

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
MANUEL HUAMÁN GUERRERO**



**Factores asociados al pronóstico y supervivencia en pacientes adultos hospitalizados  
con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda del Hospital Nacional Dos de Mayo  
período 2014 a 2016**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO  
CIRUJANO**

**PRESENTADO POR EL BACHILLER EN MEDICINA HUMANA**

**NICOLAS JUAN HIGUERAS BROMLEY**

**ASESORES:**

**Mg. Luis Alberto Cano Cárdenas**

**Dra. Nancy Elena Loayza Urcia**

**LIMA, PERÚ 2019**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis asesores por su apoyo y paciencia durante este proceso,

A mis padres y mi familia, por apoyarme durante todos estos años, y sobre todo en esta recta final que fue la elaboración de esta tesis.

Y a todos los que me apoyaron de cualquier manera en este reto.

## DEDICATORIA

*A mis padres y mi familia que durante todos estos años fueron de constante apoyo en este largo camino.*

*A mis maestros, pronto colegas y amigos de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma por sus enseñanzas constantes y preocupación por mi superación como profesional que me permiten hoy presentar esta tesis.*

*A mis maestros y amigos del Hospital Nacional Dos de Mayo, mi segunda casa, donde pase la mayor parte de mis rotaciones de pre grado y mi internado médico, por su constante apoyo y enseñanzas.*

## RESUMEN

**Objetivos:** Determinar los factores asociados al pronóstico y la supervivencia global a 2 años en pacientes adultos hospitalizados en los servicios de Medicina y Hematología con el diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda en el Hospital Nacional Dos de Mayo período 2014 a 2016. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y analítico, basado en la revisión de historias clínicas de todos los pacientes adultos con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda, diagnosticados en Abril del 2014 a diciembre de 2016 y se realizó un seguimiento para determinar su desenlace final a 2 años. Se calculó el Odds Ratio (OR) y se realizaron curvas de supervivencia de cada variable pronóstica independiente asociado a la supervivencia en 3 tiempos: 6 meses, 1 año y 2 años. **Resultados:** De los 39 pacientes 16 (41 %) fueron mayores de 60 años, 23 (59 %) fueron menores de 60 años, 13 de los pacientes (33 %) presentaron una cifra de Leucocitos mayor a 50 000 al diagnóstico y 26 (77 %) presentaron una cifra menor a 50 000. 33 pacientes presentaron una Leucemia de Novo (84 %) y 6 (16 %) presentaron una Leucemia secundaria a un Síndrome Mielo Displásico o algún antecedente de quimioterapia previa. No se obtuvo datos de todos los pacientes según clasificación Franco Americano Británica (FAB), Inmunofenotipo y Cariotipo. La supervivencia se evaluó en 3 tiempos, a los 6 meses, al año y a los 2 años desde la fecha del diagnóstico, teniendo que a los 6 meses la supervivencia global de los 39 pacientes había sido el 69 % (25), al año 49 % (18) y a los 2 años se mantuvo en el mismo rango. La supervivencia al año y 2 años del diagnóstico se obtuvo el mismo OR de 4.5 para la variable Leucocitos al diagnóstico mayor a 50 000 (IC 95 %: 1.008 – 20.507), considerándola como un factor de riesgo para mortalidad. En el análisis de supervivencia de la misma variable mencionada con la supervivencia al año y dos años que la supervivencia fue significativamente menor en el grupo de pacientes con leucocitos al diagnóstico mayor a 50 000. **Conclusiones:** En nuestra población de estudio se encontró significancia estadística al momento de evaluar la variable Leucocitos al diagnóstico mayor a 50 000 encontrándola como factor asociado a la mortalidad a 2 años, con una supervivencia significativamente mayor que el grupo de pacientes con Leucocitos al diagnóstico menor a 50 000.

**Palabras Claves:** Leucemia Mieloide Aguda, Pronóstico, Supervivencia.

## ABSTRACT

**Objectives:** To determine the factors associated with the prognosis and the overall survival to 2 years in hospitalized adult patients at Medicine and Hematology service with diagnosis of acute myeloid leukemia at “Hospital Nacional Dos de Mayo” period 2014 to 2016.

**Materials and methods:** an observational, longitudinal, retrospective and analytical study was conducted, based on the review of clinical histories of all adult patients with diagnosis of acute myeloid leukemia diagnosed in April 2014 to December 2016, a follow-up was made to determine their final outcome at 2 years. We calculated the OR and performed survival curves of each prognosis variable independent associated with survival in 3 times: 6 months, 1 year and 2 years. **Results:** Of the 39 patients 16 (41%) were older than 60 years, 23 (59%) were less than 60 years, 13 of the patients (33%) showed a number of leukocytes greater than 50 000 to the diagnosis and 26 (77%) showed a number less than 50 000. 33 patients presented a De Novo leukemia (84%) and 6 (16 %) presented leukemia secondary to a myelo dysplastic syndrome or some antecedent of previous chemotherapy. No complete data were obtained from all patients according to FAB classification, Immunophenotyping and Karyotype. Survival was assessed in 3 times, at 6 months, year and 2 years from the date of diagnosis, overall survival of the 39 patients was 69% (25) at 6 months, and 49% (18) at 1 and 2 years. For the survival of the year and 2 years of the diagnosis we got the same OR of 4.5 for the variable leukocytes to the diagnosis greater than 50 000(IC 95%: 1,008 – 20,507), considering it as a risk factor for mortality. In the survival analysis of the same variable mentioned, survival at year and two years was significantly lower for the group of patients with leukocytes at diagnosis greater than 50 000. **Conclusions:** In our study, statistical significance was found evaluating the variable Leukocytes at diagnosis greater than 50 000, finding it as an associated factor with mortality to 2 years, with a significantly greater survival than the group of patients with leukocytes at diagnosis less than 50 000.

**Key words:** Acute myeloid leukemia, prognosis, survival

# ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS .....	2
RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
CAPÍTULO I PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	7
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: GENERAL Y ESPECÍFICOS.....	7
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....	8
1.3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN .....	8
1.4 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA: LINEA DE INVESTIGACIÓN .....	9
1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	10
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO.....	11
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN .....	11
2.2 BASES TEÓRICAS.....	17
2.3 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES .....	25
CAPÍTULO III HIPÓTESIS Y VARIABLES .....	27
3.3 HIPÓTESIS GENERAL Y ESPECÍFICAS .....	27
3.4 VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN .....	28
CAPÍTULO IV METODOLOGÍA .....	29
4.1 TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	29
4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA .....	29
4.3 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	30
4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	32
4.5 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	32
4.6 PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR ASPECTOS ETICOS EN LA INVESTIGACIÓN CON SERES HUMANOS .....	33
CAPÍTULO V RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	34
5.1 RESULTADOS.....	34
5.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	56
CAPÍTULO VI CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	60
CONCLUSIONES .....	60
RECOMENDACIONES .....	61
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62
ANEXOS.....	64

# CAPÍTULO I PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

## 1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: GENERAL Y ESPECÍFICOS

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una forma de cáncer caracterizada por la infiltración de la médula ósea, la sangre y otros tejidos por una proliferación clonal, anormalmente diferenciada y ocasionalmente pobremente diferenciada de células del sistema hematopoyético. <sup>(1)</sup>

Considerada una enfermedad incurable hace 50 años, con los tratamientos actuales se encuentra una tasa de curación de 35 a 40 % en pacientes menores de 60 años y de 5 a 15 % en pacientes mayores de 60 años, esto debido a que los pacientes mayores no pueden recibir quimioterapia intensiva a dosis tope sin sufrir efectos adversos con una media de supervivencia de 5 a 10 meses en este grupo. <sup>(1)</sup>

En el año 2018 en Estados Unidos fueron diagnosticados 19 520 casos nuevos de leucemia mieloide aguda, de los cuales 10 670 se registraron como defunciones. <sup>(2)</sup>

En nuestro país se registró en el período 2006 a 2011 un total de 5561 neoplasias hematológicas, de los cuales 1679 se presentaron en niños y adolescentes. En el Perú fallecen 1350 personas por leucemia al año, lo que corresponde a 4 a 5 muertes por cada 100 000 habitantes. <sup>(3)</sup>

Actualmente los progresos en el tratamiento de la LMA han permitido conseguir tasas de remisión completa sustancialmente mejores, al implantar el tratamiento, este debe ser lo suficientemente intensivo como para lograr una remisión completa, ya que la remisión parcial no ofrece beneficios en la supervivencia del paciente. <sup>(2)</sup>

El 60 a 70 % de los adultos con LMA deben lograr un estado de remisión completa luego de una terapia de inducción adecuada. Se puede esperar que más del 25 % de los adultos con

LMA (aproximadamente el 40 % de los que logran una remisión completa sobrevivan 3 años o más y tengan posibilidad de curación. <sup>(2)</sup>

Los principales factores que determinan el pronóstico en la LMA se pueden dividir en los siguientes grupos: los relacionados con las características del paciente y los relacionados con las características biológicas de la propia enfermedad. La citogenética y los datos inmunofenotípicos obtenidos por Citometría de Flujo actualmente constituyen los factores pronósticos más importantes para predecir la sobrevida en los pacientes, ya que la identificación de diferentes alteraciones moleculares ha permitido refinar el pronóstico estableciendo grupos de riesgo en LMA, ayudando a su vez durante el seguimiento mediante la determinación de la enfermedad mínima residual (ERM). <sup>(4)</sup>

El motivo de realizar este estudio será encontrar la relación entre los factores pronósticos en LMA y supervivencia en la población adulta del Hospital Nacional Dos de Mayo, a fin de utilizar los resultados obtenidos para mejorar las decisiones de tratamiento, utilizando tratamientos más agresivos cuando sea necesario en base al estudio pronóstico de cada paciente individualmente.

## **1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son los factores pronósticos asociados con la supervivencia en pacientes adultos hospitalizados en los servicios de Medicina y Hematología con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda del Hospital Nacional Dos de Mayo?

## **1.3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

Actualmente la LMA constituye un problema de salud pública, la Dirección General de Epidemiología en el año 2012 determinó que las leucemias fueron el cáncer con mayor carga a nivel nacional con 51 835 años de vida saludable perdidos, lo que superó al cáncer de estómago que había sido el mayor en estudios previos con 47 833 años de vida saludable perdidos. <sup>(3)</sup>

Además las leucemias constituyen enfermedades catastróficas por el elevado costo de su tratamiento para el estado peruano, con ciclos de quimioterapia y radioterapia, siendo incluso más costo efectivo el trasplante de médula ósea. <sup>(3)</sup>

Según datos del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL) muestra que en el período 2012 a 2014 se financio el diagnóstico y tratamiento de 2429 casos de leucemia por un monto de 27 millones de soles, mientras que en el trasplante alogénico no emparentado se ha financiado 10 casos por un monto cercano a 12 millones de soles. <sup>(3)</sup>

Esta realidad evidencia lo dramático que puede ser para un peruano, sobre todo un peruano en extrema pobreza que no cuenta con cobertura de un seguro el presentar esta enfermedad, teniendo un impacto social, psicológico y económico en la vida de los pacientes y sus familias. <sup>(3)</sup>

Por ello el presente estudio, pretende determinar la relación entre los diversos factores pronósticos conocidos, con la supervivencia de los pacientes con el fin de implementar cada vez mejores estrategias de manejo y poder brindar mejor calidad de vida en los mismos.

#### **1.4 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA: LINEA DE INVESTIGACIÓN**

El proyecto se realizará con la revisión de historias clínicas de pacientes hospitalizados con el diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda en salas de medicina interna y especialidades médicas, manejos por el Servicio de Hematología, del Hospital Nacional Dos de Mayo en el período 2014 a 2016. Se identificaran los factores pronósticos clínicos, clasificación FAB, inmunofenotípicos y citogenéticos, realizando luego un seguimiento de la historia del paciente a 2 años para definir su desenlace final y relacionarlo con la presencia o ausencia de los factores a estudiar.

Este proyecto se ubica en la 9na Prioridad Nacional de Investigación en Salud (2015 – 2021): Enfermedades No Trasmisibles, Cáncer. Ciencias Clínicas en Hematología Oncológica

## **1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar los factores pronósticos asociados a la supervivencia global a 2 años en pacientes adultos hospitalizados en los servicios de Medicina y Hematología con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda en el Hospital Nacional Dos de Mayo período 2014 a 2016.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Determinar la presencia de factores pronósticos clínicos como son: edad al diagnóstico, conteo de leucocitos al diagnóstico y tipo de leucemia según etiología de LMA y su relación con la supervivencia global a 2 años en pacientes adultos hospitalizados en los servicios de Medicina y Hematología con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda.

Determinar según la clasificación FAB (Franco Americana Británica), la supervivencia global a 2 años en pacientes adultos hospitalizados en los servicios de Medicina y Hematología con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda.

Determinar la asociación entre alteraciones citogenéticas y supervivencia global a 2 años en pacientes adultos hospitalizados en los servicios de Medicina y Hematología con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda.

Determinar la asociación de los marcadores inmunofenotípicos y supervivencia global a 2 años en pacientes adultos hospitalizados en los servicios de Medicina y Hematología con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda.

## CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO

### 2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

#### Antecedentes internacionales

**Juan Felipe Combariza Vallejo** <sup>(5)</sup> en su estudio “Cohorte de supervivencia en pacientes menores de 60 años con leucemia mieloide aguda de acuerdo a la citogenética y el tratamiento de consolidación” en el año 2015, evaluó a modo de cohorte retrospectiva la supervivencia, factores pronóstico y su asociación con el cariotipo inicial en una población de 66 pacientes con LMA menores de 60 años, encontró un rango de supervivencia global a 2 años del 90 % para grupos de bajo riesgo, 61 % para el de riesgo intermedio y del 30 % para el riesgo alto ( $p = 0.016$ ). Con una respuesta completa a la terapia de inducción en pacientes de bajo riesgo de 90.9 %, de riesgo intermedio 77.8 % y riesgo alto de 60 %. Las características citogenéticas de su población de estudio fueron: Cariotipo normal (34.8%), Desconocido (24.2%), t (15; 17) (12.1 %), t (8; 21) (4.5 %), Hipodiploidias (6.1 %), Hiperdiploidias (1.5 %), Trisomía 8 (1.5 %), t (9; 22) (3 %), Cariotipo complejo (6.1 %), Otros (6.1%). <sup>(5)</sup>

**Manuel Yébenes Ramírez** <sup>(6)</sup>, et al, en su trabajo “Factores pronósticos clínico-biológicos en pacientes con leucemia aguda mieloblástica en recaída” en el año 2016, tuvo una población que siguió de estudio retrospectiva a un total de 416 pacientes diagnosticados de LAM (exceptuando el subtipo M3: promielocítica) entre enero de 1999 y mayo de 2014, 47 % de estos pacientes presentaron recaída medular, constituyendo la población de estudio. En ellos se encontró por ejemplo que uno de los factores clínicos al momento del diagnóstico que influyeron más significativamente en la sobrevida global posrecaída fueron las variables: riesgo genético-molecular (favorable frente a intermedio,  $p = 0.019$ , favorable frente a desfavorable,  $p < 0.001$ ), además el tiempo transcurrido desde el diagnóstico a la recaída leucémica (inferior frente a superior a 12 meses con sobrevida global del 15,2 y 58,4 % respectivamente,  $p < 0.001$ ). <sup>(6)</sup>

**B. González <sup>(7)</sup>, et al, en su estudio “Aspectos Inmunológicos de la leucemia mieloblástica aguda”** en el año 2015, realizado en población pediátrica en un total de 67 pacientes diagnosticados durante el período 1996 – 2014, encontró que un 66 % de los pacientes presentaba alteraciones citogenéticas que se consideran de buen pronóstico como la t(8;21), inv (16) y la t(15;17), un 20 % presentaba alteraciones citogenéticas sin factor pronóstico conocido y un 16,5 % de los pacientes presentaba alteraciones citogenéticas desfavorables como reordenamiento del gen MLL y monosomía 7. En su población con un seguimiento de alrededor de 26 meses, la sobrevida libre de enfermedad fue del 61 % y la sobrevida global del 62 %. En este estudio se encontró diferencias significativas en pronóstico a los pacientes que presentaron alteraciones citogenéticas favorables vs quienes no las presentaban (77%, IC del 95% 68- 86 vs. 53%, IC del 95% 45-61). <sup>(7)</sup>

**Alberto D. Giménez Conca <sup>(8)</sup>, et al, en su estudio “Variables condicionantes del tratamiento en pacientes añosos con Leucemia Mieloide Aguda, Experiencia Institucional”** en el año 2016, fue un trabajo de cohorte retrospectivo que incluyó a 133 pacientes. En este estudio se demostró mediante el análisis de las curvas de Kaplan Meier una mediana de supervivencia de 1.7 meses en mayores de 70 años, y 4.7 meses para los menores,  $p < 0.001$ , el tener 70 años o más tiene un Hazard Ratio de 2.09 de riesgo de mortalidad en la población de este estudio. Sin embargo en este estudio el riesgo citogenético, que es variable de gran relevancia en la mayoría de literaturas, no demostró impacto estadístico con un HR de 0.77. El recuento leucocitario mayor o igual a 30 000 evidenció un HR de 1.63 como factor de mal pronóstico de sobrevida. <sup>(8)</sup>

