

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADOS EN ESPECIALIDADES MÉDICAS



**CARACTERIZACION DEL PACIENTE CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA Y
RESPUESTA A LA TERAPIA, EN HOSPITAL DE ONCOLOGIA DEL ISSS**

Informe final de tesis de grado presentado por:

Dr. Miguel Gregorio Rosales Guzmán

Dra. Priscila Leticia Torres de Chávez

Para optar al título de especialista en:

Medicina interna

Asesor de tema y metodológico:

Dr. Haroldo Enoc Pineda Canizales

San salvador, El Salvador Agosto del 2015

Índice

Resumen	1
1. Introducción	3
2. Objetivos	11
3. Diseño y método	12
4. Resultados.....	18
5. Discusión.....	24
6. Conclusión.....	26
7. Referencias.....	27
8. Anexos	30

CARACTERIZACION DEL PACIENTE CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA Y RESPUESTA A LA TERAPIA, EN HOSPITAL DE ONCOLOGIA DEL ISSS

Resumen

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un desorden caracterizado por células progenitoras mieloides en médula ósea, infiltración de la sangre periférica y otros tejidos por células neoplásicas del sistema hematopoyético. En la etiología de la LMA interviene la herencia, la radiación, las exposiciones químicas o laborales de otros tipos y los fármacos. Dos clasificaciones han sido usadas en la LMA: la primera, el Grupo Franco- Américo-Británico (FAB) y La segunda, publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El diagnóstico de LMA es hecho cuando los blastos alcanzan el 20% en el aspirado de médula ósea. Los regímenes para inducción de la remisión completa que se usan con más frecuencia consisten en una quimioterapia combinada de citarabina y una antraciclina.

Conocer las características epidemiológicas y respuesta a la terapia de inducción y remisión en los pacientes con leucemia mieloide aguda en el Hospital de Oncología del Instituto Salvadoreño del Seguro Social desde enero 2011 a diciembre 2013 es el objetivo de este estudio.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, basado en la aplicación de un formulario a expedientes clínicos y resultados del laboratorio clínico de pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda entre enero 2011 a diciembre 2013 atendidos en el hospital de oncología del Instituto Salvadoreño del Seguro Social. Los datos se analizaron usando Microsoft Excel 2010.

Resultados: de 58 expedientes clínicos revisadas, 51 cumplieron criterios de inclusión. El 46.55% (27) fueron mujeres y el 53.45% (31) hombres. La media

de edad fue 52.15 años. Según la clasificación FAB el subtipo más frecuente fue M2, en un 27.59,5% (16/51). A los 51 pacientes se les realizó estudio inmunofenotípico encontrando los siguientes marcadores más frecuentes CD 117, CD 33, CD 13 y HLA – DR. Durante la terapia de inducción presentaron remisión completa el 43.14% (22/51) y fallecieron 33.3% (17/51), siendo la causa de muerte más frecuente la neumonía en un 35.29% (6/17).

Conclusión: En la población atendida en el Hospital de Oncología del ISSS encontramos que la LMA fue la neoplasia hematológica más frecuente con un pico de edad al diagnóstico entres los 60 a 69 años con mayor frecuencia en adultos de sexo masculino, la mayoría de los cuales se presentaron con fiebre al diagnóstico.

1. Introducción.

La leucemia mieloide aguda (LMA), es una de las enfermedades hematológicas vistas en el Hospital de Oncología del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, el caracterizar y evaluar la respuesta terapéutica de estos pacientes será la finalidad del presente estudio.

Definición.

LMA es un desorden caracterizado por la presencia de células progenitoras mieloides en médula ósea, infiltración de la sangre periférica y otros tejidos por células neoplásicas del sistema hematopoyético¹.

Las LMA se caracterizan por una diferenciación aberrante y la proliferación de células con transformación maligna del sistema hematopoyético. Estas células se acumulan dentro de la médula ósea y, una vez que una carga sustancial de las células leucémicas está presente, conducen a la supresión de la producción de las células sanguíneas normales. Los síntomas como resultado de diversos grados de la anemia, neutropenia y trombocitopenia o desde infiltración en los tejidos.²

Epidemiología

La LMA es la leucemia aguda más común en adultos y representa aproximadamente el 80 por ciento de los casos en este grupo.³ Sin embargo el diagnóstico causa gran impacto psicológico y económico al paciente y su entorno familiar. Afecta todas las razas y edades, entre los 15 y 39 años, su incidencia en Estados Unidos es aproximadamente de 1 caso por 100 000 habitantes/año hasta los 25 años, y aumenta proporcionalmente con la edad, alcanzando un pico de 12,2 por 100 000 habitantes en mayores de 65 años, siendo la razón hombre/mujer de aproximadamente 1,5:1 ⁴ Esta incidencia es similar entre personas de diferentes razas. En un estudio, los blancos no

hispanos tuvieron la mayor incidencia (cuatro casos por cada 100.000 habitantes), mientras que los blancos no hispanos, negros, asiáticos e isleños del Pacífico tenían una incidencia ligeramente más baja (tres casos por cada 100.000 habitantes).⁵ Al momento no hay datos estadísticos pertenecientes a la institución.

Etiología

La etiología de la LMA interviene la herencia, la radiación, las exposiciones químicas o laborales de otros tipos y los fármacos. No existe evidencia directa que sugiera alguna etiología viral. En el 58% están presentes anomalías genéticas recurrentes, que interfieren en las vías de proliferación y diferenciación mieloides.⁴

La patogénesis de la LMA implica interacciones complejas entre la susceptibilidad del huésped, daño cromosómico secundario a la exposición física a sustancias químicas, y posiblemente la incorporación de información genética transmitida por virus susceptible a células progenitoras.⁶

La LMA es genética y fenotípicamente una enfermedad heterogénea. El espectro de mutaciones que se han identificado sugiere que los alelos de leucemia se puede dividir en dos grupos de complementación generales: aquellos que confieren una ventaja en la supervivencia a los progenitores hematopoyéticos y aquellos que afectan a la diferenciación hematopoyética y confieren propiedades de auto-renovación de células hematopoyéticas en una etapa particular de diferenciación.⁶

Presentación clínica

Los pacientes con LMA generalmente se presentan con síntomas relacionados con complicaciones de pancitopenia (por ejemplo, anemia, neutropenia y trombocitopenia), incluyendo debilidad y fatigabilidad fácil, infecciones de gravedad variable, y / o hallazgos hemorrágicos, como sangrado gingival,

equimosis, epistaxis, o menorragia.⁷ Las combinaciones de estos síntomas son comunes. La fatiga general está presente en la mayoría de los pacientes y a menudo precede el diagnóstico para varios meses.⁷ La palidez y debilidad son comunes y se atribuye a la anemia. El dolor óseo es poco frecuente en adultos con LMA, aunque algunas personas describen malestar o sensibilidad en el esternón, a veces con dolor en los huesos largos. Esto puede ser especialmente grave en las extremidades inferiores, debido a la expansión de la cavidad medular por el proceso leucémico.⁷

Diagnóstico.

El diagnóstico de LMA según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y a diferencia de la clasificación Grupo Franco- Américo-Británico (FAB), se confirma al encontrar más de 20% de mieloblastos en sangre periférica o en médula ósea.⁷

Clasificación.

Dos clasificaciones han sido usadas en la LMA: la primera, creada en 1976 por el FAB se basa en la descripción morfológica de las células neoplásicas comparándolas con los precursores hematopoyéticos normales. Según la FAB, la LMA se clasifica: M0= Indiferenciada, M1= Mieloide sin diferenciación, M2= Diferenciación mieloide, M3= Promielocítica, M4= Mielomonocítica, M5= Monocítica, M6= Eritroleucemia y M7= Megacarioblástica.⁵ El subtipo LMA M3 es más prevalente en los países latinos alcanzando al 24% de las LMA, comparado con el 15% de los países anglosajones.⁸

La segunda, publicada en el año 2002 por la OMS utiliza la citometría de flujo, la citogenética, la inmunohistoquímica, el análisis de la historia clínica, la influencia de terapias citotóxicas y la comorbilidad con otros desordenes hematológicos lo cual permite obtener una mayor eficacia clínica y terapéutica.⁸

El análisis citogenético, parte del estudio inicial, identifica ciertas anomalías genéticas asociadas con un pronóstico favorable (bajo riesgo) como lo son inv(16)(p13q22), t(8;21)(q22;q22) y t(15;17) (q22;q12); mientras que las alteraciones en el 11q23, t(6;9), t(9;22), -7, -5/del(5q), inv(3) o t(3), están asociadas a un pobre pronóstico (alto riesgo). Los hallazgos cromosómicos en el momento del diagnóstico constituyen en la actualidad el factor pronóstico independiente más importante.²

