



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO**

**SOBREVIDA GLOBAL EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA  
TRATADOS CON AZACITIDINA O AZACITIDINA Y VENETOCLAX EN EL  
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO.**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL:

TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA

EN:

**MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

**VICTOR IVÁN SALINAS HERRERA**

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS  
DR. JOSÉ LUIS ÁLVAREZ VERA

Facultad de Medicina



CIUDAD DE MÉXICO OCTUBRE DE 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## ÍNDICE:

Introducción.	2
Marco Teórico.	3
Pregunta de Investigación	6
Justificación	6
Objetivo Primario	7
Objetivo Secundario	7
Hipotesis Nula y Alterna	7
Tipo de Estudio	7
Pobalción	7
Descripción de Procedimiento o intervención a realizar	8
Variables	8
Método de Recolección de Datos	9
Tamaño de estudio	9
Análisis estadístico	9
Discusión	14
Conclusión	14
Consideraciones éticas	15
Referencias	16
Cronograma actividades	17
Anexos	17

## INTRODUCCIÓN:

La leucemia mieloide aguda (LMA), es una neoplasia de las células madres del linaje mieloide, representa 1/3 de todas las leucemias diagnosticadas anualmente<sup>1</sup>. Su etiología es multifactorial siendo ambientales, modificaciones genéticas, exposición a radiación y/o químicos, ocupación, infeccioso, tratamientos con quimioterapia previa<sup>3</sup>. En los últimos años ha tenido mayor importancia las modificaciones genéticas; entre estas

CEPBA, RUNX1 y GATA2<sup>3</sup> . Esto toma importancia debido a los nuevos fármacos que surgen día a día para tener un tratamiento más dirigido a esta enfermedad.

Actualmente, el inicio de tratamiento (inducción a la remisión) de LMA es tratada con quimioterapia (QT) de inducción con el esquema “7 + 3” (7 días de infusión continua de citarabina y 3 días con alguna antraciclina, comúnmente daunorubicina) <sup>2</sup>. No obstante, en persona mayores de 65 años y/o que no sean pacientes fit, este esquema no puede ser utilizado por el riesgo alto de mielosupresión aunado a las consecuencias que esto conlleva; siendo entre otras la neutropenia y por ende infecciones.

Hoy en día hay más tratamientos; entre los que destaca el uso de azacitidina con o sin venetoclax pudiendo ser utilizados como primera línea en pacientes no fit. La azacitidina es un análogo de citidina; siendo un agente hipometilante de DNA<sup>4</sup> .El venetoclax es un inhibidor selectivo de la proteína B de las células leucemia/linfoma (BCL-2). El BCL-2 aumenta en LMA confiriendo una resistencia a la quimioterapia convencional

Habiendo nuevos fármacos decidimos analizar la azacitidina con o sin venetoclax y evaluar la sobrevida global en pacientes con LMA; los resultados son prometedores y probablemente en un futuro sean el pilar de tratamiento y desplacen a la quimioterapia convencional que ha sido utilizada por décadas.

## MARCO TEÓRICO

La leucemia mieloide aguda (LMA), es una neoplasia de las células madres del linaje mieloide, representa 1/3 de todas las leucemias diagnosticadas anualmente <sup>1</sup>. Éstas células no son capaces de tener una función adecuada; la médula ósea siendo incompatible con esta respuesta empieza a producir células anormales; las células normales mueren y son reemplazadas por estas células leucémicas <sup>5</sup>.

Es una enfermedad edad dependiente, con mayor incidencia > 60 años, más común en hombre que en mujeres y aún más común en mayores de 70 años<sup>12</sup>.

Su etiología es multifactorial siendo ambientales, modificaciones genéticas, exposición a radiación y/o químicos, ocupación, infeccioso, tratamientos con quimioterapia previa<sup>3</sup>. Dentro de los factores ambientales y químicos destacan la exposición a bencenos y a radiación<sup>5</sup>. El tabaquismo también ha sido asociado con el aumento de esta patología incluso de 2 -3 veces más comparado con los no fumadores.

Es más común en pacientes ancianos siendo el 69.3% de las LMAs diagnosticadas, así mismo su pronóstico es peor que en gente joven con una supervivencia menor a 5 años; esto debido a un estado de desempeño bajo, a sus comorbilidades, a menor remisión completa con quimioterapia intensiva, citogenética no favorable y al aumento de incidencia de LMA secundaria (LMAs)<sup>6</sup>.