**Eman Z Kandeel <sup>(9)</sup>, et al, en su estudio “Impact of FLT3 receptor (CD 135) detection by flow cytometry on clinical outcome of adult myeloid leukemia patients”**, este estudio que busco demostrar la significancia de la mutación FLT3 – ITD ya descrita en la literatura sobre el pronóstico en LMA, con una población de 257 pacientes adultos en la cual el receptor CD135 se expresó en un 53.7 % (138), la expresión de este se asoció con un conteo elevado de leucocitos ( $p = 0.006$ ), conteo de plaquetas bajo ( $p = 0.003$ ), leucemia Monocítica ( $p < 0.001$ ), expresión de CD34 ( $p = 0.008$ ) y expresión de CD117 ( $p=0.006$ ). La sobreexpresión del CD135 fue considerada como un predictor negativo para la remisión completa, además

tiene un impacto adverso sobre la sobrevida global, y la sobrevida libre de enfermedad (68.5 % vs 15 %,  $p = 0.002$ ). Este estudio demostró que la presencia del CD135 sería un factor pronóstico independiente que afectaría la sobrevida global con un HR de 2.49 ( $p < 0.001$ ).<sup>(9)</sup>

**Kalliopi N. Manola<sup>(10)</sup>, et al, en su estudio “Cytogenetic abnormalities and monosomal karyotypes in children and adolescents with acute myeloid leukemia: correlations with clinical characteristics and outcome”** en el año 2013, investigaron la citogenético y características clínicas de 140 niños y adolescentes menores de 21 años con diagnóstico de LMA. Estos pacientes tuvieron cariotipo normal 29 de ellos, y anormal 95, no pudiéndose realizar en 16 pacientes. 52 de ellos (54.7 %) mostraron una anormalidad cromosómica, 19 (20 %) mostraron 2 anormalidad y 24 (25.3 %) más de 3, siendo considerados 18 como cariotipos complejos. Se relacionó por ejemplo a la presencia de la t (15; 17) con un nivel significativamente más bajo de leucocitos que otros grupos citogenéticos ( $p = 0.0003$ ) considerándose de mejor pronóstico.<sup>(10)</sup>

**Betul Oran<sup>(11)</sup>, et al, en su estudio “Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population based Study”** en el año 2012, fue un estudio tipo cohorte retrospectivo que incluyo 5480 pacientes con diagnóstico de LMA, con mediana de edad en 78 años, rango de 65 a 93 años. Comparo la supervivencia entre el grupo que recibía tratamiento quimioterápico vs el grupo que no lo recibía. Encontrado que la mediana de supervivencia fue de dos meses en el grupo que no recibió tratamiento comparado con 6 meses del grupo que si lo recibía ( $p < 0.01$ ), con la mejor sobrevida en los pacientes de 65 – 69 años (10 meses vs 4 meses) ( $p < 0.01$ ) y 70 – 74 años (8 meses vs 3 meses) ( $p < 0.01$ ), 46 pacientes que recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos (0.8 %) tuvieron una mediana de supervivencia de 22 meses.<sup>(11)</sup>

**Harry Dang<sup>(12)</sup>, et al, en su estudio “Prognostic value of immunophenotyping and gene mutations in elderly patients with acute myeloid leukemia with normal karyotype”** en el año 2012, investigaron la presencia de mutaciones genéticas como NPM1, FLT3-ITD y FLT3-TKD además de la expresión de antígenos de membrana CD7, CD15, CD34 y CD56 en una población de 144 pacientes con diagnóstico de novo de LMA, los antígenos

mencionados se expresaron en 24 %, 47 %, 52 % y 15 % respectivamente. Las mutaciones NPM1 y FLT3-ITD se detectaron en 51 % y 17 % de pacientes respectivamente. En esta población de estudio la remisión completa se obtuvo en el 65 % de pacientes (94) con una mediana de supervivencia de 16.5 meses. Marcadores pronósticos más importantes encontrados en el análisis fueron el conteo de leucocitos elevados, mutaciones FLT3-ITD, mutaciones NPM1, expresión de CD34 y CD56 en blastos mieloides. Por ejemplo la expresión de CD56 fue un factor independiente de mal pronóstico, con menor porcentaje de remisión completa ( $p = 0.021$ ) y supervivencia libre de evento ( $p=0.003$ ), además la expresión de CD34 se correlacionó con menor supervivencia global (13 meses vs 22.6 meses,  $p = 0.015$ ).<sup>(12)</sup>

**Jordi Junca**<sup>(13)</sup>, et al, en su estudio, “**Correlation of CD11b and CD56 expression in adult acute myeloid leukemia with Cytogenetic risk groups and prognosis**” en el año 2014, en este trabajo se investigó la prevalencia de la expresión de CD11b y CD56 en 158 pacientes con diagnóstico de LMA (excluyendo aquellos con la t (15; 17) y relacionarlo con la supervivencia global, la supervivencia libre de evento y la duración de la remisión completa. CD11b fue expresado más frecuentemente en pacientes con riesgo intermedio y desfavorable en términos de citogenética que en los de riesgo favorable. (38,9 %, 33.5 % y 9.5 % respectivamente). La expresión de CD56 no tuvo diferencias entre los diferentes grupos de riesgo citogenéticos. Al analizar la supervivencia global, supervivencia libre de evento y duración de la remisión completa en estos grupos de acuerdo a la expresión de estos marcadores no se obtuvo diferencias estadísticamente significativas a pesar de que CD11b y CD56 en estos trabajos son considerados factores independientes de mal pronóstico.<sup>(13)</sup>

**Pierre Hirsch**<sup>(14)</sup>, et al, en su estudio “**Acute myeloid leukemia en patients older than 75: Prognostic impact of FLT3-ITD and NPM1 mutations**” en el año 2015, identificaron una población de 79 pacientes mayores de 75 años, de los cuales 42 de ellos recibieron quimioterapia intensiva y 37 solo manejo de soporte, la supervivencia global en pacientes tratados con terapia intensiva fue mayor ( $p < 0.001$ ). El alcanzar la remisión completa fue asociado con mayor supervivencia ( $p < 0.001$ ). Las mutaciones NPM1 se asociaron con un mayor tasa de

remisión completa ( $p=0.12$ ), mientras que la mutación FLT3-ITD se asoció a una peor sobrevida ( $p=0.049$ ).<sup>(14)</sup>

**F Stölzel<sup>(15)</sup>, et al, en su estudio “Karyotype complexity and prognosis in acute myeloid leukemia”** en el año 2016, basándose en una población de 3526 pacientes con diagnóstico de LMA, demostraron que pacientes con un cariotipo con hiperdiploidia pura tiene un riesgo desfavorable como factor independiente de mal pronóstico ( $p=0.001$ ), además los pacientes con t (9; 11) tienen un riesgo intermedio independientemente del número de anomalías extra, luego los pacientes con más de 3 - 4 anomalías tienen un riesgo adverso, con una sobrevida global reducida si lo comparamos con pacientes con cariotipo normal ( $p < 0.001$ ).<sup>(15)</sup>

**Daniela Damiani<sup>(16)</sup>, et al, en su estudio “Clinical impact of CD200 expression in patients with acute myeloid leukemia and Correlation with other molecular Prognostic factors”** en el año 2015, estudio la presencia del marcador CD200 en una población de 244 pacientes con diagnóstico de LMA, encontrándolo en 136 de ellos. La presencia de CD200 fue más frecuente en pacientes con leucemia secundaria comparando con LMA de novo ( $p=0.0006$ ), además en pacientes CD34 positivos ( $p=0.00001$ ). La expresión de CD200 se asoció a una menor probabilidad de alcanzar la remisión completa, además de menor sobrevida global asociado a la intensidad de la expresión de la molécula, ( $p=0.04$ ), ( $p=0.02$ ) respectivamente. CD200 tiene un impacto negativo en el pronóstico en pacientes con citogenética desfavorable ( $p=0.046$ ) y leucemia secundaria ( $p=0.05$ ).<sup>(16)</sup>

### **Antecedentes nacionales**

**Tello – Vera, Stalin<sup>(17)</sup>, et al, en su estudio “Supervivencia de pacientes con leucemias agudas en dos hospitales de la seguridad social del Perú”** en el año 2018, se realizó un estudio longitudinal observacional retrospectivo, incluyó 262 pacientes con diagnósticos de leucemias agudas; 77 (29.2 %) del Hospital Víctor Lazarte de la ciudad de Trujillo y 185 (70.8 %) del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo de la ciudad de Chiclayo de EsSalud. Este estudio teniendo la limitante de evaluar solo la supervivencia global, no diferenciando entre las leucemias linfoblásticas aguda y mieloblásticas agudas, mostró durante el período de 5

años de seguimiento una tasa de supervivencia a 5 años de 40.5 %, con una media de supervivencia de 0.8 años en la curva de Kaplan Meier. En relación a los grupos de edad en el Hospital de Chiclayo, la supervivencia media decreció en relación al incremento de la edad,  $p < 0.0001$ .<sup>(17)</sup>

**Pedro Eduardo Lovato**<sup>(18)</sup> en su estudio “**Leucemia Mieloide aguda en adultos: Estudio comparativo sobre tratamiento y pronóstico por grupos etarios**” en el 2015, este estudio descriptivo realizado en 208 pacientes, 153 adultos jóvenes y 55 adultos mayores, tuvo como objetivo comparar la evolución de pacientes menores de 60 años y de mayores de años que recibieron quimioterapia, realizado en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre enero de 1995 y diciembre del 2008. En este estudio se encontró que la mortalidad asociada a tratamiento de inducción y tasa de remisión completa mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo adultos jóvenes y adultos mayores ( $p=0.048$  y  $p = 0.02$  respectivamente), favoreciendo con menor mortalidad al grupo de adultos jóvenes. Siendo la sobrevida total en el grupo de adultos jóvenes de 17.85 % a 5 años, con mediana de supervivencia de 11,03 meses, mientras que la sobrevida total en adultos mayores a 5 años fue 12.14 % con mediana de supervivencia en 6 meses.<sup>(18)</sup>

**Perez Vasquez Kelly**<sup>(19)</sup> en su Tesis “**Caracterización inmunofenotípica y citogenética de pacientes con leucemia mieloide aguda en el instituto nacional de enfermedad neoplásicas**” en el año 2018, fue un estudio de tipo descriptivo retrospectivo en el que se determinó las características inmunofenotípicas y citogenéticas de pacientes con diagnóstico de LMA M2. En los 173 pacientes se encontró Los marcadores más frecuentes fueron CD117 (98.3%), HLA-DR (91.3%), CD34 (87.9%), CD13 (96.5%), CD33 (91.4%), MPO (91.3%), CD71 (80%), CD15 (69%). La alteración citogenética más frecuente fue la  $t(8; 21)(q22; q22)$  (53.1%) y los pacientes con dicha alteración se relacionaban a mayor expresión de antígenos de origen linfóide CD19 y CD56 y presentan alteraciones secundarias como la pérdida de cromosoma sexual en la mayoría de los casos (38.2%). Ello se correlaciona con la literatura, ya que sabemos que ciertos marcadores se relacionan a un buen o mal pronóstico.<sup>(19)</sup>

## 2.2 BASES TEÓRICAS

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una forma de cáncer caracterizada por la infiltración de la médula ósea, la sangre y otros tejidos por una proliferación clonal, anormalmente diferenciada y ocasionalmente pobremente diferenciada de células del sistema hematopoyético, siendo la leucemia más común en adultos. <sup>(1)</sup>

La acumulación de estas células pobremente diferenciadas, que se encuentran en estadios de maduración diferentes desplaza a los elementos hematopoyéticos sanos, generando insuficiencia medular e infiltración extramedular en el bazo, hígado, piel, encías e incluso el sistema nervioso central. <sup>(1)</sup>.

En el año 2018 en Estados Unidos fueron diagnosticados 19 520 casos nuevos de leucemia mieloide aguda, de los cuales 10 670 se registraron como defunciones. <sup>(2)</sup>

En nuestro país se registró en el período 2006 a 2011 un total de 5561 neoplasias hematológicas, de los cuales 1679 se presentaron en niños y adolescentes. En el Perú fallecen 1350 personas por leucemia al año, lo que corresponde a 4 a 5 muertes por cada 100 000 habitantes. <sup>(3)</sup>

La leucemia mieloide aguda requiere entre uno a tres meses para su diagnóstico a partir de la sintomatología inicial, ya que esta es consecuencia directa de la sustitución de los elementos normales de las diferentes líneas celulares de la médula ósea, en caso por ejemplo de la serie roja lleva como consecuencia la anemia, encontraremos en el paciente palidez, cansancio, debilidad, disnea de esfuerzo, en la serie blanca, habrá inmunosupresión por lo tanto infecciones frecuentes y fiebre y en la serie megacariocítica encontraremos hemorragias mucocutáneas. <sup>(1)</sup>

La LMA tiene a su vez un componente infiltrativo, por lo tanto encontraremos crecimiento visceral e infiltración de la piel, por ejemplo en las leucemias monoblásticas es frecuente

encontrar infiltración de encías, y hasta en 19 % de los casos encontraremos infiltración a nivel del SNC. <sup>(1)</sup>

Existe un componente de leucostasis que se puede manifestar como visión borrosa, mareos, cefalea, confusión, disnea, dolor óseo, priapismo, síndrome de lisis tumoral o insuficiencia renal. En la leucemia de tipo M3 (Promielocítica) es frecuente encontrar coagulación intravascular diseminada (CID). <sup>(1)</sup>

El diagnóstico de LMA se basa en la clínica, laboratorio, citometría de flujo y citogenética, estudiando estos diferentes factores se puede determinar pronóstico y tratamiento individualizado en cada paciente.

Los principales factores pronósticos clínicos que influyen en el pronóstico y manejo de la LMA son: la edad del paciente, la cifra de leucocitos al diagnóstico, y además que se trata de una leucemia aguda de novo o secundaria. <sup>(4)</sup>

La edad mayor a 60 – 65 años es definida como un factor independiente de mal pronóstico, ya que pacientes más jóvenes tienen mayor posibilidad de alcanzar la remisión completa debido a que la mortalidad en fase de inducción y durante el tratamiento post remisión es menor. A su vez la edad avanzada se va a asociar a cariotipos complejos y a una mayor resistencia a la quimioterapia. <sup>(4)</sup>

Pacientes mayores de 70 años tienen un tiempo de supervivencia marcadamente menor, lo que se expresa en mayor mortalidad, probablemente por mayor fragilidad del paciente y presencia de comorbilidad. La edad entonces en si no es un factor de mal pronóstico sino que los pacientes de edad avanzada los afectan distintos factores que pueden condicionar un peor desenlace en su enfermedad. <sup>(8)</sup>

Una variable importante que encontró el estudio de Alberto D. Giménez, et al, fue utilizar la escala de Performance Status (PS) de la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) se

considera 3 a 4 puntos un mal estado general y ello tuvo un OR de 5.44 al relacionarlo con mortalidad a 8 semanas. <sup>(8)</sup>

Los pacientes que presentan leucemia aguda secundaria a tratamiento radio – quimioterápico previo o tras mielodisplasia se presentan frecuentemente como leucemia resistente y presentan periodos de citopenia post tratamiento prolongados, lo que va a favorecer las complicaciones infecciosas posteriores. <sup>(4)</sup>

Como ya se mencionó, las LMA secundarias se encuentran asociadas a alteraciones citogenéticas de mal pronóstico, particularmente anomalías del cromosoma 5 y 7 en pacientes tratados previamente con alquilantes y deleciones del brazo largo del cromosoma 11 en pacientes manejados con inhibidores de la Topoisomerasa II. <sup>(4)</sup>

La Clasificación Franco – Americana – Británica) de la LMA nos sirve para definir el pronóstico:

<b>A. Clasificación de la leucemia mieloide aguda (FAB)</b>
M0. Leucemia mieloide aguda sin diferenciación
M1. Leucemia mieloide aguda con diferenciación mínima
M2. Leucemia mieloide aguda con diferenciación
M3. Leucemia promielocítica aguda hipergranular o típica
M3v. Leucemia promielocítica aguda hipogranular
M4. Leucemia mielomonocítica aguda
M4v. Leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia en médula ósea
M5. Leucemia monocítica aguda
M6. Eritroleucemia
M7. Leucemia megacariocítica aguda

Por ejemplo los subtipos morfológicos M6 y M7 se consideran de peor pronóstico por su fuerte asociación a anomalías citogenéticas desfavorables. <sup>(4)</sup>

