



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
HEMATOLOGÍA**

**MORTALIDAD Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS
A INDUCCION DE LEUCEMIAS AGUDAS EN EL
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

P R E S E N T A :

DRA. ROCO LUNA TENTLE

DR JORGE CRUZ RICO
ASESOR DE TESIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
UNIVERSITARIO

CIUDAD DE MÉXICO, 2022



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.

AUTORIZACION DE TESIS

**TITULO DE TESIS:
MORTALIDAD Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INDUCCION DE
LEUCEMIAS AGUDAS EN EL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

REGISTRO: HJM 0145/21-R



**DRA ROCIO LUNA TENTLE
TESISTA**



**DR JORGE CRUZ RICO
DIRECTOR CLÍNICO DE TESIS
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**



**DRA ERIKA GÓMEZ ZAMORA
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**



**ERIK EFRAIN SOSA DURAN
JEFE DEL SERVICIO DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, mi hermana, mi cuñado y mis abuelos los cuales siempre me apoyaron en todos los aspectos desde que era pequeña. Han sido mi principal fuente de inspiración. Me dieron las herramientas necesarias para cumplir mis sueños y gracias a ellos estos aquí, y que nunca dejaron de apoyarme a pesar de las dificultades. Sé que a veces ellos también se desanimaban y no entendían por qué seguir este camino. Pero aun así nunca me retiraron el apoyo y siempre estuvieron ahí con su apoyo. Nunca podre agradecerles lo suficiente por darme todo su amor, apoyo y cariño.

A mis amigos por siempre estar de manera incondicional, por todos los momentos que hemos vivido, por escucharme y apoyarme en los momentos difíciles, por animarme y darme palabras de apoyo para seguir adelante. Gracias por el apoyo y por la confianza que me han tenido y mi admiración por todo lo que están logrando en sus vidas.

A mis maestros de la carrera y la especialidad, los cuales siempre fueron una fuente de inspiración y conocimiento. Los cuales me enseñaron además del conocimiento, el trato humano del paciente, los cuales me dieron palabras de apoyo y consejos en momentos difíciles de especialidad, los cuales tuvieron la paciencia de enseñarme y entenderme cuando tenía dificultades, y los cuales me inspiraron a seguir adelante y ser una mejor residente.

A mis compañeros de especialidad porque me acompañaron en este camino, y me ayudaron a vivir muchas experiencias agradables en esta residencia. Me apoyaron en los momentos de mayor dificultad, y también en momentos de alegría, además de darme la oportunidad de conocerlos más allá del ambiente hospitalario.

A Dios que me ha permitido estar aquí y puesto a personas maravillosas en mi camino que me han ayudado a llegar a donde estoy.

INDICE

I.	Introducción.....	5
II.	Marco Teórico	6
III.	Planteamiento del problema.....	19
IV.	Justificación.....	20
V.	Pregunta de investigación.....	21
VI.	Objetivos	22
VII.	Metodología de la investigación.....	23
	Tipo de estudio	23
	Materiales y métodos	23
	Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	24
	Procedimientos.....	24
	Definición de variables.....	22
	Análisis estadístico.....	33
VIII.	Resultados	35
IX.	Discusión	54
X.	Conclusión	60
XI.	Bibliografía	62

I. INTRODUCCIÓN

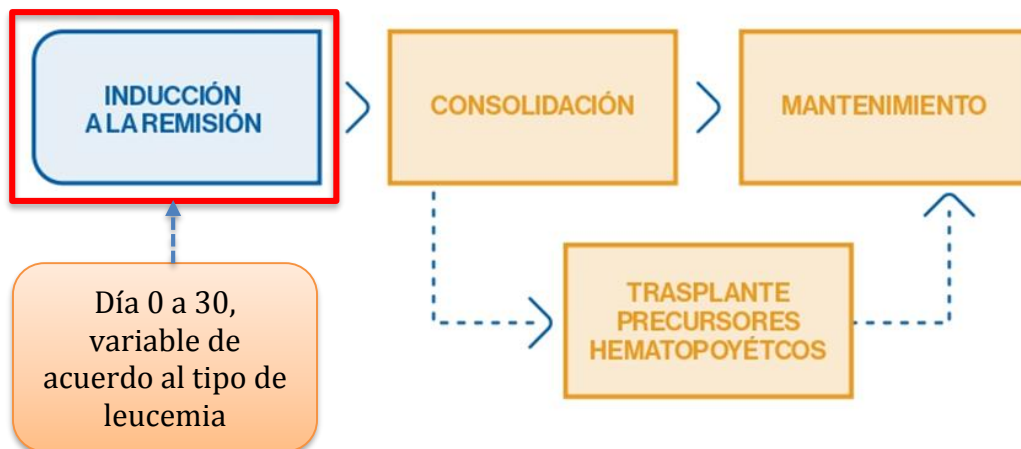
La leucemia aguda es un grupo de neoplasias clonales hematopoyéticas caracterizadas por alteraciones genéticas y epigenéticas que llevan a un bloqueo en la diferenciación y acumulación de blastos leucémicos en la sangre y medula ósea. La supervivencia global varía de acuerdo a la edad y a los factores pronósticos citogenéticos y moleculares, pero permanece malo para algunos pacientes a pesar del tratamiento intensivo. El curso clínico de la inducción a la remisión es complejo y los pacientes están en riesgo de desarrollar múltiples complicaciones incluyendo infecciones, hemorragias y anormalidades metabólicas ⁽¹⁾.

La inducción de la remisión es la fase más intensiva del tratamiento de la leucemia aguda, asociada a una morbilidad y mortalidad significativas. La investigación colaborativa y los avances en los cuidados de apoyo han mejorado constantemente los resultados en los países desarrollados, con una mortalidad en la inducción inferior al 5%. Los desafíos para el tratamiento en entornos con recursos limitados son variados, incluyendo el retraso en la presentación, la mayor carga de la enfermedad, las infecciones de base y el mal estado general que impiden la terapia intensiva estándar, tasas más altas de infecciones resistentes y varias limitaciones sociales y financieras. En consecuencia, una proporción significativa de pacientes no recibe la terapia definitiva y para aquellos que son tratados existe un riesgo considerablemente alto de mortalidad por inducción ⁽¹⁾.

En México no existen muchos estudios acerca de la mortalidad relacionada a la inducción en leucemias agudas en adultos. La mayoría de los estudios que se han realizado han sido en pacientes pediátricos.

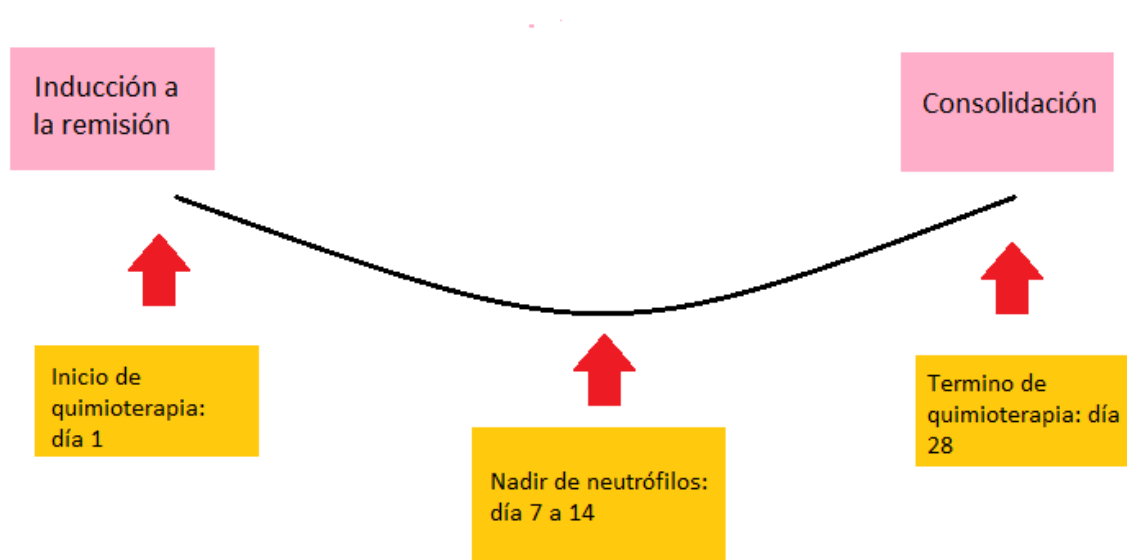
II. MARCO TEÓRICO:

La leucemia aguda es un grupo de neoplasias clonales hematopoyéticas caracterizadas por alteraciones genéticas y epigenéticas que llevan a un bloqueo en la diferenciación y acumulación de blastos leucémicos en la sangre y medula ósea. Se pueden dividir en dos grandes grupos: leucemias linfoblásticas agudas y leucemias mieloides agudas. Las leucemias linfoblásticas agudas tienen una incidencia de 1.8 por 100 000 habitantes, con una media de edad al diagnóstico con 53.5% de los pacientes diagnosticados antes de los 20 años. En contraste 29.6% de los pacientes se diagnostican después de los 45 años y 13.7% arriba de los 65 años. La leucemia mieloide aguda tiene una incidencia de 19 940 casos al año, con una edad media de diagnóstico de 71 años, con 54% de los pacientes diagnosticados arriba de los 65 años. La supervivencia global varía de acuerdo a la edad y a los factores pronósticos citogenéticos y moleculares, pero permanece malo para algunos pacientes a pesar del tratamiento intensivo.



El tratamiento quimioterapéutico para las leucemias agudas se divide en inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento. La inducción a la Remisión: es la fase inicial del tratamiento que tiene como objetivo reducir 100 a 1000 veces (2 a 3^{\log}) la carga leucémica, eliminando en lo posible las células con resistencia primaria. La remisión se ve reflejada en la desaparición clínica de enfermedad detectable, en la recuperación hematológica, en la disminución de los blastos en MO a menos de 5%, ausencia de blastos en el LCR y un nivel de enfermedad mínima residual detectable

por PCR o citometría de flujo menor a 10^{-5} . El curso clínico de la inducción a la remisión es complejo y los pacientes están en riesgo de desarrollar múltiples complicaciones incluyendo infecciones, hemorragias y anomalías metabólicas. Durante la quimioterapia de inducción, los pacientes con leucemia aguda están en un riesgo muy alto de infección debido a defectos inmunes subyacentes así como la mielosupresión causada por la quimioterapia. Más de 80% de los pacientes desarrollarán fiebre, y la causa infecciosa se identifica en 20 a 30% de los casos. El uso de antibióticos profilácticos ha mejorado la mortalidad en general y secundaria a infección. Sin embargo, muchos pacientes continúan sufriendo desenlaces fatales por la infección ⁽¹⁾.



Dentro de la leucemia linfoblástica aguda la inducción de la remisión es la fase más intensiva del tratamiento de la leucemia aguda, asociada a una morbilidad y mortalidad significativas. La investigación colaborativa y los avances en los cuidados de apoyo han mejorado constantemente los resultados en los países desarrollados, con una mortalidad en la inducción inferior al 5%. Los desafíos para el tratamiento en entornos con recursos limitados son variados, incluyendo el retraso en la presentación, la mayor carga de la enfermedad, las infecciones de base y el mal estado general que impiden la terapia intensiva estándar, tasas más altas de

infecciones resistentes y varias limitaciones sociales y financieras. En consecuencia, una proporción significativa de pacientes no recibe la terapia definitiva y para aquellos que son tratados existe un riesgo considerablemente alto de mortalidad por inducción ⁽¹⁾.

La mayoría de los estudios acerca de la mortalidad relacionada a la inducción se han realizado en población pediátrica y el subgrupo conocido como AYA (adolescentes y adultos jóvenes). La tasa de curación de niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda han incrementado dramáticamente en las últimas cuatro décadas, con supervivencias libres de progresión a 5 años en niños de 1 a 10 años de 80-85%. Por el otro lado, adolescentes y adultos jóvenes (16 a 21 años) tienen supervivencias libres de progresión menores debido a un incremento en las fallas a la inducción, recaídas y mortalidad relacionada a tratamiento. En adultos la supervivencia global a 5 años es pobre (20 a 40%) En casi todos los estudios, la edad al diagnóstico juega un factor pronóstico consistente, esto debido a la mayor incidencia de los subtipos T y el cromosoma Filadelfia positivo y menores frecuencias de translocaciones de buen pronóstico como ETV6-RUNX1 e hiperdiploidia. Otro aspecto es que el subgrupo AYA es tratado o con protocolos pediátricos o de adultos. Sin embargo, se ha visto que los pacientes que se tratan con protocolos pediátricos tienen mejores desenlaces. Se estudiaron 1150 pacientes de 1986 a 2008 del Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) StudyGroup, donde se encontró que los pacientes adolescentes tienen una mortalidad mayor relacionada a tratamiento respecto a los pacientes pediátricos (15+/-4% vs 3+/- 0%) ⁽²⁾.

En cuanto a la leucemia linfoblástica aguda en adultos solo 20% se presentan en una edad mayor de 55 años. Los desenlaces del tratamiento en adultos han sido desfavorables, con 51% de las muertes relacionadas a la inducción. Esto se puede explicar debido a que el adulto presenta mayores tasas de citogenética desfavorable como cromosoma Filadelfia, Filadelfia like, cariotipo complejo, t (8:14), t (14:18) y mutaciones de p53 y de IKZF1. La quimioterapia convencional ha mostrado resultados desfavorables como resultado principalmente de una alta tasa

de mortalidad relacionada a la inducción, resistencia a quimioterapia y la necesidad de reducir la dosis u omitirla debido a los efectos adversos. La mayoría de los estudios enfatizan una alta tasa de mortalidad relacionada a la inducción en esquemas de quimioterapia intensiva con tasas tan altas como la del Programa Español de Tratamientos en Hematología PETHEMA, que reporta una tasa de mortalidad relacionada a la inducción del 70%, lo que se traduce en una tasa de respuesta completa de solo el 30%. Posteriormente se modificó el esquema eliminando la ciclofosfamida y asparaginasa del protocolo, logrando una reducción de la mortalidad a 22%. Una estrategia similar se dio en el estudio UKALL14 (United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukaemia), donde reduciendo las dosis de PEG asparaginasa, asparaginasa y antraciclina lograron una reducción marcada de la mortalidad en pacientes mayores de 55 años ⁽³⁾. Se ha comparado usar regímenes inspirados en regímenes pediátricos con tasas similares de mortalidad relacionada a la inducción ⁽³⁾.

La mortalidad relacionada a tratamiento en el adulto mayor también es alta posterior a la inducción, sobre todo si se usan regímenes mieloablativos, como en regímenes como el de HYPER CVAD con mortalidades relacionadas a la inducción de solo 10% en pacientes mayores de 60 años, sin embargo 34% de los pacientes fallecieron posterior a la remisión y la mayoría secundario a complicaciones infecciosas ⁽³⁾.

En pacientes con cromosoma Filadelfia positivo los regímenes de imatinib + vincristina + esteroide logra mejores tasa de respuesta completa con menor mortalidad relacionada a la inducción comparado a HYPER CVAD ⁽³⁾.

Uno de los más grandes obstáculos en el manejo de la leucemia aguda es la alta tasa de mortalidad asociada a tratamiento. Las infecciones permanecen como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en estos pacientes, siendo la causa de hasta 70% de las muertes. La incidencia de infecciones micóticas invasivas ha ido aumentando en los últimos años en pacientes neutropénicos. Aspergillus y Cándida, son los patógenos fúngicos que afectan a estos pacientes inmunocomprometidos. La quimioterapia de inducción resulta en una mielosupresión prolongada y severa por múltiples semanas con complicaciones infecciosas

significativas concomitantes que requieren tratamiento inmediato. La tasa de mortalidad relacionada a tratamiento durante la inducción de leucemia mieloide aguda se estima en 5 a 10% para adultos jóvenes e incrementa a 30% en pacientes mayores de 60 años. El manejo antifúngico durante la neutropenia se puede manejar en tres etapas. La primera la profilaxis con anfotericina liposomal a dosis bajas, fluconazol e itraconazol y más recientemente posaconazol, se usan cuando se espera que haya un periodo prolongado de neutropenia, como en trasplante de medula ósea o en una leucemia aguda. Segunda, dosis terapéuticas cuando hay una evidencia radiológica o microbiológica de una enfermedad fúngica. Tercera, cuando la fiebre y neutropenia no resuelve después de 5 a 7 días del inicio de antibióticos de amplio espectro, incluso aunque no haya evidencia de enfermedad fúngica. Es difícil confirmar una enfermedad fúngica, y los pacientes podrían estar infratratados con tratamientos profilácticos o terapéuticos empíricos. Con el desarrollo de mejores antifúngicos como el voriconazol, posaconazol o Caspofungina, estas estrategias deben ser revisadas para pacientes inmunocomprometidos, en especial en aquellos con una neutropenia severa prolongada secundaria a quimioterapia de inducción para leucemia aguda. En un estudio de Pagano et al. la incidencia reportada de candidemia en leucemia linfoblástica aguda se reporta hasta en 36% y una mortalidad de 36%, y una mortalidad relacionada a infecciones fúngicas en enfermedades hematológicas 42% en aspergilosis 62% en zigomicosis y 53% en fusariosis, con una mortalidad atribuible en candidemia de 33%, 50% en criptococosis y 29% en tricosporonosis. La mortalidad en aspergilosis en leucemia mieloide aguda fue de 38%. Es por esto que el reducir el riesgo de infecciones fúngicas es una prioridad durante la inducción ⁽⁴⁾.

