



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN-MANAGUA

Facultad de Ciencias Médicas

Hospital Escuela Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”

Tesis de Investigación para Optar al Título de Médico Especialista en Pediatría

Comportamiento Clínico y de Laboratorio de Pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda, Ingresados en la Sala de Hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, en el Periodo Enero 2015 - Diciembre 2019.

Autor

Dra: Wangky Carolina Carrasco Rivera
Médico Residente de III año de Pediatría

Tutor

Dr: Darrel Espinoza
Pediatra - Hematólogo Hospital Escuela Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”

CD418^C313^2019

I. Agradecimiento

Primeramente, a Dios, por haberme permitido culminar 3 años de esta hermosa experiencia.

A nuestro Gobierno de Unidad y Reconciliación Nacional por la oportunidad de que se formen nuevas generaciones de Pediatras, a las autoridades del Hospital Escuela Manuel de Jesus Rivera “La Mascota”, por inculcar el amor y la dedicación a nuestra labor.

A mi madre y hermanos, motor de mi vida.

De forma especial al Dr. Darrel Espinoza, quien impulso y apoyo en todo momento el desarrollo de esta investigación.

Dra: Wangky Carolina Carrasco Rivera

II. Dedicatoria

A mi madre Gloria Rivera, motor e impulsora de mis sueños, que, aunque físicamente no está, sé que de corazón está presente.

A mi padre Ramón Carrasco Acuña (QEPD), quien fue el primer ejemplo de medicina en mi vida y el amor a este arte.

A mi hermano Luis Carrasco, por ser apoyo incondicional y palabra fuerte en todo momento.

A mi niña, Deborah Tercero, mi complemento perfecto, mi compañera de aventuras.

A mi apoyo incondicional durante estos años, mi mejor amigo Dr. Miguel Mayorga gracias por la paciencia y tus consejos.

Dra: Wangky Carolina Carrasco Rivera

III. Opinión del Tutor

Ha sido muy interesante guiar este proceso de revisar la evolución de nuestros niños con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda subtipo M 3, que en los últimos años que han sido manejados en nuestra institución, generando conocimientos y nuevos aportes para tener un punto de partida para conocer entre nosotros como tratantes directos de esta patología la evolución de los mismos y espero que sirva de referencia para el interés de otro médico en el futuro, los hallazgos en esta revisión en cuanto al manejo y evolución de esta patología no es diferente de lo que sucede en países de primer mundo, lo que hace al estudio practico y de gran utilidad.

Dr: Darrel Espinoza

Oncó Hematólogo

IV. Resumen

Objetivo: Describir el comportamiento clínico y de laboratorio de los pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda, ingresados en la sala de Hematología del Hospital Infantil Manuel De Jesús Rivera “La Mascota”, en el periodo 2015- diciembre 2019.

Método: Se llevó a cabo un estudio de serie de casos, descriptivo, retrospectivo de corte transversal, a través de la revisión de los expedientes clínicos, de 21 pacientes, con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda, atendidos durante presente estudio.

Resultados: En los casos estudiados (n: 21), se encontró que el grupo etario predominante, fue de 10 a 14 años, predominó el sexo masculino y el Departamento de mayor procedencia es Matagalpa, el cuadro clínico predominante al ingreso fueron las manifestaciones clínicas hemorrágicas de piel y mucosas, dentro de los hallazgos de laboratorio, el 61.9 % de los casos en estudio presentaron un recuento de Glóbulos Blancos menores de 10,000 y un 76.2 % tiempos de coagulación en rangos normales en relación al fibrinógeno al 14.3 % no se hizo la medición de este, así mismo el 100 % presentó Trombocitopenia. De igual manera se estratificó el riesgo medible de recaída siendo el riesgo bajo el predominante, la complicación más frecuente fueron las coagulopatías, hubo una recaída testicular, y 10 pacientes presentaron remisión completa al final de inducción. Murieron 11 pacientes del estudio, siendo la principal causa la Hemorragia Intracraneana.