Dada su importancia, este aspecto fue reconocido por la OMS, creando así el Grupo I (LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON ANORMALIDADES GENÉTICAS RECURRENTES) que incluye subgrupos genéticos específicos según las características citogenéticas de las células neoplásicas.²

La LMA que comparte anomalías citogenéticas y otras características clínicas y biológicas con el síndrome mielodisplásico (SMD) fue clasificada por la OMS dentro del grupo II (LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON DISPLASIA MULTILINAJE (DML)). La OMS sugiere que el principal determinante para el diagnóstico de este tipo LMA es la evidencia o historia de SMD o de enfermedad mielodisplásica / mieloproliferativa (EMD/EMP) de seis meses de evolución.²

Algunos casos de LMA carecen de características suficientes para determinar la displasia morfológica, por tanto que la OMS considere la inclusión de este grupo ofrece una gran ventaja sobre la clasificación FAB pues integra características clínicas y biológicas.²

En la nueva clasificación, el diagnóstico de LMA con DML sin antecedentes de SMD o EMD/EMP es hecho cuando los blastos alcanzan el 20% en el aspirado de médula ósea (AMO) y cuando el 50% o más de las células en dos o más líneas mieloides son displásicas en una muestra previa al tratamiento.⁹

Los casos inducidos por la exposición a terapias antineoplásicas (agentes alquilantes, radiaciones e inhibidores de la Topoisomerasa II) son incluidos por la OMS en el Grupo III (LMA Y SMD RELACIONADOS CON TERAPIAS

PREVIAS). Los alquilantes y la radiación inducen aberraciones citogenéticas cuatro a siete años después de la exposición mientras que para el tratamiento con inhibidores de la Topoisomerasa II el periodo es entre uno a tres años.¹⁰

Las LMA que no cumplen los criterios de los anteriores grupos conforman el Grupo IV denominado LMA NO CLASIFICABLE DE OTRA FORMA cuyos subtipos no difieren mucho de su correspondiente en la clasificación FAB incluyendo además la leucemia basofílica aguda, panmielosis aguda con mielofibrosis y sarcoma mieloide.²

Tratamiento

El tratamiento del paciente con diagnóstico reciente de LMA suele dividirse en dos fases, la de inducción y la posterior a la remisión. La meta inicial es inducir la remisión completa con rapidez. Una vez que se logra, debe administrarse tratamiento adicional para prolongar la supervivencia y lograr la curación. El tratamiento inicial para inducción y el posterior a la remisión con frecuencia se eligen de acuerdo con la edad del paciente.¹¹

Para los adultos jóvenes con LMA recién diagnosticada, se recomienda el tratamiento de inducción - remisión con una combinación de una antraciclina, como daunorrubicina, durante tres días y citarabina dosis "estándar" durante siete días. Para todas las formas de LMA, excepto la leucemia promielocítica aguda (APL), la terapia estándar incluye una infusión continua de citarabina (100 a 200 mg/m² /día) durante siete días, y un ciclo de tres días de daunorrubicina (60 a 90 mg/m² /día).¹²

Dependiendo de la edad y la selección de pacientes, de 60 a 80 por ciento de los adultos jóvenes logran una remisión completa con este régimen.¹²

Sin embargo, sin un tratamiento citotóxico adicional, casi todos estos pacientes recaerán en una mediana de cuatro a ocho meses. Por el contrario, los pacientes que reciben la terapia posterior a la remisión pueden esperar que las

tasas de supervivencia de cuatro años sean de hasta el 40 por ciento en los adultos jóvenes y de mediana edad.¹³

Para los pacientes con características citogenéticas favorables (es decir, t (8; 21), inv (16), o t (16; 16)), se recomienda un tratamiento de consolidación con tres o más ciclos de dosis altas de citarabina. La quimioterapia de consolidación con altas dosis de citarabina produce tasas de supervivencia superiores que los observados con dosis más bajas de citarabina. Esto se demostró principalmente en un ensayo aleatorio de la terapia de consolidación en 596 pacientes que utilizan 4 cursos de citarabina a bajas dosis (100 mg / m² por día) o las dosis intermedias (400 mg / m² por día) como infusiones IV continua durante 5 días o a altas dosis (3 g / m² cada 12 horas los días 1, 3 y 5)¹⁴

Para la mayoría de los adultos mayores (de hasta 70 años de edad y los pacientes de edad avanzada cuidadosamente seleccionados) con LMA de riesgo favorable o intermedio y un estado funcional ECOG (anexo 2) de dos o menos y pocas comorbilidades, se sugiere el tratamiento de inducción de la remisión con una combinación de una antraciclina y citarabina en lugar de otro regímenes de quimioterapia o tratamiento de apoyo solo. Cuando se elige el tratamiento de inducción, se debe aplicar en la intensidad de dosis suficiente para proporcionar la mejor oportunidad de éxito en uno o dos cursos. Aunque los estudios piloto han utilizado la quimioterapia inicial más intensiva, un régimen estándar razonable para muchos pacientes mayores que son médicamente aptos es de siete días de citarabina infusión continua (ara-C, 100 o 200 mg / m² por día), más tres días de daunorubicina (60 o 90 mg / m² por día).¹⁵

Los adultos mayores con LMA tienen más complicaciones con la quimioterapia y una disminución de las tasas de supervivencia. Aun así, aproximadamente la mitad de los adultos mayores alcanzan la remisión completa, y algunos adultos

mayores pueden lograr remisiones a largo plazo con la terapia intensiva. Las decisiones de tratamiento deben ser individualizadas y tener en cuenta la edad y estado de funcionamiento del paciente y la presencia de factores de riesgo adversos conocidos, como la citogenética.¹⁵

Las altas dosis de citarabina es la quimioterapia de consolidación estándar para los adultos más jóvenes con LMA de riesgo favorable, pero se asocia con altas tasas inaceptables de toxicidad grave y muerte prematura en los adultos mayores que contrarrestan cualquier mejoría en la eficacia con dosis estándar de citarabina. En su lugar, se prefiere la terapia de consolidación con dos ciclos de daunorrubicina (30 a 45 mg/m² durante dos días) y citarabina (ara-C, de 100 a 200 mg / m² por día durante cinco días) para los adultos mayores.¹⁶

Definición de remisión completa

La remisión completa se define después del análisis tanto de la sangre como de la médula ósea. El recuento de neutrófilos en sangre debe ser $\geq 1\ 000$ células/l, y el recuento plaquetario, $\geq 100\ 000$ plaquetas/l.¹⁷

La concentración de hemoglobina no se toma en consideración para definir la remisión completa. No debe haber blastos circulantes. Si bien es posible detectar blastos aislados en la sangre durante la regeneración de la médula ósea, deben desaparecer en los análisis sucesivos.¹⁷

La médula ósea debe contener <5% de blastos y no deben identificarse cuerpos de Auer. No debe haber leucemia extramedular. La tasa de remisión completa es más baja en personas que cursaron antes del diagnóstico de LMA con anemia, leucopenia, trombocitopenia o todas ellas durante más de tres meses, en comparación con individuos que carecen de ese antecedente.¹⁸

Pronóstico.

La edad en el momento del diagnóstico se encuentra entre los factores de riesgo más importantes. La edad avanzada se vincula con un pronóstico más sombrío, en parte debido a su influencia sobre la posibilidad de que el paciente sobreviva al tratamiento de inducción. La edad también influye sobre la evolución, puesto que la LMA en ancianos difiere en el sentido biológico.¹⁹

Entre los pacientes con hiperleucocitosis (>100 000 células/ l), la hemorragia temprana en el sistema nervioso central (SNC) y la leucostasis pulmonar contribuyen a un desenlace sombrío con el tratamiento inicial.¹⁸

El pronóstico de los pacientes con LMA sigue siendo ominoso, con supervivencia libre de evento (SLE) de 15-20% a 5 años.²⁰ Sin embargo, en los últimos años se ha logrado cifras de 35-40% con la intensificación de la quimioterapia de consolidación con dosis altas de citarabina, o con trasplante autólogo con médula ósea no purgada, y a cifras superiores, 50-76%, con trasplante autólogo con médula purgada o trasplante alogénico de donante relacionado.²¹ Sin embargo el trasplante de médula ósea (TMO) es aplicable a un número pequeño de pacientes, principalmente personas jóvenes, dada su importante morbimortalidad, la necesidad de contar con un donante compatible y su alto costo.²¹

Considerando que en el servicio de hematología del Hospital de oncología de Instituto Salvadoreño del Seguro Social no existen datos sobre la caracterización y los resultados con la terapia de inducción en los pacientes con LMA, se realizara este estudio, dándolo a conocer a las autoridades correspondientes; para en un futuro tratar de optimizar la terapia.

2. Objetivos

Objetivo primario.

Conocer las características epidemiológicas y respuesta a la terapia de inducción y remisión en los pacientes con leucemia mieloide aguda en el Hospital de Oncología del Instituto Salvadoreño del Seguro Social desde enero 2011 a diciembre 2013.