Su inicio puede ser insidioso y puede presentarse de muchas maneras; puede ser descubierta incluso en un análisis de rutina o muy sintomático por complicaciones infecciosas, hemorragias, coagulación intravascular diseminada entre otras. Es necesario realizar una biopsia y aspirado de médula ósea para posteriormente clasificarla, tener el pronóstico de gravedad y decidir cual será el mejor tratamiento para el paciente<sup>1</sup>.

En los últimos años ha tenido mayor importancia las modificaciones genéticas; entre estas CEPBA, RUNX1 y GATA2 (3 AML review1). Además de estos, otras mutaciones importantes son FLT3, N-RAS, K-RAS, entre otros. Esto toma importancia debido a los nuevos fármacos que surgen día a día para tener un tratamiento más dirigido a esta enfermedad. Cabe mencionar que estas mutaciones nos ayudaran también a saber si el pronóstico es favorable, intermedio o grave (1 AML review 2)

Otra característica importante a tomar en cuenta son las comorbilidades de los pacientes; hoy en día les llamamos personas “fit” y “unfit”. Se realizó un consenso por Ferrera et al, en el que se describen las características para que una persona sea unfit y por lo tanto el esquema de tratamiento sea menos intenso; basta con que cumpla alguna de las siguientes: edad mayor a 75 años, comorbilidad grave cardíaca, pulmonar, renal, hepática, infección activa resistente a tratamiento convencional, ECOG >2, deterioro cognitivo<sup>7</sup>.

Actualmente, el inicio de tratamiento (inducción a la remisión) de LMA es tratada con quimioterapia (QT) de inducción con el esquema “7 + 3” (7 días de infusión continua de citarabina y 3 días con alguna antraciclina, comúnmente daunorubicina) (2 AML 2016 review). No obstante, en persona mayores de 75 años y/o que no sean pacientes fit, este esquema no puede ser utilizado por el riesgo alto de mielosupresión aunado a las consecuencias que esto conlleva.

Además de los fármacos que abordaremos; es importante saber que hay otros que también se pueden utilizar en pacientes con ciertas alteraciones genéticas que sean de riesgo favorable e intermedio. Dentro de estos “nuevos” medicamentos destacan: CPX-351 utilizado en pacientes Fit con LMA secundaria entre 60-75 años, midostaurina, en combinación con el esquema 7 + 3 en pacientes FIT hasta 70 años con mutación en FLT3 ITD o TKKD, Gemtuzumab ozogamicina en combinación con 7 + 3 en pacientes con mutaciones con riesgo favorable o intermedia según la Leukemia Net Europea (ELN) e Ivosidenib en pacientes con esquema venetoclax + azacitidina pero con mutación en IDH1<sup>8</sup>.

Los fármacos que analizaremos en este trabajo son: la azacitidina y el venetoclax. La azacitidina es una citidina análogo del inhibidor DNA metiltransferasa y un agente hipometilante (HMA)<sup>9</sup>. Originalmente se creía que su única actividad antineoplásica era la interferencia con el metabolismo del ácido nucleico, sin embargo, se descubrió que también actúa en la hipermetilación del DNA inhibiendo esta. Además de esta acción, también

tienen propiedades inmunomoduladoras en las vías de señalización de algunos de los genes afectados; así mismo pueden incrementar la expresión del HLA clase I en las células tumorales y así incrementar la reconocimiento de estos procesos leucémicos y aumentar la eficacia de este medicamento<sup>13</sup>. Además pueden tener una acción importante en aumentar la sensibilidad al receptor PD-1 (Programmed Cell- Death – tipo 1); por lo que se podrían ocupar medicamentos anti PD-L1 como pembrolizumab y atezolizumab<sup>14</sup>.

El venetoclax es un inhibidor selectivo de BCL-2 (B cell lymphoma – 2) que ha mostrado buenas respuestas al tratamiento y más en combinación con agentes hipometilantes<sup>10</sup>. Este fármaco fue utilizado por primera vez en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC)<sup>15</sup>. El venetoclax ha demostrado buena actividad como agente único<sup>16</sup>, pero tiene sinergia con agentes hipometilantes o con dosis bajas de citarabina.

#### PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿La azacitidina con o sin venetoclax aumenta la sobrevida global en pacientes con leucemia mieloide aguda?