Conclusión: Los pacientes presentaron, manifestaciones clínicas Hemorrágicas y Trombocitopenia al momento del ingreso, el comportamiento clínico difiere de lo observado, del total de la muestra estudiada fallecieron el 52.4 % de los pacientes, siendo la principal causa de muerte Hemorragia Intracraneana (19 %).

V. Lista de Acrónimos

ATRA: Acido trans retinoico

ADN: Acido desoxirribonucleico

BHC: Biometría hemática completa

DNR: Daunoribicina

FAB: Clasificación franco americana de Leucemias

HIMJR: Hospital Infantil Manuel De Jesús Rivera

HO: Hemato - Oncología

LMA: Leucemia Mieloide Aguda

LPA: Leucemia Promielocítica Aguda

MTX: Metrotexate

RT - PCR: Reacción de la polimerasa en cadena con transcriptasa reversa

VI. Índice de Contenidos

I. Agradecimiento	ii
II. Dedicatoria	iii
III. Opinión del Tutor	iv
IV. Resumen	v
V. Lista de Acrónimos	vi
VI. Índice de Contenidos	vii
VII. Introducción	2
VIII. Antecedentes	3
IX. Justificación.....	5
X. Planteamiento del Problema.....	7
XI. Objetivos	8
11.1 Objetivo General.....	8
11.2 Objetivos Específicos.....	8
XII. Marco Teórico.....	9
12.1 Características de Leucemia Promielocítica Aguda.....	9
12.2 Diagnostico.....	10
12.3 Pronostico.....	12
12.4 Criterios de Elegibilidad y Exclusión.....	12
12.5 Tratamiento	13
12.6 Sistema Nervioso Central.....	18
12.7 Fase de Mantenimiento	19
12.8 Modificación o Suspensión del Tratamiento y Manejo de Complicaciones	20
XIII. Diseño Metodológico.....	23
13.1 Tipo de Estudio	23
13.2 Universo	23
13.3 Muestra.....	23
13.4 Criterios de Selección.....	23
13.5 Técnicas y Métodos para Recolectar la Información	24
13.6 Variables.....	24
13.7 Técnicas y Procedimientos	25

13.8 Consideraciones Éticas.....	25
XIV. Resultados	30
XV. Discusión de Resultados.....	33
XVI. Conclusiones	37
XVII. Recomendaciones	38
XVIII. Bibliografía	39
XIX. Anexos	41

VII. Introducción

Nicaragua es un país con una población heterogénea, compuesta por recién nacidos, lactantes, preescolares, escolares, pre adolescentes, adolescentes, jóvenes, adultos y tercera edad, siendo las enfermedades Linfoproliferativas una causa de morbi – mortalidad importante en segmentos de la población que abarca desde escolares hasta adolescentes aumentando la incidencia en la tercera edad.

El sistema de salud nicaragüense atiende a niños y adolescentes con sintomatología o cuadro clínico, congruente con Leucemia, realizando abordajes iniciales en las unidades de salud de su localidad, para ser referidos al hospital infantil de referencia Nacional Manuel De Jesús Rivera “La Mascota”.

Los casos diagnosticados con Leucemia Promielocítica, son atendidos en el departamento de Hemato / Oncología, aplicando protocolos y guías establecidas para este sub tipo (M3), implementados por el Gobierno de Unidad y Reconciliación Nacional de la Republica de Nicaragua, como parte de la política de restitución de derechos de la población nicaragüense.

En su mayoría estos pacientes con diagnostico establecido son tratados en el departamento de Hemato / Oncología, debutan con síndrome hemorrágico y en su mayoría ingresan con infecciones extra hospitalarias, las cuales durante el proceso de tratamiento constituyen una causa de mortalidad importante.

El presente estudio estuvo constituido por 21 pacientes identificándose sus características sociodemográficas, hallazgos de laboratorio y evolución de los pacientes, generándose una herramienta fundamental para el manejo correcto de pacientes con LPA.