En un estudio retrospectivo realizado por Khalafallah A et al., en el Launceston General Hospital en Australia, del 2006 al 2009 donde se analizaron 38 pacientes con tratamiento de inducción de leucemia aguda (29 mieloide, 9 linfoblástica), con un tiempo medio de neutropenia de 24.5 días, donde todos desarrollaron fiebre y neutropenia, con foco principalmente pulmonar en 27 pacientes, y los 27 pacientes recibieron tratamiento temprano con voriconazol o caspofungina si la fiebre no

resolvía a pesar de tratamiento antibiótico de amplio espectro a las 72 horas, y la tomografía de tórax mostraba datos de probable infección fúngica. Con una recuperación a los 30 días y una supervivencia a 120 días de 97% ⁽⁴⁾.

A pesar de que el desenlace de estos pacientes ha mejorado substancialmente, las infecciones bacterianas permanecen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con leucemia aguda, consideradas de alto riesgo por la neutropenia prolongada y también por el riesgo de mucositis severa y el amplio uso de catéteres venosos centrales. Se hizo un estudio donde se evaluaron 97 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de 1989 a 2002. La profilaxis con quinolonas se usó en 75% y 43% recibieron factor estimulante de colonias. La duración de la neutropenia fue más de 7 días en 49% de los pacientes. La mucositis grado III y IV ocurrió en 10% de los pacientes. Durante la terapia de inducción 50% de los pacientes desarrollaron infección, 65% documentada, 25% como fiebre de origen desconocido e infección clínica en 10%. Bacteriemia fue la infección más común, causada principalmente por Gram negativos (E Coli, Pseudomona aeruginosa), 18% desarrollaron neumonía y 3 casos aspergilosis diseminada. 14% fallecieron durante la inducción y las infecciones severas fueron la causa de muerte en 11 pacientes. La edad fue el único factor de riesgo asociado en desarrollo de infecciones y mortalidad ⁽⁵⁾.

La leucemia mieloide aguda se refiere a un grupo heterogéneo de neoplasias hematopoyéticas, caracterizadas por una proliferación clonal de progenitores mieloides con una capacidad disminuida de diferenciarse en elementos maduros de la sangre. 80% de las leucemias agudas en adultos son clasificadas como leucemias mieloides agudas, con una edad media de 67 años. El pronóstico es variable, depende en parte de las características del paciente (edad, comorbilidades, estatus funcional), y altamente influenciado por las características moleculares y genéticas de la enfermedad. Como resultado de los nuevos tratamientos, el pronóstico para los pacientes con leucemia mieloide aguda con quimioterapia intensiva ha mejorado de

manera importante, alcanzando supervivencias de 40%. Sin embargo, esta mejoría no se traduce en los desenlaces en los pacientes de países en vía de desarrollo. Estudios realizados en Estados Unidos, sugieren que la leucemia mieloide aguda en pacientes latinoamericanos se presenta a una edad más temprana al diagnóstico (59 vs 71 años), pero tienen un peor pronóstico en términos de supervivencia. Un desafío en los países en vías de desarrollo incluye el acceso limitado a una clasificación citogenética adecuada y un aumento en la mortalidad en la inducción. En México solo 46-60.8% de los pacientes tienen un cariotipo evaluable, mientras que la mortalidad relacionada a la inducción permanece alta (13-18.9%). Se realizó un estudio multicéntrico observacional en México de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda diagnosticados desde enero de 2013 a diciembre de 2017. Con 525 pacientes, con una edad media al diagnóstico de 47 años, con un cariotipo evaluable en 69.1%, con las mutaciones más frecuentemente evaluadas FLT3 (evaluadas en 12.2% con 22% positivos) y NPM1 (evaluados en 8.2% de los casos con 12% positivos). 80.2% recibieron quimioterapia intensiva, siendo pacientes más jóvenes, con menos comorbilidades y menos frecuencia de leucemias secundarias. El régimen más usado fue 7+3 (74.1%) y 5+2 (10.5%). La respuesta completa se alcanzó en 71.3% al segundo ciclo de inducción. La mortalidad relacionada a la inducción ocurrió en 17.8% de los casos. La edad >60 años (Odds Ratio 2.09), ECOG >2 (Odds Ratio 4.82), tumor sólido previo (Odds Ratio 3.8) e infección activa al diagnóstico (Odds Ratio 1.82) fueron factores de riesgo independientes relacionados a la mortalidad relacionada a inducción. La hiperleucocitosis no se asoció a una mayor mortalidad relacionada a la inducción. En este estudio se reportó una supervivencia global menor a las de países desarrollados. Uno de los factores asociados fue una tasa alta de mortalidad asociada a la inducción. Un estudio realizado en el MD Anderson reportó eventos de toxicidad relacionados a la inducción en 1 543 pacientes con regímenes diferentes. La mortalidad durante las primeras 6 semanas de tratamiento se reportó en 10% para pacientes menores de 60 años y 24% en pacientes mayores de 60 años. 86.4% de la población del estudio que recibió quimioterapia intensiva eran pacientes mayores de 60 años, lo que puede explicar la mortalidad relacionada a la inducción tan alta (17.8%). El tratamiento de

soporte, incluida la profilaxis antifúngica es fundamental para disminuir la mortalidad en países en vías de desarrollo. La experiencia de los centros SWOG y MD Anderson ha demostrado que proveer a los pacientes con el mejor manejo de soporte puede disminuir de manera significativa la mortalidad relacionada a tratamiento, de una mortalidad de 1991 a 1995 reportada de 16% (MD Anderson) y 18% (SWOG) a una reportada en 2006 a 2009 de 3% (SWOG) y 4% (MD Anderson). Como se demuestra en otros estudios la edad, el ECOG, y las leucemias secundarias están asociadas a una mortalidad más alta en la inducción. Las infecciones activas durante el diagnóstico y el tratamiento están asociadas a una mayor mortalidad relacionadas a la inducción. Esta información es relevante por el hecho de que un tercio de los pacientes en este estudio tenían una infección activa al diagnóstico. Esto puede ocurrir por el retraso en la referencia a centros capaces de ofrecer diagnóstico y tratamiento. Otro de los factores que se encontraron fue la poca realización de estudios citogenéticos específicos para la adecuada clasificación citogenética, por lo que es necesario empezar a realizar estos estudios citogenéticos específicos para una adecuada clasificación del riesgo citogenético, y a poder dar terapias específicas para ciertas mutaciones específicas ⁽⁶⁾.

En un estudio donde se analizó a 277 pacientes con leucemia mieloide aguda del Comprehensive Cancer Center of Wake Forest University del 2002 al 2009, donde se analizaron las comorbilidades (edad, género, citogenética, hemoglobina, leucocitos, DHL, IMC y seguro) y el Comorbidity Burden Index. De todas las comorbilidades, la diabetes incrementa el riesgo de mortalidad a 30 días por 4.9 veces ⁽⁷⁾.

La fiebre y neutropenia es una causa importante de morbilidad y mortalidad durante el tratamiento de la leucemia mieloide aguda. Se analizaron 382 episodios febriles durante la inducción y consolidación para determinar la etiología, espectro microbiológico, respuesta o resistencia a antibióticos y desenlace entre 2001 y 2006 en 95 pacientes con leucemia mieloide aguda de Novo. De esos 172 episodios fueron en la fase de inducción, con evidencia de infección en 64%. Las infecciones

pulmonares fueron las más comunes, con un predominio de Gram -. Hubo 60 episodios de infección fúngica. 6 casos de tuberculosis y 3 casos de malaria. La mortalidad fue de 17 pacientes durante la inducción, todas relacionadas a infección, de ellas 12 relacionadas a infección fúngica. Este estudio sugiere que la evaluación de los patrones de resistencia antibacteriana en una institución debe realizarse de manera empírica para escoger el tratamiento antibiótico adecuado. La selección de antibióticos, el tratamiento antifúngico y el considerar otros diagnósticos alternativos puede ayudar a reducir la morbilidad y mortalidad durante el tratamiento de la leucemia mieloide aguda ⁽⁸⁾.

En un estudio retrospectivo en un centro terciario de la India donde se evaluaron 315 pacientes mayores de 14 años con leucemia mieloide aguda de 2011 en 2018, de los cuales 96 recibieron tratamiento de inducción con esquema 7+3. 22% tenían comorbilidades, DM2 en 10% y HAS en 4%. 81% tenían ECOG <2. 64% tenían riesgo citogenético intermedio y 17% alto. 31% tuvo infección activa al diagnóstico, 11.5% de vías respiratorias bajas, 9.4% de piel, 6.2% de tracto gastrointestinal, 2.1% infección de vías urinarias y 10.4% sin determinar infección activa. Se tuvo una mortalidad dentro las primeras 4 semanas de 15.6% (15 pacientes), todas a causa de infecciones, 40% debido a infecciones bacterianas por Gram negativos. Los pacientes que fallecieron tenían una edad más alta (50 años vs 44 años) y mayor conteo de leucocitos (97500 vs 14800). La mortalidad en pacientes con infecciones al diagnóstico fue de 28% comparado con 7% en pacientes sin infección al diagnóstico ⁽⁹⁾.

Dentro de las leucemias mieloides agudas existe un subtipo específico raro de leucemia que se conoce como leucemia promielocítica aguda. Es una leucemia rara pero curable caracterizada por la translocación t(15;17) que lleva a la producción de la oncoproteína de fusión PML-RAR α . Los pacientes generalmente tienen como presentación característica citopenias y coagulación intravascular diseminada. La mortalidad temprana, descrita como la mortalidad dentro de los primeros 30 días de diagnóstico, se reporta en un rango de 3 a 10% en pacientes tratados con ácido

transretinoico, antraciclinas y trióxido de arsénico. Sin embargo, esta mortalidad puede estar infraestimada durante la inducción, porque muchos de estos pacientes entran en estudios altamente seleccionados en centros altamente especializados. En pacientes no seleccionados la mortalidad reportada es de aproximadamente 20%. En estudios de población grandes de todos los pacientes tratado en instituciones únicas, el rango de mortalidad es mayor y varía entre 9.6 a 61.5%. Esto demuestra que casi 1 de cada 3 pacientes diagnosticados con leucemia aguda promielocítica mueren dentro del primer mes. Otro de los grandes desafíos es la poca disponibilidad de información en países en vías de desarrollo. Reportes poblacionales de Estados Unidos, Suecia y Canadá parecen no mostrar ninguna mejoría en la mortalidad temprana en las últimas dos décadas a pesar del uso de los nuevos fármacos disponibles. Desafortunadamente, existen muy pocos programas para prevenir la mortalidad temprana en poblaciones grandes tenemos la experiencia de Brasil con el estudio de Jacomo et al., con una mortalidad temprana de 32% en 134 pacientes del 2003 al 2006, encontrando una referencia tardía a un centro especializado y un tratamiento de soporte no agresivo durante la inducción como las principales causas de mortalidad temprana. Este problema no solo ocurre en países en vías de desarrollo, como se puede ver en el estudio de Lehman et al., del registro Sueco en 2011. 105 pacientes con leucemia promielocítica entre 1997 y 2006 en el registro de leucemias agudas del adulto fueron incluidas en el estudio, con una mortalidad a 30 días de 29% (30 pacientes) y 77% (23 pacientes) murieron dentro de los primeros 7 días del diagnóstico, con una mortalidad a 6 años de 62%, muy lejos del 90% reportado en otros estudios multicéntricos. Este estudio refleja más los desenlaces en el “mundo real” a diferencia de los estudios clínicos controlados. En Estados Unidos, un estudio de Park et al., utilizando los resultados del Surveillance, Epidemiology and EndResults (SEER), con 1400 pacientes de 1992 a 2007 muestran una mortalidad temprana de 17.3% y 24% en pacientes mayores de 55 años, los cuales podrían estar infraestimados por falla en el registro. La supervivencia ha mejorado de 55.6% entre 1992 y 1995 (después de la introducción del acidotransretinoico), a 66% en 1996 a 2001 y a 70.5% de 2002 a 2007. El registro del Centro Canadiense incluyó 399 pacientes con leucemia promielocítica aguda de

1993 a 2007 con una mortalidad temprana de 21.8%, sin diferencia en los tiempos analizados. Otros estudios de centros pequeños muestran una mortalidad temprana inusualmente alta, como los estudios de las Universidades de Hacettepe y Ondukuz en Turquía que reportan 40.8%, McClellan et al. En la Universidad de Stanford con una mortalidad de 27% en los primeros 30 días, y 19% en la primera semana, de la Universidad de AghaKhan en Pakistán con una mortalidad de 61.5% ⁽¹⁰⁾.

Dentro de las causas de mortalidad temprana tenemos las hemorragias, síndrome de diferenciación por ATRA, infección y falla orgánica múltiple. El grupo PETHEMA reporto una mortalidad temprana de 9%, 56% por hemorragia, 65% de las cuales ocurrió en sistema nervioso central y 32% en pulmón, con mortalidades tempranas por hemorragia similares en estudios Japoneses (69%) y Alemanes (64%). La hemorragia es por mucho la principal causa de muerte temprana en la inducción. El síndrome de diferenciación ha disminuido desde la profilaxis con esteroides, sin embargo, la mortalidad en un estudio latinoamericano de LPA fue de 18.5%. En cuanto a la mortalidad por infección los estudios reportan entre 12 a 27%. Dentro de los factores de riesgo para mortalidad tenemos principalmente la edad avanzada, enfermedad de alto riesgo, ECOG pobre, infecciones y obesidad. Es por ello que es importante crear estrategias para disminuir la mortalidad en la inducción, como el desarrollo de guías estandarizadas de tratamiento, con soporte de un grupo de expertos durante la inducción ⁽¹⁰⁾.

En México no existen muchos estudios acerca de la mortalidad relacionada a la inducción en leucemias agudas en adultos. La mayoría de los estudios que se han realizado han sido en pacientes pediátricos.

En un estudio de cohorte retrospectivo que se realizó en el Centro Médico Nacional La Raza de 2009 a 2014 donde se tomaron pacientes menores de 16 años con el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, excluyendo pacientes menores de un año y pacientes con síndrome de Down, que hubieran fallecido desde el ingreso hasta la finalización de la inducción a la remisión (mortalidad temprana) donde se

analizaron las principales causas de muerte y también si el paciente había presentado alguna complicación durante el tratamiento. Con un total de 463 pacientes, se obtuvo una mortalidad del 5.4% (25 pacientes). 64% eran del sexo femenino, 72% (18 pacientes) una edad menor a 10 años. 92% (23 pacientes) correspondían a una leucemia linfoblástica aguda L1 por la FAB y dos pacientes una LLA L2. 60% de los pacientes (15 pacientes). En cuanto a las complicaciones asociadas a mortalidad temprana la principal causa de mortalidad fueron infecciones (92%). Se encontró que los pacientes que fallecieron habían cursado con al menos un episodio de fiebre y neutropenia (96%). El sitio de infección más frecuente fue colon, secundario a colitis neutropénica (32%), pulmón (28%), pulmón y colon (24%). En tres pacientes (12%) no se pudo determinar la causa de la infección. Entre los microorganismos aislados se encontraron bacterias Gram + (43.7%), bacterias Gram negativas (37.5%) y Cándida. 92% de los pacientes cursaron con algún evento de hemorragia. Los sitios de hemorragia más frecuentes fueron: pulmón (28%), piel (20%), digestiva (16%), sistema nervioso central (12%). En tres pacientes se documentó pancreatitis por L asparaginasa ⁽¹¹⁾.

Se realizó un estudio retrospectivo de cohorte usando los datos del Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos, parte de Seguro Popular, manejado por la Comisión Nacional de La Protección Social en la Salud de México del 2005 al 2015, donde se analizó la distribución de la edad, residencia, Hospital Tratante, mortalidad general, mortalidad relacionada a la inducción, supervivencia a 3 y 5 años, y se identificaron los grupos con mayor mortalidad. También se comparó la mortalidad en un Hospital General vs un centro Especializado en Oncohematología pediátrica, y entre hospitales de Bajo volumen vs alto volumen de pacientes. Se identificaron 8 977 pacientes, con edad media de 7.4 años, tiempo medio de diagnóstico 7 días, con seguimiento medio de 3.9 años. Con una supervivencia a 5 años de 61.8%, con una mortalidad relacionada a la inducción a 30 días de 5.3%. La supervivencia variaba de manera importante entre estados, con 70% en estados como Sinaloa, Michoacán y Zacatecas, a menos del 50% en Hidalgo, Puebla, Oaxaca, Chiapas, Tabasco Veracruz y Campeche. En 7 hospitales se encontró más del 10% de mortalidad

relacionada a la inducción. Se encontró un mayor riesgo en pacientes no tratados en Hospitales de Tercer Nivel Pediátricos (Hazard Ratio de 1.18) y si era tratado por un especialista no pediátrico (Hazard Ratio de 2.17). Se vio una supervivencia menor comparada a otros países latinoamericanos como Argentina (72.1%) y Chile (71.6%) (12).

