



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

Hemorragia intracraneal asociada a trombocitopenia grave en pacientes con leucemia aguda: estudio de casos y controles para determinar los factores de riesgo.

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. MARCOS RAFAEL RAMÍREZ MÁRQUEZ

DIRECTOR DE TESIS

DR. CARLOS CANTÚ BRITO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX. 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Hemorragia intracraneal asociada a trombocitopenia grave en pacientes con leucemia aguda: estudio de casos y controles para determinar los factores de riesgo.

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

Director de Enseñanza del INCMNSZ

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO

Subdirector de Servicios Médicos del INCMNSZ
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna

DR. CARLOS GERARDO CANTÚ BRITO

Jefe del Departamento de Neurología y Psiquiatría del INCMNSZ

Tutor de tesis

DRA. ROBERTA DEMICHELIS GÓMEZ

Médico Adscrito al Servicio de Hematología del INCMNSZ

Tutor de tesis

DR. HIRAM TERRAZAS SOLÍS

Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna del INCMNSZ

Tutor de tesis.

DR. MARCOS RAFAEL RAMÍREZ MÁRQUEZ

Médico Residente de cuarto año de Medicina Interna del INCMNSZ

ÍNDICE

I.	AGRADECIMIENTOS.....	4
II.	RESUMEN.....	5
III.	MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.....	6-7
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.....	8
V.	METODOLOGÍA.....	9
VI.	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	10-12
VII.	DEFINICIONES.....	13
VIII.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	14
IX.	RESULTADOS.....	15-16
X.	DISCUSIÓN.....	17-18
XI.	CONCLUSIONES.....	19
XII.	BIBLIOGRAFÍA.....	20-21
XIII.	ANEXOS.....	22
XIV.	TABLAS Y FIGURAS.....	23-25

I. AGRADECIMIENTOS

A Dios y a mi familia.

A Paola Guraieb quien me encaminó en este proyecto.

Al Dr. Carlos Cantú por su generosidad, gentileza y amabilidad de trato.

A Roberta Demichelis por su valioso tiempo y entusiasmo.

II. RESUMEN

Introducción

El sangrado en el sistema nervioso central (SNC) es una complicación muchas veces mortal de la trombocitopenia grave. Se desconoce la incidencia de esta complicación en pacientes con leucemia aguda. Existe poca información con relación a los factores de riesgo asociados, incluyendo la cifra plaquetaria que indica la necesidad de transfusión profiláctica.

Objetivo

Describir los factores de riesgo asociados a hemorragia intracraneal en pacientes con leucemia aguda y trombocitopenia grave. Determinar la incidencia y describir el pronóstico a 30 días de los casos de hemorragia en SNC.

Material y métodos

Estudio de casos y controles que incluye 419 pacientes atendidos en la clínica de leucemias agudas de nuestro instituto desde diciembre 2003 hasta diciembre 2014, dentro de dicha cohorte se identificó 29 casos de trombocitopenia grave y sangrado en SNC. Los controles cumplieron los mismos criterios de inclusión o atributos que los casos, excepto haber tenido sangrado en sistema nervioso central siendo este el desenlace principal.

Resultados

Se encontró una incidencia de sangrado en SNC de 6.9%. El 54% fueron hombres y el 47% mujeres. No hubo diferencias en el género o la edad entre los pacientes con o sin sangrado en el SNC. Los pacientes con (leucemia promielocítica aguda) LPA tuvieron un riesgo significativamente mayor de presentar sangrado en SNC que los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) o leucemia linfocítica aguda (LLA). Los pacientes con hemorragia en SNC tuvieron mayor cifra de leucocitos al diagnóstico y mayor frecuencia de coagulación intravascular diseminada. El 47.7% habían muerto al momento del análisis estadístico. La mayoría murieron por progresión de la enfermedad. Sólo 4.9% murieron a causa de la hemorragia intracraneal.