VIII. Antecedentes

- Internacionales

La Leucemia Promielocítica Aguda (LPA), es un subtipo único de Leucemia Mieloide Aguda, de acuerdo a estudios realizados por el sistema franco – américo - británico (FAB), se clasifica como el subtipo M3 de Leucemia Mieloide Aguda y en el sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se clasifica como Leucemia Promielocítica Aguda con translocación de los cromosomas 15 y 17.

En los Estados Unidos de Norte América, representa entre el 10 % y el 15 % de todos los casos de Leucemia Mieloide Aguda diagnosticados. (Labardini et al., (2011):)

En Turquía en el año 2018, se revisaron retrospectivamente los registros médicos de niños menores de 18 años, previamente diagnosticados con LPA, en el Departamento de Hematología Pediátrica, encontrando que la LPA pediátrica representa el 20.5 % de los casos de LMA. Siendo la tasa de mortalidad global del 17,5%, mientras que la tasa de mortalidad por inducción fue del 12%, siendo la presencia de complicaciones hemorrágicas, la causa principal que conlleva a la muerte en estos pacientes , concluyendo que el tratamiento urgente y oportuno son factores críticos para reducir las pérdidas tempranas (Aksu T., 2018).

En la República de Cuba, en el año 2018, se realizó un estudio para evaluar la efectividad del tratamiento de inducción con ácido trans – retinoico en pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda, atendidos en el Hospital Universitario Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro” de la Provincia de Villa Clara, este tomo una muestra compuesta por 19 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, recibiendo el 100 % de los pacientes tratamiento con ATRA, como terapia de inducción, el cual fue indicado correctamente para la LPA, en correspondencia con el protocolo institucional LPM – 04.

Además, se determinó que 15 de los pacientes en tratamiento con el fármaco durante la inducción manifestaron reacciones adversas, siendo el síndrome de diferenciación la que más se manifestó en la muestra estudiada, presentándose en 11 pacientes. (Mayara, 2018).

Angelina, & Cira (2014) , mencionan que en el periodo comprendido entre enero de 2002 - enero de 2007, se ejecutó estudio descriptivo transversal en el departamento de Hematología del Hospital Universitario Docente “Manuel Ascunce Domenech” de la ciudad de Camagüey, a 14 pacientes diagnosticados de Leucemia Promielocítica y realizando la clasificación acorde con los criterios de la clasificación Franco - Americano - Británico (FAB), a través de la realización de la lámina periférica y la punción medular. Los principales hallazgos clínicos fueron hemorragia en piel y mucosas y fiebre. Del total de los pacientes, cuatro enfermos presentaron complicaciones en inducción. Del universo estudiado, 11 evolucionaron satisfactoriamente, tres tuvieron fallo terapéutico y de ellos dos fallecieron.

En Colombia, se realizó un estudio, sobre caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes pediátricos con leucemias agudas en la Clínica Universitaria Colombia. Serie de casos 2011-2014, El 90% de ellos correspondieron a LLA y el 10% a LMA. Se encontró que la edad promedio al diagnóstico fue de 4.8 años y que el 90% de los pacientes provenían del medio urbano, el síntoma que mayor frecuencia presentaron los menores fue la palidez mucocutánea con el 66.7%, seguido por la fiebre con el 33.3%, la mortalidad en LMA fue del 100% y en LLA del 22%, representado la tasa de remisión de síntomas en los pacientes sobrevivientes fue del 77.8% con quimioterapia. (Villalba Toquicaa Carolina del Pilar, 2016).

- **Nacionales**

No se encuentran en Nicaragua, con ningún estudio específico sobre leucemia Promielocítica aguda en pediatría.

IX. Justificación

En Nicaragua, no existe un estudio específico, sobre Leucemia Promielocítica en Pediatría, ya que la mayoría están enfocados en Leucemias Linfoblásticas.

Existe al momento evidencia que sustenta que la población de origen latino, experimenta más riesgos que otros grupos étnicos de padecer de Leucemia Promielocítica Aguda. (Larqunt, Leyva D, Cuba 2014).

