4-6), Factor estimulante de colonias granulocíticas (días 1-7).<sup>26</sup>

La **Sociedad Venezolana de Hematología** propone:

- **Pacientes mayores de 60 años:** recibirán mismo esquema de inducción si las condiciones clínicas lo permiten o recibirán terapia con agentes hipometilantes: Azacitidina (Vidaza) 75 mg/ m<sup>2</sup> EV diario x 7 días +/- ara-C 20 mg subcutáneo diario cada 28 días.
- Pacientes con deterioro general pueden recibir sólo microdosis de Ara-C subcutáneo o endovenoso +/- Tioguanina 40-60 mg/m<sup>2</sup> VO diario x 7-14 días, ajustando la dosis de acuerdo a la tolerancia.

- Decitabina a 20 mg/mt<sup>2</sup> x 5días en ciclos mensual <sup>27</sup>
  - ***Pacientes menores de 65 años en recaída o refractarios:*** Se escogerá el esquema del paciente de acuerdo a la severidad y tiempo de la recaída, condiciones clínicas del paciente, toxicidad a los tratamientos previos y dosis acumulada de antraciclinas. <sup>27</sup>
- Se muestran a continuación diversos esquemas:
- Protocolo EMA: Etoposido (días 1, 2,3). Mitoxantrone (días1, 2,3) ARA-C (días1, 2, 3, 4,5)
  - Altas dosis de ARA-C + Idarrubicina + Sorafenib (por 7 días si presenta mutación FLT3).
  - FLAG-IDA: Fludarabina (días1,2,3,4,5). Idarrubicina. (días1, 3,5)
  - Altas dosis de ARA-C (2000mg)
  - Fludarabina más altas dosis de ARA C: Fludarabina(días1,2,3,4,5). ARA-C (1000-2000mg)
  - Clofarabina – ARA- C: Clofarabina. (días1,2,3,4,5). ARA-C.
  - 5 Azacitidina (Vidaza)-ARA-C:VIDAZA (días1,2,3,4,5,6,7), ARA-C (20mg SC) <sup>27</sup>
  - ***Pacientes mayores de 65 años en recaída o refractarios:*** Microdosis de ARA-C, Tioguanina, Vidaza+/- ARA C, Cualquier tratamiento investigacional. Solo cuidados de soporte y apoyo transfusional. <sup>27</sup>

### **Trasplante de progenitores hematopoyéticos**

Después de lograr la RC con la quimioterapia de inducción es necesario administrar alguna forma de tratamiento para prevenir la recaída y las opciones disponibles están entre 3 o 4 ciclos de quimioterapia con citarabina en altas dosis, o uno o dos cursos de quimioterapia seguidos de TPH autólogo (extracción de progenitores hematopoyéticos del propio paciente) o alogénico (extracción de progenitores hematopoyéticos de un donante familiar o no). Los pacientes con citogenética considerada de pronóstico favorable [t(8;21), t(16:16) e inv(16)] no son candidatos a TPH en 1ª RC. Habitualmente reciben 1-2 ciclos de citarabina a dosis altas. Se reserva la realización de TPH para los pacientes que presenten recaída de su enfermedad.

En los pacientes con citogenética considerada de pronóstico intermedio (normal, o con otras alteraciones que encajan en esta clasificación), ausencia de mutación del gen FLT3 y

detección de la mutación del gen de la NPM (nucleofosmina), se recomienda la realización de autotrasplante. Sin embargo muchos grupos realizan TPH autólogo o alogénico según el paciente disponga o no de donante familiar (hermano) HLA compatible en este grupo de pacientes.

Los pacientes con citogenética considerada de pronóstico desfavorable (el resto de anomalías citogenéticas) son candidatos a TPH alogénico si disponen de donante familiar HLA idéntico y en casos seleccionados (edad inferior a 55 años y buen estado general) si no se dispone de donante familiar compatible, está justificada la búsqueda de donante no emparentado para realización de TPH.<sup>29</sup>

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## **OBJETIVOS.**

### **OBJETIVO GENERAL.**

Determinar la frecuencia global y anual de mortalidad registrada en pacientes adultos con Leucemia Mieloide Aguda hospitalizados en el IAHULA, Mérida en el periodo comprendido entre Abril 2013 – Abril 2018.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

1. Registrar la frecuencia anual de las defunciones en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda.
2. Determinar las principales causas de muerte en los pacientes adultos hospitalizados con leucemia mieloide aguda.
3. Identificar la evolución desde el diagnóstico de la LMA hasta el inicio del protocolo la etapa en la cual se produjo el fallecimiento en los pacientes adultos con leucemia mieloide aguda.
4. Evidenciar el tiempo de fallo recaídas al tratamiento en pacientes adultos con diagnóstico de leucemia mieloide aguda.

## MÉTODOS

### Tipo y diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo de los pacientes adultos registrados en el Servicio de Hematología con diagnóstico de Leucemia Mieloide en el área de hospitalización, en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida en el periodo comprendido entre Abril 2013 – Abril 2018.

Se realizó una revisión de las historias clínicas de los pacientes adultos fallecidos con diagnóstico de leucemia mieloide aguda registrado en el IAHULA, para determinar el momento de la enfermedad en la cual ocurrió el evento, así como registrar resultados clínicos, paraclínicos y evolución intrahospitalaria que nos permita orientar la causa que conlleva a la muerte.

### Población y muestra

En esta investigación se incluyeron todos los casos de pacientes adultos con diagnóstico de leucemia mieloide aguda fallecidos en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes desde Mérida en el periodo comprendido entre Abril 2013 – Abril 2018.

### Criterios de inclusión y exclusión

<b>Criterios de inclusión:</b>	<b>Criterios de exclusión:</b>
Pacientes Adultos del IAHULA, con diagnóstico de Novo de Leucemia Mieloide Aguda periodo Abril 2013 – Abril 2018.	Pacientes Adultos del IAHULA, que presenten diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda Secundaria.
Edad > 16 años	Edad < 16 años
Pacientes Adultos del IAHULA, que presenten diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda variantes FAB LMA M0,M1,M2,M4,M5,M6,M7.	Pacientes Adultos del IAHULA, que presenten diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda. (LMA3)

## PROCEDIMIENTO

Con la finalidad de suscitar la investigación en la perspectiva documental, se efectuaron los siguientes pasos sugerido por (Balestrini 2008)<sup>44</sup>:

a) Búsqueda de los antecedentes de la investigación para la identificación y selección de la documentación adecuada al tema de investigación y la revisión documental.

b) Exploración de fuentes bibliográficas impresas y electrónicas.

c) Selección y recopilación de las fuentes útiles para la investigación

d) Diagnóstico de la frecuencia por género y edad de los pacientes adultos con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en arqueo de fuentes documentales.

a) Procesamiento de la información, por medio de las técnicas descritas en los métodos y técnicas de recolección datos. Investigación de los avances y las características particulares de mortalidad en los pacientes adultos con leucemia mieloide aguda.

b) Selección de las diversas etapas de los protocolos de tratamiento en el que se produjo el fallecimiento de los pacientes adultos con leucemia mieloide aguda.

c) Elaboración del marco teórico referencial.

Una vez que fue aprobada la autorización del departamento de Historias Médicas se procedió a realizar las siguientes actividades:

a) Transcribir la información obtenida en una matriz de doble entrada.

b) Se aplicó la estadística descriptiva a través del cálculo de frecuencias absolutas y relativas.

c) Esta información se presentó en cuadros y gráficos por dimensiones y categorías

d) Finalmente los resultados se confrontaron con los antecedentes, para luego dar las conclusiones del estudio y que sirvieron de base para elaborar las reflexiones y luego las recomendaciones en función de lo obtenido en el diagnóstico y en conformidad con cada uno de los objetivos planteados.