Como se ha mencionado, la cifra de leucocitos elevada al momento del diagnóstico se asocia a un peor pronóstico ya que se tiene una menor frecuencia de remisión completa y a mayores recaídas de enfermedad. <sup>(4)</sup>

La respuesta al tratamiento también ha sido definida como factor pronóstico relevante, diversos estudios han demostrado que si se requiere 2 o más ciclos de tratamiento de inducción ello se ve asociado a mayor frecuencia de recidiva de enfermedad. Además los enfermos que luego del primer ciclo de quimioterapia presentasen más de 20 % de blastos en médula ósea presentan mayor tasa de recaída leucémica por lo tanto un peor pronóstico. <sup>(4)</sup>

El tiempo que transcurre desde el diagnóstico de la enfermedad y el inicio del tratamiento se ha visto que se encuentra relacionado a su vez a un peor pronóstico, la demora en inicio del tratamiento en paciente sobre todo menores de 60 años se ha asociado a menor probabilidad de alcanzar la remisión completa y menor sobrevida global, en pacientes mayores de 60 años no se vio afectado por demora de inicio del tratamiento. <sup>(4)</sup>

Un paciente se define que se encuentra en remisión completa cuando morfológicamente se detectan menos de un 5 % de blastos en su estudio de médula ósea, sin embargo muchos pacientes considerados en remisión completa por métodos convencionales de estudio recaen, el detectar el nivel de células leucémicas que persisten en un enfermo en remisión completa se define mediante el estudio de la ERM o enfermedad mínima residual, que identifica aquellos con alta probabilidad de recaer, y por lo tanto poder intensificar su tratamiento. <sup>(4)</sup>

La Citometría de flujo y las técnicas de biología molecular nos sirven para el estudio de la ERM en pacientes con LMA, son 3 criterios fundamentales en Citometría de flujo para el estudio de la ERM: <sup>(4)</sup>

1. Detección de fenotipos aberrantes existentes al diagnóstico.
2. Detección de fenotipos ectópicos
3. La alteración del cociente mieloide/linfoide de las células CD34+

El valor pronóstico del inmunofenotipo en la LMA del adulto es un tema de constante discusión, diversos estudios han encontrado asociaciones positivas entre la expresión de

marcadores determinados y el pronóstico, sin embargo la mayoría de estudios han sido realizados en pacientes de una única institución y con pocas poblaciones, son pocos los trabajos de largas series y multiinstitucionales. <sup>(4)</sup>

La comparación de resultados se torna difícil debido a las diferencias en la metodología para la detección de la expresión antigénica en las poblaciones estudiadas y los esquemas de tratamiento usados.

Los antígenos mieloides más destacados utilizados para el pronóstico de la LMA destacan el CD13, CD15 y CD14. Siendo por ejemplo el CD13 expresados en la mayoría de células blásticas de la LMA, aproximadamente en un 85 %. El porcentaje de expresión de CD13 es un factor predictivo para alcanzar la remisión completa. <sup>(4)</sup>

El CD14 es un marcador que se expresa especialmente en células blásticas con diferenciación Monocítica, la expresión del mismo se ha relacionado con una menor probabilidad de remisión completa y a una menor supervivencia. <sup>(4)</sup>

La expresión de CD15 contrariamente se ha asociado a mayor tasa de remisión completa y una mayor supervivencia. <sup>(4)</sup>

El CD11B es otro marcador de mal pronóstico, se trata de un antígeno expresado sobre todo en leucemias con diferenciación Monocítica y que se ha asociado con una menor tasa de remisión completa tras la quimioterapia de inducción, se ha asociado con la presencia de citogenética de mal pronóstico y LMA secundarias. <sup>(4)</sup>

El marcador CD33 tiene importancia desde el punto de vista terapéutico ya que existe el Gemtuzumab ozogamicina, que es un anticuerpo anti CD33 y una toxina con actividad antineoplásica (calicamicina), este medicamento se une a las células que expresen el CD33 y tras la unión la toxina es internalizada en la célula y provoca muerte celular, se ha visto resultados favorables en diferentes grupo de pacientes. <sup>(4)</sup>

Dentro de los marcadores de inmadurez que más ampliamente se han estudiado sobre el significado pronóstico son CD34 y HLA – DR. El CD34 se observa en más del 50 % de la mitad de las LMA se ha relacionado con menor tasa de remisión completa en diversos estudios, esta descrito que la positividad de este marcador es predictiva de una pobre respuesta a la quimioterapia. <sup>(4)</sup>

La coexpresión de CD34 y HLA – DR tiene mayor significado pronóstico, siendo desfavorable para la supervivencia. <sup>(4)</sup>

Actualmente las alteraciones citogenéticas que se detecten en el momento del diagnóstico de la LMA son el factor pronóstico más importante para predecir la evolución de la leucemia. <sup>(4)</sup>.

La leucemia mieloide aguda es una enfermedad severa, que generalmente tiene un tratamiento inicial con quimioterapia de inducción que puede lograr una remisión completa en el 60 – 80 % de los pacientes; sin embargo la mayoría de estos recaen y mueren. <sup>(5)</sup>

Actualmente la principal forma de establecer un pronóstico de muerte o recaída en los pacientes con LMA se hace con cariotipo al momento del diagnóstico. <sup>(5)</sup>

Mediante el estudio de cariotipo se han identificado grupos de riesgo, el de riesgo bajo tiene una tasa de supervivencia a 5 años entre 55 % a 88 %, el de riesgo intermedio entre 20 a 40 % y el de riesgo alto entre 3 a 10 %. Con base estos grupos se puede optar por una estrategia terapéutica adaptada al riesgo del paciente, que incluye el tratamiento intensivo con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos o la quimioterapia intensiva. En pacientes considerados de riesgo favorable (bajo), se recomienda continuar con la quimioterapia, pero en aquellos con cariotipo desfavorable (intermedio y alto) se buscan estrategias para mejorar la supervivencia como el trasplante de médula ósea como opción curativa. <sup>(5)</sup>

En las LMA de novo se detectan anomalías hasta en la mitad de los pacientes. Diversos estudios han encontrado que los pacientes que presenten  $t(15;17)(q22;q12-21)$  son de excelente pronóstico, los que presenten la  $t(8;21)(q22;q22)$  o una  $inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)$  tienen relativo buen pronóstico, y los pacientes con  $inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21q26)$ ,  $-7$  y cariotipos complejos que se definen como 3 o más anomalías o 5 o más anomalías son considerados de mal pronóstico, generalmente no incluyendo aquellas anomalías mencionadas como de buen pronóstico. <sup>(4)</sup>

Por ejemplo los pacientes que presentan la  $inv(16)/t(16;16)$  se caracterizan por presentar morfología M4 con eosinofilia de la clasificación FAB en la mayoría de los casos, suele tener mayor cifra de leucocitos al diagnóstico, mayor porcentaje de blastos en médula ósea y a nivel extramedular que los paciente con  $t(8;21)$ . Ambos grupos de pacientes sin embargo son considerados de buen pronóstico con alta probabilidad de alcanzar la remisión completa. <sup>(4)</sup>

La clasificación según riesgo citogenético se divide en riesgo bajo, intermedio o alto de la siguiente manera: <sup>(5)</sup>

- Bajo: si tiene alguna de las siguientes alteraciones:  $t(15;17)$ ,  $t(8;21)$  o  $t(16;16)$ .
- Intermedio: cariotipo normal, desconocido,  $+8$  u otra anomalía que no ha sido clasificada como de alto riesgo.
- Alto: cariotipo complejo con más de tres anormalidades cromosómicas,  $t(9;22)$ , hipodiploidias,  $7q-$ ,  $5q-$ . <sup>(5)</sup>

Manuel Yébenes Ramírez, et al, clasificaron el riesgo genético – molecular de la siguiente manera: favorable aquel que presente las alteraciones:  $t(8;21)(q22;q22)$ ,  $inv(16)(p13q22)$  y  $t(16;16)(p13;q22)$ , duplicación de NPM1 sin mutación en FLT3-ITD (cariotipo normal), mutación en CEBPA (cariotipo normal). Clasifico como riesgo intermedio a la mutaciones moleculares que aparecen con cariotipo normal: NPM1 mutado y FLT3-ITD, NPM1 wild type, con o sin mutación del FLT3-ITD, y la  $t(9;11)(p22;q23)$  MLL-MLLT3. Por último el riesgo desfavorable se le denomino al presentar alguna de las características:

inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2), RPN1-EV1, t(6;9)(p23;q34) DEK-NUP214, t(v;11)(v;q23), reordenamiento MLL, del(5q); y cariotipo complejo. <sup>(6)</sup>

Juan Felipe Combariza Vallejo en su estudio “Cohorte de supervivencia en pacientes menores de 60 años con leucemia mieloide aguda de acuerdo a la citogenética y el tratamiento de consolidación” en el año 2015 encontró como factores que afectaron la supervivencia global de los pacientes: 1. El no haber alcanzado la remisión completa (HR: 16,36; IC 95 %: 6,17-43,33). 2. Que el paciente no reciba trasplante de progenitores hematopoyéticos (HR: 4,76; IC 95 %: 1,36-16,69). Además encontró como factores de riesgo para la recaída de enfermedad, el tener un cariotipo de alto riesgo al diagnóstico (HR: 9,18; IC 95 %: 1,22-68,56) y la no realización de trasplante de progenitores hematopoyéticos al diagnóstico (HR: 3,06; IC 95 %: 1,14-8,18). <sup>(5)</sup>

En el trabajo anteriormente mencionado, se describe el metaanálisis del grupo cooperativo HOVON/ SAKK, incluyó una población de 2287 pacientes, no hubo diferencia en el grupo general en la supervivencia global a los 4 años, 54 % frente a 46 %, pero si la hubo en la supervivencia libre de progresión: 48 % frente a 37 %. <sup>(5)</sup>

En la actualidad las anormalidades de ciertos genes como mutaciones del FLT3, NPM1, KIT y CEPBA tienen un rol importante en el pronóstico de los pacientes con LMA, sobre todo en aquellos con cariotipo normal, ya que el 45 % de ellos pueden tener estas anormalidades, algunas de ellas como el CEPBA o NPM1 se consideran de mejor pronóstico, mientras que las duplicaciones del receptor de tirosin – quinasa del gen FLT3 lleva a un mal pronóstico, el estudio de estas anormalidades genéticas lamentablemente no está estandarizado de manera rutinaria en el estudio de estos pacientes en la mayoría de países de América Latina. <sup>(5)</sup>

## 2.3 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

Granada P. Duran <sup>(4)</sup> en su Tesis Doctoral (Factores Pronósticos en LMA: Utilidad de los estudios Inmunofenotípicos y Moleculares) nos define los factores pronósticos de la LMA dividiendo los mismos en los siguientes grupos, los cuales serán buscados en nuestra población de estudio: <sup>(4)</sup>

1. **Factores Pronósticos Clínicos:** son las características relacionadas al mismo paciente.
  - **Favorable:** LMA de novo, Niños y adultos jóvenes, Cifra de leucocitos normal.
  - **Desfavorable:** LMA secundaria, Adultos de edad avanzada (Mayores de 60 años), Leucocitosis intensa (Mayor a 50 000 x mm<sup>3</sup>)
  
2. **Pronóstico según la Clasificación FAB (Clasificación Francesa – Americana – Británica):** clasificación morfológica de la LMA.
  - **Favorable:** LMA promielocítica, LMA con eosinofilia. (M3, M3v, M4v)
  - **Desfavorable:** LMA indiferenciada, Monocítica, Eritroide, Megacarioblástica (M0, M1, M5, M6, M7)
  
3. **Pronóstico según Citogénética:** se obtiene con el estudio del cariotipo.
  - **Favorable:** t(8;21), t(15;17), inv(16)/t(16;16)
  - **Desfavorable:** Alt3q, -5 o 5q, alt11q23, alt múltiples. (-5, del(7q), -17, 17p-, - 18, - 20), t (9;22)
  
4. **Pronóstico según Inmunofenotipo:** se obtiene con el estudio de la Citometría de flujo.
  - **Favorable:** CD15, CD33
  - **Desfavorable:** CD13, CD14, CD11b, CD34, CD135, CD56, CD200

**El Grupo Internacional de trabajo para el diagnóstico, la Estandarización de los criterios de Respuesta, los Resultados del tratamiento y las Normas de Información para Ensayos terapéuticos en LMA dio las definiciones sobre respuesta al tratamiento a conocer:** <sup>(5)</sup>

**Remisión completa:** el tener un recuento de blastos en la médula ósea menor del 5% sin evidencia de bastones de Auer, con recuento absoluto de neutrófilos mayor de 1000 x mm<sup>3</sup> y recuento de plaquetas mayor a 100 000 x mm<sup>3</sup>. <sup>(5)</sup>

**Recaída:** en los pacientes que habían alcanzado la remisión completa, la reaparición de blastos (más del 5 %) en la sangre periférica o la médula ósea. <sup>(5)</sup>

**Supervivencia global:** evaluada en meses desde el momento del diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa. <sup>(5)</sup>

**Supervivencia libre de evento:** evaluada desde el momento del diagnóstico hasta la falla del tratamiento, recaída o la muerte por cualquiera causa. <sup>(5)</sup>

**Pronóstico:** Predicción de la evolución de un proceso o de un hecho futuro, en este caso la muerte del paciente, a partir de criterios lógicos o científicos, en este caso los factores pronósticos.

## CAPÍTULO III HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.3 HIPÓTESIS GENERAL Y ESPECÍFICAS

#### **Hipótesis General**

Existen factores pronósticos asociados a la supervivencia global a 2 años en pacientes adultos hospitalizados en servicios de Medicina y Hematología, con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda en el Hospital Nacional Dos de Mayo período 2014 a 2016.

#### **Hipótesis específicas**

La sobrevida global a los 2 años será mayor en pacientes con factores pronósticos clínicos, edad el diagnóstico, el conteo de leucocitos, y el tipo de leucemia según etiología, considerados favorables que en los pacientes con factores desfavorables.

La sobrevida global a los 2 años será mayor en pacientes con subtipos de la clasificación Franco Americana Británica considerados de buen pronóstico que en aquellos considerados de mal pronóstico.

La sobrevida global a los 2 años será mayor en pacientes con alteraciones citogenéticas considerados de buen pronóstico que en aquellos consideradas de mal pronóstico.

La sobrevida global a los 2 años será mayor en pacientes con alteraciones inmunofenotípicas consideradas de buen pronóstico que en aquellas consideradas de mal pronóstico.

### 3.4 VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN

- Edad al diagnóstico
- Sexo
- Conteo de Leucocitos al diagnóstico
- Tipo de Leucemia Mieloide Aguda (De Novo o Secundaria)
- Tipo de Leucemia Mieloide Aguda según Clasificación Franco – Americano – Británica (FAB)
- Alteraciones Citogenéticas
- Alteraciones Inmunofenotípicas
- Sobrevida Global a los seis meses del diagnóstico
- Sobrevida Global al año del diagnóstico
- Sobrevida Global a los dos años del diagnóstico
- Tiempo de Supervivencia en meses

## **CAPÍTULO IV METODOLOGÍA**

### **4.1 TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y analítico. A realizarse en el período Junio 2018 a Enero 2019 en el servicio de Hematología y Salas de Medicina Interna del Hospital Nacional Dos de Mayo, utilizando historias del archivo del Hospital Nacional Dos de Mayo.

### **4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA**

Población de estudio: Pacientes adultos con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda, diagnosticados en Abril del 2014 a diciembre de 2016.

Selección y tamaño de la muestra: El muestreo será de tipo no probabilístico censal, sobre la base de criterios de inclusión y exclusión. Incluyéndose a la totalidad de los pacientes que cumplan estos criterios.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes adultos con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda que hayan sido diagnosticados en el periodo entre el Abril del 2014 a diciembre de 2016 y que hayan recibido seguimiento por los médicos hematólogos especialistas del servicio de Hematología del Hospital Nacional Dos de Mayo en los 2 años posteriores al diagnóstico.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes adultos con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda que hayan sido diagnosticados en el periodo entre el Abril del 2014 a diciembre de 2016 y que no hayan recibido seguimiento en el servicio de Hematología del Hospital Nacional Dos de Mayo en los 2 años posteriores al diagnóstico.