Objetivos secundarios.

- Determinar la prevalencia de la LMA en pacientes diagnosticados con neoplasias hematológicas.
- Caracterizar a los pacientes con LMA.
- Identificar la respuesta a la terapia de inducción
- Delimitar la mortalidad en pacientes con LMA

3. *Diseño y método.*

TIPO DE DISEÑO:

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal.

POBLACION DIANA:

Todos los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda del instituto salvadoreño del seguro social.

POBLACION DE ESTUDIO.

Todos los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en el hospital de oncología del instituto salvadoreño del seguro social de Enero 2011 a diciembre 2013.

MUESTRA:

Se tomó la misma población de estudio, según el Registro de Tumores del ISSS durante 2011 al 2013 comprende a un total de 58 pacientes.

DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se tomó en cuenta a todo paciente a quienes se les realizó diagnóstico de leucemia mieloide aguda, mediante aspirado de medula ósea, desde el primero de enero 2011 hasta el 31 de diciembre 2013; que cumplían los criterios de inclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de LMA (a través de frotis de medula ósea)
- Todas las edades

- Ambos sexos
- Expediente clínico completo y que recibieron tratamiento para la LMA

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con neoplasia no hematopoyéticas.
- Pacientes con leucemia mieloide aguda M3 promielocítica

MÉTODO DE MUESTREO

Se realizó a través de método de muestro no probabilístico con casos consecutivos

PROCEDENCIA DE LOS SUJETOS

Se revisaron los libros del servicio de hematología, donde se encuentra los resultados de aspirado de medula ósea realizados a pacientes atendidos en el Hospital de Oncología del ISSS, además las estadísticas del registro de tumores del ISSS desde enero 2011 hasta diciembre 2013; todo aquel con diagnóstico de LMA, revisándose posteriormente el expediente. Debido a la naturaleza del presente estudio (observacional, descriptivo, transversal), al no presentar reparos éticos y no implica riesgo alguno para los pacientes sujetos de investigación y por tanto, no se requirió solicitar consentimiento Informado.

MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS

Fue basado en la aplicación de un formulario a historias clínicas y resultados del laboratorio clínico de pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda entre enero 2011 y diciembre 2013 atendidos en el Hospital de Oncología del ISSS. (Anexo 1)

VARIABLES:

Las variables a estudiar fueron:

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Medición de variables	Valores
LMA	Desorden caracterizado por células progenitoras mieloides en médula ósea, infiltración de la sangre periférica y otros tejidos por células neoplásicas del sistema hematopoyético	Cualitativa	Aspirado de médula ósea Si se realizo No se realizo	El diagnóstico de LMA se confirma al encontrar más de 20% de mieloblastos en sangre periférica o en médula ósea.
Edad	Cada uno de los períodos en que se considera dividida la vida humana	Cuantitativa continuas	Años.	Años de vida del paciente.

Género	Conjunto, grupo con características comunes	Cualitativa Dicotómica	Femenino Masculino	Femenino (2) Masculino (1)
Muerte	Proceso terminal que consiste en la extinción del proceso homeostático de un ser vivo, esto es, la extinción de la vida	Cualitativa Dicotómica	Falleció No falleció	Número de defunciones
Remisión completa	Desaparición de los signos y síntomas del cáncer o cualquier otra enfermedad.	Cualitativa nominal	Si tuvo remisión completa No tuvo remisión completa	El recuento de neutrófilos en sangre debe ser $\geq 1\ 000$ células/ l, y el recuento plaquetario, $\geq 100\ 000$ plaquetas/l Blastos de la

				médula ósea <5%
Remisión parcial	Respuesta o disminución de un cincuenta por ciento (50%) o más del tamaño de las lesiones antes del tratamiento durante un tiempo mayor de un mes.	cualitativa nominal	Si tuvo remisión parcial No tuvo remisión parcial	Reducción de al menos 50 % en el porcentaje de blastos hasta 5 a 25% en aspirado de médula ósea y normalización del conteo hematológico
Recaída.	Recurrencia, enfermedad que regresa. Cualquier signo o enfermedad que puede ocurrir de nuevo. Pacientes que no alcanzan respuesta completa	Cualitativa nominal	Si tuvo recaída. No tuvo recaída.	Blastos de la médula ósea \geq 5% o reaparición de blastos en la sangre, o el desarrollo de la enfermedad extramedular

Descripción y definición de la intervención.

Posterior a la aprobación del protocolo de investigación por el comité de ética institucional, se solicitó permiso a las autoridades correspondientes de hematología, para la revisión del libro de reporte de medula ósea desde enero 2011 hasta diciembre 2013 en donde se evidenciaron todos los pacientes que tuvieron diagnóstico de leucemia mieloide aguda, con su número de afiliación correspondiente; luego se solicitó los expedientes al archivo clínico, e inicio la revisión de los mismos. Toda la información se pasó al instrumento de recolección de datos (anexo 1), para que posteriormente se descargara la información a una hoja de datos de Excel para su análisis.

Debido a la naturaleza del presente estudio, (descriptivo- transversal), éste no implica riesgo alguno para los pacientes sujetos de investigación y por tanto, no se requirió solicitar Consentimiento Informado.

Entrada y gestión informática de los datos.

El procesamiento de los datos fue realizado por los doctores Priscila Leticia Torres de Chavez y Miguel Gregorio Rosales Guzmán, residentes de Medicina Interna del ISSS en asesoría del Dr. Haroldo Pineda, a finales del año 2014 e inicios del año 2015.

Estrategia de análisis.

Posteriormente se creó una base de datos en Microsoft Office Excel 2010 en donde se trasladaron los datos obtenidos en la investigación para su análisis posterior mostrándose en porcentajes y frecuencia.

4. Resultados.

NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS	
CARACTERÍSTICAS	POBLACIÓN (N=325) NÚMERO (%)
Leucemia mieloide aguda	58 (17.85)
Leucemia linfoblastica aguda	53 (16.31)
Mieloma múltiple	52 (16)
Síndrome mielodisplásico	50 (15.38)
Leucemia mieloide crónica	35 (10.77)
Leucemia linfocítica crónica	29 (8.92)
Linfoma maligno	21 (6.46)
Enfermedad linfoproliferativa	8 (2.46)
Linfoma de células-b monocitoides	5 (1.54)
Linfoma maligno difuso, de células grandes	5 (1.54)
Linfoma maligno de linfocito pequeño	3 (0.92)
Enfermedad de Hodgkin	1 (0.31)
Leucemia granulocítica crónica	1 (0.31)
Linfoma de Burkitt	1 (0.31)
Linfoma maligno linfoblástico	1 (0.31)
Linfoma maligno, linfocítico, bien diferenciado, nodular	1 (0.31)
Linfoma no Hodgkin	1 (0.31)

PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	
DISTRIBUCIÓN DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA SEGÚN MORFOLOGÍA FAB	
CARACTERÍSTICAS	POBLACIÓN (N=58) NÚMERO (%)
LMA M0	11 (20)
LMA M1	8 (13.79)
LMA M2	16 (27.59)
LMA M3	7 (12.07)
LMA M4	9 (15.51)
LMA M5	7 (12.07)
LMA M6	0 (0.00)
LMA M7	0 (0.00)
GENERO	
MUJERES	27 (46.55)
HOMBRES	31 (53.45)
EDAD	
18 – 29	9 (15.52)
30 – 39	11(18.97)

40 -49	5 (8.62)
50 – 59	8 (13.79)
60 – 69	13 (22.41)
70 -79	7 (12.07)
80 – 89	5 (8.62)
MAYOR DE 90	0 (0.0)

CARACTERISTICAS	POBLACIÓN (N=51) NÚMERO (%)
ESPACIO GEOGRÁFICO	
URBANA	37 (72.55)
RURAL	14 (27.45)
SINTOMAS CLÍNICOS	
FATIGA	25 (49.02)
DEBILIDAD	25 (49.02)
ANOREXIA	0 (0.00)
PERDIDA DE PESO	15 (29.41)
FIEBRE	35 (68.63)
DOLOR OSEO	5 (9.80)
TOS INESPECIFICA	5 (9.80)
CEFALEA	0 (0.00)
DIAFORESIS	5 (9.80)

SIGNOS CLINICOS	
HEMORRAGIA	10 (19.61)
EQUIMOSIS	15 (29.41)
LINFADENOPATIA	5 (9.80)
ESPLENOMEGALIA	5 (9.80)
IMNUNOTIPIFICACIÓN DE LMA	
CD 117	51 (100)
CD 33	46 (90.2)
CD 13	44 (86.27)
HLA - DR	41 (80.39)
CD 34	38 (74.51)
CD 45	35 (68.63)
CD 64	29 (56.86)
CD 15	25 (49.02)
MPO	19 (37.25)
CD 7	11 (21.57)
CD 25	8 (15.69)
CD 4	5 (9.80)
CD 22	4 (7.84)
CD 24	4 (7.84)
CD 10	4 (7.84)
CD 19	3 (5.88)
CD 5	1 (1.96)