#### JUSTIFICACIÓN

El uso de nuevos medicamentos en leucemia mieloide aguda ha ido en incremento en los últimos 10 años; destacando la azacitidina (un agente hipometilante) y el venetoclax (inhibidor de BCL-2). El propósito de este estudio es evaluar el uso de estos dos medicamentos siendo nuestro primer objetivo demostrar la sobrevida global. Actualmente no hay estudios que evalúen la sobrevida global con estos dos medicamentos; al tener estos datos podemos proponer este tratamiento como primera línea; desplazar la quimioterapia convencional y tener mejores resultados en nuestros pacientes. De igual manera nos servirá ya que en México no se cuentan con estos datos; a pesar de ser un estudio pequeño; este puede retomarse en un futuro; añadiendo más pacientes y tener un seguimiento de los pacientes de este primer estudio.

## OBJETIVO PRIMARIO

Demostrar que el uso de azacitidina con o sin venetoclax aumenta la sobrevida global en pacientes con leucemia mieloide aguda en el Hospital Español.

## OBJETIVO SECUNDARIO

Recabar los efectos secundarios de esta terapia.

## HIPOTESIS NULA Y ALTERNA

NULA: El uso de azacitidina con o sin venetoclax en pacientes con leucemia mieloide aguda no aumenta la sobrevida global.

ALTERNA: El uso de azacitidina con o sin venetoclax en pacientes con leucemia mieloide aguda aumenta la sobrevida global.

## TIPO DE ESTUDIO:

Es un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, retrolectivo.

## POBLACIÓN

Se dirige este estudio a los pacientes diagnosticados con leucemia mieloide aguda en el hospital español y que están en tratamiento con azacitidina con o sin venetoclax.



## DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTO O INTERVENCIÓN A REALIZAR

Recolectar información de los pacientes en el Hospital “español con leucemia mieloide aguda que estén y/o hayan sido tratados con azacitidina con o sin venetoclax.

Criterio de inclusión: todos los pacientes en el Hospital Español con LMA que estén y/o hayan recibido tratamiento con azacitidina o azacitidina y venetoclax.

Criterio de exclusión: pacientes con LMA en el Hospital Español que sean Fit y hayan recibido tratamiento convencional con esquema 7 + 3

Criterio de eliminación: pacientes con LMA en el Hospital Español que hayan recibido tratamiento con azacitidina o azacitidina y venetoclax y hayan decidido abandonar el tratamiento.

## VARIABLES A RECOLECTAR: DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Sexo: dicotómica mujer u hombre

Diabetes Mellitus 2 (DM2): dicotómica tiene si o no

Hipertensión arterial sistémica (HAS): dicotómica; tiene si o no

Obesidad: dicotómica; tiene si o no

EPOC y cardiopatía: dicotómica; tiene si o no

Cáncer: dicotómica; tiene si o no

Hipotiroidismo: dicotómica; tiene si o no

Tratamiento: dicotómica: azacitidina (1) o azacitidina y venetoclax (2)

ECOG: categórica nominal: 0, 1, 2, 3, 4, 5

Vivo/Fallecido: dicotómica

Sobrevida en años: categórica nominal, 1,2,3,4,5,6

Efectos adversos (dolor en sitio de aplicación, leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, diarrea, constipación, cefalea, pérdida de peso, náusea/vómito, hemorragias, petequias/equimosis, infecciones): dicotómica; si o no

#### MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Se recolectará la información de los expedientes clínicos y realizaremos hojas de recolección de datos para los mismos.

#### TAMAÑO DEL ESTUDIO:

Se usó un muestreo por conveniencia; incluyendo a todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión; siendo el primero con diagnóstico en 2014 hasta el último en mayo 2021; con un total de 10 pacientes.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

En este trabajo reunimos 10 pacientes con LMA del Hospital Español de México que fueron tratados con azacitidina o azacitidina y venetoclax (5 y 5 pacientes respectivamente). Estos datos se concentraron en una hoja electrónica de Excel Microsoft Office; ésta misma para posteriormente realizar el análisis estadístico utilizando la paquetería IBM SPSS Statistics 25 en español.

Se hicieron comparaciones de ambos grupos; para así ver la sobrevida global de pacientes con LMA y en tratamiento con azacitidina o azacitidina y venetoclax. Se estableció una dosis de azacitidina de 75mg SC cada 24 horas por 7 días en ciclos cada 28 días y de venetoclax 400mg VO cada 24 horas 21 días con ciclos de 28 días.