## SISTEMA DE VARIABLES

### *Variable dependiente*

Mortalidad de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda

### *Otras:*

Recaída de la enfermedad.

Refractariedad a tratamiento.

Abandono de la terapéutica.

Incumplimiento del tratamiento.

Etapas del tratamiento.

### *Variables demográficas*

Edad

Género

Procedencia o domicilio

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## METODOS ESTADISTICOS UTILIZADOS

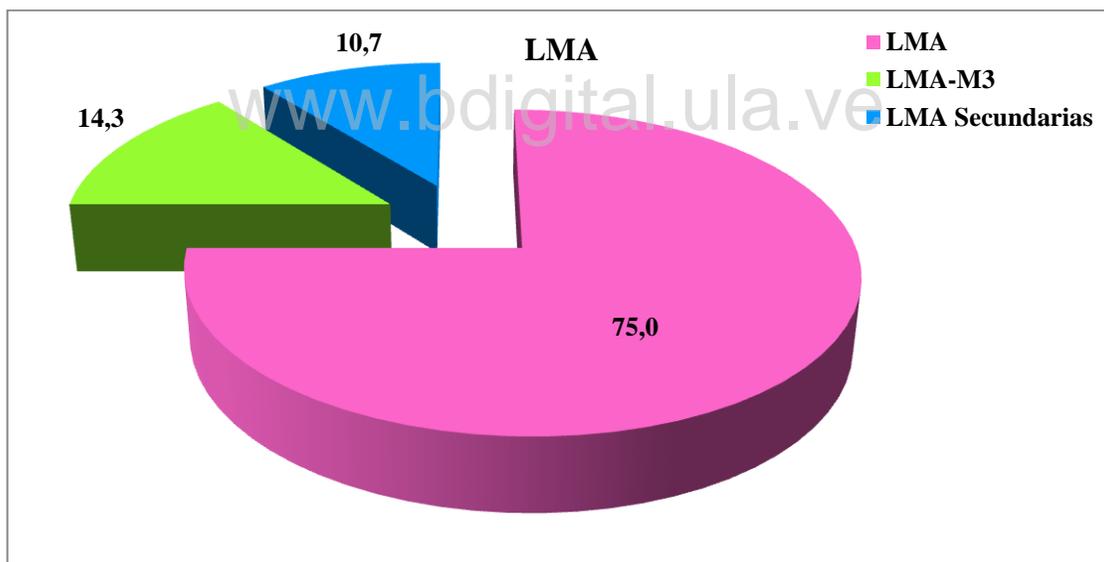
Se calculó la media y desviación estándar en las variables continuas, medidas de tendencia central y variabilidad.

En caso de las variables categóricas, se realizó por frecuencia y porcentajes, en caso de las variables nominales los contrastes se basaron en las pruebas de Chi cuadrado de Pearson con corrección de continuidad cuando el número de frecuencia era menor de 5. Se consideró un contraste significativo si  $p < 0.05$ . Los datos fueron analizados con SPSS “Statistical Package for the Social Sciences 22.0 para Windows determinando las frecuencias simples y absolutas para cada información.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## RESULTADOS

Del total de 56 pacientes que consulto al servicio de hematología IAHULA con diagnóstico de LMA, se estudiaron 42 pacientes que cumplieron con el criterio de inclusión obteniéndose posteriormente los siguientes resultados: el sexo con mayor prevalencia fue el femenino correspondiendo el 59,5% y el 40,5% para el sexo masculino, el grupo etario con mayor incidencia de defunciones fue en  $\geq 60$  años, la leucemia más frecuente fue LMA M2 por FAB 20(47,6%), inmunofenotipo M4 3(30%), oncogén AML1/ETO 2(4,8%), siendo en su mayoría alto riesgo, la mortalidad más alta registrada fue de 28.6% en el 2014, el tratamiento más usado fue CALGB, donde en la fase de inducción la mortalidad fue 18 (42,9%). La sepsis causada por infecciones debido a la aplasia medular inducida por la quimioterapia represento 11 (26,2%) el mayor porcentaje de defunciones por LMA. El sitio de recaída más frecuente correspondió en su totalidad a medula ósea.



Datos de Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud IAHULA.

### Gráfico. 1 Adultos con LMA. IAHULA. 2013 – Abril 2018

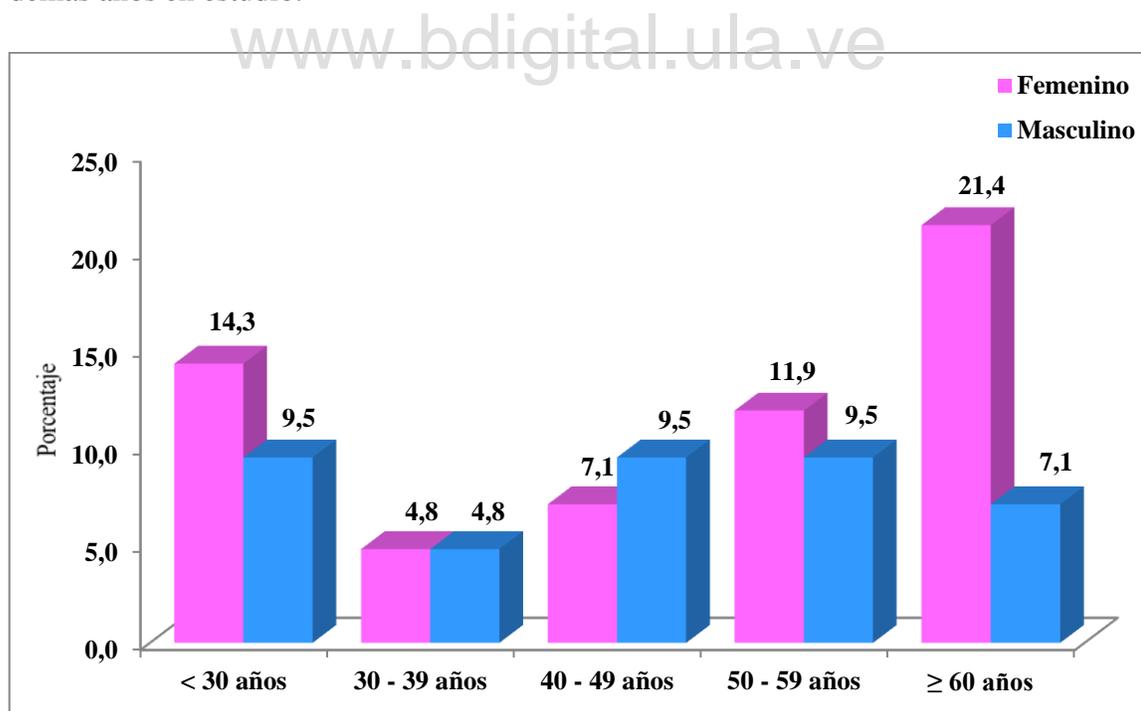
En relación al gráfico 1 se encontró un total de 52 pacientes con diagnóstico de LMA de los cuales 42 (75%) de ellos cumplió con los criterios de inclusión para este estudio, el porcentaje restante corresponde a LMA secundarias y LMA-M3 (promielocítica) representando el 10,7% y 14,3% respectivamente

**Tabla: 4 Adultos con LMA. IAHULA. Abril 2013 – Abril 2018.**

Año	Frecuencia	%
2013	5	11,9
2014	12	28,6
2015	10	23,8
2016	10	23,8
2017	4	9,5
2018	1	2,4
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

Nota: Datos de Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud IAHULA.