## 4.3 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Tipo	Naturaleza	Indicador	Definición operacional	Definición conceptual
<b>Edad al Diagnóstico</b>	Nominal	Cualitativa Dicotómica	- Adulto Joven (menor de 60 años). - Adulto Mayor (mayor a 60 años).	Se dividirá a los pacientes en dos grupos de edad al diagnóstico: Adultos Jóvenes (menores de 60 años) y Adultos Mayores de 60 años.	La edad al diagnóstico (o edad biológica) es el tiempo que transcurre desde que nace un individuo hasta el momento del diagnóstico de su enfermedad
<b>Sexo</b>	Nominal	Cualitativa Dicotómica	- Masculino - Femenino	Dos grupos de pacientes, masculino y femenino.	Conjunto de características de los individuos de una especie que los diferencia en masculinos y femeninos.
<b>Conteo de Leucocitos al Diagnóstico</b>	Nominal	Cualitativa Dicotómica	- Leucocitos al diagnóstico > 50 000 cel./mm3 - Leucocitos al diagnóstico < 50 000 cel./mm3	Se dividirá a los pacientes en dos grupos, aquellos con leucocitos > 50 000 cel./mm3 al momento del diagnóstico y los pacientes con < 50 000 cel./mm3 al diagnóstico.	Examen de sangre que mide la cantidad de leucocitos en la sangre al diagnóstico.
<b>Tipo de LMA (De Novo o Secundaria)</b>	Nominal	Cualitativa Dicotómica	- LMA secundaria - LMA de novo	Se dividirá a los pacientes en dos grupos aquellos con LMA secundaria y aquellos con LMA de novo.	LMA secundaria: aquella relacionada a quimioterapia previa por secundaria y otro tipo de cáncer, o relacionada a síndrome mielodisplásico. LMA de novo: sin relación con lo mencionado.
<b>Tipo de LMA (Según Clasificación FAB)</b>	Nominal	Cualitativa Dicotómica	- LMA favorable M3, M3v, M4v - LMA desfavorable M0, M1, M5, M6, M7	Se dividirá a los pacientes en dos grupos, aquellos con LMA favorable según la clasificación FAB de Franco – Británica (M3, M3v, M4v) y de pronóstico desfavorable (M0, M1, M5, M6, M7)	Clasificación según características morfológicas de la LMA según la clasificación FAB de Franco – Americano – Británica.
<b>Alteraciones Citogenéticas</b>	Nominal	Cualitativa Dicotómica	- Citogenética favorable t (8; 21), t (15; 17), inv (16)/t (16; 16). - Citogenética desfavorable Alt3q, -5, o 5q, alt11q23, alt múltiples (-5, (8; 21), t (15; 17), inv del (7q), -17, 17p-, (16)/t (16; 16)) y -18, -20), t (9; 22).	Se dividirá a los pacientes en dos grupos, aquellos que presenten anomalías citogenéticas recomendadas para el diagnóstico y pronóstico favorable (t actual de la LMA. (15; 17), inv del (7q), -17, 17p-, (16)/t (16; 16)) y aquellos de pronóstico desfavorable (Alt3q, -5 o 5q, alt11q23, alt múltiples. (-5, del(7q), -17, 17p-, - 18, -20), t (9;22))	Anomalías cromosómicas presentes en el estudio de cariotipo en médula ósea, parte del estudio de rutina

<b>Alteraciones Inmunofenotípicas</b>	Nominal	Cualitativa Politómica	-Inmunofenotipo favorable CD15, CD33. - Inmunofenotipo Desfavorable CD13, CD14, CD11b, CD135, CD200.	Se dividirá a los pacientes en tres grupos con presentes en el estudio de Citometría de Flujo en parte del estudio de rutina recomendado para diagnóstico y pronóstico de pronóstico actual de la LMA. inmunofenotípicas aquellos con presentes en el estudio de Citometría de Flujo en parte del estudio de rutina recomendado para diagnóstico y pronóstico de pronóstico actual de la LMA. desfavorable (CD13, CD14, CD11b, CD34, CD135, CD56, CD200) y aquellos pacientes que posean marcadores de ambos grupos.
<b>Sobrevida Global a los 6 meses</b>	Nominal	Cualitativa Dicotómica	Supervivencia a los 6 meses del diagnóstico: - Sí - No	Se dividirá a los pacientes en dos grupos: Aquellos que sobrevivieron a los 6 meses y aquellos que fallecieron por causa de complicaciones de cualquier tipo o progresión de la enfermedad. Supervivencia Global evaluada en meses desde el momento del diagnóstico hasta la muerte por cualquier
<b>Sobrevida Global al 1 año</b>	Nominal	Cualitativa Dicotómica	Supervivencia a al año del diagnóstico: - Sí - No	Se dividirá a los pacientes en dos grupos: Aquellos que sobrevivieron a los al diagnóstico hasta la año y aquellos que fallecieron por causa de complicaciones de cualquier tipo o progresión de la enfermedad. Supervivencia Global evaluada en meses desde el momento del diagnóstico hasta la muerte por cualquier
<b>Sobrevida Global a los 2 años</b>	Nominal	Cualitativa Dicotómica	Supervivencia a los 2 años del diagnóstico: - Sí - No	Se dividirá a los pacientes en dos grupos: Aquellos que sobrevivieron a los 2 años y aquellos que fallecieron por causa de complicaciones de cualquier tipo o progresión de la enfermedad. Supervivencia Global evaluada en meses desde el momento del diagnóstico hasta la muerte por cualquier
<b>Tiempo de Supervivencia</b>	Numérica	Cuantitativa Discreta	Tiempo Supervivencia meses	de Se evaluará el tiempo de supervivencia en de supervivencia en meses desde el día del considerado desde el diagnóstico al día del diagnóstico a la fecha de fallecimiento del paciente. del paciente.

## **4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se realizara la revisión de historias clínicas de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión del período Enero 2014 a Diciembre 2016.

El instrumento que se utilizo fue la ficha de recolección de datos elaborada para este estudio a fin de recolectar toda la información necesaria para el análisis posterior. Se complementó la información de historias clínicas, ya que algunas de estas no contaban con la información completa, con el archivo de Citometría de flujo y Cariotipo del servicio de Hematología del Hospital Nacional Dos de Mayo.

## **4.5 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS**

La información que se recolecto se ordenó en una base de datos del programa Microsoft Excel 2013, y se trasladó a SPSS versión 24, software en el que se realizó todos los análisis estadísticos.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables con la finalidad de caracterizar a los pacientes según frecuencias y distribución de las variables a estudiar.

Luego se realizó estadística analítica buscando asociar los factores pronósticos con la supervivencia; se realizó análisis bivariable con determinación de OR mediante tablas de contingencia, intervalo de confianza al 95 %, con valor  $p (< 0.05)$ .

Para la determinación de las curvas de supervivencia se realizó mediante el método Kaplan - Meier. La comparación entre las curvas de supervivencia se realizó utilizando la prueba de logaritmo de rango con determinación de la significancia estadística.

No se realizó el análisis multivariable debido a solo encontrar significancia estadística  $p (< 0.05)$  en una de las variables de estudio.

## **4.6 PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR ASPECTOS ETICOS EN LA INVESTIGACIÓN CON SERES HUMANOS**

El protocolo de investigación se presentó a la oficina de Capacitación y Docencia del Hospital Nacional Dos de Mayo, donde se determinó que por la naturaleza del estudio no se requería de consentimiento informado, asimismo el proyecto no tuvo que ser sometido a comité de ética.

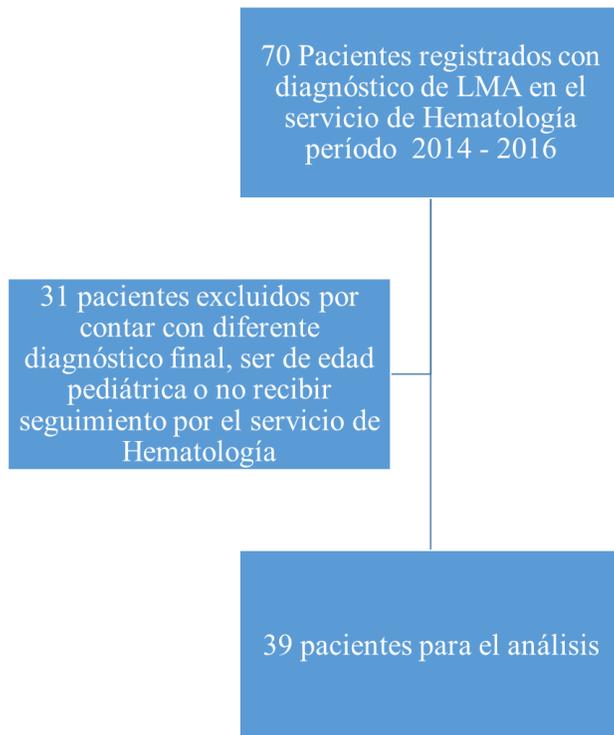
La presente investigación al ser un estudio observacional y no tener intervención sobre los pacientes no implica riesgos a la salud de los mismos y permitirá obtener información importante sobre el valor de la presencia de factores de mal pronóstico y de buen pronóstico en el posterior desenlace de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Aguda de la población peruana.

## CAPÍTULO V RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1 RESULTADOS

De los 70 pacientes registrados en la base de datos del servicio de Hematología con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda, se analizaron los datos de 39 pacientes. (Ver Gráfico N°1)

**Gráfico N°1: Diagrama de flujo de número de pacientes analizados**



Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo – INICIB

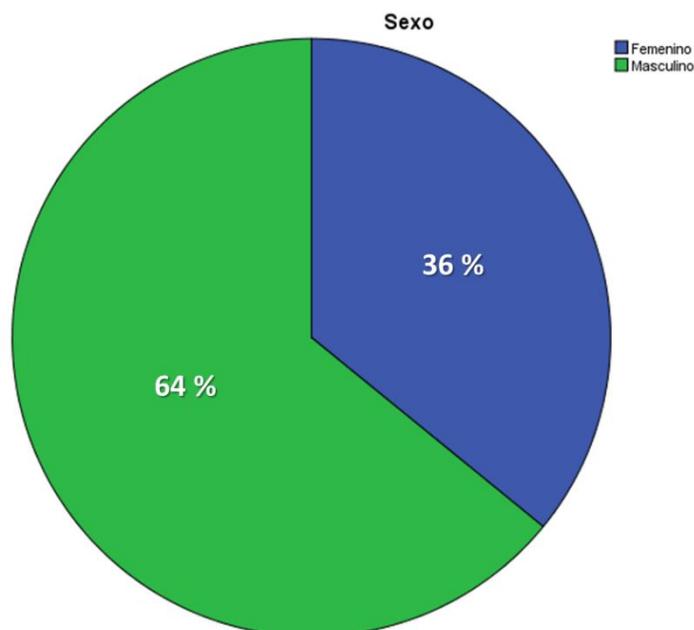
De los 39 pacientes, 16 (41 %) fueron mayores de 60 años, 23 (59 %) fueron menores de 60 años. (Ver Tabla N°1).

**Tabla N°1: Pacientes con Diagnóstico de LMA agrupados según grupos etarios de riesgo**

Edad Al Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Mayor a 60 años	16	41.0
Menor a 60 años	23	59.0
Total	39	100.0

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo – INICIB

Veinticinco de ellos (64 %) fueron de sexo masculino, 14 (36 %) de sexo femenino (Ver Gráfico N°2).



**Gráfico N°2: Pacientes con Diagnóstico de LMA agrupados según sexo**

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo – INICIB

Trece de los pacientes (33 %) presentaron una cifra de Leucocitos mayor a 50 000 al diagnóstico y 26 (77 %) presentaron una cifra menor a 50 000. (Ver Tabla N°2).

**Tabla N°2: Pacientes con Diagnóstico de LMA agrupados según número de Leucocitos al Diagnóstico**

Leucocitos al Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Mayor a 50 000	13	33.3
Menor a 50 000	26	66.7
Total	39	100.0

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo – INICIB

Treinta tres pacientes presentaron una Leucemia de Novo (84 %) y 6 (16 %) presentaron una Leucemia secundaria a un Síndrome Mielo Displásico o algún antecedente de quimioterapia previa. (Ver Tabla N°3).

**Tabla N°3: Pacientes con Diagnóstico de LMA agrupados según Tipo de LMA**

Tipo de LMA	Frecuencia	Porcentaje
De Novo	33	84.6
Secundaria	6	15.4
Total	39	100.0

Fuente: Hospital

Nacional Dos de

Mayo – INICIB

Los 39 pacientes clasificados según la clasificación Franco Americano Británica (FAB), 18 (46 %) de ellos presentaron los tipos considerados de buen pronóstico divididos en 5 (13 %) del tipo M2, 10 (25 %) del tipo M3 y 3 (7 %) del tipo M4. 10 (26 %) de los pacientes presentaron los tipos considerados de mal pronóstico divididos en 2 (5 %) del tipo M0, 5 (13 %) del tipo M1, 2 (5 %) del tipo M5 y 1 (2 %) del tipo M6. En 11 (28 %) de los pacientes estudiados no se encontró el estudio de aspiración de médula ósea por lo que no pudieron ser clasificados. (Ver Tabla N°4).

**Tabla N°4: Pacientes con Diagnóstico de LMA agrupados según pronóstico basado en el Tipo de LMA de la Clasificación Franco Americano Británica (FAB)**

Tipo de LMA (FAB)	Frecuencia	Porcentaje
Buen Pronóstico	18	46.2
Mal Pronóstico	10	25.6
No Datos suficientes	11	28.2
Total	39	100.0

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo – INICIB

De los 39 pacientes, solamente en 8 (20 %) de ellos se pudo contar con el estudio de Citogenética, 31 (80 %) de los pacientes no contaban con el estudio, ya sea porque no se realizó o por que el paciente falleció antes de la realización de los estudios o que no se encontró el estudio realizado, por ello esta variable no se utilizó para el análisis de supervivencia. De los 8 pacientes que contaban con el estudio, todos presentaron Cariotipo considerado de buen pronóstico, 1 de ellos presentó la t (15; 17) y los 7 restantes Cariotipo Normal (Ver Tabla N°5).

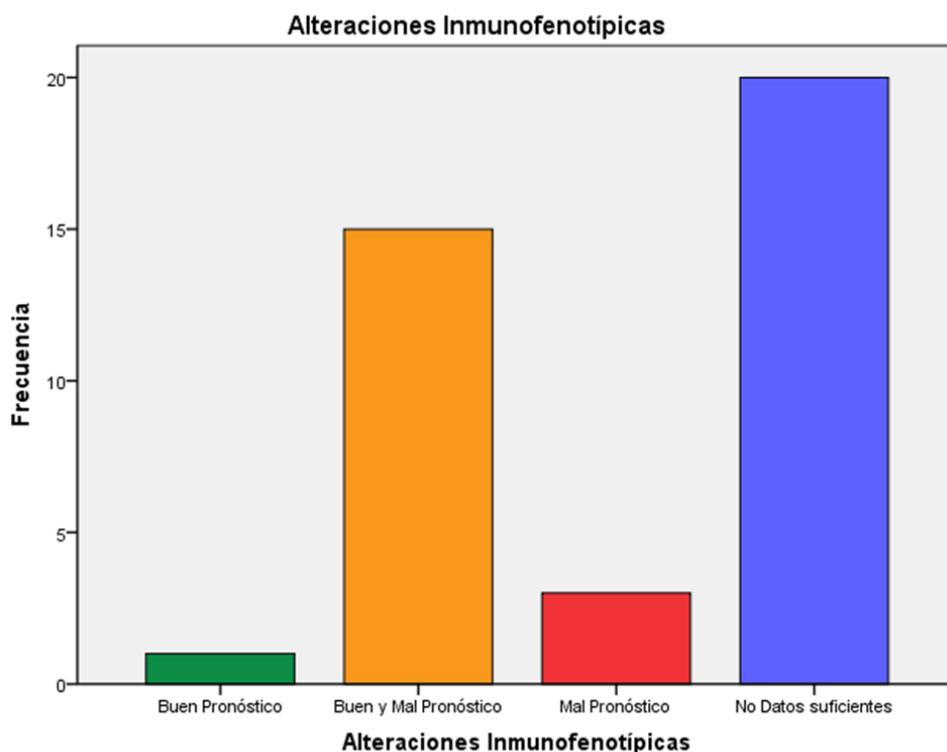
**Tabla N°5: Pacientes con Diagnóstico de LMA agrupados según pronóstico basado en el Alteraciones Citogenéticas del Cariotipo**

Alteraciones Citogenéticas	Frecuencia	Porcentaje
Buen Pronóstico	8	20.5
No Datos suficientes	31	79.5
Total	39	100.0

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo – INICIB

De los 39 pacientes, se contó con el estudio de Citometría de Flujo para definir las alteraciones Inmunofenotípicas en 19 (48 %) de los pacientes, en 20 (51 %) no se encontró dicho estudio, ya sea ya sea porque no se realizó o por que el paciente falleció antes de la realización de los estudios o que no se encontró el estudio realizado, sin embargo se realizó el análisis de supervivencia con los 19 pacientes. De los 19 pacientes que contaban con el estudio, 1 (2 %) presento Citometría considerada de buen pronóstico, 3 (8 %) presentaron Citometría considerada de mal pronóstico y 15 (38 %) presentaron marcadores tanto de buen pronóstico y mal pronóstico. (Ver Gráfico N°3).