Se realizó otro estudio multicéntrico de cohorte del Mexican Inter-Institutional Group for the identification of the causes of childhood leukemia (MIGICCL), de 2010 a 2012 en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de 1 a 17 años en ocho hospitales públicos de la Ciudad de México. Se analizaron la edad, el sexo, lugar de residencia, fecha de diagnóstico, conteo de linfocitos, hemoglobina, plaquetas, blastos en medula ósea, clasificación de la FAB, inmunofenotipo, talla y peso para la edad, albumina, esquema de quimioterapia usado, infecciones, sangrado, interrupción de la quimioterapia. Se evaluó la mortalidad a un año (mortalidad temprana). Con 794 pacientes pediátricos con edad media de 6 años, 88% linaje B, 11.1% linaje T, 42.9% con riesgo alto. Durante el tratamiento 507 pacientes presentaron infecciones (63.9%) 140 presentaron sangrado(17.6%) y 11% suspendieron quimioterapia. Hubo una mortalidad en la inducción de 6.2%. Las principales causas de mortalidad fueron: infecciones 51%, sangrado (12%), choque mixto séptico e hipovolémico (12.25), síndrome de lisis tumoral (10.2%), toxicidad relacionada a quimioterapia (7.1%). En cuanto a los pacientes que fallecieron en la inducción 4% cumplían criterios de desgaste, 6.1% tenían malnutrición, 20% tenían malnutrición por criterios de albumina sérica <3.2 g/dl. El riesgo relativo de mortalidad en la inducción por peso bajo fue de 0.97, el riesgo de morir de una infección por tener peso bajo fue de 1.21. La malnutrición no estuvo relacionada en la regresión de Cox. Se encontró una alta mortalidad temprana compara a otros países en vías de desarrollo. Se encontró que el estado nutricional no es el responsable de la alta mortalidad temprana, en cambio se encontró que las infecciones y sangrado son causas importantes de mortalidad, lo cual corresponde con otros estudios (13).

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El Hospital Juárez de México es una institución de alta especialidad, que es centro de referencia a nivel nacional para pacientes con leucemia.

En México no hay suficientes estudios de mortalidad en inducción pacientes adultos con leucemias agudas. La gran mayoría de los estudios se han realizado en poblaciones pediátricas.

Es importante conocer la mortalidad y los factores asociados a mortalidad asociados a la inducción en pacientes con leucemias agudas para crear estrategias que disminuyan la mortalidad en nuestros pacientes, puesto que la mortalidad por leucemia en nuestro país permanece más alta respecto a países desarrollados.

El conocer los factores de riesgo nos podrá ayudar a mejorar las tasas de curación de los pacientes con Leucemias Agudas en el Hospital Juárez de México.

IV. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:

El objetivo principal de este protocolo de tesis es identificar la mortalidad y los factores de riesgo asociados de los pacientes con leucemias agudas durante la inducción

Se trata de un estudio observacional, transversal, ambispectivo y descriptivo que tomo como población de estudio a pacientes adultos con diagnóstico de leucemia aguda que hayan recibido inducción en el Hospital Juárez de México en el periodo de enero del 2017 a diciembre del 2021. De los pacientes que hayan fallecido durante la inducción se tomaron datos relacionados a: enfermedad (subtipo de leucemia, citogenética, clasificación de riesgo, leucocitos al diagnóstico), paciente (edad, sexo, comorbilidades), complicaciones relacionadas al tratamiento (infecciones, sangrado, profundidad de la neutropenia, complicaciones, toxicidad a la quimioterapia). Posteriormente se identificaron las principales variables asociadas a mortalidad en pacientes con inducción.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuál es la mortalidad en los pacientes con leucemias agudas durante la inducción?

2. ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la mortalidad durante la inducción a la remisión de quimioterapia en pacientes con leucemias agudas?

VI. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

General

1. Identificar la mortalidad y los factores de riesgo asociados de los pacientes con leucemias agudas durante la inducción

Específicos:

1. Determinar la prevalencia de mortalidad en los pacientes con leucemias agudas durante la inducción
2. Identificar los factores de riesgo asociados a la enfermedad: subtipo de leucemia, citogenética, clasificación de riesgo, blastos al diagnóstico
3. Identificar los factores de riesgo asociados al paciente: edad, sexo, comorbilidades.
4. Identificar los factores de riesgo asociados a complicaciones relacionadas al tratamiento: infecciones, sangrado, transfusiones, profundidad de la neutropenia.
5. Identificar conjunto de variables y crear estrategias para disminuir la mortalidad en pacientes con inducción.

VII. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

VII.1 TIPO DE ESTUDIO.

Se trató de un estudio observacional, transversal, ambispectivo y descriptivo que tomo como población de estudio a pacientes adultos con diagnóstico de leucemia aguda que hayan recibido inducción en el Hospital Juárez de México en el periodo de enero del 2017 a diciembre del 2021. De los pacientes que fallecieron durante la inducción se tomaron datos relacionados a: enfermedad (subtipo de leucemia, citogenética, clasificación de riesgo, blastos al diagnóstico), paciente (edad, sexo, comorbilidades), complicaciones relacionadas al tratamiento (infecciones, sangrado, profundidad de la neutropenia, complicaciones, toxicidad a la quimioterapia). Posteriormente se identificaron las principales variables asociadas a mortalidad en pacientes con inducción.

VII.2 MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó una revisión de los expedientes de todos pacientes adultos con diagnóstico de leucemia aguda que hayan recibido inducción en el Hospital Juárez de México en el periodo de enero del 2017 a diciembre del 2021. De los pacientes que hayan fallecido durante la inducción se tomaron datos relacionados a: enfermedad (subtipo de leucemia, citogenética, clasificación de riesgo, blastos al diagnóstico), paciente (edad, sexo, comorbilidades), complicaciones relacionadas al tratamiento (infecciones, sangrado, profundidad de la neutropenia, complicaciones, toxicidad a la quimioterapia). Posteriormente se identificaron las principales variables asociadas a mortalidad en pacientes con inducción.

VII.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes que hayan iniciado tratamiento de inducción en primera línea de tratamiento en el Hospital Juárez de México en el periodo de estudio
- Personas mayores de 18 años
- Que cuenten con expediente completo.

VII.4 CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes que hayan recibido tratamiento inicial en otro centro hospitalario.
- Pacientes con leucemias asociadas a síndrome de cáncer hereditario.
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes que recibieron inducción en segunda línea por recaída de la enfermedad

VII.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Expediente incompleto.
- Pacientes que hayan solicitado egreso voluntario o que hayan perdido seguimiento
- Pacientes con leucemias agudas que no hayan recibido tratamiento quimioterapéutico de inducción.

VII.6 PROCEDIMIENTOS

1.- Revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda que hayan recibido quimioterapia de inducción de enero del 2017 a diciembre del 2021 .

2.- De los pacientes que hayan fallecido durante la inducción se tomarán datos relacionados a: enfermedad (subtipo de leucemia, citogenética, clasificación de riesgo, blastos al diagnóstico), paciente (edad, sexo, comorbilidades),

complicaciones relacionadas al tratamiento (infecciones, sangrado, profundidad de la neutropenia, complicaciones, toxicidad a la quimioterapia).

3.-Identificar los factores de riesgo más importantes relacionados con la mortalidad.

4.-Análisis de los datos recabados.

VII.7 DEFINICION DE VARIABLES:

DEPENDIENTE

-MORTALIDAD EN INDUCCION (CUALITATIVA DICOTOMICA): mortalidad ocurrida durante inducción a la remisión de quimioterapia del día 0 al 30, o por complicaciones relacionadas a la inducción hasta 60 días posterior a inicio de quimioterapia de inducción.

Inducción a la Remisión: es la fase inicial del tratamiento que tiene como objetivo reducir 100 a 1000 veces (2 a 3 log) la carga leucémica, eliminando en lo posible las células con resistencia primaria. La remisión se ve reflejada en la desaparición clínica de enfermedad detectable, en la recuperación hematológica, en la disminución de los blastos en MO a menos de 5%, ausencia de blastos en el LCR y un nivel de enfermedad mínima residual detectable por PCR o citometría de flujo menor a 10⁻⁵.

INDEPENDIENTES

-RELACIONADAS A ENFERMEDAD

SUBTIPO DE LEUCEMIA (CUALITATIVA NOMINAL): se dividirá en tres grupos principales (leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda y leucemia promielocítica)

Diagnóstico

El diagnóstico de certeza será establecido en base a los hallazgos en médula ósea clasificando a la Leucemia en base a los siguientes aspectos:

- Morfológico: la clasificación se hará en base a los criterios de la FAB
- Inmunofenotipo: por citometría de flujo
- Citogenético: en este estudio se buscarán alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales, visibles en el examen microscópico.
- Estudio molecular: busca alteraciones cromosómicas sub microscópicas estructurales específicas no detectables en el examen citogenético y puede realizarse por medio de PCR y FISH.

Clasificación grupo Franco-Américo-Británico

- Morfología de leucemia linfoide aguda:
 - L1-Población homogénea. Células pequeñas, escaso citoplasma, núcleo de cromatina fina, escasos nucléolos.
 - L2-Población heterogénea. Células con abundante citoplasma. Nucléolos 1 o más, prominentes.
 - L3-Población homogénea. Células grandes. Nucléolos prominentes. Citoplasma basófilo con vacuolas.
- Leucemia mieloide aguda:
 - M0 leucemia mieloblástica aguda sin diferenciación localizada.
 - M1 leucemia mieloblástica aguda sin maduración.
 - M2 leucemia mieloblástica aguda con maduración.
 - M3 leucemia promielocítica aguda con translocación t (15;17).
 - M4 leucemia mielomonocítica aguda (LMMA).
 - M4 leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia en médula ósea.
 - M5 leucemia monocítica aguda (LMoA).
 - M5 a LMoA sin diferenciación (monoblástica).
 - M5 b LMoA con diferenciación (monocítica).
 - M6 eritroleucemia aguda; precursora de glóbulos rojos.
 - M7 leucemia megacariocítica aguda.

..

Tabla 3. Clasificación inmunológica de las neoplasias de linfoblastos B

Línea B	Estadio	Expresión fenotípica	Considerar	Asociación genética
Precursor B CD19(+) CD22(+) CD79a(+) HLA-DR(+)	Pro B	CD10(-) CD34(+++) CD20(-) TdT(++)	7.1 CD15 CD65 CD38 CD81 índice ADN	t(v;11q23.3) rearrreglo MLL (KMT2A) t(4;11)
	Común	CD10(+++) CD34(+) CD20(-/+) Cadena μ (-) TdT(++)	CD58 CD123 CD66c CD38 CD81 CD11b CD9 CD13 CD33 CD52 CD24 CD21 índice ADN eosinofilia	t(9;22)(q34.1;q11.2) (BCR-ABL1); t(12;21)(p13.2;q22.1) (TEL-AML1/ETV6-RUNX1); t(5;14)(q31.1;q32.3) (IL3-IGH); hiperdiploide, hipodiploide
	Pre B	CD10(+) CD34(-) CD20(+) cadena μ + TdT++	CD58 CD123 CD66c CD38 CD81 CD11b CD9 CD13 CD332 CD24 CD21 índice ADN	t(1;19)(q23;p13.3); E2A-PBX1 (TCF3- PBX1)
Madura B (ver sección linfomas)	CD20(+) TdT(-) CD10(+) CD34(-) K(+) o λ (+)	CD38 CD81 bcl2	rearrreglo de MYC t(8;14), t(2;8), t(8;22)	

Tabla 4. Clasificación inmunológica de las neoplasias de linfoblastos T

Línea T	Estadio	Expresión fenotípica	Considerar
Precursor T CD7(++) CD3c(+) CD3m(-/+) débil	Pro T (T I)	CD2(-) CD5(-) CD8(-) CD4(-) TdT(+++) CD34(+/-)	CD44 CD127 CD10 CD45RA CD38 CD13 CD33 CD56 CD117 índice de ADN
	Early T	CD5(+) débil CD8(-) CD1a(-) CD2(-) TdT(+)	
	Pre T (T II)	CD2(+) y/o CD5(+) y/o CD8(+) CD1a(-) mCD3(-)	
	Intermedia o cortical T (T III)	CD1a(+) CD34(-) CD4(+) CD8(+) CD3m(+)	
Madura T (T IV) CD7(++) CD3c(+) CD3m(+)	Madura T	CD3m(+) CD1a(-) TCR $\alpha\beta$ (+) o TCR $\gamma\delta$ (+)	

Tabla 3. Inmunofenotipo diagnóstico en LMA

Diagnóstico de LMA	Expresión de marcadores
Precursor	CD34, CD38, CD117, CD133, HLA-DR, CD45
Mielocítico Monocítico	CD13, CD15, CD16, CD33, CD65, MPOc, CD11c Esterasa No Específica (NSE), 35, CD14, CD64, lisozima, CD4, CD11b, CD36, NG2 (7.1) IREM2
Megacariocítico	CD41 (glicoprot. IIb/IIIa), CD61 (glicoprot. IIIa), CD42 (glicoprot.Ib)
Eritroide	CD235 (glicoforina A), CD71, CD105, CD36
Basófilo, mastocito y dendrítica plasmocitoide	CD123, CD203, CD22

Tabla4: Inmunofenotipo asociado a alteraciones citogenéticas/moleculares recurrentes

Inmunofenotípico	Citogenético	Molecular
MPO+, CD13+, CD33+d, CD34+, CD19+, CD56+/-, HLA-DR+	t(8;21) (q22;q22.1)	RUNX1-RUNX1T1
MPO+, CD13+ heter, CD33homog, HLA-DR-	t(15;17) (q22;q12)	PML-RAR α
MPO+, CD13+, CD33+, CD2+, HLA-DR+	inv(16)(p13.1;q22) t(16;16) (p13.1;q22)	CBFB-MYH11

CLASIFICACION CITOGENETICA (CUALITATIVA ORDINAL)

Se hará a través de la clasificación de la OMS 2016

Tabla 1: Clasificación OMS Revisión 2016 de leucemias agudas

LMA, neoplasias precursoras relacionadas
<p>LMA con alteraciones genéticas recurrentes</p> <ul style="list-style-type: none"> -LMA con t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> -LMA con inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> -LPA con <i>PML-RARA</i> <p>(las anteriores definen LMA independientemente del porcentaje de blastos)</p> <ul style="list-style-type: none"> -LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL3-KMT2A</i> -LMA con t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> -LMA con inv(3)(q21.3q26) o t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i> -LMA (megacarioblástica) con t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKLI</i> <p>Entidad provisional: LMA con <i>BCR-ABL1</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -LMA con NPM1 mutado -LMA con mutación bialélica de CEBPA <p>Entidad provisional: LMA con <i>RUNX1</i> mutado</p>
LMA con cambios relacionados a mielodisplasia
Neoplasias mieloides relacionadas a tratamientos (LMA-t)

Tabla 1. Clasificación OMS. Revisión 2016 de leucemias agudas

Leucemia/linfoma linfoblástico B
-Leucemia/linfoma linfoblástico B, no especificado de otra manera -Leucemia/linfoma linfoblástico B con alteraciones genéticas recurrentes -Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> -Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(v;11q23.3); reordenamiento <i>KMT2A</i> -Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(12;21)(p13.2;q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i> -Leucemia/linfoma linfoblástico B con hiperdiploidía -Leucemia/linfoma linfoblástico B con hipodiploidía -Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(5;14)(q31.1;q32.3); <i>IL3-IGH</i> -Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(1;19)(q23;13.3); <i>TCF3-PBX1</i> <i>Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B, BCR-ABL1-like</i> <i>Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B con iAMP21</i>
Leucemia/linfoma linfoblástico T
<i>Entidad provisional: leucemia linfoblástica de célula T precursora temprana</i> <i>Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico de células NK</i>
LMA no especificada (NOS): define LMA con $\geq 20\%$ de blastos
-LMA con mínima diferenciación -LMA sin maduración -LMA con maduración -Leucemia mielomonocítica aguda -Leucemia monoblástica/monocítica aguda -Leucemia eritroide pura -Leucemia megacarioblástica aguda -Leucemia basofílica aguda -Panmielosis aguda con mielofibrosis
Sarcoma mieloide
Proliferaciones mieloides relacionadas con síndrome de Down
-Mielopoyesis anormal transitoria (desorden mieloide transitorio) (TAM) -Leucemia mieloide asociada con síndrome de Down
Leucemias agudas de linaje ambiguo
-LA indiferenciada -LA con fenotipo mixto (MPAL) con t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> -LA con fenotipo mixto con t(v;11q23.3); con <i>KMT2A</i> reordenado -LA con fenotipo mixto B/Mieloide, NOS -LA con fenotipo mixto T/Mieloide, NOS

Estratificación del riesgo leucemia linfoblástica aguda

- Riesgo estándar: Edad menor de 50 años, leucocitos < 30,000 para linaje B, < 100,000 para linaje T, con remisión completa de 4-6 semanas de iniciado el tratamiento y citogenética favorable.

- Riesgo alto: Edad > 50 años, leucocitos > 30,000 para linaje B, > 100,000 para linaje T, respuesta completa ausente a 4-6 semanas, inmunofenotipo B madura o pro-B, infiltración a sistema nervioso central y citogenética desfavorable.