En relación a la tabla 4 que representa los pacientes registrados con diagnóstico de LMA el 28.6% presentados fue para el año 2014, el 23,8% en el año 2015 y 2016 respectivamente. Se observa que la mayor prevalencia fue registrada en el año 2014 en comparación con los demás años en estudio.



Nota: Datos de Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud IAHULA

**Gráfico. 2 Grupo Edad y Género. Adultos con LMA. IAHULA. Abril 2013 – Abril 2018.**

Los datos mostrados en el gráfico 2 corresponden a los pacientes adultos diagnosticados con LMA en el IAHULA, en relación al grupo de etario, se encontró que el 23,8% de los pacientes fue menor a 30 años, el 21,4% entre 30 y 49 años y el 14,3% para el grupo  $\geq$  a 50 años representando el 28,6%. El promedio de edad registrado fue de  $48,88 \pm 20,9$  años. Cabe resaltar que el 50% se encontró por encima de los 49,5 años con un mínimo de 16 y máximo de 95 años. El 59,5% de estos pacientes corresponden al sexo femenino y el 40,5% al sexo masculino.

**Tabla 6: Ocupación. Adultos con LMA. IAHULA. Abril 2013 – Abril 2018.**

Ocupación	Frecuencia	%
Chofer	4	9,5
Comerciante	2	4,8
Mecánico	1	2,4
Oficios del Hogar	16	38,1
Estudiante	7	16,7
Agricultor	3	7,1
Obrero	5	11,9
Otras	4	9,5
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

Nota: Datos de Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud IAHULA.

En relación con la ocupación representada en la tabla 6 el 38% de los pacientes eran de oficio del hogar, en segundo lugar ocupación estudiante representado por el 16,7%, el 11,9% ocupación obrero y en menor porcentaje para el grupo de chofer siendo el 9,5%

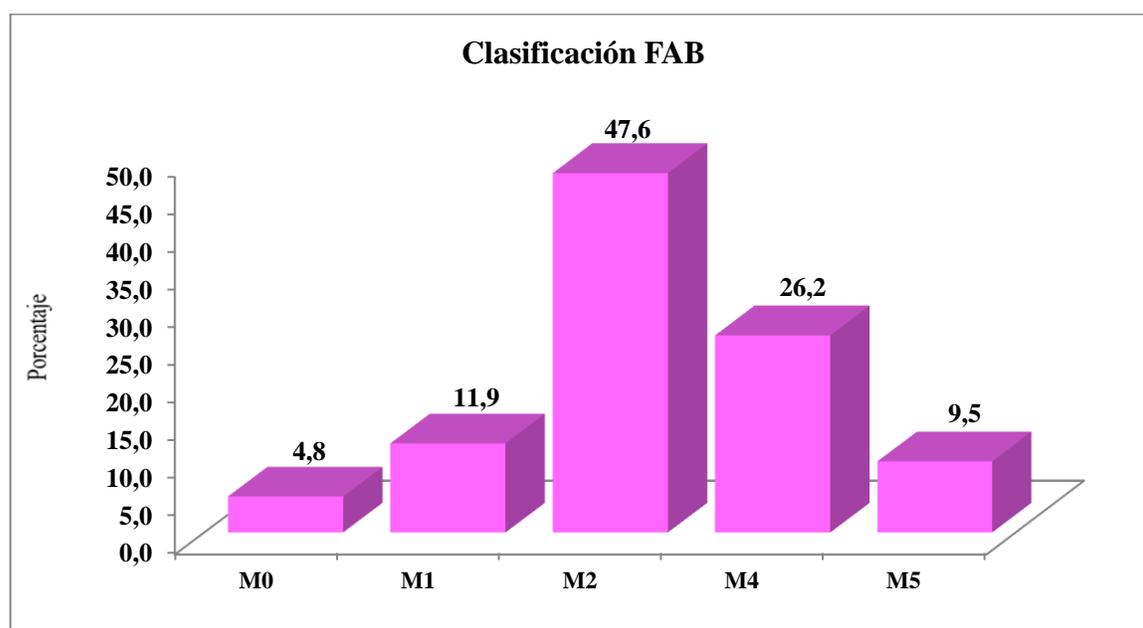
**Tabla 6: Procedencia por Distrito Sanitario. Adultos con LMA. IAHULA. Abril 2013 – Abril 2018.**

Distrito Sanitario	Frecuencia	%
Mérida	14	33,3
El Vigía	11	26,2
Tovar	2	4,8
Lagunillas	3	7,1
Tucaní	2	4,8
Otros Estados	10	23,8
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

Nota: Datos de Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud IAHULA.

Los datos presentados en la tabla 6 presentan los datos en cuanto a procedencia por distrito sanitarios el 33.3% de los pacientes corresponden al distrito sanitario Mérida, el 26,4% para el Vigía, el 23,8% representado por otros estados. El porcentaje restante reportando en el análisis, pertenece a los distritos sanitarios Tovar, Tucani siendo el 4,8%.

www.bdigital.ula.ve



Nota: Datos de Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud IAHULA.

**Grafico 3: Clasificación FAB. Adultos con LMA. IAHULA. Abril 2013 – Abril 2018.**

Los resultados de la clasificación FAB para LMA obtenidos en la muestra estudiada se presentan en el gráfico 3 mostrando para la LMA M2 el 47,6%, seguido de LMA M4 siendo el 26,2 %; las LMA reportadas con morfología M1 represento 11,9%, M5 el 9,5% y en último lugar M0 con el 4,8%.

**Tabla 8: Relación entre Inmunofenotipo y Oncogenes. Adultos con LMA. IAHULA. Abril 2013 – Abril 2018.**

Inmunofenotipo	Oncogenes								Total	
	Negativo		MLL / AF10		AML1 / ETO		No Clasificado			
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
M0	1	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,4
M1	2	28,6	0	0,0	1	14,3	4	57,1	7	16,7
M2	2	16,7	1	8,3	1	8,3	8	66,7	12	28,6
M4	3	30,0	0	0,0	0	0,0	7	70,0	10	23,8
M5	2	33,3	0	0,0	0	0,0	4	66,7	6	14,3
No Clasificado	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	100,0	6	14,3
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>23,8</b>	<b>1</b>	<b>2,4</b>	<b>2</b>	<b>4,8</b>	<b>29</b>	<b>69,0</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

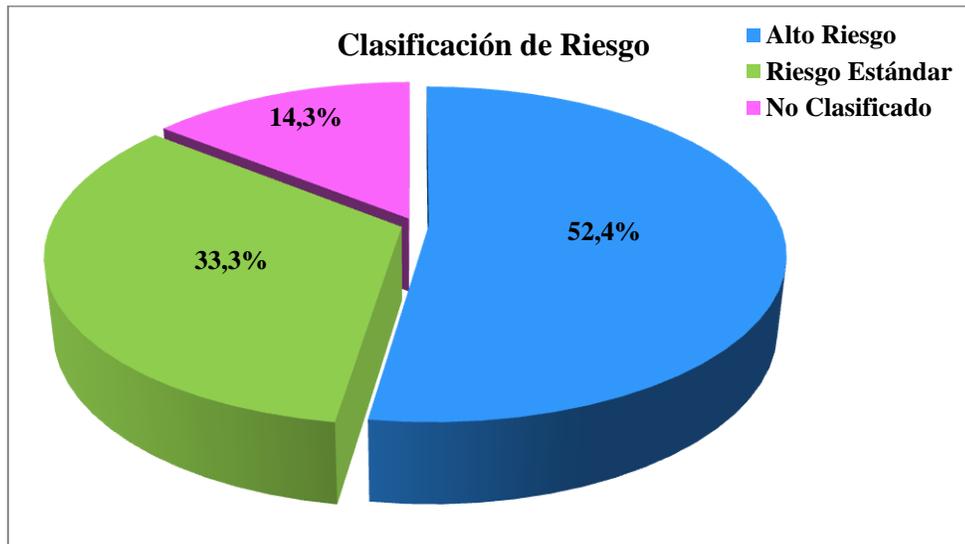
Nota: Datos de Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud IAHULA.