RESPUESTA A LA TERAPIA DE INDUCCION EN PACIENTES CON LMA	
CARACTERISTICAS	POBLACIÓN (N= 51) NÚMERO (%)
REMISION COMPLETA	22 (43.14)
REMISION PARCIAL	5 (9.80)
REFRACTARIA	3 (5.88)
RECAIDA	4 (7.84)
FALLECIDOS	17 (33.33)
CAUSAS DIRECTAS DE MUERTES EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	
CARACTERISTICAS	POBLACIÓN (N=17) NÚMERO (%)
NEUMONIA	6 (35.29)
BACTERIEMIA ASOCIADA A CATETER	2 (11.76))
HEMORRAGIA INTRACRANEAL	3 (17.64)
EDEMA AGUDO DE PULMON	1 (5.88)
INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO	1 (5.88)
NEUTROPENIA FEBRIL	1 (5.88)
PANCREATITIS	1 (5.88)

SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO SUPERIOR	1 (5.88)
HEMORRAGIA PULMONAR	1 (5.88)

5. Discusión

La LMA es una patología principalmente del paciente de tercera edad de nuestra población estudiada y cuya incidencia aumenta progresivamente con la edad. La prevalencia observada de LMA con respecto a las neoplasias hematológicas determinamos que: de cada 100 neoplasias hematológicas 15 de ellas son diagnosticadas como LMA, siendo esta la neoplasia hematológica más frecuentemente diagnosticada en el Hospital de Oncología del ISSS. En nuestro estudio observamos una prevalencia relativamente homogénea en los diferentes grupos etarios; encontrando una edad promedio al diagnóstico de 52.15 años para ambos sexo (mujer 51.19 años y hombres 53.65 años), observando mayor frecuencia entre las poblaciones de 60 a 69 años. La razón hombre: mujer 1.15:1 observada en nuestro estudio coincide con lo reportado por la literatura.

Es de resaltar la mayor frecuencia de LMA M2 (27.59%) observada en el Hospital de Oncología del ISSS y La LMA M3 (12.07%), que en éste estudio ocupó el tercer lugar, que no coincide con lo reportado por la literatura: el subtipo LMA M3 es más prevalente en los países latinos alcanzando al 24% de las LMA, comparado con el 15% de los países anglosajones.⁸

De los 51 pacientes estudiados, a todos se les realizó la citometría de flujo, los resultados del estudio inmunofenotípico mostraron gran similitud con lo estandarizado para el diagnóstico de LMA a nivel internacional, ya que los marcadores que fueron positivos se ajustan a lo esperado para cada subtipo de LMA según la clasificación FAB, pudiendo observar como marcadores fenotípicos más frecuentemente encontrados los siguientes CD 117, CD 33, CD 13, HLA – DR y CD 34. Por otra parte, marcadores como CD 4, CD 22, CD 24, CD 10, CD 19 y CD 5 fueron encontrados en menor frecuencia. Esto demuestra la correcta aplicación de la citometría de flujo en el área de hematología del laboratorio clínico del hospital para el diagnóstico de malignidades hematológicas. Respecto a la citogenética, no hay datos en nuestros pacientes

que hayan sido estudiados de dicha manera siendo esto un obstáculo para la búsqueda y hallazgo de anormalidades citogenéticas.

Los pacientes con LMA generalmente se presentaron con fiebre (68.63%) acompañándose con menor frecuencia con síntomas como fatiga (49.02%) y debilidad (49.02%). Las combinaciones de estos síntomas son comunes, comparado a la literatura universal se considera la fatiga general como el síntoma más predominante está en la mayoría de los pacientes y a menudo precede el diagnóstico para varios meses.⁷

Al comparar nuestros resultados sobre la terapia de inducción comparada con la literatura, encontramos que de 51 pacientes diagnosticados con LMA que recibieron tratamiento el 43.14% presento remisión completa y 9.8% remisión parcial, según las revisiones se considera que aproximadamente la mitad de los adultos mayores alcanzan la remisión completa¹¹.

Durante la inducción fallecieron 17 pacientes, cifra que constituye 33,3% de pacientes con LMA. Entre las causas de muerte en la inducción, la neumonía constituyó la causa más frecuente (35.29%), siendo la hemorragia intracraneal la siguiente (17.64%). Según la literatura el pronóstico de los pacientes con LMA sigue siendo ominoso, con sobrevida libre de evento (SLE) de 15-20% a 5 años y la hemorragia temprana en el sistema nervioso central (SNC) y la leucostasis pulmonar contribuyen a un desenlace sombrío con el tratamiento inicial.¹⁸

6. CONCLUSIÓN

- ✓ La prevalencia de leucemia mieloide aguda se considera de cada 100 neoplasias hematológicas diagnosticadas 15 de ellas son LMA. Según la morfología FAB la LMA M2 es la más frecuentemente encontrada con 27.59%
- ✓ El periodo de edad en que fue diagnosticada con mayor frecuencia se observó entre los 60 a 69 años de edad, siendo este más frecuentemente diagnosticado en el sexo masculino con una razón hombre : mujer 1.15:1
- ✓ El síntomas más común al momento del diagnóstico fue la fiebre 68.63% y el signo más frecuentemente encontrado equimosis en un 29.41%
- ✓ De los pacientes con LMA que se sometieron a terapia de inducción se observó una remisión completa del 43.14%, además se reportan 17 fallecidos que constituyo el 33.3% encontrando como principal causa de muerte la neumonía en un 35.29%.

7. Referencias.

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63:11.
2. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114:937.
3. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control* 2008; 19:379.
4. Frohling S et al: Genetics of myeloid malignancies: Pathogenetic and clinical implications. *J Clin Oncol* 23:6285, 2005 [PMID: 16155011]
5. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62:10.
6. Frohling S et al: Genetics of myeloid malignancies: Pathogenetic and clinical implications. *J Clin Oncol* 23:6285, 2005
7. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2005; 104:788.
8. van den Ancker W, Westers TM, de Leeuw DC, et al. A threshold of 10% for myeloperoxidase by flow cytometry is valid to classify acute leukemia of ambiguous and myeloid origin. *Cytometry B Clin Cytom* 2013; 84:114.
9. Wetzler M, Byrd JC, Bromfield CD. Acute and Chronic Myeloid Leukemia. En: Kasper DL. y cols. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Edición 18a. Estados Unidos de América: McGrawHill; 2011.
10. National Comprehensive Cancer Network: Acute myeloid leukemia. *Clinical Practice Guidelines in Oncology*, Version 1. 2006. F
11. Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, et al. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin

in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. *Blood* 2011; 117:2358

12. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009; 361:1249.
13. Cassileth PA, Harrington DP, Hines JD, et al. Maintenance chemotherapy prolongs remission duration in adult acute nonlymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1988; 6:583.
14. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 1994; 331:896.
15. Schiffer CA. "I am older, not elderly," said the patient with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28:521.
16. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009; 361:1235.
17. Hartmut Döhner, Elihu H. Estey, Sergio Amadori, Frederick R. Appelbaum, Thomas Büchner, Alan K. Burnett, Hervé Dombret, Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet *bloodjournal* 2010 115: 453-474
18. de Greef GE, van Putten WL, Boogaerts M, et al. Criteria for defining a complete remission in acute myeloid leukaemia revisited. An analysis of patients treated in HOVON-SAKK co-operative group studies. *Br J Haematol* 2005; 128:184.
19. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid

leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461).
Blood 2002; 100:4325.

20. Valcárcel D, Montesinos P, Sánchez-Ortega I, et al. A scoring system to predict the risk of death during induction with anthracycline plus cytarabine-based chemotherapy in patients with de novo acute myeloid leukemia. *Cancer* 2012; 118:410.
21. Wahlin A, Markevörn B, Golovleva I, Nilsson M. Prognostic significance of risk group stratification in elderly patients with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2001; 115:25.
22. Clara d. Bloomfield, m.d.; and richard d. Brunning, m.d. the revised french-american-british classification of acute myeloid leukemia: is new better? *Ann intern med.* 1985;103(4):614-616
23. Dower D, Preston-Martin S, Chang E, Nichols PW. High frequency of APL among Latinos with AML. *Blood* 1996; 87: 308-13.
24. Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J.W WHO Classification of Tumours, Volume 2 IARC WHO Classification of Tumours, No 2
25. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) Classification of the Myeloid Neoplasms. *Blood*;2002-04:1199
26. Löwenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341:1051-62.
27. Zittoun R, Mandelle F, Willenze R, De Whitte T, Labar B, Resegotti L, EORTC and GIMENA Leukemia Cooperative Group. Autologous or Allogeneic Bone Marrow Transplantation Compared with Intensive Chemotherapy in Acute Myeloid Leukemia. *New Engl J Med* 1995; 332: 217-23.