GRUPOS DE RIESGO	CITOGENÉTICA
Riesgo bajo	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperdiploidía (51 a 65 cromosomas) <ul style="list-style-type: none"> ▶ Los casos con trisomía de los cromosomas 4, 10 y 17 parecen tener el resultado más favorable • t(12;21)(p13;q22): <i>ETV6-RUNX1</i>^a
Riesgo alto	<ul style="list-style-type: none"> • Hipodiploidía^{b,c} (<44 cromosomas) • <i>KMT2A</i> reordenado (t[4;11] u otros) • t(v;14q32)/IgH • t(9;22)(q34;q11.2): <i>BCR-ABL1</i> (definido como riesgo alto en la era pre-ITC) • Cariotipo complejo (5 o más anomalías cromosómicas) • <i>LLA similar a BCR-ABL1</i> (similar a Ph) <ul style="list-style-type: none"> ▶ JAK-STAT (<i>CRLF2r</i>,^{d,c} <i>EPORr</i>, <i>JAK1/2/3r</i>, <i>TYK2r</i>, mutaciones de <i>SH2B3</i>, <i>IL7R</i>, <i>JAK1/2/3</i>) ▶ Clase ABL (reordenamientos de <i>ABL1</i>, <i>ABL2</i>, <i>PDGFRA</i>, <i>PDGFRB</i>, <i>FGFR</i>) ▶ Otros (<i>NTRKr</i>, <i>FLT3r</i>, <i>LYNr</i>, <i>PTL2Br</i>) • La amplificación intracromosómica del cromosoma 21 (<i>iAMP21</i>) • t(17;19): Fusión <i>TCF3-HLF</i> • Alteraciones de <i>IKZF1</i>^{e,f}

Estratificación del riesgo leucemia promielocítica

Tabla 1. Grupos de riesgo según PETHEMA-GIMEMA

Leucocitos	Plaquetas	Riesgo de recaída
<10.000/mm ³	>40.000/mm ³	Bajo (RB)
<10.000/mm ³	≤40.000/mm ³	Intermedio (RI)
≥10.000/mm ³		Alto(RA)
La expresión de CD56 ≥20% al diagnóstico, implicará tratar al paciente según el grupo de riesgo superior (intermedio si es bajo, alto si es intermedio) aplicado a < 60años.		
El número elevado de leucocitos al diagnóstico se relaciona con mayor posibilidad de: muerte en inducción y recaída.		

Estratificación del riesgo en leucemia mieloide aguda

Tabla 6: Sistema pronóstico ELN (European Leukemia Network)

Grupo genético	Subtipos
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11 NPM1 mutado in FLT3-ITD/FLT3-ITD BAJO CEBPA mutación bialélica
Intermedio	NMP1 mutado y FLT3-ITD ^(alto) NPM1 no mutado sin FLT3-ITD/FLT3-ITD bajo (sin alt. genéticas de riesgo adverso) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A Alteraciones citogenéticas no clasificadas como favorables o desfavorables.
Adverso	inv(3)(q21.3q26.2);t(3;3)(q21.3;q26.2);GATA2, MECOM t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11)(v;q23.3); KMT2A (MLL) reordenado t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 -5 o del(5q); -7; -17/alt(17p); cariotipo complejo, cariotipo monosomal NMP1 no mutado y FLT3-ITD ^(alto) RUNX1 mutado ASXL mutado TP53 mutado

INFILTRACION EXTRAMEDULAR: (CUALITATIVA ORDINAL): sistema nervioso central, piel, ganglios linfáticos, testículo, mediastino, hígado, otros)

LEUCOCITOS AL DIAGNOSTICO (CUANTITATIVA CONTINUA): medidos en células/mm³

-RELACIONADAS A PACIENTE

SEXO (CUALITATIVA NOMINAL DICOTOMICA): femenino, masculino

EDAD (CUANTITATIVA DISCRETA): medida en años.

COMORBILIDADES (CUALITATIVA NOMINAL): comorbilidades previas a tratamiento, como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemias, obesidad, sobrepeso, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares crónicas.

-RELACIONADAS A TRATAMIENTO

TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO USADO (CUALITATIVA NOMINAL): esquema de quimioterapia usado durante la quimioterapia de inducción a la remisión (HYPER CVAD, PETHEMA, SAN JUDAS, CALGB 10403, APL 2005, 7+3)

TIEMPO ENTRE DIAGNOSTICO E INICIO DE TRATAMIENTO: medido en días

TIEMPO DE SINTOMAS A DIAGNOSTICO (CUNTITATIVA CONTINUA): medido en días.

-RELACIONADAS A COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

INFECCIONES DURANTE INDUCCION AL DIAGNOSTICO (CUALITATIVA NOMINAL): medido en número de infecciones, tipo de infecciones (bacteriemia, neumonía, infección de vías urinarias, colitis neutropénica, meningitis, candidiasis oral, infección de catéter central) infecciones por bacterias multidrogasresistentes.

GRADO DE NEUTROPENIA DURANTE INDUCCION (CUANTITATIVA CONTINUA) Definido como neutropenia leve: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1500 células/mm³, neutropenia moderada: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1000 células/mm³ neutropenia severa: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 500 células/mm³.neutropenia profunda: RAN < 100 células/mm³. Unidad de medida células/mm³, grado de neutropenia, leve, moderada, severa y profunda.

TIEMPO DE NEUTROPENIA (CUANTITATIVA CONTINUA) expresado en días.

NEUTROPENIA FEBRIL (CUALITATIVA NOMINAL): fiebre >38.3°C en el contexto de neutropenia.

SANGRADO MENOR (CUALITATIVA NOMINAL): definido como sangrado que no pone en peligro la vida (epistaxis, gingivorragia, hematuria, sangrado transvaginal)

SANGRADO MAYOR (CUANTITATIVA NOMINAL): definido como sangrado que pone en peligro la vida (sangrado de tubo digestivo, hemorragia alveolar, sangrado en sistema nervioso central)

EFFECTOS ADVERSOS DE QUIMIOTERAPIA (CUALITATIVA NOMINAL): neutropenia (conteo absoluto de neutrófilos <1500 células/mm³), lesión renal aguda (Creatinina >1.2, oligoanuria), falla hepática (aumento de transaminasas >2 veces su valor normal o de bilirrubinas >3), hipersensibilidad (rash, reacción anafiláctica), cardiotoxicidad.

FIBRINÓGENO (PARA LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS): (CUANTITATIVA CONTINUA): rango normal es de 200 a 400 mg/dL (de 2.0 a 4.0 g/L). Se consideró hipofibrinogenemia con valores menores a 150 mg/dL.

NIVEL DE PLAQUETAS (PARA LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS): CUANTITATIVA DISCRETA): cantidad normal de plaquetas en la sangre es de 150,000 a 450,000 × 10⁹/L.

VII.8 ANALISIS ESTADISTICO

Análisis de la mortalidad

El análisis univariante de los datos se realizara mediante el test de la t de Student para variables continuas con distribución normal, el test de la U de Mann-Whitney para el resto de las variables cuantitativas y el test de la Chi² para las variables cualitativas.

Se realizara una regresión de Cox con las variables clínicamente significativas y las que presentaran significancia estadística en el análisis bivariado. La fuerza de la

asociación se estimará con odds ratio (OR), con intervalo de confianza de 95% (IC95%) y valor de p estadísticamente significativo con $p < 0,05$.

El programa estadístico empleado será el SPSS versión 27 para Windows.

VII.9 RECURSOS MATERIALES

Expedientes de pacientes con linfoma

PC (propio)

Software de análisis de datos estadísticos (propio)

VII.10 PRESUPUESTO

Se destinará un presupuesto de 15000 pesos para fines de gastos emergentes, así como impresión de tesis.

VII.11 CONSIDERACIONES ETICAS

PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES

El tratamiento de sus datos personales de identificación y datos personales sensibles, se realiza con fundamento en lo establecido en el artículo 1, 2 fracción V y VI, 3, 8, 16, 17, 18, fracción VII del 22, 26, 27 y demás relativos de la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados; 1 del Decreto por el que se crea el Hospital Juárez de México, como un Organismo Descentralizado de la Administración Pública Federal, publicado en el Diario Oficial de la Federación, el 26 de enero de 2006; 1, 2 fracción I y 3 fracción I, II, III del Estatuto Orgánico del Hospital Juárez de México, publicado en el Diario Oficial de la Federación 17 de octubre de 2016.

De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud el Protocolo/Tesis de Investigación es considerado como sin riesgo.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se solicitara la firma de la carta de consentimiento informado para autorización de uso de datos del estudio en cuestión para fines estadísticos del estudio en cuestión.

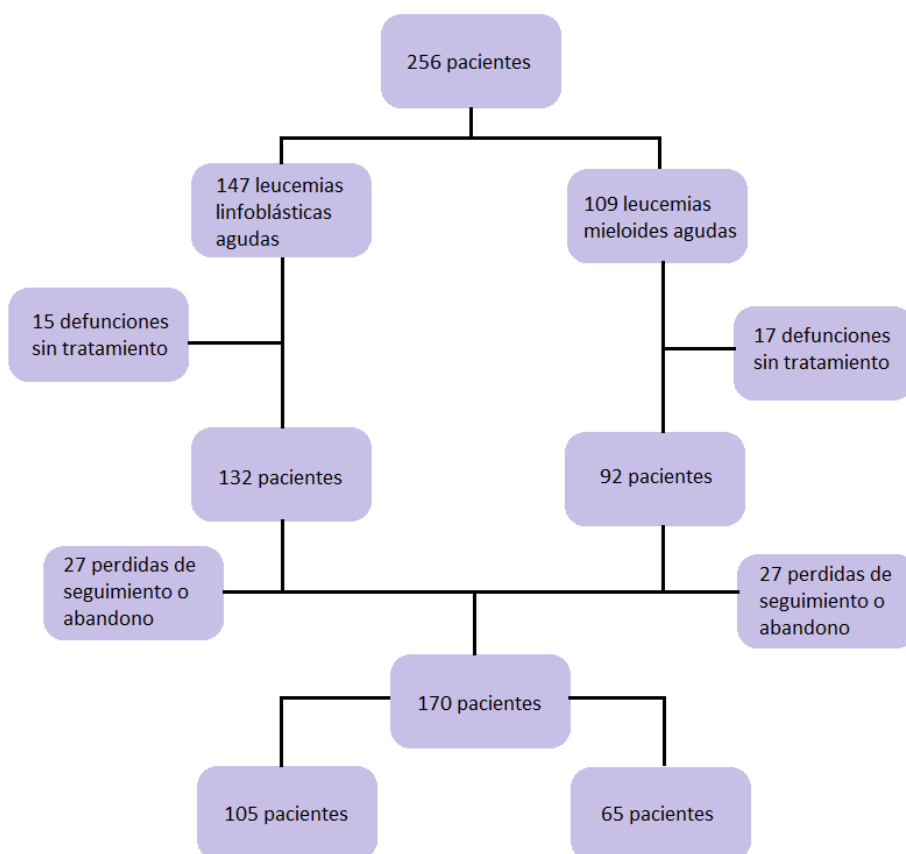
ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.

No tiene implicaciones de bioseguridad, ya que no se usaran materiales biológicos infecto contagioso, patógeno, sustancias toxicas, peligrosas o explosivas, ni ningún otro material que ponga en riesgo la salud o la integridad física del personal de salud, los pacientes o el medioambiente. Sin contar con procedimientos que pudieran resultar peligrosos.

VIII. RESULTADOS

Con una muestra total de 256 pacientes con el diagnóstico de leucemia aguda en el hospital Juárez de México en el periodo de enero del 2017 a diciembre del 2021, de los cuales se excluyeron 86 pacientes (54 pacientes con tratamiento paliativo, perdida de seguimiento, o abandono de tratamiento y 32 pacientes que fallecieron sin haber recibido tratamiento). Se revisaron expedientes de 170 pacientes, 105 pacientes con leucemia linfoblástica aguda (62.1%) y 65 con leucemia mieloide (37.8%).

Con una edad media de diagnóstico de 40.4 años para leucemia mieloide aguda (rango 19 a 69 años), y una edad media 34.7 años para leucemia linfoblástica aguda (rango 17 a 66 años). De las leucemias linfoblástica agudas, 45.7% eran hombres y 54.2% eran mujeres. De las leucemias mieloides agudas, 55.38% eran hombres y 44.6% eran mujeres.



Dentro del análisis se incluyen dos grupos diferentes principales. Leucemias mieloides agudas y leucemias mieloides agudas.

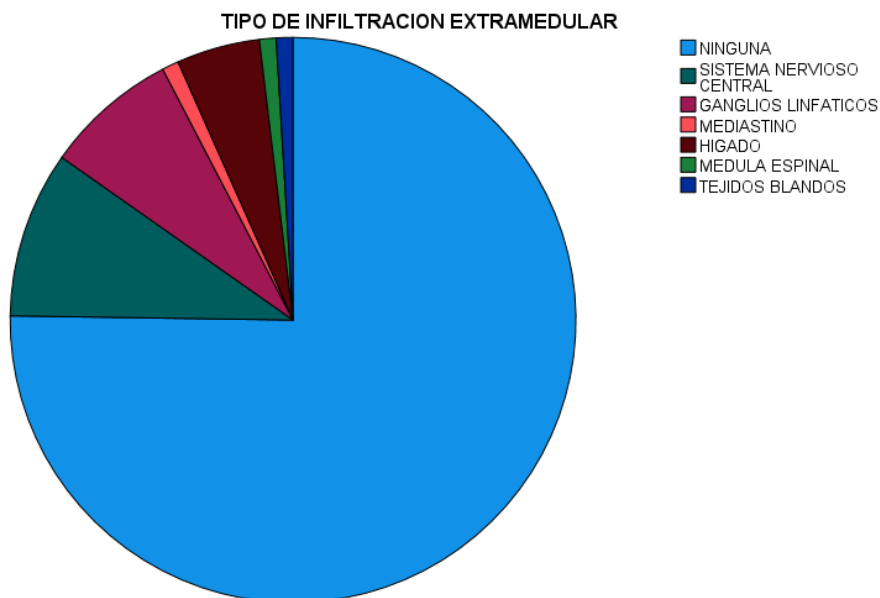
LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICAS AGUDAS

En cuanto a la clasificación por la FAB las leucemias más comunes en nuestro centro son la leucemia linfoblástica aguda L2 (96.1%), bifenotípica (3.8%) y una leucemia secundaria (0.9%).

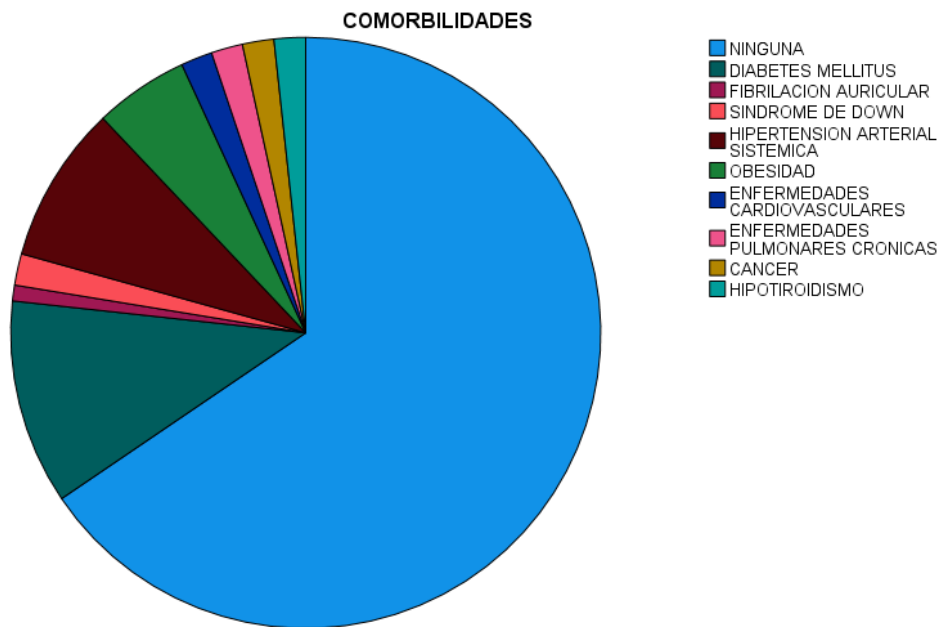
En cuanto a la clasificación por la FAB las leucemias más comunes en nuestro centro son la leucemia linfoblástica aguda pre BI (84.7%), pre BII (8.5%) dos leucemias linfoblásticas T (1.9%), y una B común (0.9%).

En cuanto a la leucocitosis al diagnóstico, 54.28% se presentaron con conteos mayores a 30 000.

20.9% de las leucemias linfoblásticas agudas se presentaron con enfermedad extramedular. Los sitios más frecuentes de enfermedad extramedular fueron sistema nervioso central (9.5%), ganglios linfáticos (7.6%), hígado (4.7%), otros sitios fueron mediastino, medula espinal y tejidos blandos.