Conclusiones

Sugerimos seguimiento clínico y paraclínico estrecho de los pacientes con leucemia aguda y que estén recibiendo esquemas de inducción a la remisión, con corrección oportuna de alteraciones en el tiempo de protrombina, trombocitopenia menor a $30 \times 10^9/L$ y sepsis. Lo anterior podría potencialmente reducir la mortalidad secundaria a hemorragia en SNC.

III. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES:

El sangrado en el sistema nervioso central (SNC) es una causa significativa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Puede ser intracerebral (parenquimatoso), intraventricular, subaracnoideo o subdural/epidural. Dentro de los pacientes en riesgo se incluye a los que toman anticoagulantes orales, aquellos con deficiencias congénitas o adquiridas de los factores de la coagulación, así como a los pacientes con anomalías cualitativas o cuantitativas plaquetarias.¹ La hemorragia intracraneal corresponde a 10 a 15% de todos los casos de evento vascular cerebral (EVC), con una supervivencia de sólo 38% al primer año. La mitad de estos pacientes fallece en los primeros dos días; sólo 20% de los que sobreviven será funcionalmente independiente a los seis meses.² El EVC hemorrágico es una de las complicaciones más serias de la trombocitopenia grave. Se desconocen los factores determinantes de las hemorragias intracraneales asociadas a trombocitopenia en pacientes con leucemias agudas.

El sangrado en el SNC es el efecto adverso más grave de la trombocitopenia grave. Su incidencia exacta es incierta y los factores de riesgo predisponentes no se conocen. Así mismo, no se sabe por qué algunos pacientes con trombocitopenia grave sangran y otros no.³ Si la transfusión profiláctica funciona o qué cuenta de plaquetas protege contra el sangrado intracraneal.

Existe poca información respecto a la hemorragia intracraneal en México, corresponde al 40% de los pacientes con EVC aguda de acuerdo al Registro Nacional Mexicano de Enfermedad Vascular Cerebral (RENAMEVASC) de 2000 casos, siendo la hipertensión arterial sistémica su principal antecedente de riesgo. Por su parte, las coagulopatías en general, sin hablar específicamente de trombocitopenia; fueron la causa identificada en el 4% de los casos en dicho registro.

Un número reciente de estudios ha hecho notar nuestra falta de conocimiento sobre la trombocitopenia grave ($<50 \times 10^9/L$) y su asociación con sangrado que pone en peligro la vida.^{4,8} La cuenta plaquetaria se ha utilizado hasta ahora para indicar cuándo un paciente requiere transfusión plaquetaria profiláctica. El consenso descrito en las guías para el uso de transfusiones plaquetarias del British Committee for Standards in Haematology,⁹ señala que un paciente debe recibir transfusión de plaquetas cuando la cuenta plaquetaria sea menor de $10 \times 10^9/L$, con cifras mayores sólo en caso que se presente sangrado, sepsis o uso de antibioticoterapia concomitante.

En un estudio reciente, la incidencia de sangrado fue similar en un rango muy amplio de cifras bajas de plaquetas (6 a $80 \times 10^9/L$).⁶ Esto nos hace reflexionar sobre si una cuenta de plaquetas determinada es o no un buen predictor de hemorragia. Ciertamente la cifra plaquetaria indica solamente la presencia de un número específico de plaquetas dentro de la circulación; pero no brinda información alguna sobre su actividad funcional así como tampoco provee datos sobre los otros factores que afectan la hemostasia primaria. Por lo tanto, las características que predisponen a los pacientes para desarrollar hemorragia intracraneal además de trombocitopenia grave están poco definidas.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN:

Existen pocos estudios que evalúen incidencia, pronóstico y factores de riesgo para presentar hemorragia intracraneana como complicación de trombocitopenia grave, y menos aún en pacientes con leucemia aguda. Para avanzar en la calidad del cuidado de pacientes que cursan con trombocitopenia grave, es importante ganar un mejor entendimiento de los factores de riesgo que predisponen a hemorragias con alta tasa de morbimortalidad, así como de los factores clínicos asociados al pronóstico funcional.

V: METODOLOGÍA:

1. HIPÓTESIS:

Existen factores asociados que determinan mayor riesgo de hemorragia intracraneal en pacientes con leucemia aguda y trombocitopenia grave.