Se observó una sobrevida global de 6 años para el grupo con azacitidina y 2 años para el grupo azacitidina y venetoclax. No obstante, en este último grupo hay pacientes que aún se mantienen vivos, por lo que será necesario en un futuro realizar nuevamente este estudio para evaluar a los mismos pacientes e ir agregando nuevos pacientes con estos mismos tratamientos. Se observaron también los distintos efectos adversos de estos medicamentos siendo la leucopenia y neutropenia un 100% para ambos grupos; otras fueron menos comunes como hemorragias.

Efectos Adversos	Azacitidina (N = 5)	Azacitidina y Venetoclax (N = 5)
Dolor en sitio de aplicación	20%	40%
Leucopenia	100%	100%
Neutropenia	100%	100%
Anemia	100%	100%
Trombocitopenia	80%	80%
Pancitopenia	80%	80%
Diarrea	0%	40%
Constipación	20%	40%
Cefalea	0%	20%
Pérdida de peso	0%	60%
Nausea / Vómito	40%	80%
Hemorragias	20%	20%
Petequias / equimosis	20%	40%
Infecciones	0%	20%

Tabla 1.- Efectos Adversos

## Tabla de frecuencia

### SEXO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	FEM	7	70.0	70.0	70.0
	MASC	3	30.0	30.0	100.0
	Total	10	100.0	100.0	

### DM

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	2	20.0	20.0	20.0
	NO	8	80.0	80.0	100.0
	Total	10	100.0	100.0	

### HAS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	6	60.0	60.0	60.0
	NO	4	40.0	40.0	100.0
	Total	10	100.0	100.0	

### OBESIDAD

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	3	30.0	30.0	30.0
	NO	7	70.0	70.0	100.0
	Total	10	100.0	100.0	

### EPOC/CARDIOPATIA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	1	10.0	10.0	10.0
	NO	9	90.0	90.0	100.0
	Total	10	100.0	100.0	

### CANCER DE MAMA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	1	10.0	10.0	10.0
	NO	9	90.0	90.0	100.0
	Total	10	100.0	100.0	

### HIPOTIROIDISMO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	1	10.0	10.0	10.0
	NO	9	90.0	90.0	100.0
	Total	10	100.0	100.0	

### VIVO/MUERTO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	VIVO	4	40.0	40.0	40.0
	MUERTO	6	60.0	60.0	100.0
	Total	10	100.0	100.0	

Figura 1.- tablas de frecuencias

## Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación
EDAD	10	42	85	72.70	12.588
FECHA DE DX	10	2014	2021	2018.20	2.348
SOBREVIDA AÑOS	10	1	6	2.20	1.619
ECOG	10	1	2	1.50	.527
N válido (por lista)	10				