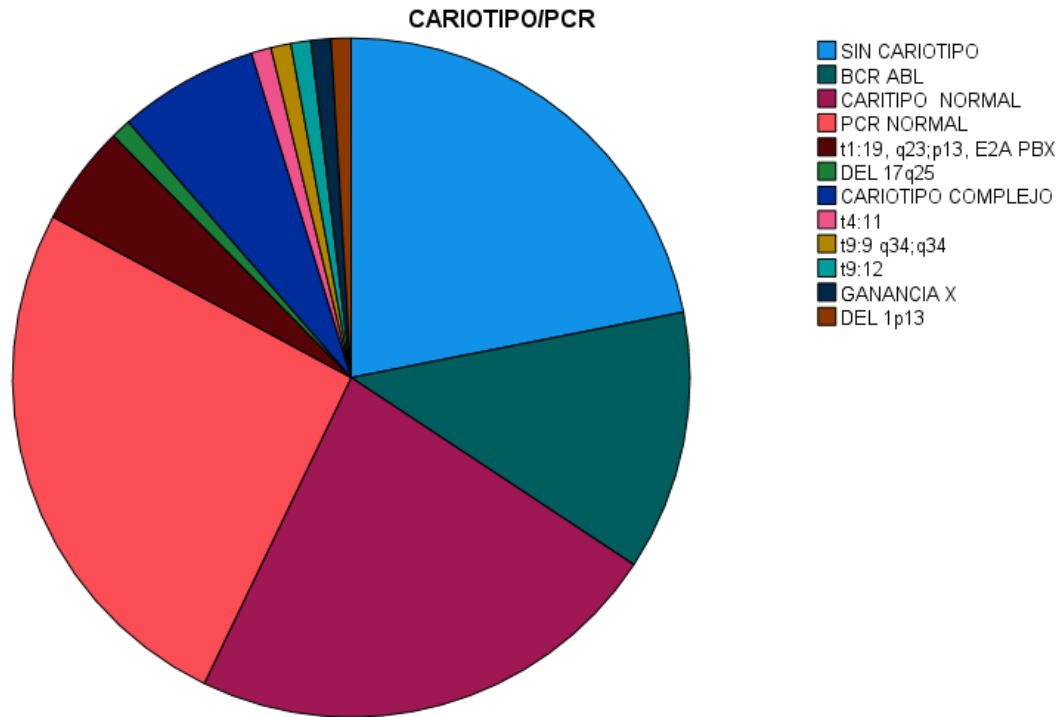
6.6% de las leucemias agudas presentaban comorbilidades. Las comorbilidades más frecuentes en leucemia linfoblástica aguda fueron diabetes mellitus en 10.4%, hipertensión arterial sistémica 8.5%, obesidad en 5.7%, dos con enfermedades cardiovasculares, dos con enfermedades pulmonares crónicas y dos con cáncer sólido/hematológico previo.



En cuanto al riesgo citogenético en las leucemias mieloides agudas 49.5% se presentaron con riesgo estándar, 26.6% con riesgo alto y 23.8% no contaban con estudios de citogenética.

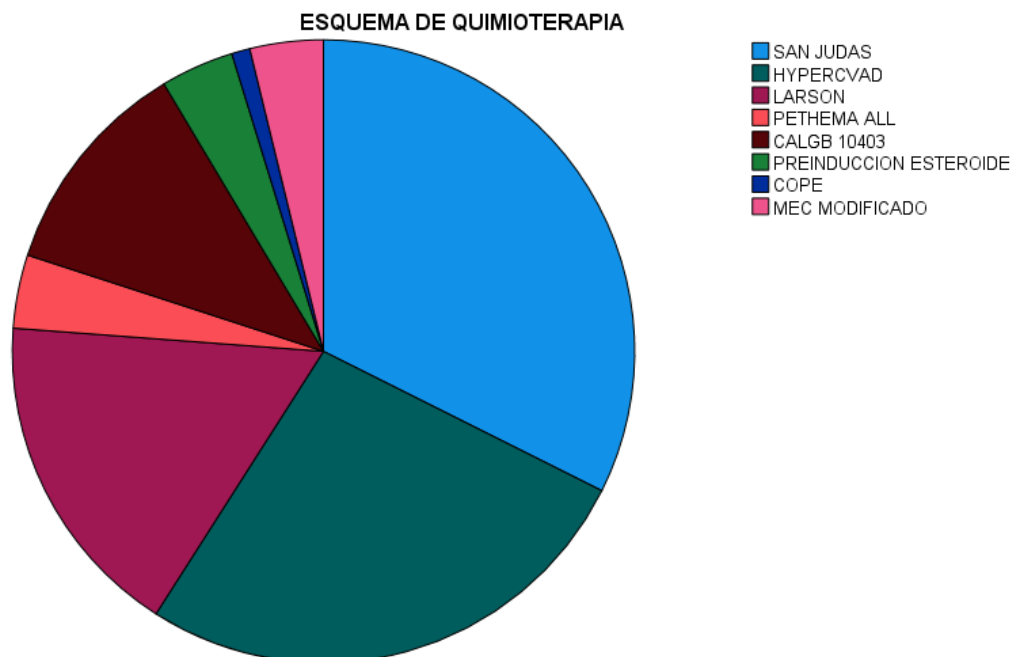
24.7% presentaban infecciones previas al diagnóstico, las infecciones más frecuentes fueron neumonía e infección de tejidos blandos.

En cuanto a los reportes de cariotipo/ citogenética 48.5% presentaron Cariotipo/PCR normal, 12.3% con t 9:22 BCR ABL, 6.6% con cariotipo complejo, 4.7% con t1:19, q23;p13, E2A-P.BX, un paciente con del 17q25, uno con t 4:1, unos con t (9:9) (q34;q34), uno con 10: t (9:12), uno con ganancia X, uno con del 1p13.



40% de las leucemias linfoblásticas agudas presentaban marcadores aberrantes, 18% con CD 13, 10.4% con CD 33, 7.6% con dos o más marcadores aberrantes, 2 con CD15 y 2 con CD3.

En cuanto a los esquemas de quimioterapia usados, los esquemas más usados fueron San Judas XIII 32.3%, HYPER CVAD 26.6%, Larson 17.1%, CALGB 10403 11.4%, MEC modificado 3.8%, PETHEMA ALL 3.8%, preinducción con esteroide 3.8%



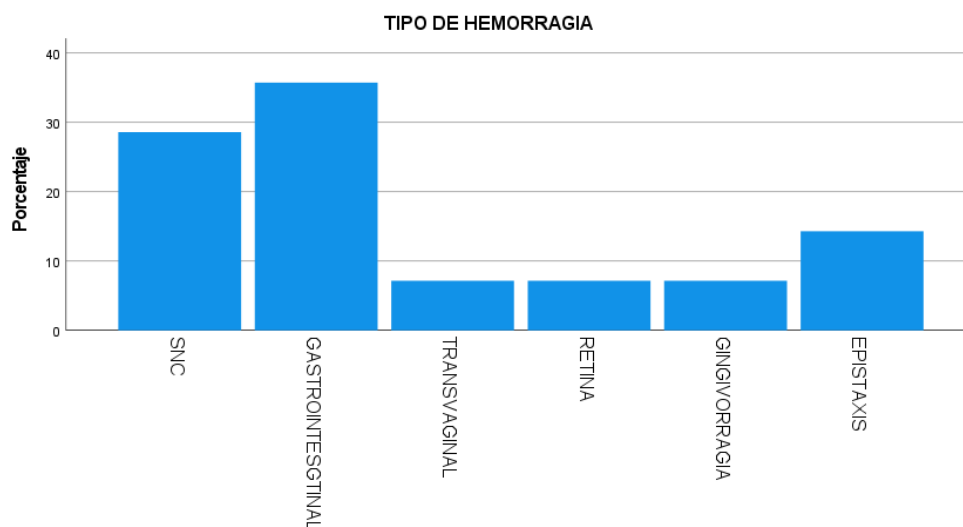
En cuanto a las infecciones durante la inducción 84.7% de los pacientes presentaron infecciones durante la inducción. 39% de los cultivos fueron positivos. De los cultivos positivos 36.5% (15) con desarrollo de E Coli, 19.5% (8) con Staphylococcus, 17% (7) con Klebsiella, 14.6%(6) con Acinetobacter baumannii, 9.7%(4) con Sptreptococcus, 7.3% (3) con Cándida, 7.3% (3) con Pseudomona.

De las infecciones que se presentaron durante la inducción, 21.9% de los pacientes presentaron colitis neutropénica, 20% de los pacientes con presentaron neumonía, 14.2% de los pacientes presentaron candidemia. En cuanto a otras infecciones presentadas durante la inducción también se encontraron infección de vías urinarias en 9.5% de los pacientes, y 5.7% infección de tejidos blandos, herpes 2.8% infección molar 1.9%, infección en SNC 1.9% y otitis en 1.9%.

En cuanto a las complicaciones relacionadas a la inducción se encontraron las siguientes: 13.3% presentaron síndrome de lisis tumoral, 26.6% de los pacientes presentaron lesión renal aguda, hepatotoxicidad inducida por quimioterapia/ sepsis 32.3%. En cuanto otras complicaciones 5.7% presento pancreatitis. Otras complicaciones menos frecuentes fueron trombosis venosa profunda en tres

pacientes, mucositis en tres pacientes hiperviscosidad en un paciente, perforación intestinal en dos pacientes, los cuales requirieron intervención quirúrgica, un paciente con cetoacidosis, uno con SIRA, uno con derrame pleural y uno con apendicitis.

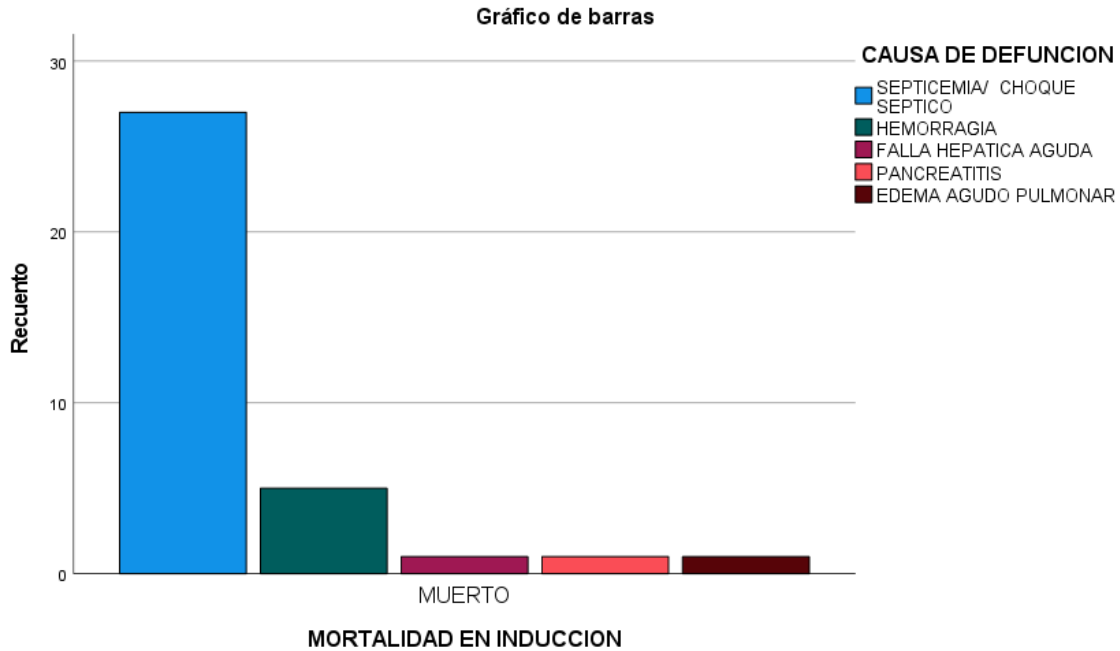
En cuanto a la hemorragia, 20.9% de los pacientes desarrollaron un episodio de sangrado que requirió hemoderivados durante hospitalización. 60% presentaron episodios de hemorragia mayor (26.6% sistema nervioso central, 33.3% gastrointestinal), y 16.6% episodios de hemorragia menor.



En cuanto al tiempo de síntomas a diagnóstico se encontró una media de 43 días (5-180 días) y de tiempo de diagnóstico a tratamiento de 5.1 días (1-15 días).

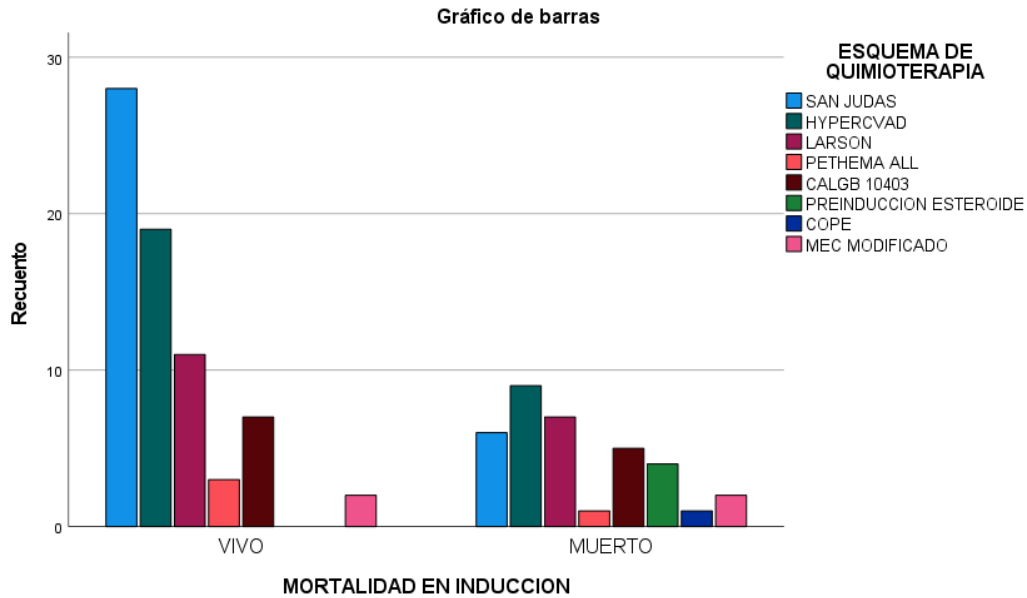
En cuanto los parámetros de laboratorio, la media del nadir de neutrófilos de 61.75 cel/mm³, media de leucocitos al diagnóstico de 87 084 cel/mm³ (300 a 423 400), tiempo de neutropenia 24.55 días, tiempo de neutropenia profunda 8.6 días.

En cuanto a la mortalidad relacionada en la inducción en la leucemia linfoblástica aguda se encontró una mortalidad de 33.3% (35 pacientes). En cuanto a las causas de defunción se encontraron infección 77.1% (27 pacientes) hemorragia 14.2% (5 pacientes), 1 paciente falleció de edema agudo pulmonar, uno de falla hepática aguda y uno de pancreatitis.