De los 19 pacientes, 16 (41 %) presentaron positividad para marcadores CD15 y CD33 considerados de buen pronóstico, y 18 (46 %) presentaron positividad para marcadores CD13, CD14, CD11b, CD34, CD135, CD56, CD200, considerados de mal pronóstico.



**Gráfico N°3: Pacientes con Diagnóstico de LMA agrupados según pronóstico basado en Alteraciones Inmunofenotípicas de la Citometría de Flujo**

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo – INICIB

La supervivencia se evaluó en 3 tiempos, a los 6 meses, al año y a los 2 años desde la fecha del diagnóstico, teniendo que a los 6 meses la sobrevida global de los 39 pacientes había sido el 64 % (25), teniendo un 36 % (14) de pacientes fallecidos. (Ver Tabla N°6).

**Tabla N°6: Pacientes con Diagnóstico de LMA agrupados según sobrevida a los 6 meses del diagnóstico**

Sobrevida a los 6 meses	Frecuencia	Porcentaje
No	14	35.9
Si	25	64.1
Total	39	100.0

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo – INICIB

Al año del diagnóstico la supervivencia fue de 46 % (18), con 54 % de pacientes fallecidos (21), manteniéndose los 2 años en el mismo rango. (Ver Tabla N°7).

**Tabla N°7: Pacientes con Diagnóstico de LMA agrupados según sobrevida al año y 2 años del diagnóstico**

Sobrevida a los al 1 año y 2 años	Frecuencia	Porcentaje
No	21	53.8
Si	18	46.2
Total	39	100.0

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo – INICIB

En los 39 pacientes que formaron parte del análisis, se obtuvo el tiempo de supervivencia en meses, siendo la mediana de supervivencia 10 meses, y la media de supervivencia 18 meses. Posteriormente se realizaron tablas de contingencia, para el análisis bivariado con cálculo del odds ratio (OR) comparando las variables dependientes con la supervivencia en los 3 tiempos

estudiados, 6 meses, 1 año y 2 años con el fin de encontrar asociación positiva o negativa sobre esta de los diferentes factores pronósticos.

La edad al diagnóstico dividida en 2 grupos pronósticos, mayores de 60 años y menores de 60 años, primero se realizó el análisis bivariado con el tiempo de supervivencia a los 6 meses, obteniéndose un OR de 0.7 (IC 95 %: 0.284 – 2.724) considerando que en nuestra población de estudio el ser mayor de 60 años sería un factor protector para la supervivencia a los 6 meses del diagnóstico, sin significancia estadística ya que el intervalo de confianza incluye a la unidad. (Tabla N°8).

**Tabla N°8: Tabla de Contingencia: Edad al Diagnóstico y Supervivencia a los 6 meses**

Tabla de Contingencia: Edad al Diagnóstico y Supervivencia a los 6 meses			Supervivencia a los 6 meses		Total
			Si	No	
Edad al Diagnóstico	Menor a 60 años	Recuento	14	9	23
		% dentro de Edad al Diagnóstico	60.9%	39.1%	100.0%
	Mayor a 60 años	Recuento	11	5	16
		% dentro de Edad al Diagnóstico	68.8%	31.3%	100.0%
Total	Recuento		25	14	39
	% dentro de Edad al Diagnóstico		64.1%	35.9%	100.0%

**OR: 0.7 (IC 95 %: 0.284 – 2.724)**

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo – INICIB

Posteriormente se realizó con el tiempo de supervivencia al año y dos años, obteniéndose el mismo OR de 1.1 (IC 95 %: 0.327 – 4.250) considerando a la edad mayor de 60 años como un factor de riesgo para mortalidad al año y dos años del diagnóstico, sin significancia estadística. (Tabla N°9).

**Tabla N°9: Tabla de Contingencia: Edad al Diagnóstico y Supervivencia a al año y dos años**

Tabla de Contingencia: Edad al diagnóstico y Supervivencia al año y 2 años			Sobrevivida al año		Total
			Si	No	
Edad al Diagnóstico	Menor a 60 años	Recuento	11	12	23
		% dentro de Edad al Diagnóstico	47.8%	52.2%	100.0%
	Mayor a 60 años	Recuento	7	9	16
		% dentro de Edad al Diagnóstico	43.8%	56.3%	100.0%
Total		Recuento	18	21	39
		% dentro de Edad al Diagnóstico	46.2%	53.8%	100.0%

**OR: 1.1 (IC 95 %: 0.327 – 4.250)**

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo – INICIB

Al realizar el análisis bivariado con la variable Leucocitos al diagnóstico y supervivencia a los 6 meses, se obtuvo un OR de 1.9 (IC 95 %: 0.489 – 7.605), considerando el tener un valor de Leucocitos al diagnóstico mayor a 50 000 como un factor de riesgo para mortalidad, sin significancia estadística. (Tabla N°10).

**Tabla N°10: Tabla de Contingencia: Leucocitos al Diagnóstico  
y Supervivencia a los 6 meses  
OR: 1.9 (IC 95 %: 0.489 – 7.605)**

Tabla de Contingencia: Leucocitos al Diagnóstico y Supervivencia a los 6 meses			Sobrevivencia a los 6 meses		Total
			Si	No	
Leucocitos Diagnóstico	al Menor a 50 000	Recuento	18	8	26
		% dentro de Leucocitos al Diagnóstico	69.2%	30.8%	100.0%
	Mayor a 50 000	Recuento	7	6	13
		% dentro de Leucocitos al Diagnóstico	53.8%	46.2%	100.0%
Total	Recuento		25	14	39
	% dentro de Leucocitos al Diagnóstico		64.1%	35.9%	100.0%

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo – INICIB

Al analizar la variable Leucocitos al diagnóstico con la supervivencia al año y 2 años del diagnóstico se obtuvo el mismo OR de 4.5 (IC 95 %: 1.008 – 20.507), considerando el tener un valor de Leucocitos al diagnóstico mayor a 50 000 como un factor de riesgo para mortalidad. (Tabla N°11).

**Tabla N°11: Tabla de Contingencia: Leucocitos al Diagnóstico y Supervivencia a al año y dos años**

**OR: 4.5 (IC 95 %: 1.008 – 20.507)**

Tabla de Contingencia: Leucocitos al diagnóstico y Supervivencia al año y 2 años			Sobrevida al año		Total
			Si	No	
Leucocitos al Diagnóstico	Menor a 50 000	Recuento	15	11	26
		% dentro de Leucocitos al Diagnóstico	57.7%	42.3%	100.0 %
	Mayor a 50 000	Recuento	3	10	13
		% dentro de Leucocitos al Diagnóstico	23.1%	76.9%	100.0 %
Total		Recuento	18	21	39
		% dentro de Leucocitos al Diagnóstico	46.2%	53.8%	100.0 %

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo – INICIB

Con la variable Tipo de LMA (De Novo o Secundaria) al realizar el análisis bivariado con la supervivencia a 6 meses, se obtuvo un OR de 0.8 (IC 95 %: 0.139 – 5.507) teniendo que el tener una Leucemia De Novo sería un factor protector para la mortalidad a los 6 meses, sin significancia estadística. (Tabla N°12).

**Tabla N°12: Tabla de Contingencia: Tipo de LMA y Supervivencia a los 6 meses**

Tabla de Contingencia: Tipo de LMA y Supervivencia a los 6 meses			Sobrevivida a los 6 meses		Total
			Si	No	
Tipo de LMA	De Novo	Recuento	21	12	33
		% dentro de Tipo de LMA	63.6%	36.4%	100.0%
	Secundaria	Recuento	4	2	6
		% dentro de Tipo de LMA	66.7%	33.3%	100.0%
Total		Recuento	25	14	39
		% dentro de Tipo de LMA	64.1%	35.9%	100.0%

**OR: 0.8 (IC 95 %: 0.139 – 5.507)**

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo – INICIB

Luego al comparar la variable Tipo de LMA con la supervivencia al año y dos años se obtuvo el mismo OR de 0.8 (IC 95 %: 0.146 – 4.752), teniendo que el tener una Leucemia De Novo sería un factor protector para la mortalidad al año y 2 años, sin significancia estadística. (Tabla N°13).

**Tabla N°13: Tabla de Contingencia: Tipo de LMA y Supervivencia a al año y dos años**

Tabla de Contingencia: Tipo de LMA y Supervivencia al año y 2 años			Sobrevida al año		Total
			Si	No	
Tipo de LMA	De Novo	Recuento	15	18	33
		% dentro de Tipo de LMA	45.5%	54.5%	100.0%
	Secundaria	Recuento	3	3	6
		% dentro de Tipo de LMA	50.0%	50.0%	100.0%
Total	Recuento		18	21	39
	% dentro de Tipo de LMA		46.2%	53.8%	100.0%

**OR: 0.8 (IC 95 %: 0.146 – 4.752)**

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo – INICIB

Al analizar la relación entre los tipos de LMA según la clasificación Franco – Americana – Británica (FAB) según grupos pronósticos con la supervivencia a los 6 meses, de los 28 pacientes en los que se contó con el estudio, se obtuvo un OR de 0.8 (IC 95 %: 0.161 – 4.554), teniendo que el presentar tipos dentro de la clasificación FAB consideradas de mal pronóstico como un factor protector para la mortalidad, sin significancia estadística. (Tabla N°14).

**Tabla N°14: Tabla de Contingencia: Tipo de LMA (FAB)  
y Supervivencia a los 6 meses  
OR: 0.8 (IC 95 %: 0.161 – 4.554)**

Tabla de Contingencia: Tipo de LMA (FAB) y Supervivencia a los 6 meses			Sobrevivida a los 6 meses		Total
			Si	No	
Tipo de LMA FAB	Buen Pronóstico	Recuento	12	6	18
		% dentro de Tipo de LMA FAB	66.7%	33.3%	100.0%
	Mal Pronóstico	Recuento	7	3	10
		% dentro de Tipo de LMA FAB	70.0%	30.0%	100.0%
Total	Recuento	19	9	28	
	% dentro de Tipo de LMA FAB	67.9%	32.1%	100.0%	

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo – INICIB

Al analizar luego la variable mencionada con la supervivencia al año y dos años se obtuvo un OR de 0.6 (IC 95 %: 0.139 – 3.194) teniendo que el presentar tipos dentro de la clasificación FAB consideradas de mal pronóstico como un factor protector para la mortalidad, sin significancia estadística. (Tabla N°15).

**Tabla N°15: Tabla de Contingencia: Tipo de LMA  
y Supervivencia a al año y dos años  
OR: 0.6 (IC 95 %: 0.139 – 3.194)**

Tabla de Contingencia: Tipo de LMA (FAB) y Supervivencia al año y 2 años			Supervivencia al		Total
			Si	No	
Tipo de LMA FAB	Buen Pronóstico	Recuento	9	9	18
		% dentro de Tipo de LMA FAB	50.0%	50.0%	100.0%
	Mal Pronóstico	Recuento	6	4	10
		% dentro de Tipo de LMA FAB	60.0%	40.0%	100.0%
Total		Recuento	15	13	28
		% dentro de Tipo de LMA FAB	53.6%	46.4%	100.0%

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo – INICIB

Al realizar el análisis bivariado de los grupos pronósticos según alteraciones Inmunofenotípicas en la Citometría de flujo, de los 19 pacientes en los que se contó con este estudio, se obtuvo para la supervivencia al año y dos años, un OR de 0.3 (IC 95 %: 0.029 – 5.214), considerando que el tener solo alteraciones consideradas de mal pronóstico, comparando al grupo que tuvo de buen y mal pronóstico, como un factor protector para la mortalidad, sin significancia estadística. (Tabla N°16).

**Tabla N°16: Tabla de Contingencia: Alteraciones Inmunofenotípicas y Supervivencia a al año y dos años**

Tabla de Contingencia: Alteraciones Inmunofenotípicas y Supervivencia al año y 2 años				Sobrevivida al año		Total
				Si	No	
Alteraciones Inmunofenotípicas	Buen y Mal Pronóstico	Recuento		7	9	16
		% dentro de		43.8%	56.3%	100.0%
	Mal Pronóstico	Recuento		2	1	3
		% dentro de		66.7%	33.3%	100.0%
Total	Recuento			9	10	19
	% dentro de			47.4%	52.6%	100.0%

**OR: 0.3 (IC 95 %: 0.029 – 5.214)**

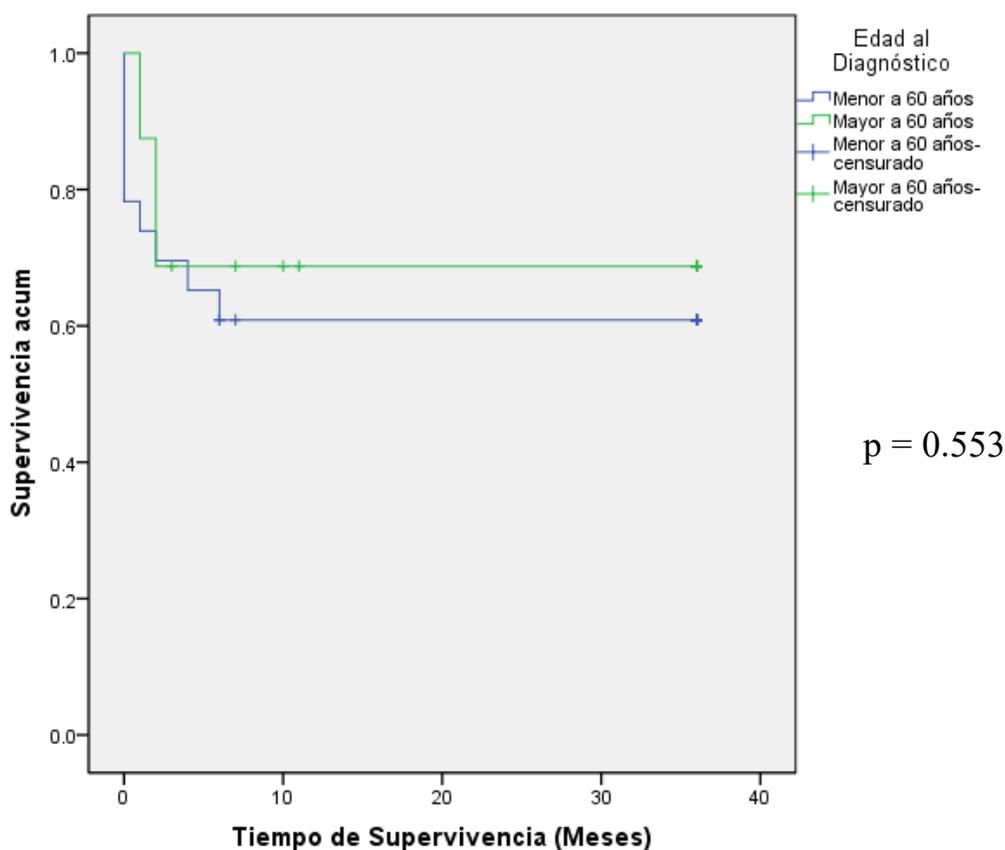
Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo – INICIB

**Tabla N°17: Resumen del análisis bivariado**

<b>Resumen del Análisis Bivariado (OR hallados en las variables de estudio)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad al Diagnóstico                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor a 60 años</li> <li>• Menor a 60 años</li> </ul> </li> </ul>	<p>Supervivencia a 6 meses: 0.7 (IC 95 %: 0.2 – 2.7)</p> <p>Supervivencia a 2 años: 1.1 (IC 95 %: 0.3 – 4.2)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucocitos al Diagnóstico                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor a 50 000</li> <li>• Menor a 50 000</li> </ul> </li> </ul>	<p>Supervivencia a 6 meses: 1.9 (IC 95 %: 0.4 – 7.6)</p> <p>Supervivencia a 2 años: 4.5 (IC 95 %: 1.008 – 20.5)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo de LMA                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• De Novo</li> <li>• Secundaria</li> </ul> </li> </ul>	<p>Supervivencia a 6 meses: 0.8 (IC 95 %: 0.1 – 5.5)</p> <p>Supervivencia a 2 años: (IC 95 %: 0.1 – 4.7)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo de LMA (Clasificación FAB)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Buen Pronóstico</li> <li>• Mal Pronóstico</li> </ul> </li> </ul>	<p>Supervivencia a 6 meses: 0.8 (IC 95 %: 0.1 – 4.5)</p> <p>Supervivencia a 2 años: 0.6 (IC 95 %: 0.1 – 3.1)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteraciones Inmunofenotípicas:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Buen y Mal Pronóstico</li> <li>• Mal Pronóstico</li> </ul> </li> </ul>	<p>Supervivencia a 2 años: 0.3 (IC 95 %: 0.02 – 5.21)</p>

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo – INICIB

Al realizar el análisis de supervivencia según el método de Kaplan Meier y utilizando la prueba de logaritmo de rango para la comparación de las curvas de supervivencia con determinación del valor p para significancia estadística, se obtuvo primero al analizar la variable edad al diagnóstico en los 2 grupos pronósticos ya mencionados con la supervivencia a los 6 meses, un valor  $p = 0.553$ , teniendo que no hubo significancia estadística al comparar la supervivencia entre los pacientes menores de 60 años y los mayores a 60 años, en el grupo de pacientes mayores a 60 años se tuvo mayor supervivencia acumulada. (Gráfico N°4).