8. Anexo 1

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS CARACTERIZACION DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON TERAPIA DE INDUCCION

NUMERO DE AFILIACIÓN	
SEXO	M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
EDAD	18-29 <input type="checkbox"/> 30-39 <input type="checkbox"/> 40-49 <input type="checkbox"/> 50-59 <input type="checkbox"/> 60-69 <input type="checkbox"/> 70-79 <input type="checkbox"/> 80-80 <input type="checkbox"/> >90 <input type="checkbox"/>
SINTOMAS CLINICOS	FATIGA <input type="checkbox"/> DEBILIDAD <input type="checkbox"/> ANOREXIA <input type="checkbox"/> PÉRDIDA DE PESO <input type="checkbox"/> FIEBRE <input type="checkbox"/> DOLOR ÓSEO <input type="checkbox"/> TOS INESPECÍFICA <input type="checkbox"/> CEFALEA <input type="checkbox"/> DIAFORESIS <input type="checkbox"/>

SIGNOS CLINICOS	HEMORRAGIA <input type="checkbox"/> EQUIMOSIS <input type="checkbox"/> LINFADENOPATÍA <input type="checkbox"/>
PROCEDENCIA	RURAL <input type="checkbox"/> URBANA <input type="checkbox"/>
CONTACTO CON QUIMICOS	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> QUE TIPO:
CONTACTO PREVIO CON ANTINEOPLASICOS	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
FARMACOS	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
TIENE CITOMETRIA DE FLUJO	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> CUAL ES RESULTADO
FROTIS DE MEDULA OSEA AL DIAGNOSTICO	PORCENTAJE BLASTOS: PRESENCIA DE CUERPOS DE AUER SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
RECIBIÓ TERAPIA DE INDUCCIÓN	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
RECIBIÓ TERAPIA DE REMISIÓN	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
FROTIS DE MEDULA OSEA POST- TERAPIA DE INDUCCION	PORCENTAJE BLASTOS: PRESENCIA DE CUERPOS DE AUER SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

RECuento CELULAR INICIAL	GB: NEUTROFILOS: PLAQUETAS:
RECuento CELULAR POST TRATAMIENTO	GB: NEUTROFILO: PLAQUETAS:
CARIOTIPO	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

Anexo 2

**TABLA
2**

Clasificación Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Grado	ECOG
0	Actividad normal sin restricción ni ayuda
1	Actividad restringida. Deambula
2	Incapacidad para cualquier actividad laboral. Menos del 50% del tiempo encamado
3	Capacidad restringida para los cuidados y el aseo personal. Más del 50% del tiempo encamado
4	Incapacidad total. No puede cuidar de sí mismo. El 100% del tiempo encamado
5	Difunto

CARACTERIZACION DEL PACIENTE CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA Y RESPUESTA A LA TERAPIA, EN HOSPITAL DE ONCOLOGIA DEL ISSS

Dra. Priscila Leticia Torres de Chavez¹

Dr. Miguel Gregorio Rosales Guzmán²

Residentes de Medicina Interna

Hospital Médico Quirúrgico y Oncológico del Instituto Salvadoreño del Seguro Social

Facultad de Medicina, posgrado en especialidades médicas, Universidad de El Salvador

1. priscilatorresmi@gmail.com

2. goyito0328@gmail.com

Resumen

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un desorden caracterizado por células progenitoras mieloides en médula ósea, infiltración de la sangre periférica y otros tejidos por células neoplásicas del sistema hematopoyético. En la etiología de la LMA interviene la herencia, la radiación, las exposiciones químicas o laborales de otros tipos y los fármacos. Dos clasificaciones han sido usadas en la LMA: la primera, el Grupo Franco- Américo-Británico (FAB) y La segunda, publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El diagnóstico de LMA es hecho cuando los blastos alcanzan el 20% en el aspirado de médula ósea. Los regímenes para inducción de la remisión completa que se usan con más frecuencia consisten en una quimioterapia combinada de citarabina y una antraciclina.

Conocer las características epidemiológicas y respuesta a la terapia de inducción y remisión en los pacientes con leucemia mieloide aguda en el

Hospital de Oncología del Instituto Salvadoreño del Seguro Social desde enero 2011 a diciembre 2013 es el objetivo de este estudio.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, basado en la aplicación de un formulario a expedientes clínicos y resultados del laboratorio clínico de pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda entre enero 2011 a diciembre 2013 atendidos en el hospital de oncología del Instituto Salvadoreño del Seguro Social. Los datos se analizaron usando Microsoft Excel 2010.

Resultados: de 58 expedientes clínicos revisadas, 51 cumplieron criterios de inclusión. El 46.55% (27) fueron mujeres y el 53.45% (31) hombres. La media de edad fue 52.15 años. Según la clasificación FAB el subtipo más frecuente fue M2, en un 27.59,5% (16/51). A los 51 pacientes se les realizó estudio inmunofenotípico encontrando los siguientes marcadores más frecuentes CD 117, CD 33, CD 13 y HLA – DR. Durante la terapia de inducción presentaron remisión completa el 43.14% (22/51) y fallecieron 33.3% (17/51), siendo la causa de muerte más frecuente la neumonía en un 35.29% (6/17).

Conclusión: En la población atendida en el Hospital de Oncología del ISSS encontramos que la LMA fue la neoplasia hematológica más frecuente con un pico de edad al diagnóstico entre los 60 a 69 años con mayor frecuencia en adultos de sexo masculino, la mayoría de los cuales se presentaron con fiebre al diagnóstico.

Palabras claves: Leucemia mieloide aguda, Citarabina, Antraciclicos, Medula osea, Citometría de flujo

Introducción.

La leucemia mieloide aguda (LMA), es una de las enfermedades hematológicas vistas en el Hospital de Oncología del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, el caracterizar y evaluar la respuesta terapéutica de estos pacientes será la finalidad del presente estudio.

Definición.

LMA es un desorden caracterizado por la presencia de células progenitoras mieloides en médula ósea, infiltración de la sangre periférica y otros tejidos por células neoplásicas del sistema hematopoyético¹.

Las LMA se caracterizan por una diferenciación aberrante y la proliferación de células con transformación maligna del sistema hematopoyético. Estas células se acumulan dentro de la médula ósea y, una vez que una carga sustancial de las células leucémicas está presente, conducen a la supresión de la producción de las células

sanguíneas normales. Los síntomas como resultado de diversos grados de la anemia, neutropenia y trombocitopenia o desde infiltración en los tejidos.²

Epidemiología

La LMA es la leucemia aguda más común en adultos y representa aproximadamente el 80 por ciento de los casos en este grupo.³ Sin embargo el diagnóstico causa gran impacto psicológico y económico al paciente y su entorno familiar. Afecta todas las razas y edades, entre los 15 y 39 años, su incidencia en Estados Unidos es aproximadamente de 1 caso por 100 000 habitantes/año hasta los 25 años, y aumenta proporcionalmente con la edad, alcanzando un pico de 12,2 por 100 000 habitantes en mayores de 65 años, siendo la razón hombre/mujer de aproximadamente 1,5:1 ⁴ Esta incidencia es similar entre personas de diferentes razas. En un estudio, los blancos no hispanos tuvieron la mayor incidencia (cuatro casos por

cada 100.000 habitantes), mientras que los blancos no hispanos, negros, asiáticos e isleños del Pacífico tenían una incidencia ligeramente más baja (tres casos por cada 100.000 habitantes).⁵ Al momento no hay datos estadísticos pertenecientes a la institución.

Etiología

La etiología de la LMA interviene la herencia, la radiación, las exposiciones químicas o laborales de otros tipos y los fármacos. No existe evidencia directa que sugiera alguna etiología viral. En el 58% están presentes anomalías genéticas recurrentes, que interfieren en las vías de proliferación y diferenciación mieloides.⁴

La patogénesis de la LMA implica interacciones complejas entre la susceptibilidad del huésped, daño cromosómico secundario a la exposición física a sustancias químicas, y posiblemente la incorporación de información

genética transmitida por virus susceptible a células progenitoras.⁶

La LMA es genética y fenotípicamente una enfermedad heterogénea. El espectro de mutaciones que se han identificado sugiere que los alelos de leucemia se puede dividir en dos grupos de complementación generales: aquellos que confieren una ventaja en la supervivencia a los progenitores hematopoyéticos y aquellos que afectan a la diferenciación hematopoyética y confieren propiedades de auto-renovación de células hematopoyéticas en una etapa particular de diferenciación.⁶

Presentación clínica

Los pacientes con LMA generalmente se presentan con síntomas relacionados con complicaciones de pancitopenia (por ejemplo, anemia, neutropenia y trombocitopenia), incluyendo debilidad y fatigabilidad fácil, infecciones de gravedad variable, y / o hallazgos hemorrágicos, como

sangrado gingival, equimosis, epistaxis, o menorragia.⁷ Las combinaciones de estos síntomas son comunes. La fatiga general está presente en la mayoría de los pacientes y a menudo precede el diagnóstico para varios meses.⁷ La palidez y debilidad son comunes y se atribuye a la anemia. El dolor óseo es poco frecuente en adultos con LMA, aunque algunas personas describen malestar o sensibilidad en el esternón, a veces con dolor en los huesos largos. Esto puede ser especialmente grave en las extremidades inferiores, debido a la expansión de la cavidad medular por el proceso leucémico.⁷

Diagnóstico.