Al evaluar el Inmunofenotipo y los oncogenes como factor pronóstico se puede evidenciar que al 69% de los pacientes evaluados no se les realizó el estudio de Oncogenes no obstante se reporta el 85,7% quienes contaron con resultado de Inmunofenotipo por Citometría de flujo el 16,7% presentaron oncogenes negativos,

Al relacionar las dos variables, se evidencia que el 28,6% de los pacientes correspondieron a Inmunofenotipo M2 de las cuales el 16,7 % presentaron oncogenes negativos, el 8,3% MLL/AF10 y el oncogen AML1/ETO para el 8,3%. Cabe destacar que el 66,7 % no contó con el estudio de oncogenes. Con respecto a los pacientes con Inmunofenotipo M4 quienes representan el 23,8% de la muestra, el 30% reporto negatividad para los oncogenes y el 70% fue no clasificado. El 16% de los pacientes presentaron Inmunofenotipo M1, de los

cuales se encontraron con oncogenes negativos el 28,6% y el oncogen AML1/ETO en 14,3%. Se halla una  $p=0,715$  no siendo estadísticamente significativa.

**Gráfico 4: Clasificación de Riesgo. Adultos con LMA. IAHULA. Abril 2012 – Abril 2018.**



Nota: Datos de Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud IAHULA.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

En cuanto al riesgo, los datos aportados en la gráfica 4, el 52,4% de los pacientes se categorizo como alto riesgo y el 33,3% para riesgo estándar. El porcentaje restante es no clasificado debido a no contar con realización de estudios.

**Tabla 9: Tratamientos administrados. Adultos con LMA. IAHULA. Abril 2012 – Abril 2018.**

<b>Tratamientos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
CALGB	25	59,5
BFM 2004 / LMA	2	4,8
ARA -C Bajas Dosis	2	4,8
Hipometilantes	2	4,8
CLOVE	1	2,4
CALGB /Trasplante	1	2,4
No Establecido	9	21,4
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

Nota: Datos de Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud IAHULA.

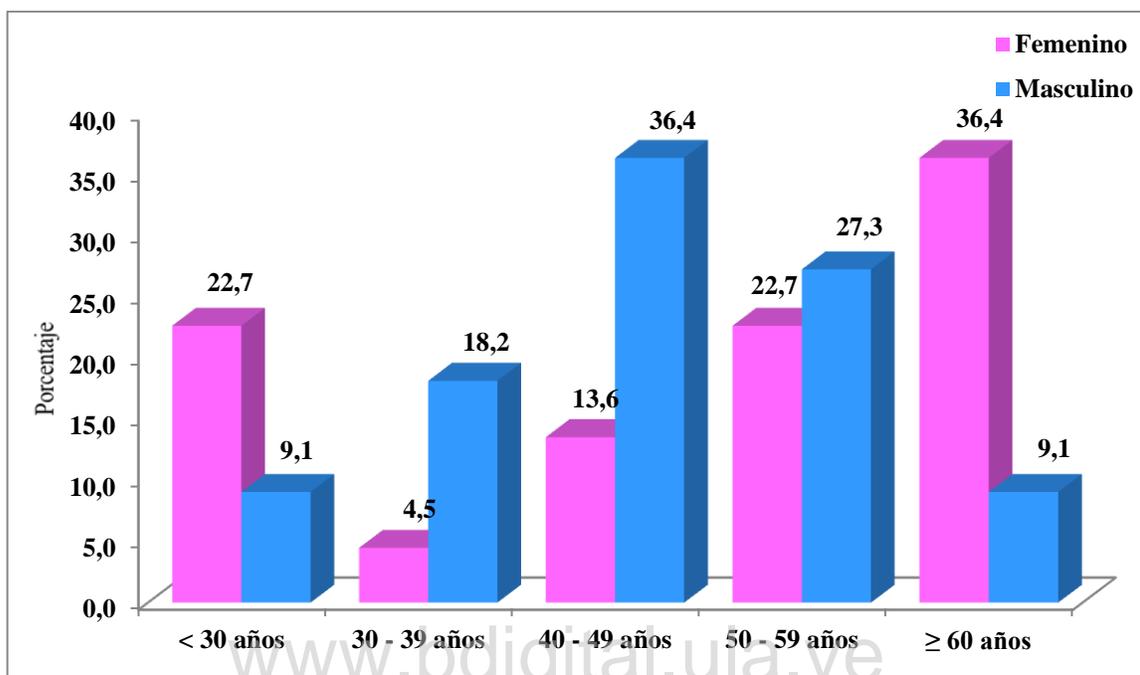
Los resultados de la tabla 9 donde se representa el tratamiento utilizado en pacientes adultos con LMA, reflejan que tratamiento propuesto por el grupo CALGB fue el más utilizado representando un 61,9%, los segundos en frecuencia fueron agentes hipometilantes, BFM 2004 y ARA-C a bajas dosis constituyendo el 4,8% respectivamente y el 21,44% no se logró establecer tratamiento o se negaron a recibirlo. En referencia a la instauración de la terapia en estudio fue de mínimo de 1 día y el máximo de 30 días arrojando como promedio global de instauración de tratamiento  $10,82 \pm 8,1$  días.

**Tabla 10: Condición al momento del Estudio. Adultos con LMA. IAHULA. Abril 2012 – Abril 2018.**

<b>Condición</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
Vivo	2	4,8
Desconocido	7	16,7
Muerto	33	78,6
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

Nota: Datos de Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud IAHULA

Se evidencia del total de pacientes diagnosticados la condición de los mismos aportada en la actualidad por el registro de historias médicas obteniéndose el 78,6% para los pacientes fallecidos por LMA



Nota: Datos de Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud IAHULA

### Gráfico 5 Edad y Género. Adultos con LMA. IAHULA. 2013 – Abril 2018

En referencia al gráfico 5 se evidencia que la mortalidad en pacientes adultos con LMA en el IAHULA en relación al grupo de etario, se encontró el 27,3% para el grupo  $\geq 60$  años seguido del 24,2% de los pacientes fue entre 50 - 59 años, y el 21,4% entre 40 - 49 años y el con un promedio de edad registrado fue de  $49,79 \pm 20,9$  años. Cabe resaltar que el 50% se encontró por encima de los 50,0 años con un mínimo de 16 y máximo de 95 años. El 66,7% de estos pacientes corresponden al sexo femenino de los cuales el 36,4% pertenecen al grupo de edad  $\geq 60$  y el 33,3% al sexo masculino de los cuales el 36,4% falleció entre los 40 - 49 años.

**Tabla 11: Fase Tratamiento alcanzado. Adultos con LMA. IAHULA. Abril 2012 – Abril 2018.**

<b>Tratamientos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
Inducción	14	42,4
Consolidación	5	15,2
Intensificación	5	15,2
Mantenimiento	1	3,0
No Inicio Tratamiento	8	24,2
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>100,0</b>

Nota: Datos de Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud IAHULA.