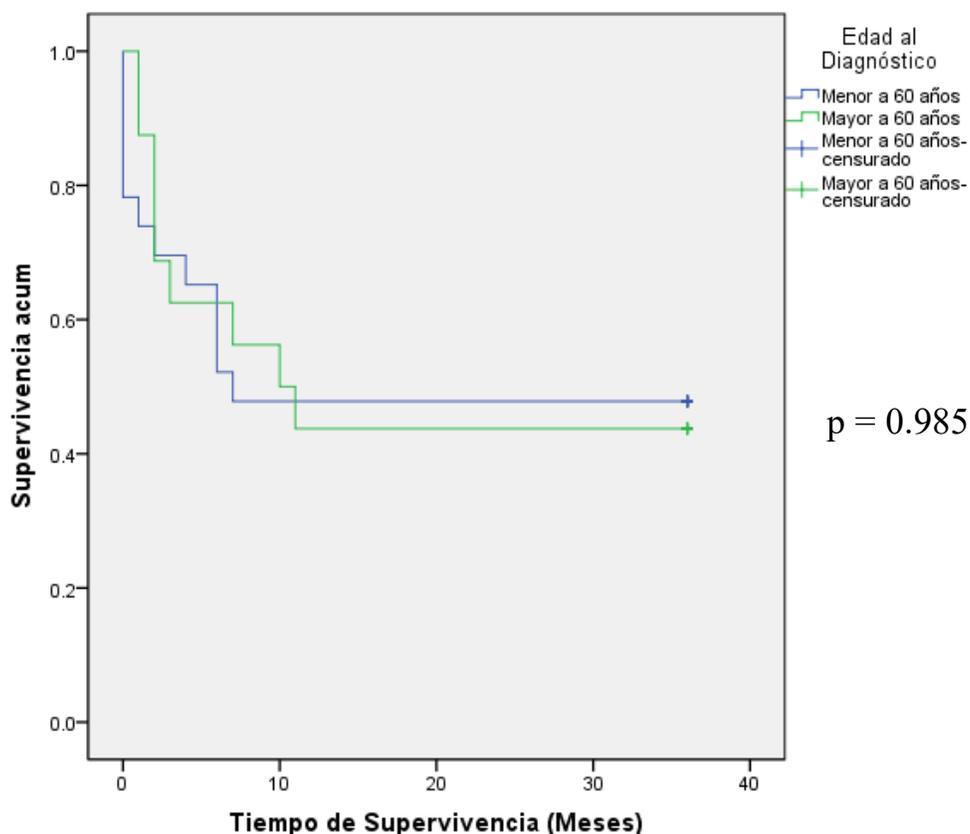


**Gráfico N°4: Curva de Supervivencia: Edad al Diagnóstico y Supervivencia a 6 meses**

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo – INICIB

En el análisis de supervivencia de la variable: edad al diagnóstico y la supervivencia al año y dos años, se obtuvo el mismo valor  $p = 0.985$ , teniendo que no hubo significancia estadística

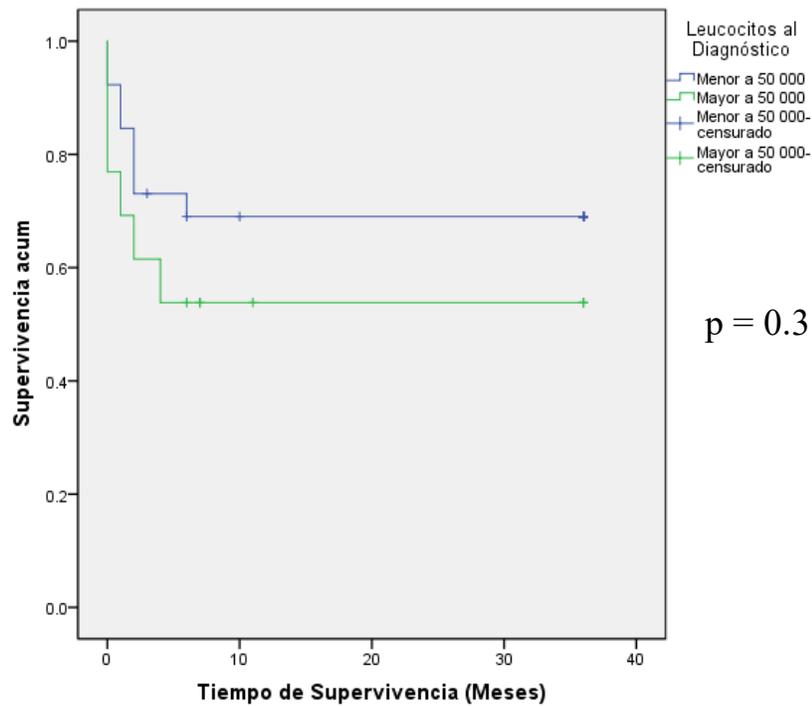
al comparar la supervivencia entre los pacientes menores de 60 años y los mayores a 60 años, en el grupo de pacientes menores a 60 años se tuvo mayor supervivencia acumulada. (Gráfico N°5).



**Gráfico N°5: Curva de Supervivencia: Edad al Diagnóstico y Supervivencia al año y 2 años**

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo – INICIB

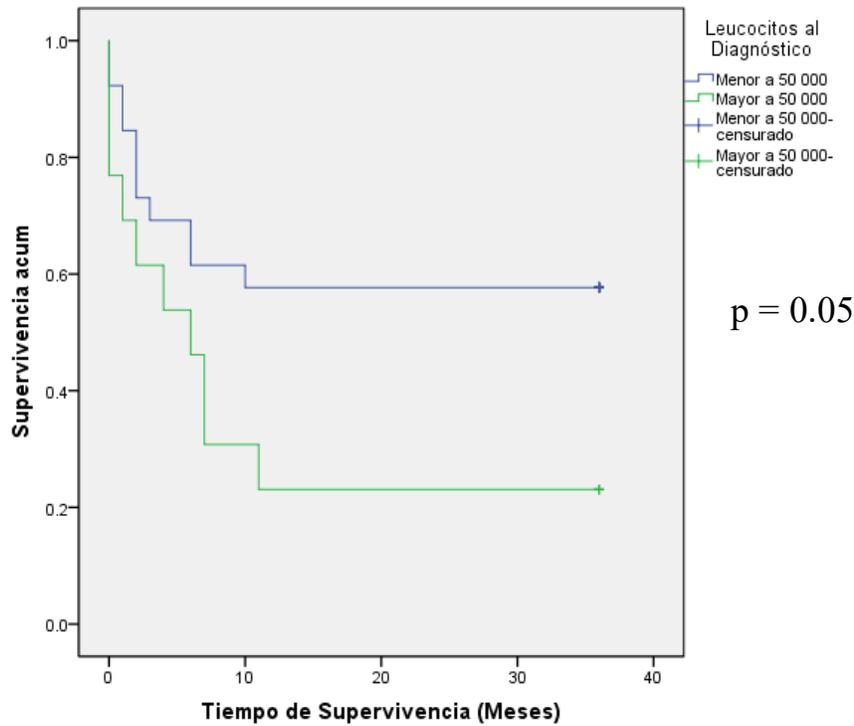
Al realizar el análisis de supervivencia de la variable leucocitos al diagnóstico en los 2 grupos pronósticos, primero con la supervivencia a los 6 meses, se obtuvo un valor  $p = 0.3$ , teniendo que no hubo significancia estadística al comparar la supervivencia entre los pacientes con leucocitos al diagnóstico mayor a 50 000 y menor a 50 000, teniendo una mayor supervivencia acumulada en el grupo de pacientes con leucocitos menor a 50 000. (Gráfico N°6).



**Gráfico N°6: Curva de Supervivencia: Leucocitos al Diagnóstico y Supervivencia a 6 meses**

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo – INICIB

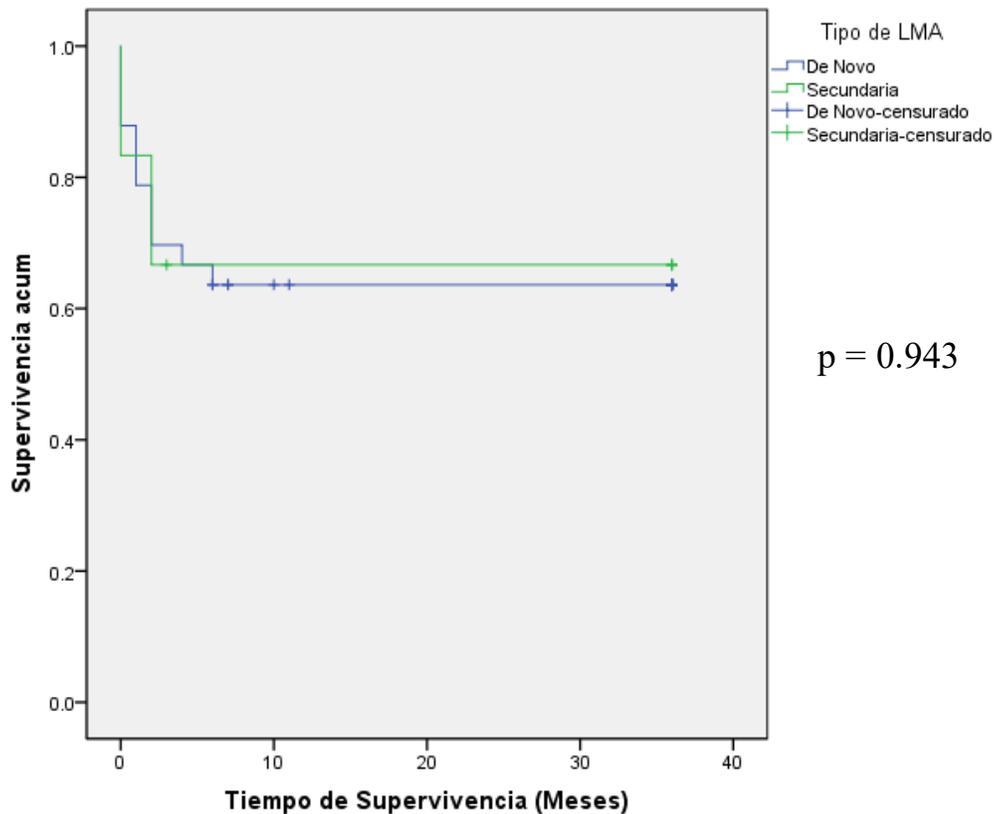
En el análisis de supervivencia de la misma variable mencionada con la supervivencia al año y dos años se obtuvo el mismo valor  $p = 0.05$  teniendo que la supervivencia fue significativamente menor en el grupo de pacientes con leucocitos al diagnóstico mayor a 50 000 con una menor supervivencia acumulada en este grupo mencionado. (Gráfico N°7).



**Gráfico N°7: Curva de Supervivencia: Leucocitos al Diagnóstico y Supervivencia al año y 2 años**

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo – INICIB

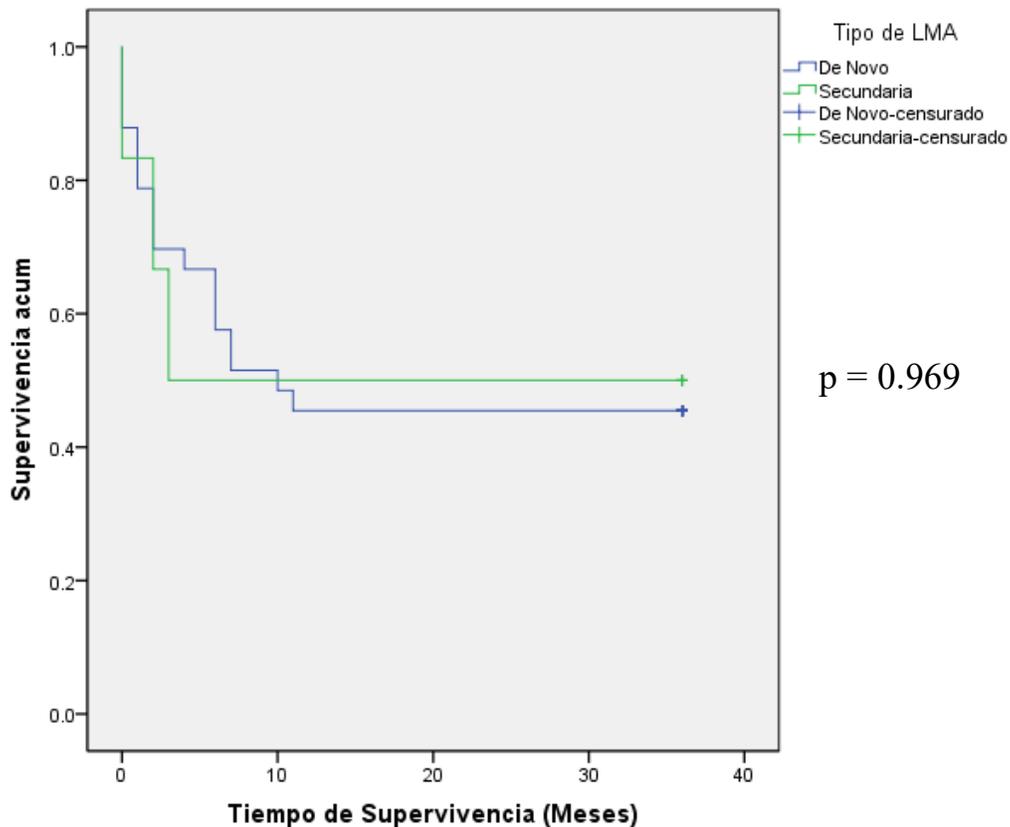
En el análisis de supervivencia según el Tipo de LMA, primero con la supervivencia a 6 meses se obtuvo un valor  $p = 0.943$ , teniendo que no hubo significancia estadística al comparar la supervivencia entre los pacientes con leucemia De Novo y Leucemia secundaria, teniendo mayor supervivencia acumulada en los pacientes con Leucemia secundaria. (Gráfico N°8).



**Gráfico N°8: Curva de Supervivencia: Tipo de LMA y Supervivencia a 6 meses**

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo – INICIB

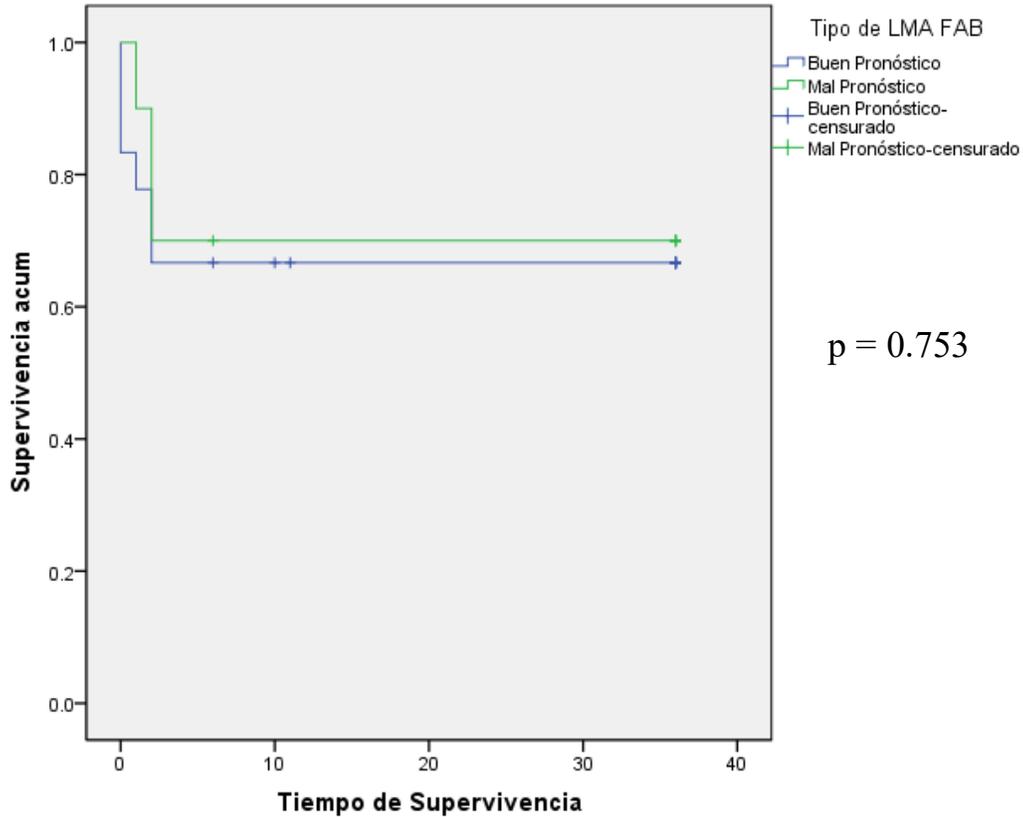
Posteriormente al analizar la supervivencia de la misma variable respecto al año y dos años se obtuvo el mismo valor  $p = 0.969$ , teniendo que no hubo significancia estadística al comparar la supervivencia entre los pacientes con leucemia De Novo y Leucemia secundaria, teniendo mayor supervivencia acumulada en los pacientes con Leucemia secundaria. (Gráfico N°9).