El diagnóstico de LMA según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y a diferencia de la clasificación Grupo Franco-Américo-Británico (FAB), se confirma al encontrar más de 20% de mieloblastos en sangre periférica o en médula ósea.⁷

Clasificación.

Dos clasificaciones han sido usadas en la LMA: la primera, creada en 1976 por el FAB se basa en la descripción morfológica de las células neoplásicas comparándolas con los precursores hematopoyéticos normales. Según la FAB, la LMA se clasifica: M0= Indiferenciada, M1= Mieloide sin diferenciación, M2= Diferenciación mieloide, M3= Promielocítica, M4= Mielomonocítica, M5= Monocítica, M6= Eritroleucemia y M7= Megacarioblástica.⁵ El subtipo LMA M3 es más prevalente en los países latinos alcanzando al 24% de las LMA, comparado con el 15% de los países anglosajones.⁸

La segunda, publicada en el año 2002 por la OMS utiliza la citometría de flujo, la citogenética, la inmunohistoquímica, el análisis de la historia clínica, la influencia de terapias citotóxicas y la comorbilidad con otros desordenes hematológicos lo cual permite obtener una mayor eficacia clínica y terapéutica.⁸

El análisis citogenético, parte del estudio inicial, identifica ciertas

anomalías genéticas asociadas con un pronóstico favorable (bajo riesgo) como lo son inv(16)(p13q22), t(8;21)(q22;q22) y t(15;17)(q22;q12); mientras que las alteraciones en el 11q23, t(6;9), t(9;22), -7, -5/del(5q), inv(3) o t(3), están asociadas a un pobre pronóstico (alto riesgo). Los hallazgos cromosómicos en el momento del diagnóstico constituyen en la actualidad el factor pronóstico independiente más importante.²

Dada su importancia, este aspecto fue reconocido por la OMS, creando así el Grupo I (LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON ANORMALIDADES GENÉTICAS RECURRENTES) que incluye subgrupos genéticos específicos según las características citogenéticas de las células neoplásicas.²

La LMA que comparte anomalías citogenéticas y otras características clínicas y biológicas con el síndrome mielodisplásico (SMD) fue clasificada por la OMS

dentro del grupo II (LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON DISPLASIA MULTILINAJE (DML)). La OMS sugiere que el principal determinante para el diagnóstico de este tipo LMA es la evidencia o historia de SMD o de enfermedad mielodisplásica / mieloproliferativa (EMD/EMP) de seis meses de evolución.²

Algunos casos de LMA carecen de características suficientes para determinar la displasia morfológica, por tanto que la OMS considere la inclusión de este grupo ofrece una gran ventaja sobre la clasificación FAB pues integra características clínicas y biológicas.²

En la nueva clasificación, el diagnóstico de LMA con DML sin antecedentes de SMD o EMD/EMP es hecho cuando los blastos alcanzan el 20% en el aspirado de médula ósea (AMO) y cuando el 50% o más de las células en dos o más líneas mieloides son displásicas en una muestra previa al tratamiento.⁹

Los casos inducidos por la exposición a terapias antineoplásicas (agentes alquilantes, radiaciones e inhibidores de la Topoisomerasa II) son incluidos por la OMS en el Grupo III (LMA Y SMD RELACIONADOS CON TERAPIAS PREVIAS). Los alquilantes y la radiación inducen aberraciones citogenéticas cuatro a siete años después de la exposición mientras que para el tratamiento con inhibidores de la Topoisomerasa II el periodo es entre uno a tres años.¹⁰

Las LMA que no cumplen los criterios de los anteriores grupos conforman el Grupo IV denominado LMA NO CLASIFICABLE DE OTRA FORMA cuyos subtipos no difieren mucho de su correspondiente en la clasificación FAB incluyendo además la leucemia basofílica aguda, panmielosis aguda con mielofibrosis y sarcoma mieloide.²

Tratamiento

El tratamiento del paciente con diagnóstico reciente de LMA suele

dividirse en dos fases, la de inducción y la posterior a la remisión. La meta inicial es inducir la remisión completa con rapidez. Una vez que se logra, debe administrarse tratamiento adicional para prolongar la supervivencia y lograr la curación. El tratamiento inicial para inducción y el posterior a la remisión con frecuencia se eligen de acuerdo con la edad del paciente.¹¹

Para los adultos jóvenes con LMA recién diagnosticada, se recomienda el tratamiento de inducción - remisión con una combinación de una antraciclina, como daunorrubicina, durante tres días y citarabina dosis "estándar" durante siete días. Para todas las formas de LMA, excepto la leucemia promielocítica aguda (APL), la terapia estándar incluye una infusión continua de citarabina (100 a 200 mg/m² /día) durante siete días, y un ciclo de tres días de daunorrubicina (60 a 90 mg/m² /día).¹²

Dependiendo de la edad y la selección de pacientes, de 60 a 80

por ciento de los adultos jóvenes logran una remisión completa con este régimen.¹²

Sin embargo, sin un tratamiento citotóxico adicional, casi todos estos pacientes recaerán en una mediana de cuatro a ocho meses. Por el contrario, los pacientes que reciben la terapia posterior a la remisión pueden esperar que las tasas de supervivencia de cuatro años sean de hasta el 40 por ciento en los adultos jóvenes y de mediana edad.¹³

Para los pacientes con características citogenéticas favorables (es decir, t (8; 21), inv (16), o t (16; 16)), se recomienda un tratamiento de consolidación con tres o más ciclos de dosis altas de citarabina. La quimioterapia de consolidación con altas dosis de citarabina produce tasas de supervivencia superiores que los observados con dosis más bajas de citarabina. Esto se demostró principalmente en un ensayo aleatorio de la terapia de consolidación en 596 pacientes que

utilizan 4 cursos de citarabina a bajas dosis (100 mg / m² por día) o las dosis intermedias (400 mg / m² por día) como infusiones IV continua durante 5 días o a altas dosis (3 g / m² cada 12 horas los días 1, 3 y 5)¹⁴

Para la mayoría de los adultos mayores (de hasta 70 años de edad y los pacientes de edad avanzada cuidadosamente seleccionados) con LMA de riesgo favorable o intermedio y un estado funcional ECOG (anexo 2) de dos o menos y pocas comorbilidades, se sugiere el tratamiento de inducción de la remisión con una combinación de una antraciclina y citarabina en lugar de otro regímenes de quimioterapia o tratamiento de apoyo solo. Cuando se elige el tratamiento de inducción, se debe aplicar en la intensidad de dosis suficiente para proporcionar la mejor oportunidad de éxito en uno o dos cursos. Aunque los estudios piloto han utilizado la quimioterapia inicial más intensiva, un régimen estándar razonable para muchos pacientes

mayores que son médicamente aptos es de siete días de citarabina infusión continua (ara-C, 100 o 200 mg / m² por día), más tres días de daunorubicina (60 o 90 mg / m² por día).¹⁵

Los adultos mayores con LMA tienen más complicaciones con la quimioterapia y una disminución de las tasas de supervivencia. Aun así, aproximadamente la mitad de los adultos mayores alcanzan la remisión completa, y algunos adultos mayores pueden lograr remisiones a largo plazo con la terapia intensiva. Las decisiones de tratamiento deben ser individualizadas y tener en cuenta la edad y estado de funcionamiento del paciente y la presencia de factores de riesgo adversos conocidos, como la citogenética.¹⁵

Las altas dosis de citarabina es la quimioterapia de consolidación estándar para los adultos más jóvenes con LMA de riesgo favorable, pero se asocia con altas

tasas inaceptables de toxicidad grave y muerte prematura en los adultos mayores que contrarrestan cualquier mejoría en la eficacia con dosis estándar de citarabina. En su lugar, se prefiere la terapia de consolidación con dos ciclos de daunorubicina (30 a 45 mg/m² durante dos días) y citarabina (ara-C, de 100 a 200 mg / m² por día durante cinco días) para los adultos mayores.¹⁶

Definición de remisión completa

La remisión completa se define después del análisis tanto de la sangre como de la médula ósea. El recuento de neutrófilos en sangre debe ser $\geq 1\ 000$ células/ l, y el recuento plaquetario, $\geq 100\ 000$ plaquetas/l.¹⁷

La concentración de hemoglobina no se toma en consideración para definir la remisión completa. No debe haber blastos circulantes. Si bien es posible detectar blastos aislados en la sangre durante la regeneración de la médula ósea,

deben desaparecer en los análisis sucesivos.¹⁷

La médula ósea debe contener <5% de blastos y no deben identificarse cuerpos de Auer. No debe haber leucemia extramedular. La tasa de remisión completa es más baja en personas que cursaron antes del diagnóstico de LMA con anemia, leucopenia, trombocitopenia o todas ellas durante más de tres meses, en comparación con individuos que carecen de ese antecedente.¹⁸

Pronóstico.