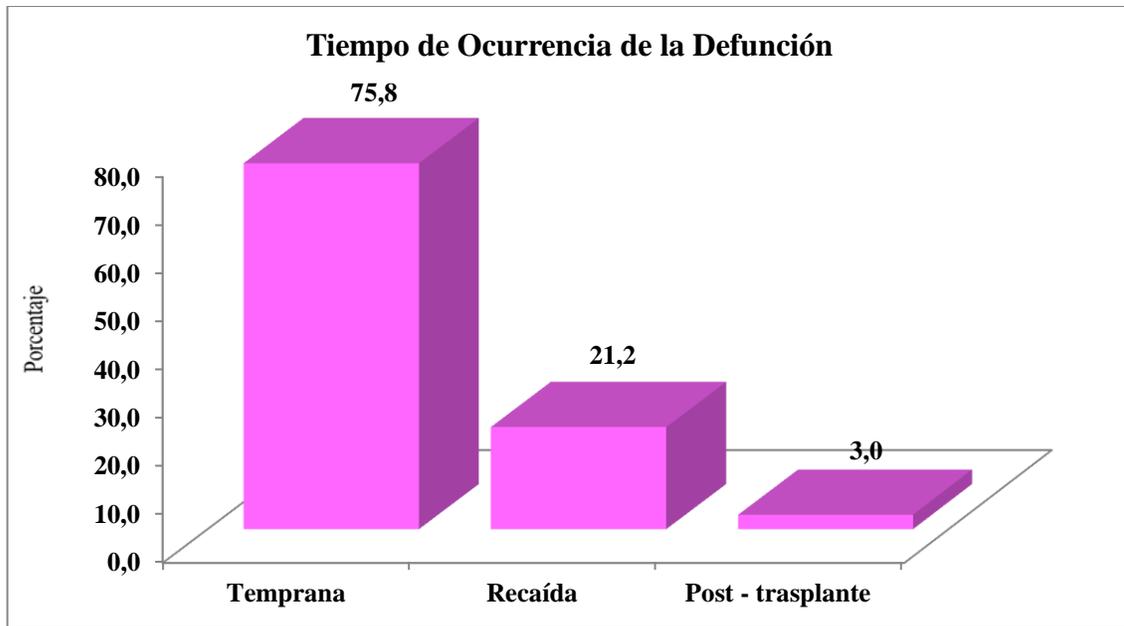
Con respecto a la fase de tratamiento alcanzado en el momento que ocurrió el deceso mostrado en la tabla 11 se evidencia un número significativo de casos que alcanzo la fase de inducción representando el 45%, el 15% la fase de consolidación e intensificación y solo el 2,5 % la fase de mantenimiento. El 22,5% representa la población que no recibió tratamiento o hubo abandono del mismo.

**Tabla 12. Recaída Medular vs Tipo de Recaída. Adultos con LMA. IAHULA. Abril 2012 – Abril 2018.**

<b>Recaída Medular</b>	<b>Tipo de Recaída</b>				<b>Total</b>	
	<b>Precoz</b>		<b>Tardía</b>		<b>Frec.</b>	<b>%</b>
	<b>Frec.</b>	<b>%</b>	<b>Frec.</b>	<b>%</b>		
Si	6	85,7	1	14,3	7	100,0
No	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>85,7</b>	<b>1</b>	<b>12,5</b>	<b>7</b>	<b>100,0</b>

Nota: Datos de Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud IAHULA.

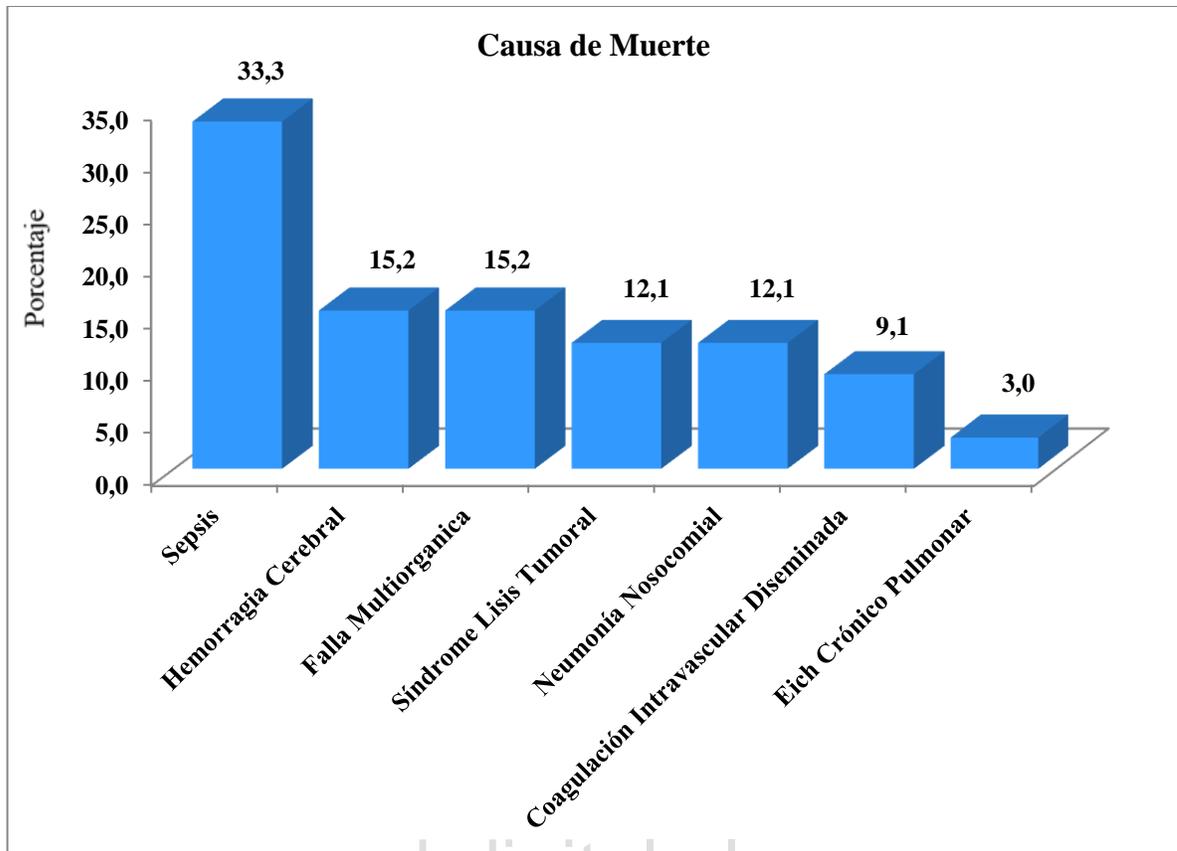
De acuerdo al tipo de recaídas presentada por los pacientes con LMA se halló el 87,5% de forma precoz a medula ósea y el 12,5% de forma tardía, no hallándose recaída a otros sitios.



Nota: Datos de Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud IAHULA.

**Gráfica: 6 Tiempo de Ocurrencia de la Defunción. Adultos con LMA. IAHULA. Abril 2012 – Abril 2018**

Los resultados en el gráfico 6 representan el tiempo de ocurrencia de la defunción durante el esquema de quimioterapia evidenciando que el 75 % está constituido por pacientes que falleció en un periodo dentro de los 30 días del diagnóstico (muerte temprana), un 21,8% representa el grupo de pacientes en los que hubo reaparición de la enfermedad y 3,1% posterior a la realización de trasplante de progenitores hematopoyéticos.