**Gráfico N°9: Curva de Supervivencia: Tipo de LMA y Supervivencia al año y 2 años**

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo – INICIB

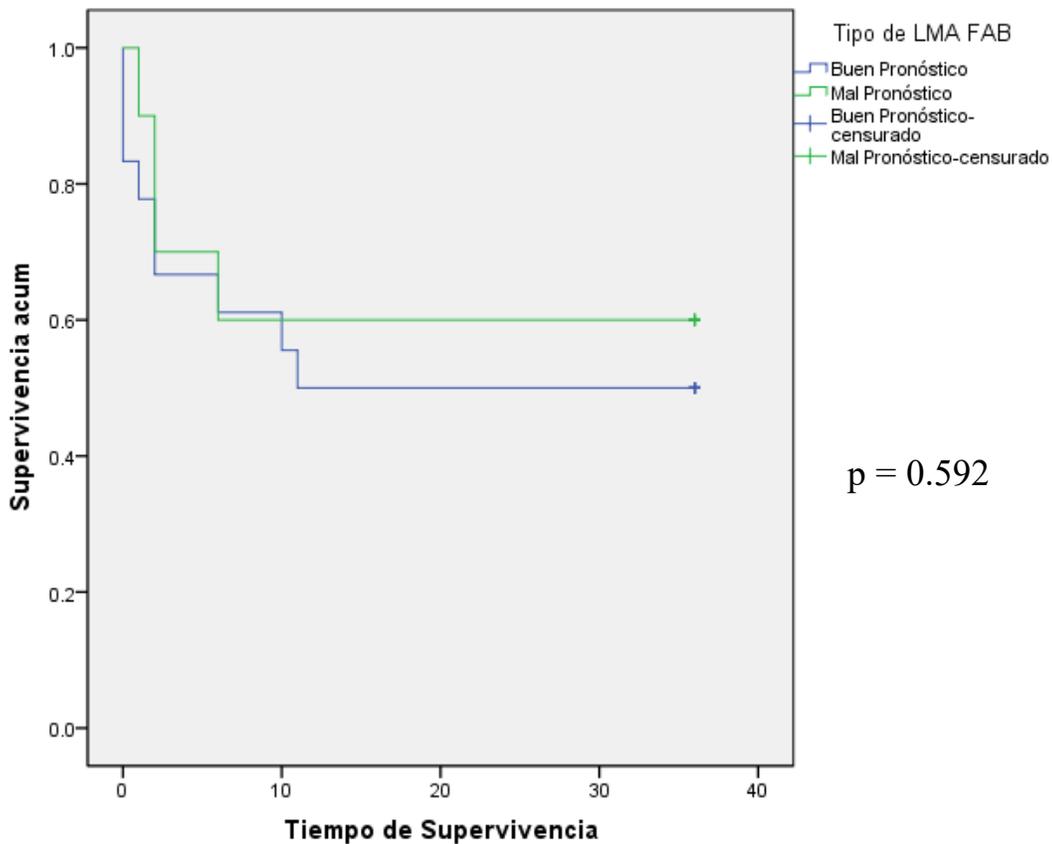
En el análisis de supervivencia según grupos pronósticos del Tipo de LMA según la clasificación Franco Americano Británica (FAB), de los pacientes en los que se contó con este estudio, en la supervivencia a 6 meses se obtuvo un valor  $p = 0.753$ , teniendo que no hubo significancia estadística al comparar la supervivencia entre el grupo con clasificaciones de buen pronóstico y mal pronóstico, teniendo una mayor supervivencia acumulada en el grupo de mal pronóstico. (Gráfico N°10).



**Gráfico N°10: Curva de Supervivencia: Tipo de LMA (FAB) y Supervivencia a 6 meses**

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo – INICIB

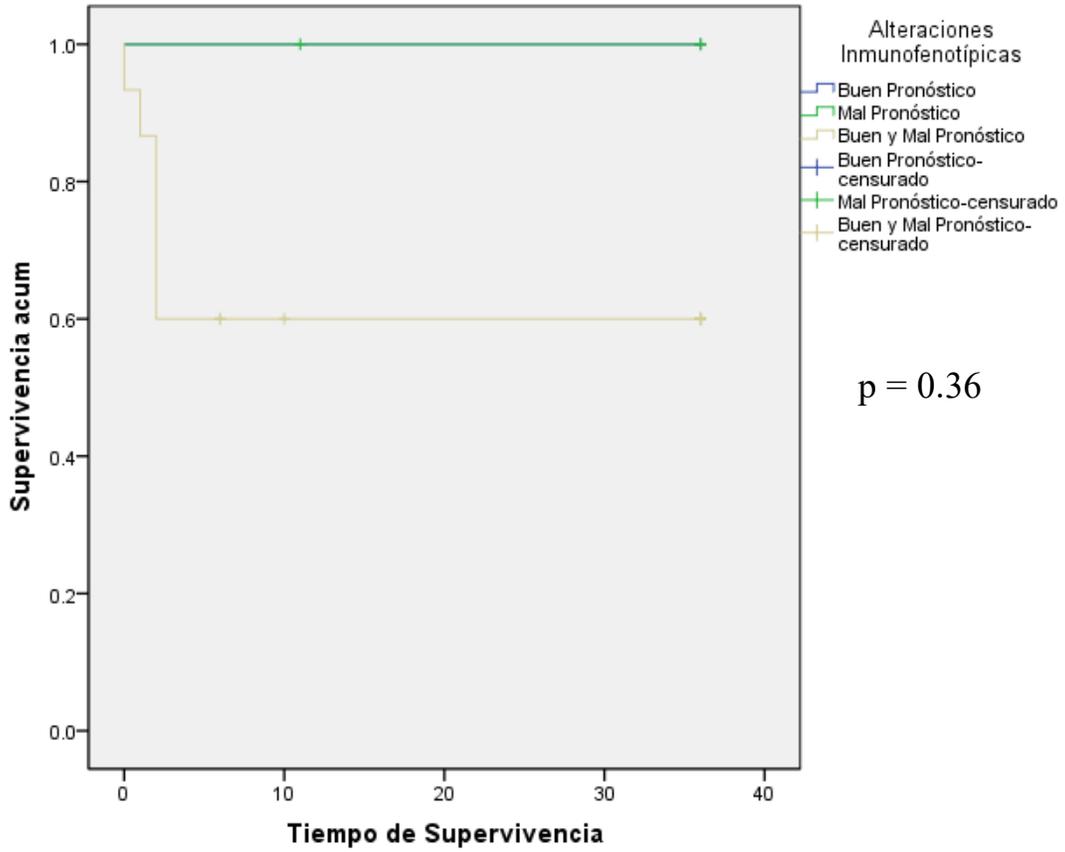
Al realizar el mismo análisis para la variable mencionada, con la supervivencia al año y dos años, se obtuvo un mismo valor  $p = 0.592$ , teniendo que no hubo significancia estadística al comparar la supervivencia entre el grupo con clasificaciones de buen pronóstico y mal pronóstico, teniendo una mayor supervivencia acumulada en el grupo de mal pronóstico. (Gráfico N°11).



**Gráfico N°11: Curva de Supervivencia: Tipo de LMA (FAB)  
y Supervivencia al año y 2 años**

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo – INICIB

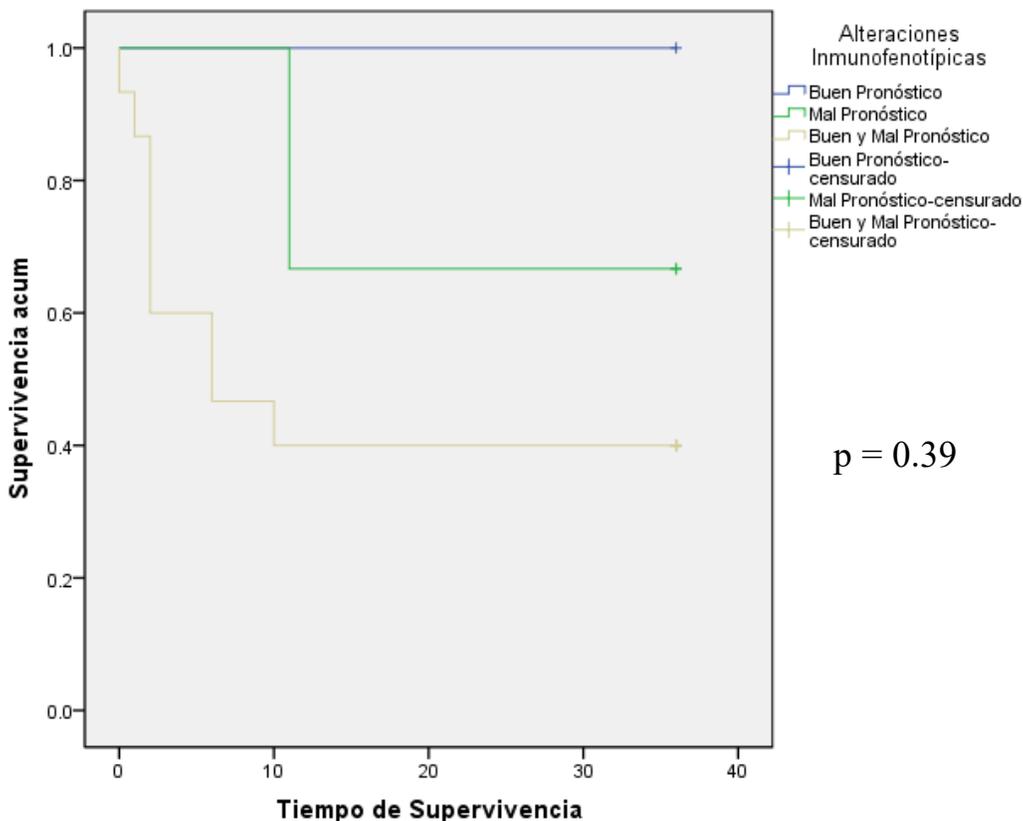
Por último, en el análisis de supervivencia según grupos pronósticos basado en las alteraciones Inmunofenotípicas en la Citometría de flujo primero a los 6 meses, se obtuvo un valor  $p = 0.36$ , teniendo que no hubo significancia estadística al comparar la supervivencia entre el grupo con alteraciones de buen pronóstico, mal pronóstico y aquellos que tuvieron ambos tipos de alteraciones, con una mayor mortalidad en aquellos pacientes con ambos tipos de alteraciones. (Gráfico N°12).



**Gráfico N°12: Curva de Supervivencia: Alteraciones Inmunofenotípicas y Supervivencia a los 6 meses**

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo – INICIB

Al realizar el análisis de supervivencia de la misma variable mencionada con la supervivencia al año y dos años, se obtuvo el mismo valor  $p = 0.39$ , teniendo que no hubo significancia estadística al comparar la supervivencia entre el grupo con alteraciones de buen pronóstico, mal pronóstico y aquellos que tuvieron ambos tipos de alteraciones, con una mayor mortalidad en aquellos pacientes con ambos tipos de alteraciones. (Gráfico N°13).



**Gráfico N°13: Curva de Supervivencia: Alteraciones Immunofenotípicas y Supervivencia al año y 2 años**

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo – INICIB

## 5.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La leucemia mieloide aguda es un problema de salud pública que como ya se mencionó, tiene una elevada carga de enfermedad (años de vida saludable perdidos) y además genera elevados gastos para su tratamiento, es por ello que el conocer los factores pronósticos, tanto clínicos, inmunofenotípicos y citogenéticos cobra vital importancia para poder dar un adecuado tratamiento individualizado a cada paciente. <sup>(3)</sup>.

En nuestro estudio encontramos la edad al diagnóstico dividida en 2 grupos pronósticos: pacientes menores de 60 años y mayores de 60 años, tuvo en la determinación del riesgo con el OR que el ser mayor de 60 años constituiría un factor de mortalidad, sin significancia estadística en nuestra población y al análisis de supervivencia se encontró que los pacientes menores de 60 años tuvieron una mortalidad más elevada, sin significancia estadística a los 6 meses, 1 año y 2 años con valor p mayor a 0.05. Al contrastarlo con el estudio de Alberto D. Giménez Conca <sup>(8)</sup>, et al, en su estudio “Variables condicionantes del tratamiento en pacientes añosos con Leucemia Mieloide Aguda, Experiencia Institucional” en el año 2016, cohorte retrospectivo que incluyó a 133 pacientes, demostró mediante el análisis de las curvas de Kaplan Meier una mediana de supervivencia de 1.7 meses en mayores de 70 años, y 4.7 meses para los menores de 70 años,  $p < 0.001$ , el tener 70 años tuvo un Hazard Ratio de 2.09 de riesgo de mortalidad en la población de este estudio. <sup>(8)</sup>. Posteriormente al compararlo con el estudio de Betul Oran <sup>(11)</sup>, et al, “Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population based Study” en el año 2012, fue un estudio tipo cohorte retrospectivo que incluyó 5480 pacientes con diagnóstico de LMA, con mediana de edad en 78 años, rango de 65 a 93 años se comparó la supervivencia entre el grupo que recibía tratamiento quimioterápico vs el grupo que no lo recibía, encontrando que la mediana de supervivencia fue de dos meses en el grupo que no recibió tratamiento comparado con 6 meses del grupo que si lo recibía ( $p < 0.01$ ), con la mejor sobrevida en los pacientes de 65 – 69 años (10 meses vs 4 meses) ( $p < 0.01$ ) y 70 – 74 años (8 meses vs 3 meses) ( $p < 0.01$ ), 46 pacientes que recibieron transplante de progenitores hematopoyéticos (0.8 %) tuvieron una mediana de supervivencia de 22 meses, se observa siempre mejor supervivencia en pacientes de menos edad con una adecuada significancia estadística.

A nivel nacional el estudio de Pedro Eduardo Lovato <sup>(18)</sup> “Leucemia Mieloide aguda en adultos: Estudio comparativo sobre tratamiento y pronóstico por grupos etarios” en el 2015, este estudio descriptivo realizado en 208 pacientes, 153 adultos jóvenes y 55 adultos mayores, tuvo como objetivo comparar la evolución de pacientes menores de 60 años y de mayores de años que recibieron quimioterapia, realizado en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre enero de 1995 y diciembre del 2008, encontró que la mortalidad asociada a tratamiento de inducción y tasa de remisión completa mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo adultos jóvenes y adultos mayores ( $p=0.048$  y  $p = 0.02$  respectivamente), favoreciendo con menor mortalidad al grupo de adultos jóvenes. Siendo la sobrevida total en el grupo de adultos jóvenes de 17.85 % a 5 años, con mediana de supervivencia de 11,03 meses, mientras que la sobrevida total en adultos mayores a 5 años fue 12.14 % con mediana de supervivencia en 6 meses. <sup>(18)</sup>.

Respecto a los leucocitos al diagnóstico divididos en dos grupos pronósticos: Mayor a 50 000 y menor a 50 000 encontramos en nuestro estudio en la determinación de riesgo con el OR que el tener leucocitos mayor a 50 000 está asociado como un factor de riesgo a la mortalidad al año y dos años con significancia estadística y en las curvas de supervivencia también se encontró que la supervivencia al año y dos años fue significativamente menor en el grupo de pacientes con leucocitos al diagnóstico mayor a 50 000 con un valor  $p$  menor a 0.05. Al contrastarlo con el estudio de Alberto D. Giménez Conca <sup>(8)</sup>, et al, trabajo cohorte retrospectivo que incluyó a 133 pacientes, se tuvo que el recuento leucocitario mayor o igual a 30 000 evidencio un HR de 1.63 como factor de mal pronóstico de sobrevida. <sup>(8)</sup>.

En la variable tipo de LMA De Novo o Secundaria, encontramos que en la determinación de riesgo con el OR que el tener una leucemia De Novo, no asociada a antecedente de quimioterapia previa o síndrome mielodisplásico, sería un factor protector de mortalidad, sin significancia estadística, asimismo en las curvas de supervivencia se encontró una mayor supervivencia en los pacientes con Leucemia Secundaria, sin embargo este hallazgo no tuvo significancia estadística.