La edad en el momento del diagnóstico se encuentra entre los factores de riesgo más importantes. La edad avanzada se vincula con un pronóstico más sombrío, en parte debido a su influencia sobre la posibilidad de que el paciente sobreviva al tratamiento de inducción. La edad también influye sobre la evolución, puesto que la LMA en ancianos difiere en el sentido biológico.¹⁹

Entre los pacientes con hiperleucocitosis (>100 000 células/l), la hemorragia temprana en el sistema nervioso central (SNC) y la leucostasis pulmonar contribuyen a un desenlace sombrío con el tratamiento inicial.¹⁸

El pronóstico de los pacientes con LMA sigue siendo ominoso, con supervivencia libre de evento (SLE) de 15-20% a 5 años.²⁰ Sin embargo, en los últimos años se ha logrado cifras de 35-40% con la intensificación de la quimioterapia de consolidación con dosis altas de citarabina, o con trasplante autólogo con médula ósea no purgada, y a cifras superiores, 50-76%, con trasplante autólogo con médula purgada o trasplante alogénico de donante relacionado.²¹ Sin embargo el trasplante de médula ósea (TMO) es aplicable a un número pequeño de pacientes, principalmente personas jóvenes, dada su importante morbilidad, la necesidad de contar con un donante compatible y su alto costo.²¹

Considerando que en el servicio de hematología del Hospital de oncología de Instituto Salvadoreño del Seguro Social no existen datos sobre la caracterización y los resultados con la terapia de inducción en los pacientes con LMA, se realizara este estudio, dándolo a conocer a las autoridades correspondientes; para en un futuro tratar de optimizar la terapia.

Diseño y método.

TIPO DE DISEÑO:

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal.

POBLACION DIANA:

Todos los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda del instituto salvadoreño del seguro social.

POBLACION DE ESTUDIO.

Todos los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en el hospital de oncología del instituto salvadoreño del seguro social de Enero 2011 a diciembre 2013.

MUESTRA:

Se tomó la misma población de estudio, según el Registro de Tumores del ISSS durante 2011 al 2013 comprende a un total de 58 pacientes.

DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se tomó en cuenta a todo paciente a quienes se les realizo diagnóstico de leucemia mieloide aguda, mediante aspirado de medula ósea, desde el primero de enero 2011 hasta el 31 de diciembre 2013; que cumplían los criterios de inclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de LMA (a través de frotis de medula ósea)
- Todas las edades
- Ambos sexos
- Expediente clínico completo y que recibieron tratamiento para la LMA

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con neoplasia no hematopoyéticas.
- Pacientes con leucemia mieloide aguda M3 promielocítica

MÉTODO DE MUESTREO

Se realizó a través de método de muestro no probabilístico con casos consecutivos

PROCEDENCIA DE LOS SUJETOS

Se revisaron los libros del servicio de hematología, donde se encuentra los resultados de aspirado de medula ósea realizados a pacientes atendidos en el Hospital de Oncología del ISSS, además las estadísticas del registro de tumores del ISSS desde enero 2011 hasta diciembre 2013; todo aquel con

diagnóstico de LMA, revisándose posteriormente el expediente. El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional y debido a la naturaleza del presente estudio (observacional, descriptivo, transversal), al no presentar reparos éticos y no implicar riesgo alguno para los pacientes sujetos de investigación y por tanto, no se requirió solicitar consentimiento Informado.

MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS

Fue basado en la aplicación de un formulario a historias clínicas y resultados del laboratorio clínico de pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda entre enero 2011 y diciembre 2013 atendidos en el Hospital de Oncología del ISSS.

DESCRIPCIÓN Y DEFINICIÓN DE LA INTERVENCIÓN.

Posterior a la aprobación del protocolo de investigación por el comité de ética institucional, se solicitó permiso a las autoridades correspondientes de hematología, para la revisión del libro de reporte de medula óseas desde enero 2011 hasta diciembre 2013 en donde se evidenciaron todos los pacientes que tuvieron diagnóstico de leucemia mieloide aguda, con su número de afiliación correspondiente; luego se solicitó los expedientes al archivo clínico, e inicio la revisión de los mismos. Toda la información se pasó al instrumento de recolección de datos (anexo 1), para que posteriormente se descargara la información a una hoja de datos de Excel para su análisis.

Debido a la naturaleza del presente estudio, (descriptivo- transversal), éste no implica riesgo alguno para los pacientes sujetos de investigación y por tanto, no se

requirió solicitar Consentimiento Informado.

Entrada y gestión informática de los datos.

El procesamiento de los datos fue realizado por los doctores Priscila Leticia Torres Serrano y Miguel Gregorio Rosales Guzmán, residentes de Medicina Interna del ISSS en asesoría del Dr. Haroldo Pineda, a finales del año 2014 e inicios del año 2015.

Estrategia de análisis.

Posteriormente se creó una base de datos en Microsoft Office Excel 2010 en donde se trasladaron los datos obtenidos en la investigación para su análisis posterior mostrándose en porcentajes y frecuencia.

Resultados.

NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS	
CARACTERÍSTICAS	POBLACIÓN (N=325) NÚMERO (%)
Leucemia mieloide aguda	58 (17.85)
Leucemia linfoblastica aguda	53 (16.31)
Mieloma múltiple	52 (16)
Síndrome mielodisplásico	50 (15.38)
Leucemia mieloide crónica	35 (10.77)
Leucemia linfocítica crónica	29 (8.92)
Linfoma maligno	21 (6.46)
Enfermedad linfoproliferativa	8 (2.46)
Linfoma de células-b monocitoides	5 (1.54)
Linfoma maligno difuso, de células grandes	5 (1.54)
Linfoma maligno de linfocito pequeño	3 (0.92)
Enfermedad de Hodgkin	1 (0.31)
Leucemia granulocítica crónica	1 (0.31)
Linfoma de Burkitt	1 (0.31)
Linfoma maligno linfoblastico	1 (0.31)
Linfoma maligno, linfocítico, bien diferenciado, nodular	1 (0.31)
Linfoma no Hodgkin	1 (0.31)

DISTRIBUCIÓN DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA SEGÚN MORFOLOGÍA FAB	
CARACTERÍSTICAS	POBLACIÓN (N=58) NÚMERO (%)
LMA M0	11 (20)
LMA M1	8 (13.79)

LMA M2	16 (27.59)
LMA M3	7 (12.07)
LMA M4	9 (15.51)
LMA M5	7 (12.07)
LMA M6	0 (0.00)
LMA M7	0 (0.00)

GENERO	
MUJERES	27 (46.55)
HOMBRES	31 (53.45)

EDAD	
18 – 29	9 (15.52)
30 – 39	11(18.97)
40 -49	5 (8.62)
50 – 59	8 (13.79)
60 – 69	13 (22.41)
70 -79	7 (12.07)
80 – 89	5 (8.62)
MAYOR DE 90	0 (0.0)

CARACTERÍSTICAS	POBLACIÓN (N=51) NÚMERO (%)
ESPACIO GEOGRÁFICO	
URBANA	37 (72.55)
RURAL	14 (27.45)

SINTOMAS CLÍNICOS	
FATIGA	25 (49.02)
DEBILIDAD	25 (49.02)
ANOREXIA	0 (0.00)
PERDIDA DE PESO	15 (29.41)
FIEBRE	35 (68.63)
DOLOR OSEO	5 (9.80)

TOS INESPECIFICA	5 (9.80)
CEFALEA	0 (0.00)
DIAFORESIS	5 (9.80)
SIGNOS CLINICOS	
HEMORRAGIA	10 (19.61)
EQUIMOSIS	15 (29.41)
LINFADENOPATIA	5 (9.80)
ESPLENOMEGALIA	5 (9.80)
IMNUNOTIPIFICACIÓN DE LMA	
CD 117	51 (100)
CD 33	46 (90.2)
CD 13	44 (86.27)
HLA - DR	41 (80.39)
CD 34	38 (74.51)
CD 45	35 (68.63)
CD 64	29 (56.86)
CD 15	25 (49.02)
MPO	19 (37.25)
CD 7	11 (21.57)
CD 25	8 (15.69)
CD 4	5 (9.80)
CD 22	4 (7.84)
CD 24	4 (7.84)
CD 10	4 (7.84)
CD 19	3 (5.88)
CD 5	1 (1.96)
RESPUESTA A LA TERAPIA DE INDUCCION EN PACIENTES CON LMA	
CARACTERISTICAS	POBLACIÓN (N= 51) NÚMERO (%)
REMISION COMPLETA	22 (43.14)
REMISION PARCIAL	5 (9.80)
REFRACTARIA	3 (5.88)
RECAIDA	4 (7.84)
FALLECIDOS	17 (33.33)