Nota: Datos de Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud IAHULA.

**Grafico 07. Causa de Muerte. Adultos con LMA. IAHULA. Abril 2013 – Abril 2018.**

La principal causa de mortalidad en los pacientes adultos con LMA en el IAHULA fue la sepsis con un total de 11 casos representando el 33,3%, la segunda causa asociada fue hemorragia cerebral y falla multiorganica en 15,2 % respectivamente, síndrome de lisis tumoral y neumonía nosocomial con el mismo número de casos representando el 12,1%, Coagulación intravascular diseminada para él un 9,1% y 1 solo caso para EICH crónico pulmonar posterior a trasplante siendo el 3%.

## DISCUSION

La frecuencia anual de forma individual de las defunciones de paciente adultos diagnosticados con LMA en el periodo abril 2013 – abril 2018 fue más significativa en el año 2014 representada por 12 pacientes correspondiente al 28,6% de la muestra total del estudio asociado a un mayor número de ingresos en el servicio de hematología durante el último trimestre de ese año, destacando que muchos de esos pacientes murieron en el siguiente año.

Las características particulares de la mortalidad de acuerdo al grupo etario en el cual sucedió la defunción se evidencio en un mayor incidencia en los pacientes en el grupo  $\geq 60$  años seguido del 24,2% de los pacientes fue entre 50 - 59 años, y el 21,4% entre 40 - 49 años y el con un promedio de edad registrado fue de  $49,79 \pm 20,9$  años estos resultados sea apoyan a los reportados en el análisis de Sierra Héctor. (2010) y Santiago Natalie (2010) en el cual subraya que el mayor porcentaje es en adultos mayores, posiblemente a las comorbilidades asociadas, las mutaciones genéticas adquiridas o algún trastorno hematológico previo. La media de la población encontrada en la edad ya mencionada concuerda con la mayoría de los análisis realizados por otros autores tomados como referencias.

Las muertes para LMA, se presentaron predominantemente en el sexo femenino en un 66,7% estos resultados se compagan con los estudios presentados por Manali I. Patel, Yifei Ma (2015 ) y Gwendolyn Ho (2017) en donde la mortalidad se presentó en un mayor porcentaje en el sexo femenino.

Otro aspecto estudiado fue la ocupación de los pacientes predominando los de oficios del hogar

En cuanto a la procedencia por distrito sanitarios el 33.3% de los pacientes corresponden al distrito sanitario Mérida, el 26,4% para el Vigía el cual se puede asociar al medio en el cual se encuentra la vivienda haciendo referencia con los factores ambientales, exposición a pesticidas y fertilizantes ampliamente usados en estas áreas que pudiese relacionar con la origen de la enfermedad, al igual que el nivel socioeconómico de los

pacientes que corresponden a los datos aportados por el estudio de Gwendolyn Ho (2017) en los cuales expresa el nivel socioeconómico y factores sociodemográficos como factores de riesgo para complicaciones y mortalidad temprana.

La clasificación morfológica FAB para LMA es importante porque puede orientar hacia el pronóstico de la enfermedad, los cuales reportaron LMA M2 el 47,6%, seguido de LMA M4 siendo el 26,2 % , dichos resultados concuerdan con los obtenidos por Lovato Pedro. (2015) en las cuales destaca el predominio del subtipo M2. Es este punto se puede asociar la relación entre los estudios adicionales para estratificación de riesgo y pronóstico los cuales son el Inmunofenotipo y la citogenética que para este estudio Inmunofenotipo predominante fue el M2 de las cuales el 16,7 % presentaron oncogenes negativos, el 8,3% MLL/AF10 y el oncogen AML1/ETO para el 8,3%. Con respecto a los pacientes con Inmunofenotipo M4 quienes representan el 23,8% de la muestra, el 30% reporto negatividad para los oncogenes y el 70% fue no clasificado. Sin embargo, se acota que un porcentaje significativo dado por el 69% de los pacientes evaluados no se les realizo el estudio de Oncogenes hallándose una  $p=0,715$  no siendo estadísticamente significativa. Esta dificultad nos impide establecer comparaciones y conclusiones respecto de la citogenética y evolución de nuestros pacientes, por lo tanto se toma en cuenta para el riesgo y pronóstico de esta muestra la clasificación FAB y el resultado obtenido por el Inmunofenotipo. De igual forma se evidencia la presencia del oncogen MLL/AF10 el cual es clasificado como un grupo alto riesgo a la recaída a medula ósea y sistema nervioso central. En el trabajo de Laguna francisco y colbs (2017) y Claudia Schoch (2011), se encuentran reportados datos similares.

Tomando en cuenta lo antes mencionado los resultados en cuanto al riesgo, el 52,4% de los pacientes se categorizo como alto riesgo y el 33,3% para riesgo estándar.

La instauración de la terapia en estudio fue de mínimo de 1 día y el máximo de 30 días arrojando como promedio global de instauración de tratamiento  $10,82 \pm 8,1$  días, conociendo que un gran número de defunciones se encuentran asociadas a instauración tardía de la terapéutica ya sea por diagnóstico tardío o no disponibilidad del tratamiento al decidir la medicación, en este estudio pudiese excluir esta como causa de mortalidad

debido a que aun administrando el tratamiento inmediato o de forma tardía se obtuvo un alto porcentaje de mortalidad.

El tratamiento de elección para los pacientes con LMA estudiados fue propuesto por el grupo CALGB, utilizado en varios estudios citados como referencia sugerido de igual forma por la Sociedad Venezolana de Hematología, mostrando un mayor número de defunciones durante el periodo en estudio representando un 61,9%, siguiendo en orden de frecuencia los agentes hipometilantes, BFM 2004 y ARA-C a bajas dosis constituyendo el 4,8% respectivamente destacando que un porcentaje significativo 21,44% no se logró establecer tratamiento o se negaron a recibirlo. Cabe mencionar que se registra en 1 caso el uso de Trasplante de progenitores hematopoyéticos posterior a la administración de protocolo CALGB en fase de intensificación y un tratamiento adicional el cual fue posterior a recaída tardía siendo FLAG-ETOPOSIDO (no se encuentra tabulado).

El punto referido anteriormente, se puede correlacionar con la fases del protocolo de quimioterapia en las cuales ocurrieron las defunciones, en donde se evidencio que número significativo de casos que alcanzo la fase de inducción representando el 42,4%, el 15% la fase de consolidación e intensificación respectivamente y solo el 3% fase de mantenimiento. Esto se puede asociar al empleo de fármacos en dosis elevadas durante la inducción para lograr la remisión completa de la enfermedad y la aplasia medular inducida por los mismos que pueden desencadenar complicaciones infecciosas y trastornos hemorrágicos llevando al paciente a la muerte. Estos hallazgos son similares a los evidenciados en los estudios de Lovato Pedro. (2015). Sierra Héctor Infante y Colbs. (2008). Gwendolyn Ho and Colbs.(2016). Imrana A. Malik (2017), en donde se encontró alta tasa de mortalidad asociada principalmente a uso de protocolos de inducción. Por otra parte El 24,1% representa la población es representado por la población que no recibió tratamiento.

Las recaídas presentada por los pacientes con LMA cuentan como aspecto relevante, destacando 85,7% de forma precoz a medula ósea y el 14,3% de forma tardía, no hallándose recaída a otros sitios. En aquellos pacientes que recibieron quimioterapia de rescate posterior a presentar persistencia de enfermedad representado solo por 1 paciente el

cual fue escaso, sea por preferencias del propio paciente, de la familia o por complicaciones; contribuyendo para la pobre respuesta obtenida y a la posterior defunción.