2. OBJETIVOS:

a) Objetivo principal.

1. Describir los factores de riesgo asociados a hemorragia intracraneal en pacientes con leucemia aguda y trombocitopenia grave.

b) Objetivos específicos.

1. Determinar la incidencia de hemorragia intracraneal en pacientes con leucemia aguda y trombocitopenia grave.
2. Establecer una cuenta plaquetaria como segura para prevenir el sangrado grave.
3. Describir el pronóstico a 30 días de los casos.

VI. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio de casos y controles en pacientes con leucemia aguda, hemorragia intracraneal y trombocitopenia grave atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, donde los casos son aquellos con leucemia aguda que han presentado sangrado en el SNC asociado a trombocitopenia y los controles aquellos con leucemia aguda y trombocitopenia grave que no han presentado sangrado en SNC. Los casos fueron pareados con los controles por tipo de enfermedad (leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA) y leucemia promielocítica aguda (LPA); por categoría de riesgo (alto o bajo) y respuesta o resistencia al tratamiento.

1. Identificación de casos

De una base institucional de pacientes atendidos en la clínica de leucemias agudas de nuestro instituto desde diciembre 2003 hasta diciembre 2014, se obtuvo retrospectivamente una cohorte de 419 pacientes con diagnóstico de leucemia aguda; dentro de dicha cohorte se ha identificado 29 casos de trombocitopenia grave y sangrado en SNC. De estos 29 expedientes se obtuvo datos demográficos, antecedentes de riesgo y características de los tipos y subtipos de EVC, recurrencias y pronóstico por Rankin y seguimiento. Esto se realizó mediante la búsqueda de registros en la base de datos institucional utilizando el programa Excel®. Posteriormente se revisaron los casos obtenidos durante la cruz.

Se excluyeron 20 casos debido a:

1. Que no cumplían con el criterio de tener trombocitopenia grave en el momento de presentar el EVC (cifra menor a $50 \times 10^9/L$).
2. Que el diagnóstico de evento vascular cerebral no se documentó de forma adecuada.
3. Expedientes con información incompleta.

Al final se obtuvieron 29 casos de evento vascular cerebral hemorrágico y trombocitopenia grave. De estos 29 expedientes, se obtuvo la siguiente información:

1. Datos demográficos.
2. Número de plaquetas.
3. Factores de riesgo cardiovascular.
4. Tipo de enfermedad hematológica.
5. Tiempo de evolución entre el diagnóstico de la enfermedad hematológica y el desarrollo de EVC.
6. Categoría de riesgo de la enfermedad, líneas de tratamiento y respuesta o resistencia al mismo.
7. Presencia o ausencia de infección.
8. Tipo de evento vascular-cerebral: hemorragia intracerebral (HIC), hemorragia subaracnoidea (HSA), hemorragia intraventricular (HIV), hematoma subdural (HSD) y hematoma epidural (HED).
9. Localización de la hemorragia: lobar (LOB), ganglios basales (GB), tallo cerebral (TC), cerebelo (Ce), múltiple (M).
10. Para la evolución clínica del EVC se utilizó la escala modificada de Rankin descrita en el anexo (1).

2. Identificación de controles

De la misma base poblacional y del mismo periodo de tiempo, se identificaron controles por cada caso. Los controles cumplieron los mismos criterios de inclusión o atributos que los casos, excepto haber tenido sangrado en sistema nervioso central.

VII. DEFINICIONES

La enfermedad vascular cerebral se definió de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud, como el síndrome clínico caracterizado por el rápido desarrollo de síntomas y/o signos correspondientes usualmente a afección neurológica focal, y a veces global (aplicado a pacientes con pérdida del estado de alerta o cefalea aguda), que persiste más de 24 horas o conducen a la muerte, sin otra causa aparente que un origen vascular. Con base en los estudios de neuroimagen (TC o IRM) la EVC se clasificó como hemorragia intracerebral (HIC), hemorragia subaracnoidea (HSA), hemorragia intraventricular (HIV), hematoma subdural (HSD) y hematoma epidural (HED).

VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Toda la información estadística se analizó mediante el paquete estadístico SPSS Ver. 21 (SPSS Inc., Chicago). Primero se realizó análisis descriptivo de las diferentes variables, expresadas en proporciones, medianas y rango intercuantilar. Se empleó mediana como medida de tendencia central en las variables continuas y desviación estándar o intervalos intercuantilares para determinar la dispersión, dependiendo de la distribución de las variables. Posteriormente se compararon las variables relevantes entre casos y controles: las variables cuantitativas de distribución paramétrica se expresarán como medias \pm D.E. y las no paramétricas se expresaron como medianas y rango intercuantilar. Para el análisis de las diferencias se utilizaró la prueba de χ^2 o exacta de Fisher para las variables categóricas y la prueba de t de student o U de Mann Whitney dependiendo de la distribución. Las prevalencias se reportaron con IC 95%. Se utilizó análisis de regresión logística para identificar las variables asociadas con la presencia de hemorragia intracraneal. Se asumirá significancia estadística con un nivel de $P < 0.05$.

IX. RESULTADOS:

En nuestra cohorte de 419 pacientes se encontró una incidencia de sangrado en SNC de 6.9% (29 pacientes). El 54% (223 pacientes) se trató de hombres y el 47% (196 pacientes) se trató de mujeres. De los 29 casos de sangrado en el SNC, la mayoría 62.1% (18 pacientes) fueron mujeres. La mediana de edad en los casos fue de 40 años (rango 17-19). Sin embargo no hubo diferencias en el género o la edad entre los pacientes con o sin sangrado en el SNC. (Tabla 1)

Los pacientes con LPA tuvieron un riesgo significativamente mayor de presentar sangrado en SNC que aquellos con otros tipos de leucemia LMA ó LLA ($P=0.024$). La distribución global en nuestra cohorte por tipo de leucemia fue de 51.6% (216 casos de LLA), 41.5% (174 casos de LMA) y de 6.9% (29 casos de LPA). En el grupo de pacientes con sangrado en SNC (Tabla 2), el porcentaje de casos de LPA ascendió a 20.5% (6 pacientes). La categoría de riesgo de la enfermedad no se asoció a más eventos de sangrado ($P=0.317$). Los pacientes con hemorragia en SNC tuvieron mayor cifra de leucocitos al diagnóstico y mayor frecuencia de coagulación intravascular diseminada (CID) ($P=0.046$, $P=0.002$ respectivamente). (Tabla 3)

De los 419 pacientes, 4.5% (19 pacientes) tuvieron sangrado en inducción, 1% (4 pacientes) en recaída y 1.4% (6 pacientes) eran considerados paliativos cuando sangraron. No hubo diferencias entre la presencia o ausencia de factores de riesgo cardiovascular conocidos que predisponen al EVC (hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, hipotiroidismo, tabaquismo o dislipidemia). (Tabla 4)

El 51.7% tenían un proceso infeccioso al mismo tiempo que el sangrado.

El tratamiento del sangrado fue expectante en el 96.6% de los casos y sólo en uno se realizó procedimiento quirúrgico con Rankin 1 a 30 días. En la Tabla 5 se muestra la evolución clínica del resto de los casos de sangrado en SNC.

El sangrado en el SNC fue de localización lobar en el 65.5% (19 pacientes), ganglios basales 3.4% (1 paciente), cerebeloso 3.4% (1 paciente) y en más de dos sitios 27.6% (8 pacientes). El tipo de sangrado más frecuente fue HIC 41.4% (12 pacientes), dos o más tipos 24.1% (7 pacientes), HSD 24.1% (7 pacientes), HSA 6.9% (2 pacientes). La irrupción de la hemorragia en los ventrículos ocurrió en 1 paciente (3.4%). (Figuras 1 y 2)

De la cohorte completa el 47.7% (200 pacientes), habían muerto al momento del análisis estadístico. La mayoría murieron por progresión de la enfermedad. Sólo 4.9% (20 pacientes) murieron a causa de la hemorragia intracraneal. Sin embargo, si se considera sólo el subgrupo de los casos, el sangrado en el SNC fue la causa de muerte en el 69% de los casos (20 de 29 pacientes).