Como se menciona en el estudio de Perea Durán G, los pacientes que presentan leucemia aguda secundaria a tratamiento radio – quimioterápico previo o tras mielodisplasia se

presentan frecuentemente como leucemia resistente y presentan periodos de citopenia post tratamiento prolongados, lo que va a favorecer las complicaciones infecciosas posteriores. <sup>(4)</sup>. Además las LMA secundarias se encuentran asociadas a alteraciones citogenéticas de mal pronóstico, particularmente anomalías del cromosoma 5 y 7 en pacientes tratados previamente con alquilantes y deleciones del brazo largo del cromosoma 11 en pacientes manejados con inhibidores de la Topoisomerasa II. <sup>(4)</sup>.

En nuestro estudio encontramos al dividir las Leucemia según su clasificación (Franco – Americana – Británica) (FAB), en grupos de buen pronóstico y mal pronóstico, al realizar el análisis de riesgo que el tener los subtipos de LMA considerados de mal pronóstico sería un factor protector de mortalidad, sin embargo sin significancia estadística, y en las curvas de supervivencia encontramos mayor supervivencia en los pacientes con subtipos de mal pronóstico, sin embargo sin significancia estadística. Como ya se describió en el estudio de Perea Durán G, los subtipos morfológicos M6 y M7 se consideran de peor pronóstico por su fuerte asociación a anomalías citogenéticas desfavorables. <sup>(4)</sup>.

Actualmente la identificación de las alteraciones inmunofenotípicas encontradas en la Citometría de flujo, las alteraciones citogenéticas estudiadas en el cariotipo y además la determinación de la biología molecular, variable no estudiada en el presente trabajo, son los factores más importantes al momento de determinar el pronóstico y de individualizar el tratamiento de cada paciente con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda.

Este estudio tuvo muchas limitaciones al momento de estudiar estas variables, ya que en muchas de las historias clínicas revisadas, ocurrió que al revisarla e incluso al revisar el archivo de Citometría de flujo y Cariotipo del servicio de Hematología, como se describió no se pudo contar con la totalidad del estudio, sobre esto influyo también que muchos de los pacientes fallecían al debut de su enfermedad, bien sea con una hemorragia intracraneal o hemorragia digestiva alta como causas más frecuentes, y con un hemograma sugestivo de Leucemia Mieloide Aguda, en estos casos no hubo el tiempo necesario para realizar los exámenes pertinentes que en el caso del Hospital Nacional Dos de Mayo se mandan a realizar en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas desde hace varios años.

Al realizar el análisis de riesgo con el OR según grupos pronósticos basados en las alteraciones inmunofenotípicas de la Citometría de flujo, en los pacientes con los que se contó con el estudio, se obtuvo que que el tener solo alteraciones consideradas de mal pronóstico,

comparando al grupo que tuvo de buen y mal pronóstico, como un factor protector para la mortalidad, sin significancia estadística. Y en el análisis de supervivencia obtuvimos que no hubo significancia estadística al comparar la supervivencia entre el grupo con alteraciones de buen pronóstico, mal pronóstico y aquellos que tuvieron ambos tipos de alteraciones, con una mayor mortalidad en aquellos pacientes con ambos tipos de alteraciones.

Como se mencionó, solamente contamos con el estudio citogenético de 8 pacientes, por lo que no se pudo realizar el análisis de supervivencia respectivo.

A pesar de los resultados obtenidos, la literatura nos contrasta la importancia de estas pruebas en el pronóstico de estos pacientes como en el estudio de Juan Felipe Combariza Vallejo <sup>(5)</sup> en su estudio “Cohorte de supervivencia en pacientes menores de 60 años con leucemia mieloide aguda de acuerdo a la citogenética y el tratamiento de consolidación” en el año 2015, evaluaron a modo de cohorte retrospectiva la supervivencia, factores pronóstico y su asociación con el cariotipo inicial en una población de 66 pacientes con LMA menores de 60 años, encontró un rango de supervivencia global a 2 años del 90 % para grupos de bajo riesgo, 61 % para el de riesgo intermedio y del 30 % para el riesgo alto ( $p = 0.016$ ). Con una respuesta completa a la terapia de inducción en pacientes de bajo riesgo de 90.9 %, de riesgo intermedio 77.8 % y riesgo alto de 60 %. <sup>(5)</sup>. Harry Dang <sup>(12)</sup>, et al, en su estudio “Prognostic value of immunophenotyping and gene mutations in elderly patients with acute myeloid leukemia with normal karyotype” en su estudio demostró que la expresión de CD56 fue un factor independiente de mal pronóstico, con menor porcentaje de remisión completa ( $p = 0.021$ ) y sobrevida libre de evento ( $p=0.003$ ), además la expresión de CD34 se correlaciono con menor sobrevida global (13 meses vs 22.6 meses,  $p = 0.015$ ). <sup>(12)</sup>.

Sobre los estudios de biología molecular que al momento en el Hospital Nacional Dos de Mayo, se están empezando a realizar de rutina en todos los pacientes, toman vital importancia para un manejo individualizado como lo demuestra Pierre Hirsch <sup>(14)</sup>, et al, en su estudio “Acute myeloid leukemia in patients older than 75: Prognostic impact of FLT3-ITD and NPM1 mutations” en una población de 79 pacientes mayores de 75 años, Las mutaciones NPM1 se asociaron con un mayor tasa de remisión completa ( $p=0.12$ ), mientras que la mutación FLT3-ITD se asoció a una peor sobrevida ( $p=0.049$ ). <sup>(14)</sup>

## CAPÍTULO VI CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### CONCLUSIONES

- En nuestra población de estudio se encontró significancia estadística al momento de evaluar la variables clínicas se obtuvo con la variable Leucocitos al diagnóstico mayor a 50 000 encontrándola como factor asociado a la mortalidad a 2 años, con una supervivencia significativamente mayor que el grupo de pacientes con Leucocitos al diagnóstico menor a 50 000.
- En la clasificación FAB, no obtuvimos significancia estadística en nuestra población de estudio respecto a la supervivencia entre grupos de buen y mal pronóstico.
- No pudimos realizar el análisis de supervivencia de la variable alteraciones citogenéticas debido a las limitaciones técnicas.
- Respecto a las alteraciones inmunofenotípicas, no obtuvimos significancia estadística en nuestra población de estudio respecto a supervivencia entre grupos de buen y mal pronóstico.

## RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar estudios más amplios, abarcando mayor temporalidad en el Hospital Nacional Dos de Mayo, con el fin de obtener significancia estadística.

En los próximos años, debido a la realización ahora de rutina de los estudios de Citometría de flujo, Cariotipo y Biología Molecular a todos los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide aguda en el Hospital Nacional Dos de Mayo se podrán realizar estudios más amplios y que obtengan todos los estudios en estos pacientes.

Se recomienda realizar otros trabajos que involucren otros hospitales de Lima y Provincia, tanto de EsSalud como Minsa con el fin de obtener datos generales sobre la población nacional con diagnóstico de LMA.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2015; 373(12):1136-52.
2. Leucemia mieloide aguda en adultos [Internet]. National Cancer Institute. [Citado 16 de julio de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-lma-adultos-pdq>
3. Willy César Ramos Muñoz. La carga de Leucemias en Perú, *Boletín Epidemiológico.* Boletín Epidemiológico, Lima. 2014; 23:630-1.
4. Perea Durán G. Factores pronósticos en leucemia mieloide aguda: utilidad de los estudios inmunofenotípicos y moleculares [Internet]. Universitat Autònoma de Barcelona.; 2011 [citado 16 de julio de 2018]. Disponible en: <https://ddd.uab.cat/record/127367>
5. Combariza-Vallejo JF. Cohorte de supervivencia en pacientes menores de 60 años con leucemia mieloide aguda de acuerdo con la citogenética y el tratamiento de consolidación. *Iatreia* [Internet]. 2015 [citado 16 de julio de 2018]; 28(4). Disponible en: <http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=180541348003>
6. Yébenes-Ramírez M, Serrano J, Martínez-Losada C, Sánchez-García J. Factores pronósticos clínico-biológicos en pacientes con leucemia aguda mieloblástica en recaída. *Med Clínica.* 2016; 147(5):185-91.
7. González B, Bueno D, Rubio PM, San Román S, Plaza D, Sastre A, et al. Aspectos inmunológicos de la leucemia mieloblástica aguda. *An Pediatría.* 2016; 84(4):195-202.
8. Conca G, D A, Arbelbide JA, Schutz N, Otero V, Fantl D, et al. Variables condicionantes del tratamiento en pacientes añosos con leucemia mieloide aguda: Experiencia institucional. *Med B Aires.* 2016; 76(2):81-8.
9. Kandeel EZ, El Sayed G, Elsharkawy N, Eldin DN, Nassar HR, Ibrahiem D, et al. Impact of FLT3 Receptor (CD135) Detection by Flow Cytometry on Clinical Outcome of Adult Acute Myeloid Leukemia Patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018.
10. Manola KN, Panitsas F, Polychronopoulou S, Daraki A, Karakosta M, Stavropoulou C, et al. Cytogenetic abnormalities and monosomal karyotypes in children and adolescents with acute myeloid leukemia: correlations with clinical characteristics and outcome. *Cancer Genet.* 2013; 206(3):63-72.

11. Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. *Haematologica*. 2012; 97(12):1916-24.
12. Dang H, Jiang A, Kamel-Reid S, Brandwein J, Chang H. Prognostic value of immunophenotyping and gene mutations in elderly patients with acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Hum Pathol*. 2013; 44(1):55-61.
13. Juncà J, Garcia-Caro M, Granada I, Rodríguez-Hernández I, Torrent A, Morgades M, et al. Correlation of CD11b and CD56 expression in adult acute myeloid leukemia with cytogenetic risk groups and prognosis. *Ann Hematol*. 2014; 93(9):1483-9.
14. Hirsch P, Qassa G, Marzac C, Tang R, Perrot J-Y, Isnard F, et al. Acute myeloid leukemia in patients older than 75: prognostic impact of FLT3-ITD and NPM1 mutations. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56(1):147-50.
15. Stölzel F, Mohr B, Kramer M, Oelschlägel U, Bochtler T, Berdel WE, et al. Karyotype complexity and prognosis in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J*. 2016; 6:e386.
16. Damiani D, Tiribelli M, Raspadori D, Sirianni S, Meneghel A, Cavallin M, et al. Clinical impact of CD200 expression in patients with acute myeloid leukemia and correlation with other molecular prognostic factors. *Oncotarget*. 2015; 6(30):30212-21.
17. Tello-Vera S, Colchado-Aguilar J, Carpio-Vásquez W, Rodríguez-Gueorguiev N, Díaz-Vélez C. Supervivencia de pacientes con leucemias agudas en dos hospitales de la seguridad social del Perú. *Rev Venez Oncol*. 2018; 30(1):2-9.
18. Lovato PE. Leucemia mieloide aguda en adultos: Estudio comparativo sobre tratamiento y pronóstico por grupos etarios. *Rev Medica Hered*. 2015; 26(3):160-6.
19. Vasquez P, Patricia K. Caracterización Inmunofenotípica Y Citogenética De Pacientes Con Leucemia Mieloide Aguda Instituto Nacional De Enfermedades Neoplásicas. Univ Nac Federico Villarreal [Internet]. 2018 [citado 16 de julio de 2018]; Disponible en: <http://repositorio.unfv.edu.pe/handle/UNFV/1945>

# ANEXOS

## 1. MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA	OBJETIVOS (Generales y específicos)	HIPÓTESIS (Generales y específicos)	VARIABLES	INDICADORES
¿Cuáles son los factores pronósticos asociados con la supervivencia en la población adulta con diagnóstico de LMA del Hospital Nacional Dos de Mayo?	<p>Objetivo general</p> <p>Determinar los factores asociados al pronóstico y la supervivencia global a 2 años en pacientes hospitalizados con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda en el Hospital Nacional Dos de Mayo período 2014 a 2016.</p> <p>Objetivos específicos</p> <p>1. Determinar la presencia de factores pronósticos clínicos de LMA y su relación con la supervivencia global a 2 años en pacientes hospitalizados con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda.</p> <p>2. Determinar según la clasificación FAB (Franco Americana Británica) el pronóstico y la supervivencia global a 2 años en pacientes hospitalizados con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda.</p> <p>3. Determinar la asociación entre alteraciones citogenéticas y el pronóstico y supervivencia global a 2 años en pacientes hospitalizados con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda.</p> <p>4. Determinar la asociación de los marcadores inmunofenotípicos y el pronóstico y supervivencia global a 2 años en pacientes hospitalizados con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda.</p>	<p>Hipótesis General</p> <p>Existen los factores asociados al pronóstico y la supervivencia global a 2 años en pacientes hospitalizados con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda en el Hospital Nacional Dos de Mayo período 2014 a 2016.</p> <p>Hipótesis específicas</p> <p>1. La sobrevida global a los 2 años será mayor en pacientes con factores pronósticos clínicos favorables que en los desfavorables.</p> <p>2. La sobrevida global a los 2 años será mayor en pacientes con subtipos de la clasificación Franco Americana Británica considerados de buen pronóstico que en aquellos considerados de mal pronóstico.</p> <p>3. La sobrevida global a los 2 años será mayor en pacientes con alteraciones citogenéticas consideradas de buen pronóstico que en aquellas consideradas de mal pronóstico.</p> <p>4. La sobrevida global a los 2 años será mayor en pacientes con alteraciones inmunofenotípicas consideradas de buen pronóstico que en aquellas consideradas de mal pronóstico.</p>	<p>1. Edad al Diagnóstico</p> <p>2. Sexo</p> <p>3. Conteo de Leucocitos diagnóstico</p> <p>4. Tipo de LMA (De Novo o Secundaria)</p> <p>5. Tipo de LMA (Según clasificación FAB)</p> <p>6. Alteraciones Citogenéticas</p> <p>7. Alteraciones Inmunofenotípicas</p> <p>8. Sobrevida global a los 6 meses</p> <p>9. Sobrevida global al año</p> <p>10. Sobrevida global a los 2 años</p> <p>11. Tiempo de Supervivencia en meses</p>	<p>1. Edad al diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adulto Joven (menor de 60 años).</li> <li>- Adulto Mayor (mayor a 60 años).</li> </ul> <p>2. Sexo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Masculino</li> <li>- Femenino</li> </ul> <p>3. Conteo de Leucocitos al diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucocitos al diagnóstico &gt; 50 000 cel./mm3</li> <li>- Leucocitos al diagnóstico &lt; 50 000 cel./mm3</li> </ul> <p>4. Tipo de LMA (de novo o secundaria):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LMA secundaria</li> <li>- LMA de novo</li> </ul> <p>5. Tipo de LMA según clasificación FAB:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LMA favorable M3, M3v, M4v</li> <li>- LMA desfavorable M0, M1, M5, M6, M7</li> </ul> <p>6. Alteraciones Citogenéticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Citogenética favorable t (8; 21), t (15; 17), inv (16)/t (16; 16).</li> <li>- Citogenética desfavorable Alt3q, -5, o 5q, alt11q23, alt múltiples (-5, del (7q), -17, 17p, -18, -20), t (9; 22).</li> </ul> <p>7. Alteraciones Inmunofenotípicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inmunofenotipo favorable CD15, CD33.</li> <li>- Inmunofenotipo Desfavorable CD13, CD14, CD11b, CD34, CD135, CD56, CD200.</li> </ul> <p>8. Supervivencia a los 6 meses del diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sí</li> <li>- No</li> </ul> <p>9. Supervivencia a al año del diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sí</li> <li>- No</li> </ul> <p>10. Supervivencia a los 2 años del diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sí</li> <li>- No</li> </ul> <p>11. Tiempo de supervivencia desde el diagnóstico al día del fallecimiento en meses</p>

## 2. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

N° Ficha: \_\_\_\_\_ N° HC: \_\_\_\_\_

Edad al Diagnóstico:  Mayor a 60 años  Menor a 60 años

Sexo:  Masculino  Femenino

Leucocitos al Diagnóstico:  Mayor a 50 000 x mm<sup>3</sup>  Menor a 50 000 x mm<sup>3</sup>

Tipo de LMA:  De Novo  Secundaria

Tipo de LMA FAB:

- Pronóstico Favorable:  M3  M3v  M4v
- Pronóstico Desfavorable:  M0  M1  M5  M6  M7

Alteraciones Citogenéticas:

- Pronóstico Favorable:  t (8; 21)  t (15; 17)  inv. (16)/t (16; 16)
- Pronóstico Desfavorable:  Alt3q  -5, o 5q  alt11q23  alt múltiples (-5, del (7q), -17, 17p-, -18, -20)  t (9;22)

Alteraciones Inmunofenotípicas:

- Pronóstico Favorable:  CD15  CD33
- Pronóstico Desfavorable:  CD 13  CD14  CD11b  CD34  CD135  CD56  CD200

Sobrevida a los 6 meses del diagnóstico:  Sí  No

Sobrevida al año diagnóstico:  Sí  No

Sobrevida a los 2 años:  Sí  No

Tiempo de Supervivencia en meses: \_\_\_\_