En cuanto al momento de la ocurrencia de la defunción durante el esquema de quimioterapia se evidencia que el 75,8 % está constituido por pacientes que falleció en un periodo dentro de los 30 días del diagnóstico (muerte temprana), un 21,2% representa el grupo de pacientes en los que la hubo reaparición de la enfermedad y 3% posterior a la realización de trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Las causas de mortalidad fueron variadas. Se registraron 8 diferentes eventos que desencadenaron la defunción, entre ellas la más representativa por orden de frecuencia la sepsis representando el 33,3%, la segunda causa asociada fue hemorragia cerebral y falla multiorganica en 15,2 % respectivamente, síndrome de lisis tumoral y neumonía nosocomial con el mismo número de casos representando el 12,1%, Coagulación intravascular diseminada para él un 9,1% y 1 solo caso para EICH crónico pulmonar posterior a trasplante siendo el 3%. Estos datos concuerdan con el análisis realizado por Gwendolyn Ho and Colbs. (2016) en donde la principal causa de muerte fue sepsis, seguida por falla renal y sangrado.

Es relevante acotar el hecho de que en los registros revisados no se encontró soporte directo de los gérmenes que pudieron desencadenar las infecciones que llevaron al estado de falla multiorganica, sepsis y neumonía nosocomial. Se desconoce si los mismos fueron eliminados o extraviados de las historias clínicas en el momento de archivarlas.

La hemorragia cerebral fue reconocida como 2da causa en frecuencia en el grupo de estudio pudiéndose asociar a la trombocitopenia por la aplasia causada por la quimioterapia o a alteraciones de la coagulación relacionados, dichos datos se pueden correlacionar con los aportados por Erick Crespo-Solís (2013) en el que se reportó 27,5 días de duración de la trombocitopenia durante la fase de inducción.

Se debe considerar que en muchos de los registros médicos examinados no se encontró resultados de estudios citogenéticos o moleculares, no pudiéndose relacionar los mismos con las defunciones halladas en este estudio, dado la importancia que se le ataña a los mismos en cuanto al pronóstico y la evolución de la enfermedad,

Como limitantes en la realización de este estudio es que la estadística registrada no muestra en su totalidad pruebas que confirme el diagnóstico definitivo de la causa de la muerte, siendo mayormente asociado a procesos sépticos o hemorragias masivas sin contar con estudios pertinentes. Igualmente a los datos incompletos en los registros médicos los cuales no terminan siendo concluyentes y un importante parte de la muestra en la cual se desconoce la causa de la defunción debido a abandono de tratamiento y seguimiento del estado del paciente por decisión propia del mismo.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## CONCLUSIONES

Tomando en cuenta los objetivos planteados para el estudio y en base al análisis de los resultados obtenidos, posterior a determinar la frecuencia anual de la mortalidad en pacientes adultos con Leucemia Mieloide Aguda EN EL IHULA ABRIL 2013- ABRIL 2018, se concluye:

- ✓ El comportamiento de la mortalidad secundaria a LMA en el Hospital universitario de los Andes estado Mérida, Venezuela, se ajusta al patrón de registros a nivel mundial.
- ✓ En cuanto al género, se evidencio que el sexo femenino estuvo asociado al mayor número de defunciones registradas.
- ✓ El grupo etario con mayor incidencia de presentación de la enfermedad siendo en promedio  $48,88 \pm 20,9$  años corresponde al reportado en la mayoría de registros a nivel mundial.
- ✓ Aunque uno de los factores de pronóstico más importantes en los pacientes con LMA es la citogenética de riesgo adverso, en este estudio este factor no fue significativo, probablemente debido a que solamente en 31% de casos fue posible la realización de dichos estudios, por lo que desconocemos el riesgo citogenético real en 69% % de los pacientes.
- ✓ La fase de inducción del tratamiento de quimioterapia se relaciona con el aumento del número de defunciones asociadas a LMA.
- ✓ La sepsis causada por infecciones debido a la aplasia medular inducida por la quimioterapia representa el mayor porcentaje de defunciones por LMA.
- ✓ El sitio de recaída más frecuente correspondió en su totalidad a medula ósea indiferentemente del pronóstico del paciente dado por características morfológicas e Inmunofenotipo en este estudio.
- ✓ El subregistro en las historias clínicas analizadas, no permitió relacionar las defunciones con estudios de citogenética y moleculares.

## RECOMENDACIONES

Se plantean las siguientes sugerencias posteriores al análisis de los resultados obtenidos:

Establecer de forma precisa y clara la causa de la defunción mediante un formato adecuado de defunción que se incluya en la historia clínica.

Ampliar el estudio citogenético y molecular de los pacientes con diagnóstico de LMA para establecer su pronóstico y respuesta a la terapéutica.

Evaluar la administración de otro esquema de tratamiento para la inducción en pacientes con diagnóstico de LMA en vista de la alta toxicidad causada por los mismos que conlleva al mayor porcentaje de defunciones reportadas en el estudio.

La decisión de iniciar quimioterapia o solamente tratamiento paliativo se debe estar basar en un análisis individual de cada caso y dependerá no solo del status performance y de las comorbilidades del paciente, sino incluso también de la elección del mismo, previa información sobre su pronóstico y opciones terapéuticas.

Según los datos del presente estudio, es importante disminuir las tasas de choque séptico durante la aplasia medular post-quimioterapia, quizá mediante el empleo de esquemas más intensivos ajustados por grupos de riesgo

Tomar en cuenta el trasplante de progenitores hematopoyéticos sea una alternativa factible a corto plazo, para pacientes seleccionados en remisión evitando mayor toxicidad causada por la quimioterapia.

Es importante señalar que aunque cada paciente presenta una condición clínica única, el entrelazado de características clínicas, moleculares y genéticas establecerá una mejor vista del paisaje que se encuentra al frente, lo que permite vislumbrar un pronóstico más preciso y confiable

## BIBLIOGRAFIA

1. Laguna Francisco, Chávez Venecia, Gómez Miguel. Acute Myeloid Leukemia— Genetic Alterations and Their Clinical Prognosis. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*. 2017 Oct 1; 11(4): 328–339.
2. Zeinab Fazeli<sup>1</sup>, Mohamad Amin Pourhoseingholi Leukemia Cancer Mortality Trend in Iran, From 1995 to 2004 *Iran J Cancer Prev* 2013;3:170-73
3. Hernández J, Gutierrez N, Burgos R. Genética molecular de la leucemia aguda. *Hematológica/edición española* 2007; 92:133-37.
4. Rubnitz J, Gibson B, Smith F. acute Myeloid Leukemia. *Hematology Oncology Clinical North America* 2010;24:35-63.
5. De Kouchkovsky, I, and M Abdul-Hay. “Acute Myeloid Leukemia: A Comprehensive Review and 2016 Update.” *Blood Cancer Journal* 6.7 (2016): e441–. PMC. Web. 13 Apr. 2018.
6. Haferlach T, Kern W, Schinttgerger. Modern diagnostics in acute leukemias. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56:223-234.
7. Bain BJ. Acute leukemia. *Leukemia diagnosis*, 2nd ed. London: Gower Medical Publishing; 1990.
8. Gwendolyn Ho Ted Wun, Lori Muffly, Qian Li, Ann Brunson. Early mortality and complications in hospitalized adult Californians with acute myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2017-06-01.
9. Taiki Ando, Etsuko Yamazaki, Eriko Ogus. Body mass index is a prognostic factor in adult patients with acute myeloid leukemia. *The Japanese Society of Hematology*. 2017
10. Aito Harada, Noriko Doki, Takeshi Hagino. Underweight status at diagnosis is associated with poorer outcomes in adult’s patients with acute myeloid leukemia: a restrospective study of JALSG AML 201. *Ann Hematology* 2017.
11. Imrana A. Malik, Marylou Cardenas-Turanzas. Sepsis and Acute Myeloid Leukemia: A population level study of comparative outcomes of patient discharged from Texas hospitals. *Clinical Lymphoma, mieloma ans Leukemia*. 2017.
12. Gwendolyn Ho Ted Wun, Lori Muffly, Decrease early mortality associated with

treatment of Acute Myeloid Leukemia at National Cancer institute – designate Cancer Centers in California. Cancer 2018; 000:000-000. American Cancer Society.