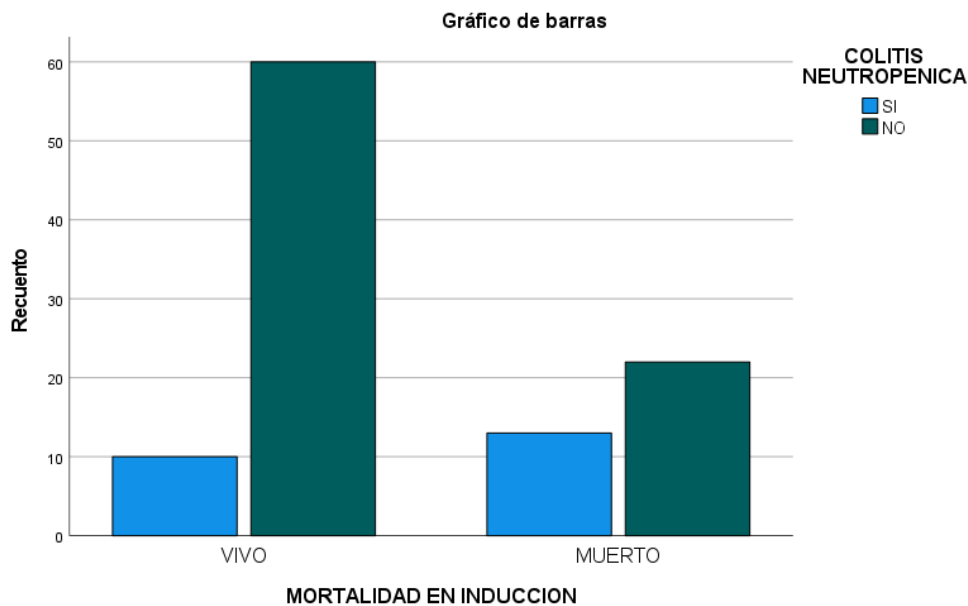


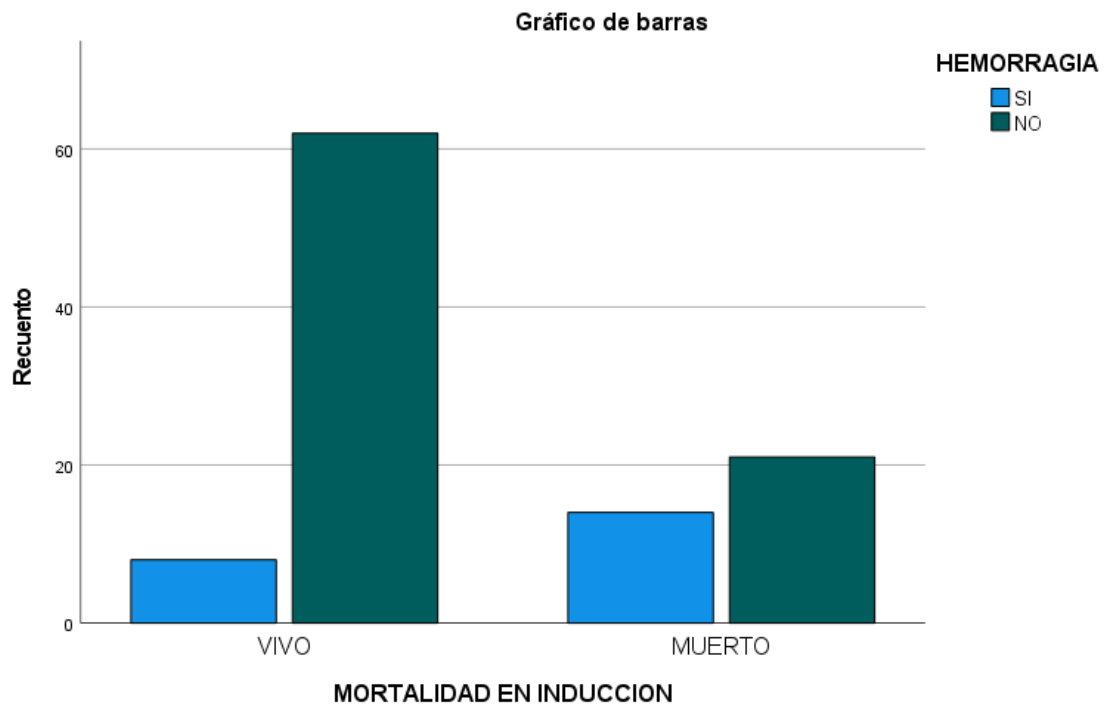
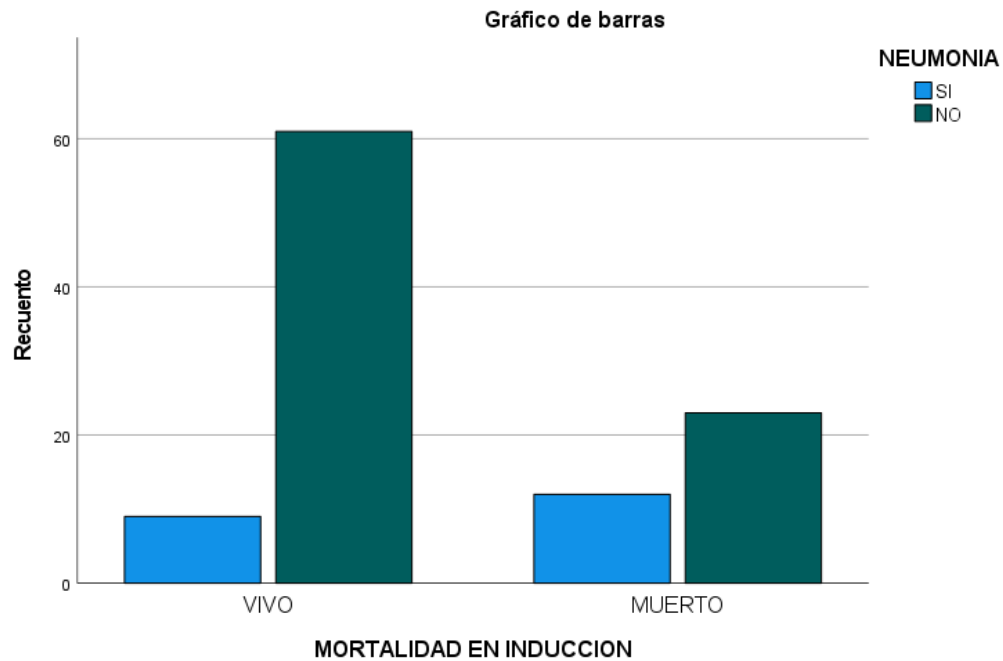
En cuanto los esquemas de quimioterapia usados en los pacientes fallecidos se encontró: HYPER CVAD 25.7%, Larson 20%, San Judas 17.1%, MEC modificado 5.7%, PETHEMA ALL 2.8%, CALGB 10403 2.8%

Comparando la mortalidad especifica se encontró: San Judas 17.6%, HYPER CVAD 32.1%, Larson 38.8%, CALGB 10403 41.6%, MEC modificado 50%, PETHEMA ALL 25%.



Entre los factores de riesgo encontrados para mortalidad relacionada a la inducción en leucemia linfoblástica aguda se encontraron: esquema de quimioterapia usado ($p < 0.03$), colitis neutropenia pacientes vivos 43.4% vs pacientes fallecidos 56.5% ($p < 0.008$), neumonía 42.8% pacientes vivos vs 57.1% pacientes fallecidos ($p < 0.01$), hemorragia 36.3% pacientes vivos vs 63.6% pacientes fallecidos ($p < 0.001$), tiempo de síntomas a diagnóstico 43.4% vs 56.5% ($p < 0.01$).



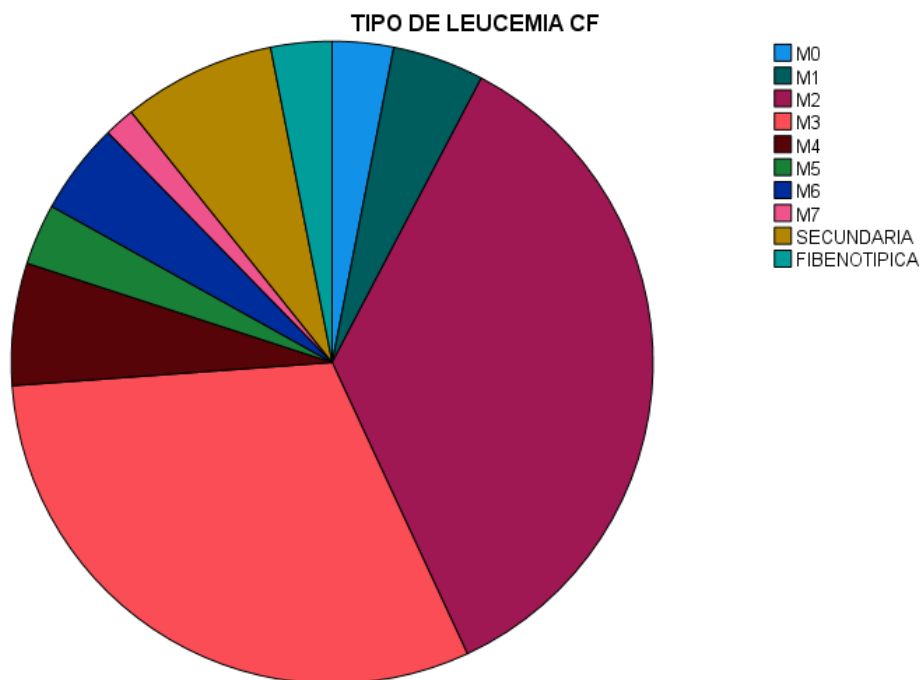


En cuanto a la regresión de Cox, se encontraron como principales factores asociados a mortalidad: colitis neutropénica ($p < 0.004$), hemorragia ($p < 0.007$) y tiempo de neutropenia (< 0.002).

LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS

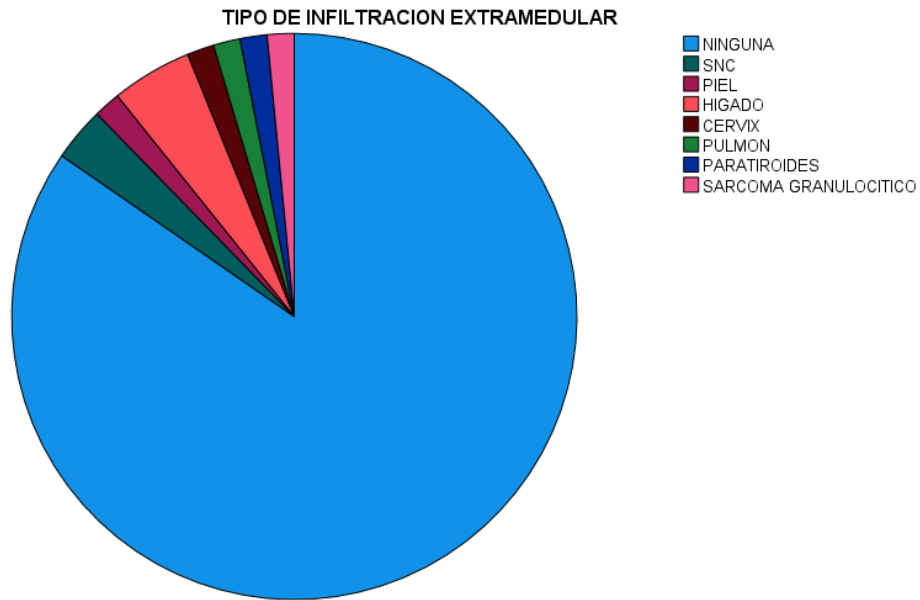
En cuanto a la clasificación por la FAB las leucemias más comunes en nuestro centro son la leucemia mieloide aguda M2 (33.84%), la leucemia mieloide aguda M3 promielocítica (32.3%), y leucemia mieloide aguda M4 mielomonocítica (9%).

En cuanto a la clasificación por la FAB las leucemias más comunes en nuestro centro son la leucemia mieloide aguda M2 (35.38%), la leucemia mieloide aguda M3 promielocítica (30.7%), y leucemia mieloide aguda M4 mielomonocítica (6%).

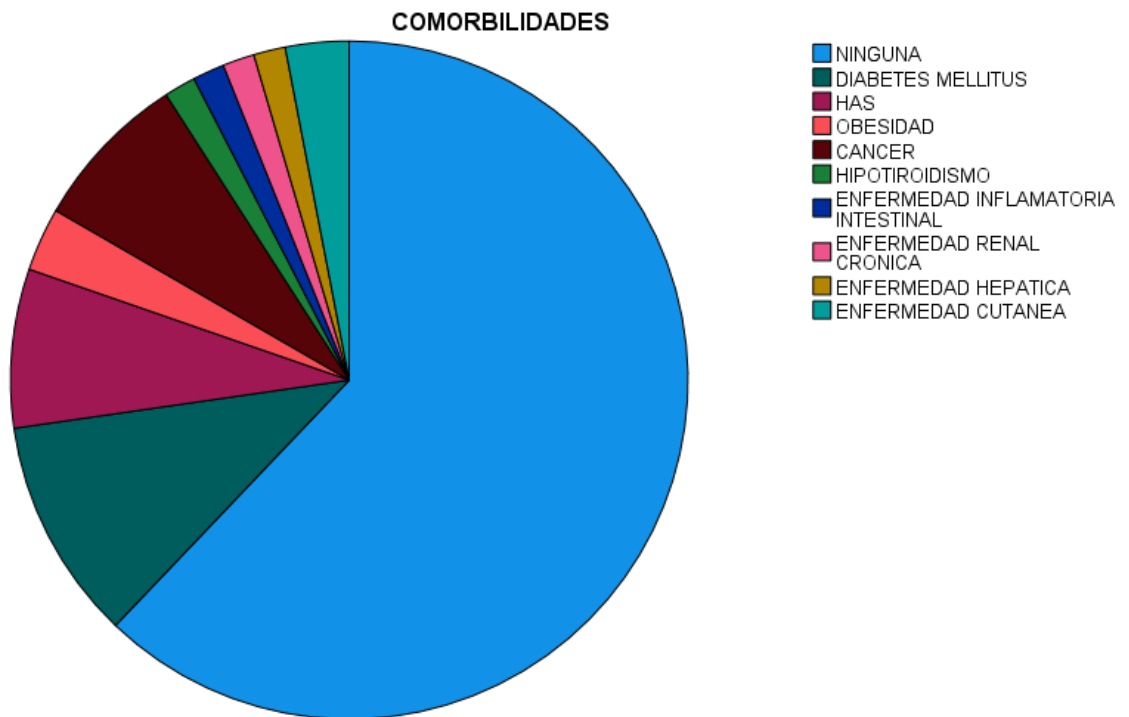


En cuanto a la leucocitosis al diagnóstico, 30.7% se presentaron con conteos mayores a 30 000.

15.38% de las leucemias mieloides agudas se presentaron con enfermedad extramedular. Los sitios más frecuentes de enfermedad extramedular fueron hígado con 3 pacientes y sistema nervioso central con 2 pacientes.



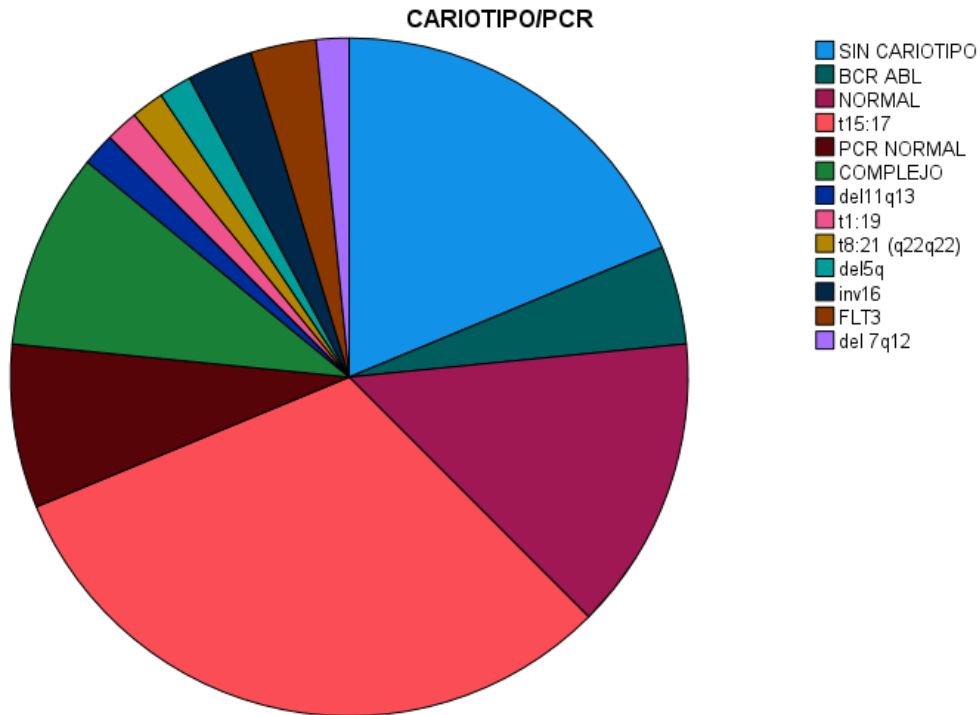
36.9% de las leucemias mieloides agudas presentaban comorbilidades. Las comorbilidades en leucemia mieloide aguda fueron diabetes mellitus en 12,3%, cáncer sólido/hematológico previo en 7.6% e hipertensión arterial sistémica 6.1%.



En cuanto al riesgo citogenético en las leucemias mieloides agudas 40% se presentaron con riesgo alto, 21% con riesgo bueno y 18.46% con riesgo intermedio.

18.47% presentaban infecciones previas al diagnóstico, las infecciones más frecuentes fueron neumonía e infección de tejidos blandos.

En cuanto a los reportes de cariotipo/ citogenética 30.7% presentaron translocación 15:17 PLM RARA, 21.5% cariotipo/PCR normal, 18.4% sin PCR/cariotipo, 9.2% con cariotipo complejo, 3% FLT3 positivo y 4.6% de subgrupo del core binding factor (inv16, t8:21 q22q22).



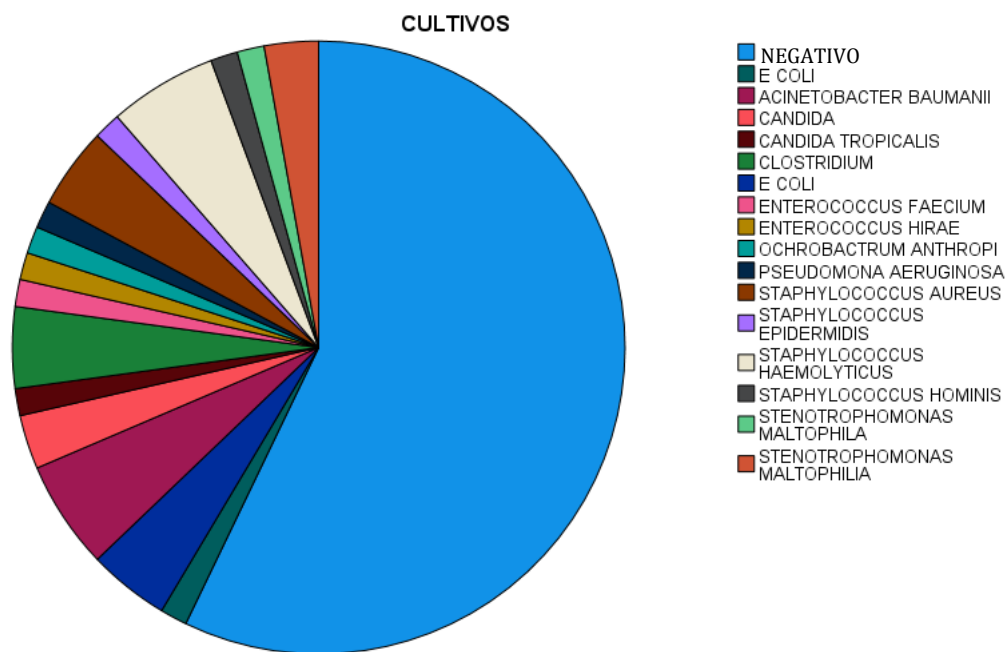
4.6% de las leucemias mieloides agudas presentaban marcadores aberrantes (1 paciente CD56, uno dos de más marcadores aberrantes y uno un CD3).