X. DISCUSIÓN

En los 29 casos la trombocitopenia grave, sepsis, la prolongación del tiempo de protrombina y el tratamiento para inducción a la remisión fueron los factores predisponentes más importantes para presentar sangrado en SNC.

El presente estudio muestra que los pacientes con LLA tuvieron una mayor incidencia de sangrado en SNC que los pacientes con LMA y LPA (44.8% vs 34.5% vs 24.7%). Sin embargo, los pacientes con LPA tuvieron un riesgo significativamente mayor de presentar sangrado en SNC que aquellos con otros tipos de leucemia LMA ó LLA ($P=0.024$).

No se encontró que el tratamiento con L-Asparaginasa, en combinación con otros agentes, fuera un factor determinante para la aparición de sangrado en SNC, como sí se ha reportado en otros estudios.¹⁰

En nuestro estudio, el sangrado en SNC no se asoció a uremia (definida como BUN >50 mg/dl) dentro de los 5 días previos, a diferencia de lo que se ha reportado en otros estudios.¹¹ Tampoco encontramos que la edad, la infiltración al SNC, el sexo ni los factores de riesgo cardiovascular estudiados fueran elementos determinantes para presentar sangrado en SNC.¹²

Encontramos que la mayoría de los sangrados en SNC (66%) fueron intraparenquimatosos, lo cual fue congruente con otros reportes (5, 34 BMC).

No se logró establecer una cuenta plaquetaria como segura para prevenir el sangrado en SNC. Sin embargo, la mediana de plaquetas en el momento de la hemorragia fue de $8 \times 10^9/L$ ($3-45 \times 10^9/L$), lo que muestra una tendencia, aunque estadísticamente no significativa, para desarrollar hemorragia en SNC con cifras menores a $30 \times 10^9/L$ plaquetas ($P=0.56$).

Del total de los casos, el 69% (20 pacientes) tuvieron mal pronóstico a 30 días (Rankin 6). Los 9 casos restantes, presentaron buen pronóstico 25% (Rankin 1), 3% (Rankin 3) y otro 3% (Rankin 0). El tipo de malignidad hematológica no tuvo efecto en el pronóstico a 30 días. No se puede establecer asociación entre un mejor pronóstico en la escala de Rankin y el manejo quirúrgico contra el manejo conservador.

Sugerimos seguimiento clínico y paraclínico estrecho de los pacientes con leucemia aguda y que estén recibiendo esquemas de inducción a la remisión, con corrección oportuna de alteraciones en el tiempo de protrombina, trombocitopenia menor a 30 000/mL y sepsis. Lo anterior podría potencialmente reducir la mortalidad secundaria a hemorragia en SNC.

Nuestra investigación presenta varias limitaciones, entre ellas, el tamaño de la muestra es pequeño ($n=29$), se trata de un estudio retrospectivo de una cohorte de solo un centro hospitalario. Así mismo, ningún paciente fue sometido a necropsia por lo que no se puede establecer de forma definitiva que la causa de la muerte haya sido por hemorragia en el SNC. Limitamos la definición de casos para pacientes con estudios de neuroimagen positivos para evitar factores confusores.

En consecuencia, se debería llevar a cabo un estudio clínico multicéntrico y prospectivo para definir la incidencia y los factores de riesgo asociados para el desarrollo de sangrado en SNC en pacientes con leucemias agudas.