**13.** Lovato Pedro Eduardo. Leucemia mieloide aguda en adultos: Estudio comparativo sobre tratamiento y pronóstico por grupos etarios. Revista Médica Heredia. 2015; 26:160-166. Perú.

**14.** Serralde Aurora, López Irene, Aguayo Alvaro. Reporte preliminar: Evaluación del esquema 7+3 en leucemia mieloide aguda y tasa de mortalidad temprana en una cohorte retrospectiva *versus* cohorte prospectiva. Revista Facultad de Medicina UNAM Vol. 51 No. 4 Julio-Agosto, 2008.

**15.** Buitrón Natalie, Arteaga, Luis, Rosas Adriana, Aguayo Alvaro, López Xavier, Crespo Erik. Experiencia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda. Cohorte 2003-2008. Revista de Investigación Clínica / Vol. 62, Núm. 2 / Marzo-Abril, 2010 / pp 100-108

**16.** National Cancer Institute NCBI Bookshelf. PDQ Cancer information summaries. Adult Acute Myeloid Leukemia Treatment. Disponible en [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)

**17.** Páez Alicia, Navarro Ciramar y col. Protocolo Grupo Cooperativo Nacional 2005. Caracas- Venezuela. Disponible en [www.svh-web.org.ve](http://www.svh-web.org.ve)

**18.** Ortuño FJ, Orfao A. Aplicación de la citometría de flujo al diagnóstico y seguimiento inmunofenotípico de las leucemias agudas. MedClin 2002; 118: 423-36.

**19.** Sans-Sabrafen J, Besses Raebel C. Hematología clínica. Cuarta edición. Editorial Harcourt.2001. Barcelona. España.

**20.** Jaffe E, Harris N, Stein H. acute myeloid leukaemia. Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. World health organization classification of tumors, 2nd ed. Lyon: International agency for research on cancer (IARC) press; 2001.

**21.** Landolfi Clementin, Corredor María, Fernández Isabel. Primer Consenso Venezolano sobre Leucemia Aguda en Infancia y adolescencia. Sociedad Venezolana De Hematología. Caracas- Venezuela.

**22.** Balestrini, M (2008). Procedimientos técnicos de la investigación documental. Caracas. BL Consultores.

**23.** Elisha H. Estey. CME Information: Acute myeloid leukemia: 2016 Update on risk-stratification and management. American Journal Hematology . 91:825–846, 2016.

- 24.** Lene Sofie Granfeldt Ostgard, Mette Nogaard, and Jan Maxwell Norgaard, Lone Smidstrup Friis. Effects of Education and Income on Treatment and Outcome in Patients with Acute Myeloid Leukemia in a Tax-Supported Health Care System: A National Population-Based Cohort Study. *Journal of clinical oncology*. 2017 Nov 10;35(32):3678-3687
- 25.** Francisco Alejandro Lagunas-Rangel, Venice Chávez-Valencia, Miguel Ángel Gómez-Guijosa, and Carlos Cortes-Penagos. Acute Myeloid Leukemia—Genetic Alterations and Their Clinical Prognosis. *International Journal of Hematology- Oncology and Stem Cell Research*. 2017 Oct 1; 11(4): 328–339.
- 26.** National Comprehensive Cancer Network. *Clinical practice guidelines in oncology*. 2017.
- 27.** López José, Da Costa Osiris. Protocolo LMA. Protocolos para el manejo de pacientes con enfermedades Hemato-oncológicas y anemia drepanocítica. Sociedad Venezolana de Hematología. Caracas- Venezuela 2015-2017. Disponible en [www.svh-web.org.ve](http://www.svh-web.org.ve)
- 28.** Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert Hasserjian. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 19 may 2016 X volume 127, number 20.
- 29.** Salud Brunet Mauri. Hospital San Pau, Grupo Español de Trasplante Hematopoyetico y Terapia Celular (GETH) Barcelona. 2016

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve) **ANEXOS**

[ANEXO A]

**CARTA DIRIGIDA AL DEPARTAMENTO DE HISTORIAS CLÍNICAS DEL  
IAHULA**

Mérida 02 de Mayo de 2018

**Licda(o).**

***Coordinadora del Departamento Historias Médicas del IAHULA***

**Mérida.-**

Por medio de la presente me dirijo a ustedes, a fin de solicitar el permiso de acceder a las historias médicas del Servicio de hematología en el periodo comprendido desde Abril 2013 – Abril 2018 con el propósito de apoyar Trabajo Especial de Grado, como credencial de mérito para la obtención del grado de Hematólogo que lleva por título: **MORTALIDAD REGISTRADA EN PACIENTES ADULTOS EN EL IAHULA ABRIL 2013 – ABRIL 2018**

Agradezco su colaboración y valioso aporte en aras de la ciencia médica no está demás decir que la información recabada será manejada en completa confidencialidad.

Sin más a que hacer referencia se suscribe de ustedes.

---

**Med. Leslie Carolina León Bretón**

Residente de Tercer Año Postgrado de Hematología  
Facultad de Medicina Universidad de Los Andes- Mérida  
Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes

[ANEXO B]

FICHA DE MORTALIDAD REGISTRADA EN PACIENTES ADULTOS CON  
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN EL IHULA, MERIDA PERIODO ABRIL  
2013 - ABRIL 2018

<b>Fecha de defunción:</b>			<b>Nº Historia</b>	
<b>Día</b>	<b>Mes</b>	<b>Año</b>		
<b>Nombres y Apellidos:</b>				
<b>M</b>	<b>F</b>	<b>Edad</b>	<b>CI V/E.-</b>	<b>Ocupación:</b>
<b>Dirección:</b>			<b>Procedencia:</b>	
			<b>Rural</b>	<b>Urbana</b>
<b>Clasificación FAB</b>			<b>Inmunofenotipo</b>	
<b>Oncogenes</b>			<b>Riesgo</b>	
<b>Fecha del diagnostico</b>			<b>Fecha de inicio de tratamiento</b>	
<b>Nombre del protocolo:</b>				
<b>Fase del protocolo:</b>				
<b>Inducción</b>		<b>Consolidación</b>		<b>Mantenimiento</b>
<b>Recaída:</b>				
<b>Recaída precoz</b>		<b>Recaída tardía</b>		<b>Recaída al SNC</b>
si		si		si
no		no		no
<b>Recaída combinada</b>		<b>Recaída a otros órganos</b>		<b>Sarcoma Granulocítico</b>
Sí          No		Sí          No		Sí          No
<b>Abandono del tratamiento</b>		si		no
<b>Muerte Temprana</b>			<b>Muerte en Recaída</b>	
Si          no			Si          no	
<b>Refractariedad al tratamiento</b>			si          no	
<b>Causa de la muerte:</b>				
<b>Fecha de la Muerte:</b>				