Figura 2.- Estadísticos descriptivos

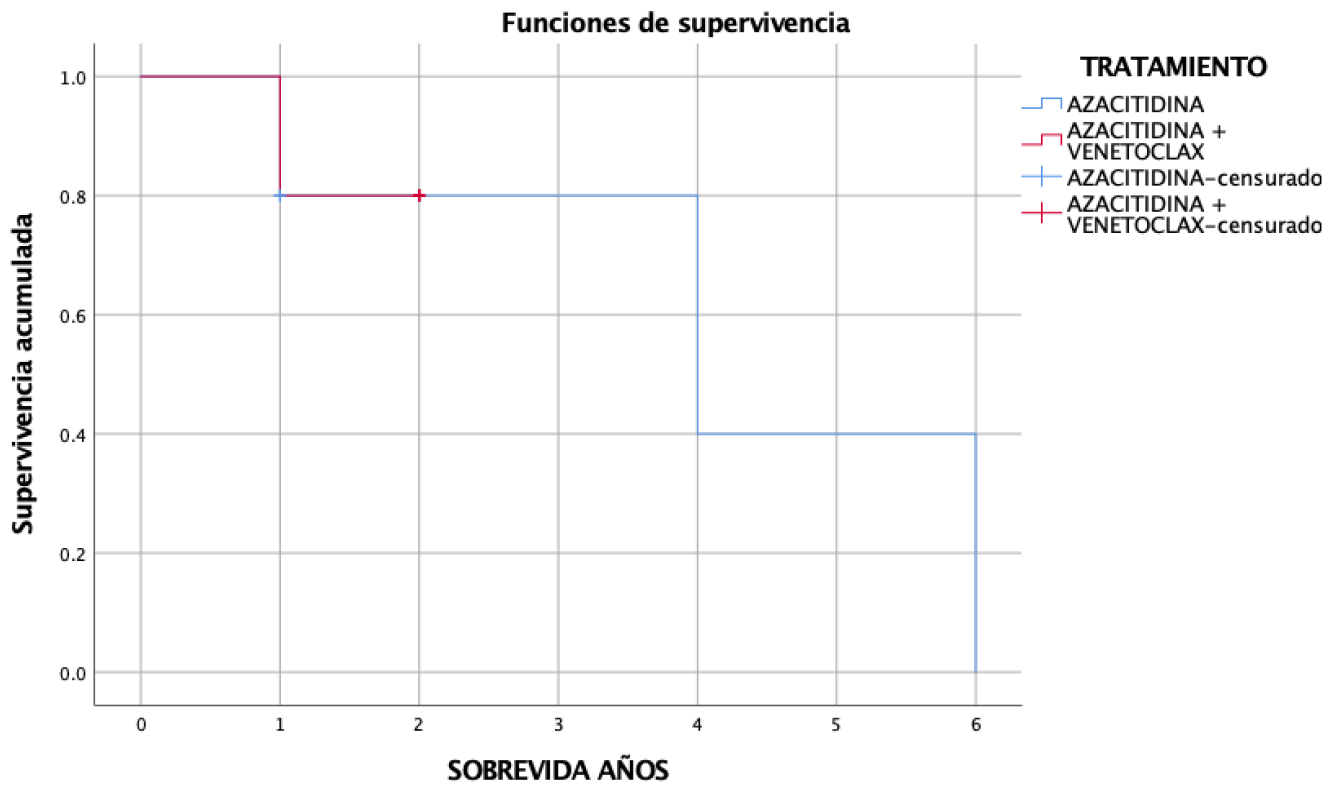


Figura 3.- Sobrevida global en años en pacientes con tratamiento con azacitidina o azacitidina y venetoclax

## DISCUSIÓN:

Nuestro estudio muestra la sobrevida global en pacientes no fit con Leucemia Mieloide Aguda en los que la terapia inicial es azacitidina o azacitidina y venetoclax. En los resultados podemos observar en la figura 3 como en el grupo de azacitidina hay pacientes con una sobrevida de 6 años; sin embargo, en el grupo azacitidina/venetoclax se corta a los 2 años; esto debido a que hasta el momento los pacientes con este esquema son de novo y hay pacientes que aún se encuentran vivos; por lo que se tendrá que seguir recolectando información de estos pacientes a largo plazo y ver realmente si hay alguna diferencia o no.

Así mismo al tener una sobrevida >1 año con este tipo de tratamientos; es mayor que la sobrevida global en pacientes mayores de 70 años con quimioterapia intensiva en esquema convencional 7 + 3 la cual es de 1 año en tan solo un 28% de estos pacientes<sup>11</sup>.

En cuanto a los efectos adversos; muchos de estos son parecidos; si no que iguales a los tratamientos con quimioterapia convencional; de todos estos los más frecuentes fueron leucopenia, neutropenia y anemia (100%). Estos efectos adversos son concordantes con la literatura ya que fueron reportados con mucha frecuencia (17 veneto 8); a excepción de neumonía que no hubo pacientes en nuestro estudio que presentaran esta complicación.

## CONCLUSIÓN:

La azacitidina y venetoclax son fármacos hipometilantes e inmunomoduladores respectivamente; son ahora un nuevo pilar de tratamiento en pacientes con LMA de recién diagnóstico y una excelente opción y primera línea de tratamiento en pacientes unfit. Por lo que observamos en nuestro estudio, la sobrevida global en ambos grupos de de 1 año mínimo hasta 6 años en un paciente con solo azacitidina, esto sobrepasa la sobrevida global que antes tenía una persona unfit que recibía quimioterapia intensiva y la sobrevida era de 4 – 8 meses. Se deberá de seguir con este estudio en un futuro para agregar más pacientes y darle seguimiento a los mismos para así poder comparar la sobrevida de ambos grupos e incluso compararlos con pacientes que reciben quimioterapia

convencional. Además, al tener buena respuesta al tratamiento; quizás en un futuro se puedan hacer protocolos con estos tratamientos en personas fit y poder desplazar la quimioterapia y utilizar estos medicamentos que son más dirigidos.

#### CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Debido a que los pacientes firman un consentimiento informado al estar de acuerdo en recibir el medicamento (azacitidina y venetoclax); solo recabaremos la información de sus expedientes clínicos.



## REFERENCIAS:

- 1.- Pelcovits, A. (2020). Review of *Acute Myeloid Leukemia: A Review. Updates in Hematology*, (April Issue), 38–40.
- 2.- Blood Cancer Journal (2016) 6, e441; doi:10.1038/bcj.2016.50
- 3.- Tebbi, C.K. Etiology of Acute Leukemia: A Review. *Cancers* **2021**, *13*, 2256. <https://doi.org/10.3390/cancers13092256>
- 4.- Stephan R. Bohl, Lars Bullinger & Frank G. Rucker (2018) Epigenetic therapy: azacytidine and decitabine in acute myeloid leukemia, *Expert Review of Hematology*, 11:5, 361-371, DOI: 10.1080/17474086.2018.1453802
- 5.- Ali Azzwali, A.-A. (2019, May). Review of *Leukaemia: Insights into Aetiology, Incidence, Classification, and Treatment. East African Scholars Journal of Medical Sciences*, 2(5), 228–234.
- 6.- Webster, J. (2018, February). Review of *Acute myeloid leukemia in the elderly: therapeutic options and choice. Leuk Lymphoma*, 59(2), 274–278.
- 7.- Chen, E. C. (2020). Review of *Does patient fitness play a role in determining first-line treatment of acute myeloid leukemia? American Society of Hematology*, 41–50.
- 8.- Yang, Q. (2018). Review of *Precision therapy for acute myeloid leukemia. Journal of Hematology and Oncology*, 11(3), 1–11.
- 9.- Schuh, A. C. (2017, May 28). Review of *Azacitidine in adult patients with acute myeloid leukemia. Critical reviews in Oncology/Hematology*, 159–177.
- 10.- Aldoss, I. (2020, May 18). Review of *Venetoclax and hypomethylating agents in FLT3-mutated acute myeloid leukemia. American Journal of Hematology*, 1193–1199.
- 11.- Estoy, E. (2020, August 15). Review of *Acute myeloid leukemia: 2021 update on risk-stratification and management. American Journal of Hematology*, 1368–1398.
- 12.- M, H. (2020, March 17). Review of *Acute myeloid leukemia in adult patients: Esmo Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology*, 31(6), 697–712.
- 13.- Daver, N. (2018, May). Review of *Hypomethylating agents in combination with immune checkpoint inhibitors in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. Leukemia*, 1094–1105.
- 14.- Wrangle J, Wang W, Koch A, Easwaran H, Mohammad HP, Vendetti F, et al. Alterations of immune response of non-small cell lung cancer with azacytidine. *Oncotarget*. 2013;4:2067–79. [PubMed: 24162015]
- 15.- Agarwal, S. (2019, June 23). Review of *Optimizing venetoclax dose in combination with low intensive therapies in elderly patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: An exposure-response analysis. Hematological Oncology*, 464–473.
- 16.- Winters, A. C. (2019, July 30). Review of *Real-world experience of venetoclax with azacitidine for untreated patients with acute myeloid leukemia. Blood Advances*, 2911–2919.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

- 1.- Mayo: selección del tema, título.
- 2.- Junio: Introducción, justificación, objetivo, referencias
- 3.- Julio: marco teórico, referencias, descripción del procedimiento, recolección de datos.
- 4.- Agosto: marco teórico, población y muestreo, análisis estadísticos y discusión.

## ANEXOS:

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

“SOBREVIDA GLOBAL EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA TRATADOS CON AZACITIDINA CON O SIN VENETOCLAX EN EL HOSPITAL ESPAÑOL.”

Número de paciente

Edad:

Sexo:

Antecedentes médicos:

Diabetes Mellitus 2

Hipertensión Arterial Sistémica

Obesidad

EPOC y Cardiopatía

Cáncer

Hipotiroidismo

Fecha del diagnóstico

Tratamiento con:

Azacitidina

Azacitidina y Venetoclax

ECOG

Sobrevida

Vivo / Fallecido

Efectos adversos de medicamentos

Dolor en sitio de aplicación

Leucopenia

Neutropenia

Anemia

Trombocitopenia

Pancitopenia

Diarrea

Constipación

Cefalea

Pérdida de peso

Nausea / Vómito

Hemorragias

Petequias / equimosis

Infecciones