XI. CONCLUSIONES

- La incidencia de sangrado en SNC en pacientes con leucemia aguda y trombocitopenia grave es de 6.9%.
- El pronóstico a 30 días de estos pacientes es malo en una gran proporción de los casos.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. The American Heart Association/American Stroke Association guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. Morgenstern, et al. *Stroke*, 2010; 41: 2108-2129.
2. Qureshi AI, et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N. Engl J Med*, 2011; 344: 1450-1460.
3. Rebutta, et al. The Threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. *N. Engl J Med*, 1997;337: 1870-5.
4. Heckman KD, et al. Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukemia: 10 000/ μ L versus 20 000/ μ L. *JCO*, 1997: 1143-9.
5. Heddle NM, et al. A randomized controlled trial comparing standard and low dose strategies for transfusion of platelets (SToP) to patients with thrombocytopenia. *Blood*, 2009; 113:1564-73.
6. Slichter SJ, et al. Dose of prophylactic platelet transfusion and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med* 2010; 362:600-13.
7. Wandt, et al. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open label, multicentre, randomised study. *Lancet*, 2012; 380: 1309-16.
8. Stanworth, et al. A no-prhopylaxis platelet transfusion strategy for hematologic cancers. *N Eng J Med* 2013;368:1771-80.

9. BCSH. British Committee for Standards in Haematology: guidelines for the use of platelet transfusions. *Br. J haematol* 2003;122:10-23.
10. Reddy N, Karampelas et al. Aggressive relapse of multiple myeloma with intracerebral extension and associated hemorrhage. *Leuk Lymphoma* 2007, 48:1228-1230.
11. Friedmann AM, Sengul H, et al. Do basic laboratory tests or clinical observations predict bleeding in thrombocytopenic oncology patients? A reevaluation of prophylactic platelet transfusions. *Transfus Med Rev* 2002; 16:34-45.
12. Sturgeon JD, Folsom AR, et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. *Stroke* 2007;38:2718-25.
13. Yamauchi K, Umeda Y, et al. Symptomatic intracranial haemorrhage in acute nonlymphoblastic leukaemia: analysis of CT and autopsy findings. *J Neurol* 1997, 244:94-100.
14. Bleggi-Torres LF, de Medeiros BC, et al. Neuropathological findings after bone marrow transplantation: an autopsy study of 180 cases. *Bone Marrow Transplant* 2000,25:301-307.

XIII. ANEXOS

Escala de Rankin Modificada

0	RECUPERACIÓN COMPLETA.
1	SÍNTOMAS LEVES.
2	DISCAPACIDAD LEVE CON INDEPENDENCIA EN ACTIVIDADES DE VIDA COTIDIANA.
3	DISCAPACIDAD MODERADA.
4	DISCAPACIDAD MODERADA A GRAVE.
5	DISCAPACIDAD GRAVE INCLUYENDO ESTADO VEGETATIVO PERSISTENTE.
6	DEFUNCIÓN.

XIV. TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Características demográficas de pacientes con y sin sangrado del SNC (N=419).

Parámetro	Global (N 419)	No hemorragia en el SNC (N 390)	Hemorragia en el SNC (N 29)	<i>p</i>
Edad	40 (15-85)	40 (15-85)	40 (17-79)	
Género (H/M)	53.2/46.8	54.4/45.6	37.9/62.1	0.122

Tabla 2. Distribución global y por subgrupo del tipo de leucemia.

Parámetro	Global (N 419)	No hemorragia en el SNC (N 390)	Hemorragia en el SNC (N 29)	<i>p</i>
Tipo leucemia				
LLA	51.6	52.1	44.8	
LMA	41.5	42.1	34.5	
LPA	6.9	5.9	20.7	0.024
Riesgo alto	39.5%	38.7	50%	0.317

(LLA= Leucemia linfocítica aguda, LMA= Leucemia Mieloide Aguda, LPA= Leucemia Promielocítica aguda).

Tabla 3. Correlación de los datos de laboratorio con la presencia de sangrado en el SNC.