CARACTERISTICAS	POBLACIÓN (N=17) NÚMERO (%)
CAUSAS DIRECTAS DE MUERTES	
NEUMONIA	6 (35.29)
BACTERIEMIA ASOCIADA A CATETER	2 (11.76))
HEMORRAGIA INTRACRANEAL	3 (17.64)
EDEMA AGUDO DE PULMON	1 (5.88)
INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO	1 (5.88)
NEUTROPENIA FEBRIL	1 (5.88)
PANCREATITIS	1 (5.88)
SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO SUPERIOR	1 (5.88)
HEMORRAGIA PULMONAR	1 (5.88)

Discusión

La LMA es una patología principalmente del paciente de tercera edad de nuestra población estudiada y cuya incidencia aumenta progresivamente con la edad. La frecuencia observada de LMA con respecto a las neoplasias hematológicas fue del 17.85% (58) de pacientes con neoplasias hematológicas; siendo esta la neoplasia hematológica más frecuentemente diagnosticada en el

Hospital de Oncología del ISSS. En este estudio se pudo observar una prevalencia relativamente homogénea en los diferentes grupos etarios; encontrando una edad promedio al diagnóstico de 52.15 años para ambos sexo (mujer 51.19 años y hombres 53.65 años), observando mayor frecuencia entre las poblaciones de 60 a 69 años. La razón hombre: mujer 1.15:1 observada en nuestro estudio coincide con lo reportado por la literatura.

Es de resaltar la mayor frecuencia de LMA M2 (27.59%) observada en el Hospital de Oncología del ISSS y La LMA M3 (12.07%), que en éste estudio ocupó el tercer lugar, que no coincide con lo reportado por la literatura: el subtipo LMA M3 es más prevalente en los países latinos alcanzando al 24% de las LMA, comparado con el 15% de los países anglosajones.⁸

De los 51 pacientes estudiados, a todos se les realizó la citometría de flujo, los resultados del estudio inmunofenotípico mostraron gran

similitud con lo estandarizado para el diagnóstico de LMA a nivel internacional, ya que los marcadores que fueron positivos se ajustan a lo esperado para cada subtipo de LMA según la clasificación FAB, pudiendo observar como marcadores fenotípicos más frecuentemente encontrados los siguientes CD 117, CD 33, CD 13, HLA – DR y CD 34. Por otra parte, marcadores como CD 4, CD 22, CD 24, CD 10, CD 19 y CD 5 fueron encontrados en menor frecuencia. Esto demuestra la correcta aplicación de la citometría de flujo en el área de hematología del laboratorio clínico del hospital para el diagnóstico de malignidades hematológicas. Respecto a la citogenética, no hay datos en nuestros pacientes que hayan sido estudiados de dicha manera siendo esto un obstáculo para la búsqueda y hallazgo de anomalías citogenéticas.

Los pacientes con LMA generalmente se presentaron con fiebre (68.63%) acompañándose

con menor frecuencia con síntomas como fatiga (49.02%) y debilidad (49.02%). Las combinaciones de estos síntomas son comunes, comparado a la literatura universal se considera la fatiga general como el síntoma más predominante está en la mayoría de los pacientes y a menudo precede el diagnóstico para varios meses.⁷

Al comparar nuestros resultados sobre la terapia de inducción comparada con la literatura, encontramos que de 51 pacientes diagnosticados con LMA que recibieron tratamiento el 43.14% presento remisión completa y 9.8% remisión parcial, según las revisiones se considera que aproximadamente la mitad de los adultos mayores alcanzan la remisión completa¹¹.

Durante la inducción fallecieron 17 pacientes, cifra que constituye 33,3% de pacientes con LMA. Entre las causas de muerte en la inducción, la neumonía constituyó la causa más frecuente (35.29%),

siendo la hemorragia intracraneal la siguiente (17.64%). Según la literatura el pronóstico de los pacientes con LMA sigue siendo ominoso, con sobrevida libre de evento (SLE) de 15-20% a 5 años y la hemorragia temprana en el sistema nervioso central (SNC) y la leucostasis pulmonar contribuyen a un desenlace sombrío con el tratamiento inicial.¹⁸

CONCLUSIÓN

- ✓ La prevalencia de leucemia mieloide aguda se considera de cada 100 neoplasias hematológicas diagnosticadas 15 de ellas son LMA. Según la morfología FAB la LMA M2 es la más frecuentemente encontrada con 27.59%
- ✓ El periodo de edad en que fue diagnosticada con mayor frecuencia se observó entre los 60 a 69 años de edad, siendo este más frecuentemente diagnosticado en el sexo

masculino con una razón hombre : mujer 1.15:1

- ✓ El síntomas más común al momento del diagnóstico fue la fiebre 68.63% y el signo más frecuentemente encontrado equimosis en un 29.41%
- ✓ De los pacientes con LMA que se sometieron a terapia de inducción se observó una remisión completa del 43.14%, además se reportan 17 fallecidos que constituyo el 33.3% encontrando como principal causa de muerte la neumonía en un 35.29%.

Referencias.

28. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013; 63:11.
29. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health

Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009; 114:937.

30. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. Cancer Causes Control 2008; 19:379.
31. Frohling S et al: Genetics of myeloid malignancies: Pathogenetic and clinical implications. J Clin Oncol 23:6285, 2005 [PMID: 16155011]
32. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012; 62:10.
33. Frohling S et al: Genetics of myeloid malignancies: Pathogenetic and clinical implications. J Clin Oncol 23:6285, 2005

34. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2005; 104:788.
35. van den Ancker W, Westers TM, de Leeuw DC, et al. A threshold of 10% for myeloperoxidase by flow cytometry is valid to classify acute leukemia of ambiguous and myeloid origin. *Cytometry B Clin Cytom* 2013; 84:114.
36. Wetzler M, Byrd JC, Bromfield CD. Acute and Chronic Myeloid Leukemia. En: Kasper DL. y cols. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Edición 18a. Estados Unidos de América: McGrawHill; 2011.
37. National Comprehensive Cancer Network: Acute myeloid leukemia. *Clinical Practice Guidelines in Oncology*, Version 1. 2006. F
38. Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, et al. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. *Blood* 2011; 117:2358
39. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009; 361:1249.
40. Cassileth PA, Harrington DP, Hines JD, et al. Maintenance chemotherapy prolongs remission duration in adult acute nonlymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1988; 6:583.
41. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 1994; 331:896.

42. Schiffer CA. "I am older, not elderly," said the patient with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28:521.
43. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009; 361:1235.
44. Hartmut Döhner, Elihu H. Estey, Sergio Amadori, Frederick R. Appelbaum, Thomas Büchner, Alan K. Burnett, Hervé Dombret, Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet *bloodjournal* 2010 115: 453-474
45. de Greef GE, van Putten WL, Boogaerts M, et al. Criteria for defining a complete remission in acute myeloid leukaemia revisited. An analysis of patients treated in HOVON-SAKK co-operative group studies. *Br J Haematol* 2005; 128:184.
46. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* 2002; 100:4325.
47. Valcárcel D, Montesinos P, Sánchez-Ortega I, et al. A scoring system to predict the risk of death during induction with anthracycline plus cytarabine-based chemotherapy in patients with de novo acute myeloid leukemia. *Cancer* 2012; 118:410.
48. Wahlin A, Markevörn B, Golovleva I, Nilsson M. Prognostic significance of risk group stratification in elderly

- patients with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2001; 115:25.
49. Clara d. Bloomfield, m.d.; and richard d. Brunning, m.d. the revised french-american-british classification of acute myeloid leukemia: is new better? *Ann intern med.* 1985;103(4):614-616
50. Dower D, Preston-Martin S, Chang E, Nichols PW. High frequency of APL among Latinos with AML. *Blood* 1996; 87: 308-13.
51. Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J.W WHO Classification of Tumours, Volume 2 IARC WHO Classification of Tumours, No 2
52. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) Classification of the Myeloid Neoplasms. *Blood*;2002-04:1199
53. Löwenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341:1051-62.
54. Zittoun R, Mandelle F, Willenze R, De Witte T, Labar B, Resegotti L, EORTC and GIMENA Leukemia Cooperative Group. Autologous or Allogeneic Bone Marrow Transplantation Compared with Intensive Chemotherapy in Acute Myeloid Leukemia. *New Engl J Med* 1995; 332: 217-23.