En cuanto a los esquemas de quimioterapia usados, las leucemias mieloides agudas exceptuando a las promielocíticas recibieron esquema 7+3 (61.5%), excepto una

paciente que recibió FLUGA. Las leucemias mieloides agudas promielocíticas recibieron APL 2005 (24.6%), ATRA o esquema APL 1999.

De las infecciones que se presentaron durante la inducción, 20% de los pacientes presentaron colitis neutropénica, 21% de los pacientes con presentaron neumonía, 7% de los pacientes con leucemias mieloides agudas presentaron candidemia. En cuanto a otras infecciones presentadas durante la inducción también se encontraron infección de vías urinarias en 7% de los pacientes, infección molar en 7% de los pacientes, y 6.1% infección de tejidos blandos.

En cuanto a las infecciones durante la inducción 72.3% de los pacientes presentaron infecciones durante la inducción. 32.9% de los cultivos fueron positivos. De los cultivos positivos 36.5%, 12.8% (9) con Staphylococcus, 5.7% (4) con Acinetobacter baumannii, 5.7% (4) con desarrollo de E Coli, 4.3% (3) con Stenotrophomonas Maltofila, 3.9% (3) con cándida, 2.9% (2) con Enterobacter y un paciente con Pseudomona aeruginosa.



En cuanto a las complicaciones relacionadas a la inducción se encontraron las siguientes: 7.6% presentaron síndrome de lisis tumoral, 24.6% de los pacientes presentaron lesión renal aguda. En cuanto otras complicaciones solo un paciente presento pancreatitis, 5 pacientes desarrollaron megacolon tóxico (7.6%), 5 pacientes desarrollaron síndrome de ATRA (7.6%). Otras complicaciones menos frecuentes fueron trombosis venosa profunda en dos pacientes, hiperviscosidad en un paciente, mucositis en un paciente y síndrome medular completo por cloroma en un paciente.

En cuanto a la hemorragia, 46.1% de los pacientes desarrollaron un episodio de sangrado que requirió hemoderivados durante hospitalización. 63.3% presentaron episodios de hemorragia mayor (23.3% sistema nervioso central, 10% gastrointestinal y 30% alveolar), y 36.7% episodios de hemorragia menor.

En cuanto los parámetros de laboratorio, la media del nadir de plaquetas fue de 16.1×10^9 (5-135), de fibrinógeno 252 mg/dL (52-837), media de leucocitos al diagnóstico de 44 360 cel/mm³ (387 a 350 000), tiempo de neutropenia 17.55 días, tiempo de neutropenia profunda 6.86 días, nadir de neutrófilos de 51.33.

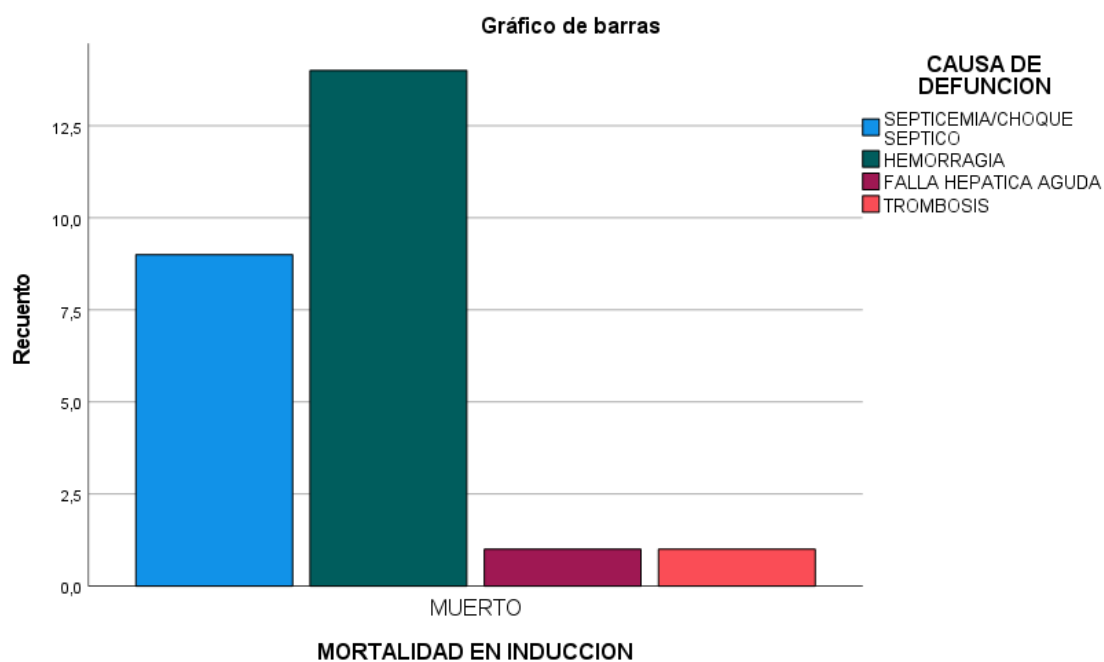
En cuanto al tiempo de síntomas a diagnóstico se encontró una media de 44.9 días (5-240 días) y de tiempo de diagnóstico a tratamiento de 3.5 días (1-11).

En cuanto a la mortalidad relacionada en la inducción en la leucemia mieloide aguda se encontró una mortalidad de 40% (26 pacientes). Dividiendo a la leucemia mieloide aguda en dos grupos principales leucemias mieloides no promielocíticas se encontró una mortalidad relacionada a la inducción de 25%. Dentro de la leucemia mieloide aguda Promielocítica (M3) la mortalidad relacionada a la inducción fue del de 57.1%.

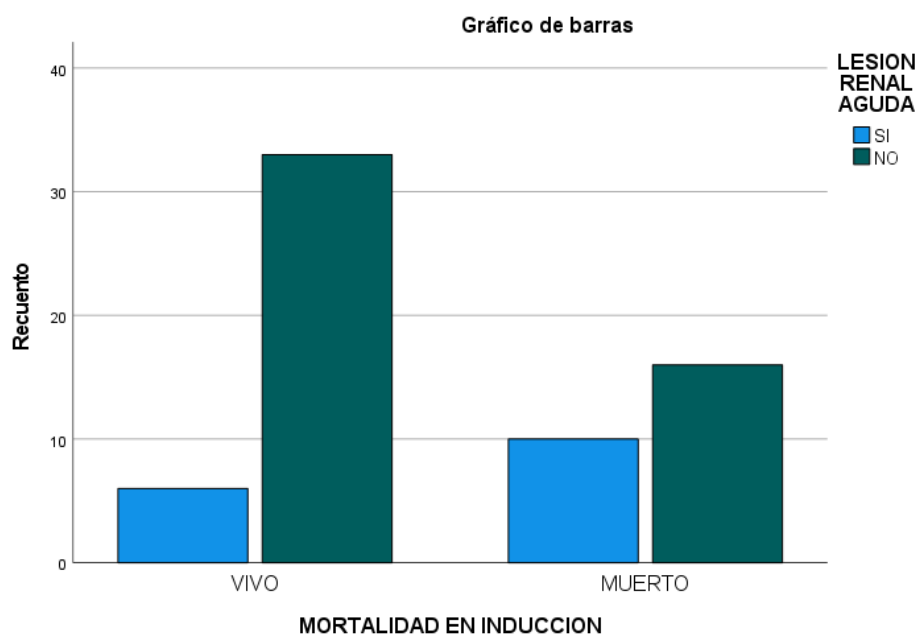
En cuanto a las causas de defunción se encontraron hemorragia 57.7% (15 pacientes) 34.6% (9 pacientes) fallecieron de infección, 1 paciente falleció de trombosis (infarto agudo al miocardio) y uno de falla hepática crónica agudizada. De

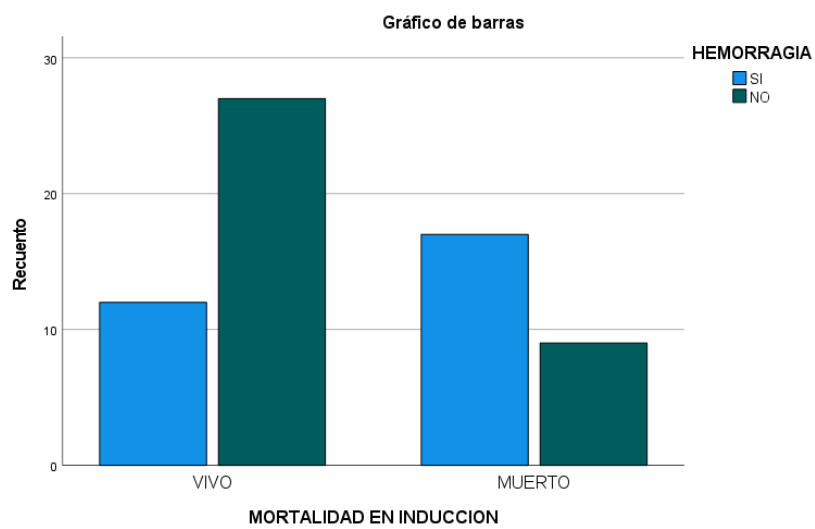
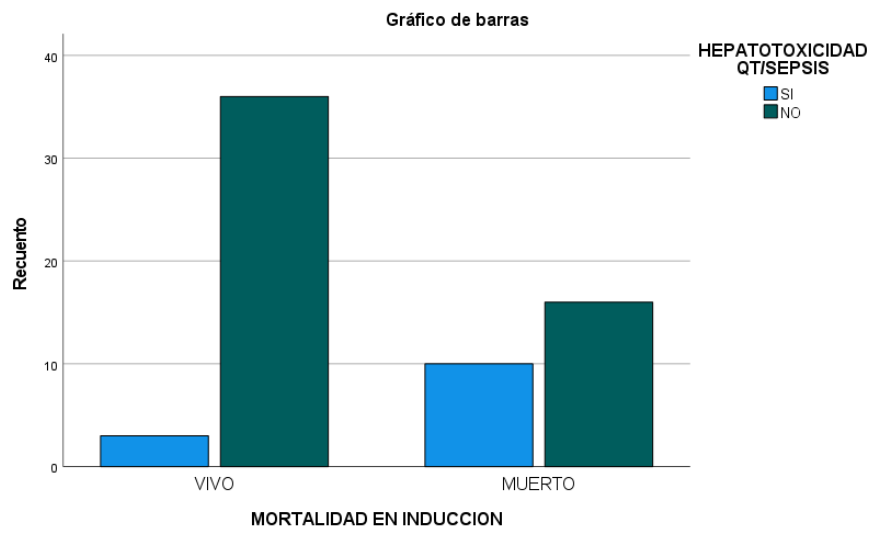
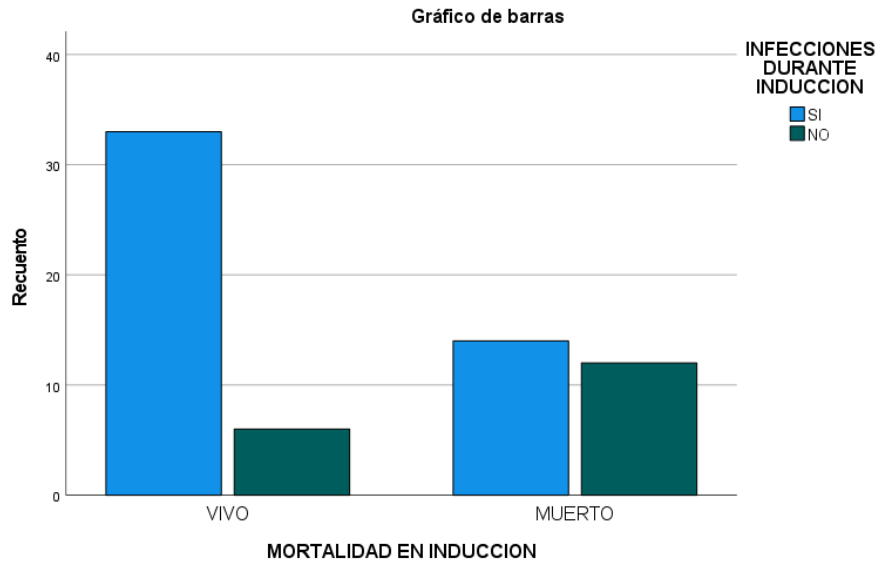
los pacientes que fallecieron de sangrado 53% eran pacientes con leucemia mieloide aguda promielocítica.

		CAUSA DE DEFUNCION				Total
		SEPTICEMIA/ CHOQUE SEPTICO	HEMORRAGIA	FALLA HEPATICA AGUDA	TROMBOSIS	
M1	Recuento	1	0	0	0	1
	% dentro de CAUSA DE DEFUNCION	11,1%	0,0%	0,0%	0,0%	3,8%
M2	Recuento	4	2	0	1	7
	% dentro de CAUSA DE DEFUNCION	44,4%	13,3%	0,0%	100,0%	26,9%
M3	Recuento	2	8	0	0	10
	% dentro de CAUSA DE DEFUNCION	22,2%	53,3%	0,0%	0,0%	38,5%
M4	Recuento	1	2	1	0	4
	% dentro de CAUSA DE DEFUNCION	11,1%	13,3%	100,0%	0,0%	15,4%
M6	Recuento	1	1	0	0	2
	% dentro de CAUSA DE DEFUNCION	11,1%	6,7%	0,0%	0,0%	7,7%
SECUNDARIA	Recuento	0	2	0	0	2
	% dentro de CAUSA DE DEFUNCION	0,0%	13,3%	0,0%	0,0%	7,7%
	Recuento	9	15	1	1	26
	% dentro de CAUSA DE DEFUNCION	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%



Entre los factores de riesgo encontrados para mortalidad relacionada a la inducción en leucemia mieloide aguda se encontraron: infecciones durante la inducción ($p < 0.007$), lesión renal aguda durante la inducción con 37.5% pacientes vivos vs 62.5% pacientes fallecidos ($p < 0.034$), hepatotoxicidad por quimioterapia/ sepsis, con 23.1% pacientes vivos vs 76.9% de pacientes fallecidos ($p < 0.002$), megacolon toxico 20% pacientes vivos vs 80% pacientes fallecidos ($p < 0.05$), hemorragia 41.4% pacientes vivos vs 58.6% pacientes fallecidos ($p < 0.006$), tiempo de neutropenia ($p < 0.05$), tiempo de neutropenia profunda ($p < 0.001$), y nadir de neutrófilos ($p < 0.04$).





IX. DISCUSIÓN

La supervivencia global en las leucemias agudas varía de acuerdo a la edad y a los factores pronósticos citogenéticos y moleculares, pero permanece malo en los pacientes adultos a pesar de la quimioterapia intensiva. La inducción a la remisión es la fase más intensiva del tratamiento. Las mejoras en los cuidados de soporte han logrado disminuir la mortalidad en la inducción a menos del 5% en los países desarrollados. Sin embargo la mayoría de las tasas de mortalidad vienen de estudios de quimioterapia de grupos cooperativos, sin embargo estos estudios no toman en cuenta factores socioeconómicos importantes, recursos hospitalarios, lo cual podría variar en diferentes escenarios clínicos, sobre todo en nuestro medio ⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾.

Entre los desafíos que enfrentan países con recursos limitados se encuentran: diagnóstico retardado, alta carga tumoral, infecciones al diagnóstico, altas tasas de infecciones resistentes, y otros problemas sociales y financieros ⁽¹⁵⁾. Es por esto que muchos pacientes no reciben tratamiento y los que lo reciben tienen alto riesgo de mortalidad. En el caso de nuestros pacientes el 21% (54 pacientes) recibieron tratamiento paliativo (por ECOG >2 y escalas funcionales sin poder recibir quimioterapia intensiva) y 12.5% (32 pacientes) fallecieron previo al inicio de quimioterapia de inducción. Esto se puede explicar por un retraso del tratamiento, por una referencia tardía a un servicio oncohematológico, con tiempos de síntomas a diagnóstico altos, infecciones graves al diagnóstico, edad avanzada y múltiples comorbilidades. En cuanto a la leucemia linfoblástica aguda no existen muchos estudios acerca de la mortalidad relacionada a la inducción en adultos. La mayoría de los estudios que se han realizado han sido en pacientes pediátricos. La mortalidad descrita en la mayoría de los estudios cooperativos permanece por debajo del 5%⁽²⁾. Sin embargo en países en vías de desarrollo esta mortalidad es mayor a la esperada, como en el estudio de Abdelmabood et al. Donde se encontró una mortalidad relacionada a la inducción de 19%⁽¹⁶⁾.