Parámetro	Global (N 419)	No hemorragia en el SNC (N 390)	Hemorragia en el SNC (N 29)	<i>p</i>
Hiperleucocitosis	24.6%	23.8%	34.5%	0.262
CID	4%	3.1%	26.7%	0.002
Hemoglobina	8.2 (3-3-15.4)	8.3 (3.4-15.4)	7.5 (3.3-13.5)	0.56
Leucocitos	7.5 (0.1-422.9)	7.1 (0.1-422.9)	14.8 (0.5-394)	0.046
Plaquetas	37 (0-1123)	39 (0-1123)	21 (4-330)	0.56
TP	11.9 (7.7-38.9)	11.9 (7.7-38.9)	12 (9.8-24)	0.715
TTP	29.05 (19.8-47.2)	29.05 (19.8-47.2)	29.5 (22.7-44)	0.837
Fibrinógeno	326.4 (74-2355.2)	326.4 (74-2355.2)	221.6 (85-299)	0.037
Creatinina	0.77 (0.29-17.7)	0.77 (0.29-17.7)	0.775(0.38-7.29)	0.967
BUN	14.11 (2.3-111)	14.11 (2.3-111)	13.4 (2.3-82.5)	0.778

(CID= Coagulación intravascular diseminada, Hiperleucocitosis= >30 000/μl leucocitos en LLA y >100 000/μl leucocitos en LMA y LPA).

Tabla 4. Factores de riesgo cardiovascular y el riesgo de sangrado en el SNC.

Factores de riesgo cardiovascular	Global (N 419)	No hemorragia en el SNC (N 390)	Hemorragia en el SNC (N 29)	<i>p</i>
Ninguno	47.8	46.4	58.6	0.123
Uno	25	25.4	20.7	
Dos o más	27.2	28.2	13.8	

(Diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, hipotiroidismos y tabaquismo).

Tabla 5. Evolución clínica de los casos de sangrado en el SNC.

Tipo de Leucemia	Rankin a 30 días				Total
	0	1-2	5	6	
LLA	1	3	1	8	13
LMA	0	2	0	8	10
LPA	0	2	0	4	6
Total	1	7	1	20	29

(LLA= Leucemia linfoide aguda, LMA= Leucemia Mieloide Aguda, LPA= Leucemia Promielocítica aguda).

Figura 1. Distribución de la localización del sangrado del SNC.

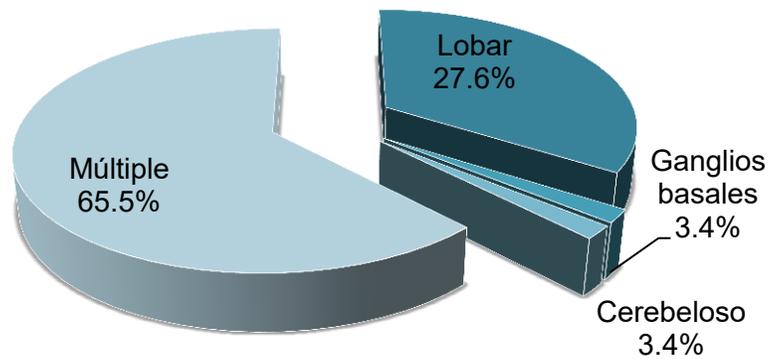
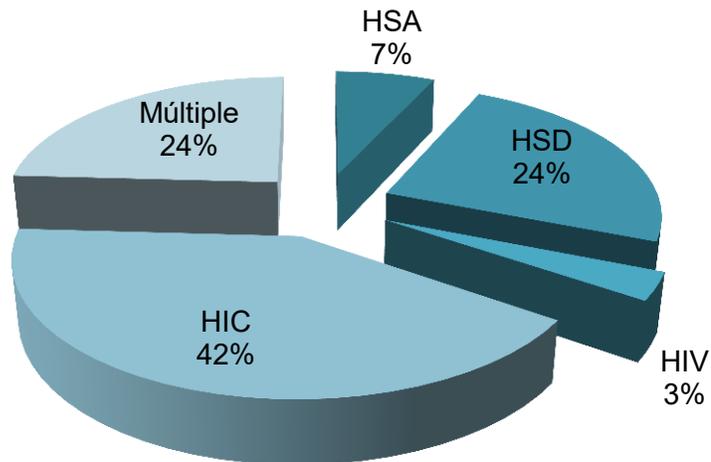


Figura 2. Distribución por tipo de sangrado del SNC.



(HIC= Hemorragia Intracraneal, HSD= Hemorragia subdural, HSA= Hemorragia Subaracnoidea, HIV= Hemorragia Intraventricular).