En México, en pacientes pediátricos la mortalidad temprana durante la inducción (30 días) en la población pediátrica con cobertura del Seguro Popular de leucemia linfoblástica aguda fue del 5.2%, lo cual permanece mayor a lo esperado para la población pediátrica ⁽¹¹⁾. Lo cual coincide con el estudio realizado por Aguilar Hernández et al en pacientes pediátricos del Hospital General de México, la mortalidad durante la inducción fue del 5.4% ⁽¹¹⁾. La mortalidad reportada en el estudio del grupo Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) Study Group en una cohorte de 25 años de seguimiento, comparando pacientes pediátricos con pacientes del grupo AYA (16-21 años), se vio que los adolescentes presentaron una mayor mortalidad temprana (relacionada a la inducción, en 1 RC) de 12% vs 2.5%, siendo la principal causa de mortalidad las infecciones fatales ⁽²⁾.

En cuanto a la mortalidad relacionada a tratamiento en pacientes adultos mayores de 55 años se han reportado tasas de mortalidad tan altas como del 70%. Esto se debe a mayor tasa de citogenética desfavorable, mayor tasa de resistencia a la quimioterapia, mayor tasa de toxicidad relacionada a la quimioterapia y mayor número de comorbilidades ⁽³⁾. La mortalidad relacionada a la inducción que encontramos en nuestro hospital fue de 33.3% lo cual corresponde a la mortalidad encontrada en otros centros hospitalarios en pacientes adultos. Otro de los factores a tener en cuenta es que los pacientes tardan en ser referidos a tercer nivel y recibir tratamiento. Encontramos una media de inicio de síntomas a diagnóstico de 43 días con retrasos de hasta 180 días, lo cual impacta significativamente en la mortalidad relacionada a la inducción ($p < 0.01$).

En cuanto a la edad se reportó una edad media menor a la reportada en los países desarrollados (40.4 años para leucemia mieloide aguda y 34.7 años para leucemia linfoblástica aguda), sin embargo, la mortalidad relacionada a la inducción es mayor. Además, la mayoría de los pacientes mayores de 65 años no recibieron tratamiento y se fueron directamente a tratamiento paliativo. Es por esto que la edad > 65 años no fue un factor asociado a mortalidad en nuestro hospital.

En cuanto a las causas de mortalidad en nuestro hospital encontramos que el 77.1% de los pacientes fallecieron de infecciones, comparable con otros estudios nacionales e internacionales donde la causa infecciosa fue la principal causa de mortalidad temprana relacionada a la inducción. 39% de los cultivos fueron positivos. De los cultivos positivos 36.5% (15) con desarrollo de E Coli, 19.5% (8) con Staphylococcus, 17% (7) con Klebsiella, 14.6%(6) con Acinetobacter baumannii, 9.7%(4) con Sptreptococcus, 7.3%(3) con candida, 7.3%(3) con Pseudomona. Con un predominio marcado de bacterias Gram– intrahospitalarias y resistentes a antibióticos ⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁸⁾.

Dentro de otros factores infecciosos asociados a la mortalidad relacionada a la inducción uno de los factores más importantes fue la colitis neutropenia ($p < 0.008$), con una alta tasa de complicaciones como megacolon toxico y perforación intestinal. Esta complicación es mayor en pacientes con periodos de neutropenia más prolongados, sobre todo profunda y con nadir de neutrófilos más bajo. Otro de los factores infecciosos relacionados a mortalidad es el desarrollo de neumonía ($p < 0.01$).

Dentro de las complicaciones no infecciosas asociadas a mortalidad la única que impacto en la mortalidad fue la hemorragia ($p < 0.001$), la lesión renal aguda, ni la hepatotoxicidad, ni el síndrome de lisis tumoral tuvieron impacto en la mortalidad relacionada a la inducción.

Entre los factores de riesgo relacionados a tratamiento encontrados para mortalidad relacionada a la inducción en leucemia linfoblástica aguda se encontraron: esquema de quimioterapia usado ($p < 0.03$), siendo, MEC modificado, CALGB 10403 y Larson los esquemas con mayor mortalidad relacionada a la inducción. Sin embargo esto puede estar sesgado debido a que aún no contábamos con suficientes pacientes que hubieran recibido el esquema CALGB 10403.

En cuanto a los factores relacionados al paciente (edad, sexo, tipo de leucemia, clasificación citogenética, comorbilidades) no tuvieron impacto en la mortalidad relacionada a la inducción.

En cuanto a la regresión de Cox, se encontraron como principales factores asociados a mortalidad: colitis neutropénica ($p < 0.004$), hemorragia ($p < 0.007$) y tiempo de neutropenia (< 0.002).

En cuanto a la leucemia mieloide aguda 80% de las leucemias agudas en adultos son clasificadas como leucemias mieloides agudas, con una edad media de 67 años. El pronóstico es variable, depende en parte de las características del paciente (edad, comorbilidades, estatus funcional), y altamente influenciado por las características moleculares y genéticas de la enfermedad. Como resultado de los nuevos tratamientos, el pronóstico para los pacientes con leucemia mieloide aguda con quimioterapia intensiva ha mejorado de manera importante, alcanzando supervivencias de 40%. Sin embargo, esta mejoría no se traduce en los desenlaces en los pacientes de países en vía de desarrollo ^{(1) (6) (8) (9)}.

En cuanto a la mortalidad relacionada en la inducción en la leucemia mieloide aguda no promielocítica se encontró una mortalidad de 25%, mayor a la encontrada en el estudio multicéntrico realizado por Demichelis et al., donde se reportó una mortalidad de 17.8%⁽⁶⁾.

En cuanto a las causas de defunción se encontraron hemorragia 57.7% (15 pacientes) de los cuales 53% (8 pacientes) eran pacientes con leucemia mieloide aguda promielocítica.

En cuanto al subgrupo de la leucemia mieloide aguda no promielocítica se tuvo más mortalidad debida a complicaciones infecciosas (77.7%) lo cual corresponde a los estudios internacionales ⁽⁷⁾⁽⁸⁾, siendo este un factor importante relacionado a mortalidad a la inducción ($p < 0.007$).

En cambio, la leucemia promielocítica tuvo más mortalidad debida a hemorragia (53.3% vs 46.6%.) con una menor tasa de mortalidad por complicaciones infecciosas (comparado a las leucemias promielocíticas (22.2%). Sin embargo, dentro de las leucemias mieloides agudas no promielocíticas también fue un factor de riesgo importante para la mortalidad relacionada a la inducción ($p < 0.006$).

Hablando específicamente de la leucemia aguda promielocítica, esta representa un desafío, debido a que a pesar de ser la leucemia con mayores tasas de curación (>85% de tasas de respuesta), es la que tiene mayor mortalidad en la inducción debido a su presentación con coagulación intravascular diseminada al diagnóstico, lo cual es un riesgo muy importante para el desarrollo de hemorragias mayores (SNC, gastrointestinal, pulmón). En nuestro centro se encontró una mortalidad del 57.1%, la cual entra dentro de lo reportado en los estudios internacionales la cual varía de 9.6 a 61.5%. Dentro de los factores mayormente asociados a mortalidad en estos pacientes es el retraso en la referencia a tercer nivel y falta de manejo de soporte agresivo, lo que también pudimos ver en nuestro centro ⁽¹⁰⁾.

En cuanto a otras complicaciones relacionadas a tratamiento las cuales impactaron en la mortalidad relacionada a la inducción encontramos a la lesión renal aguda durante la inducción con 37.5% pacientes vivos vs 62.5% pacientes fallecidos ($p < 0.034$). El desarrollo de lesión renal aguda es un factor importante como lo describe el estudio de Ballo et al., donde se encontró que el desarrollo de lesión renal aguda impactaba en cuanto a tener mayores días de fiebre, menores tasas de remisión completa, mayores estancias en UCI y menor supervivencia global ⁽¹⁷⁾.

Otros factores asociados a mortalidad encontrados fueron: hepatotoxicidad por quimioterapia/ sepsis, con 23.1% pacientes vivos vs 76.9% de pacientes fallecidos ($p < 0.002$), megacolon toxico 20% pacientes vivos vs 80% pacientes fallecidos ($p < 0.05$), tiempo de neutropenia ($p < 0.05$), tiempo de neutropenia profunda ($p < 0.001$), y nadir de neutrófilos ($p < 0.04$).

En cuanto a los factores relacionados al paciente (edad, sexo, tipo de leucemia, clasificación citogenética, comorbilidades) no tuvieron impacto en la mortalidad relacionada a la inducción.

Dentro de las limitaciones del estudio se encontraron el no contar con cultivos específicos para hongos, lo cual pudo haber dado una menor incidencia de infecciones micóticas, las cuales están reportadas con una alta prevalencia en pacientes con leucemias que reciben quimioterapia intensiva, y un factor de riesgo para una alta mortalidad en inducción. Sin embargo, en varios pacientes (14%) presentaron candidemia de manera clínica.

Al ser un estudio retrospectivo puede estar sesgado por falta de información en el expediente y por la pérdida de seguimiento de algunos pacientes.

X. CONCLUSIONES

La mortalidad relacionada a la inducción continúa siendo una de las mayores causas de mortalidad en los pacientes con leucemias agudas. Los desenlaces siguen siendo malos en los pacientes adultos y tiene una mayor prevalencia en cuanto a los países desarrollados, siendo comparable con la reportada en los países en vías de desarrollo. Será importante tomar en cuenta los factores sociales y socioeconómicos que influyen en el retraso en el diagnóstico y tratamiento, puesto que el retraso en el tratamiento impacta directamente en la mortalidad relacionada a la inducción.

En cuanto a la edad se reportó una edad media menor a la reportada en los países desarrollados (40.4 años para leucemia mieloide aguda y 34.7 años para leucemia linfoblástica aguda), sin embargo, la mortalidad relacionada a la inducción es mayor.

Las infecciones son la principal causa de mortalidad relacionada a la inducción, siendo las principales causas de mortalidad la colitis neutropénica y la neumonía. Se encontró una alta prevalencia de infecciones por Gram negativos y estafilococos multidrogosresistentes. Hay que tener en cuenta factores como el tiempo de neutropenia, el nadir de neutrófilos y el retraso en el inicio del tratamiento antibiótico adecuado para estos pacientes. Se sugiere el inicio dentro de la primera hora del inicio de fiebre y neutropenia, ya que por cada hora de retraso la mortalidad aumenta en estos pacientes. También se deberá valorar la profilaxis antibiótica en pacientes con alto riesgo y periodos de neutropenia mayores a los esperados.

Otra cosa importante será una adecuada higiene de manos y una mejoría en cuanto a las medidas higiénicas del paciente, el familiar, el personal médico para evitar el contagio de estos pacientes.

Los esquemas de quimioterapia influyen en la mortalidad relacionada a la inducción. Una de las estrategias que se pueden valorar es ajustar las dosis en pacientes con edad avanzada y múltiples comorbilidades, para evitar complicaciones durante la

inducción y mejorar la supervivencia en estos pacientes. Se deberán aplicar escalas como el ECOG, Karnofsky, Charlson Comorbidity Index [CCI], Hematopoietic Stem Cell Transplantation Comorbidity Index [HCT-CI]) para decidir si el paciente es candidato a recibir quimioterapia intensiva.

Otro factor importante asociado a la mortalidad es la hemorragia por lo que se deberá realizar un adecuado soporte transfusional, poniendo hincapié en las leucemias promielocíticas, debido a que un soporte transfusional agresivo mejora la mortalidad y disminuye el riesgo de sangrado en estos pacientes con una disminución en la mortalidad relacionada a la inducción de una de las leucemias con mejor mortalidad a largo plazo.

Hay que tener una detección temprana y control de las complicaciones durante la inducción como lo es la hepatotoxicidad y la lesión renal aguda, con un adecuado soporte hídrico y un ajuste de los medicamentos nefrotóxicos y hepatotóxicos.

XI. REFERENCIAS:

1. Vaughn J. L., et al., Predictive performance of early warning scores in acute leukemia patients receiving induction chemotherapy. *Leukemia & Lymphoma*, 2017.
2. Pichler H., et al., The inferior prognosis of adolescents with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) is caused by a higher rate of treatment-related mortality and not an increased relapse rate – a population-based analysis of 25 years of the Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) Study Group. *British Journal of Haematology*, 2013, 161, 556–565.
3. Aldoss I, Forman SJ, Pullarkat V. Acute Lymphoblastic Leukemia in the Older Adult. *J Oncol Pract*. 2019 Feb;15(2):67-75
4. Khalafallah A., et al., Early implementation of antifungal therapy in the management of febrile neutropenia is associated with favourable outcome during induction chemotherapy for acute leukaemias. *Internal Medicine Journal*. 2007.
5. Offidani M., et al., Infectious Complications in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Experience at One Single Center. *Leukemia & Lymphoma*, August 2004 Vol. 45 (8), pp. 1617–1621.
6. Demichelis-Gómez R., et al., Acute myeloid leukemia in Mexico: the specific challenges of a developing country. Results from a multicenter national registry. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* (2020).
7. Tawfik B., et al., Comorbidity, age, and mortality among adults treated intensively for acute myeloid leukemia (AML). *J GeriatrOncol* (2015).

8. Gupta A., et al., Infections in acute myeloid leukemia: an analysis of 382 febrile episodes. *Med Oncol* (2010) 27:1037–1045.
9. Pandian J., et al., Infection at diagnosis—a unique challenge in acute myeloid leukemia treatment in developing world. *Support Care Cancer* 28, 5449–5454 (2020).
10. Jillella A.P., et al., The global problem of early deaths in acute promyelocytic leukemia: A strategy to decrease induction mortality in the most curable leukemia *Blood Reviews* 32 (2018) 89–95.
11. Aguilar Hernández M., et al., Principales causas de mortalidad durante la fase de inducción a la remisión en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017;55(3):286-91.
12. Muñoz-Aguirre P., et al, Acute Lymphoblastic Leukaemia Survival in Children Covered by Seguro Popular in Mexico: A National Comprehensive Analysis 2005–2017, *Health Systems & Reform*, (2021) 7:1.
13. Martín-Trejo, J. A., et al., Early mortality in children with acute lymphoblastic leukemia in a developing country: the role of malnutrition at diagnosis. A multicenter cohort MIGICCL study. *Leukemia & Lymphoma*, (2016) 58(4), 898–908..
14. Kayal S., et al., Induction Related Mortality in Acute Myeloid Leukemia: Multivariate Model of Predictive Score from the Indian Acute Leukemia Research Database (INWARD) of the Hematology Cancer Consortium (HCC). *Blood.* (2019) 2615.
15. Seif A. E., et al. Patient and hospital factors associated with induction mortality

in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 May;61(5):846-52.

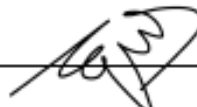
16. Abdelmabood S., et al., Treatment outcomes of children with acutelymphoblastic leukemia in a middle-income developingcountry: high mortalities, early relapses, and poor survival. *J Pediatr (Rio J)*. 2018

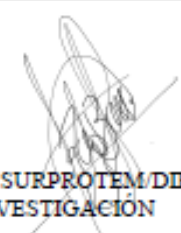
17. Ballo O., et al., Acute kidney injury adversely affects the clinical course of acute myeloid leukemia patients undergoing induction chemotherapy. *Annals of Hematology* (2021) 100:1159–1167



Lista de Cotejo de Validación de Tesis de Especialidades Médicas

Fecha	22	Julio	2022
	día	mes	año

INFORMACIÓN GENERAL (Para ser llenada por el área de Posgrado)					
No. de Registro del área de protocolos	Si	x	No	Número de Registro	HJM145/21-R
Título del Proyecto MORTALIDAD Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INDUCCIÓN DE LEUCEMIAS AGUDAS EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO					
Nombre Residente	ROCIO LUNA TENTLE				
Director de tesis	JORGE CRUZ RICO				
Director metodológico					
Ciclo escolar que pertenece	2021-2022	ESPECIALIDAD	HEMATOLOGÍA		
INFORMACIÓN SOBRE PROTOCOLO/TESIS (Para ser validado por la División de Investigación/SURPROTEM)					
VERIFICACIÓN DE ORIGINALIDAD	HERRAMIENTA	PLAGSCAN	PORCENTAJE	1%	
COINCIDE TÍTULO DE PROYECTO CON TESIS	SI	X	NO		
COINCIDEN OBJETIVOS PLANTEADOS CON LOS REALIZADOS	SI	X	NO		
RESPONDE PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	SI	X	NO		
RESULTADOS DE ACUERDO A ANÁLISIS PLANTEADO	SI	X	NO		
CONCLUSIONES RESPONDEN PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	SI	X	NO		
PRETENDE PUBLICAR SUS RESULTADOS	SI		NO		
VALIDACIÓN (Para ser llenada por el área de Posgrado)					
Si	X	Comentarios SE DESCONOCE SI PRETENDE PUBLICAR			
No					


VoBo. SURPROTEM/DIRECCIÓN
DE INVESTIGACIÓN