La Leucemia Promielocítica Aguda (LPA), es un subtipo distinto de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) con características clínicas y biológicas que le son propias, cuya incidencia real se desconoce, aunque se observan variaciones de acuerdo a las distintas áreas geográficas, en Estados Unidos y Europa la incidencia oscila entre el 5 - 7 % de las LMA, su frecuencia en pacientes pediátricos latinos puede llegar al 20 %.

En la actualidad, la LPA, ha pasado a ser la leucemia mieloide, con mayor potencial curativo aproximadamente 80 %, se han descrito muchos factores dependientes del paciente y de la enfermedad que pueden tener impacto en el pronóstico en relación a la mortalidad precoz, durante el tratamiento de inducción a la remisión e incluso antes de iniciarse esta, se reconocen diversos factores con pronóstico independiente. (Madero L, hematología y oncología pediátricas, 2015).

Se deben conocer los problemas que experimentan estos pacientes para poder hacerles frente de forma efectiva con los recursos disponibles y anticiparse a los problemas que puedan surgir durante el tratamiento.

La presente investigación proporcionará datos estadísticos referente a Leucemia Promielocítica, su grado de incidencia, la cual hasta el momento es desconocida, así mismo permitirá una descripción general del comportamiento clínico y epidemiológico de los pacientes que experimentan esta enfermedad en Nicaragua.

Este estudio facilitará la comprensión sobre la enfermedad al personal que atiende a estos pacientes, también servirá a futuros investigadores como base para realizar estudios de mayor complejidad que permitan crear normativas o protocolos de manejo con estrategias para el diagnóstico y tratamiento oportuno.

X. Planteamiento del Problema

Las Leucemias Agudas constituyen aproximadamente el 40% de todas las neoplasias en la edad pediátrica y de estas la Leucemia Mieloide Aguda ocupa el segundo lugar con un 15 - 20%, manifestándose una incidencia mayor durante el primer año de vida y la pubertad, correspondiendo la Leucemia Promielocítica, al subtipo M3 de la clasificación franco-américo-británico (FAB), con incidencia mayor luego de los 10 años y en la adolescencia, con una incidencia aproximada de entre el 10 y 15 %.

Se considera necesario conocer las características y evolución de los pacientes, su respuesta al tratamiento, para formar grupos de riesgo e inferir por medio de ellos en la supervivencia de este grupo de pacientes.

Es por ello que se plantea el siguiente problema de investigación:

¿Cuál es el comportamiento, características y evolución clínica expresado por los pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda atendidos en la sala de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, en el Periodo Enero 2015 - Diciembre 2019?

XI. Objetivos

11.1 Objetivo General

- Describir el Comportamiento Clínico y de laboratorio de Pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda, ingresados en la sala de Hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, en el Periodo Enero 2015 - Diciembre 2019.

11.2 Objetivos Específicos

1. Mencionar las características sociodemográficas de los pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda, ingresados en la sala de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”.
2. Identificar el cuadro clínico que presentan los pacientes con diagnóstico de Leucemia Promielocítica a su ingreso a la sala de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”.
3. Identificar los hallazgos de pruebas de laboratorio, efectuadas a los pacientes diagnosticados con Leucemia Promielocítica Aguda, al momento de su ingreso a la sala de Hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”.
4. Describir la condición clínica de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Promielocítica, atendidos desde enero 2015 hasta diciembre 2019, por la sala de Hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”.

XII. Marco Teórico

La Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) fue descrita por Leif Hillestad en 1957, y desde esa fecha los estudios biológicos, citogenéticos y terapéuticos la han confirmado como una entidad patológica distintiva por la presencia de la alteración citogenética específica, la translocación recíproca balanceada entre los cromosomas 15 y 17, t (15; 17), que genera el gen de fusión PML-RARA involucrado en la patogénesis de la Leucemia y en la respuesta terapéutica al ácido retinoico (1-5).

La enfermedad es rara en menores de 10 años, pero su incidencia aumenta gradualmente, a partir de los 10 años y durante la adolescencia, manteniéndose estable en la edad adulta, hasta que a partir de los 60 años inicia a descender de nuevo. (5. AEAL. (2015). Mieloma y Leucemia. Leucemia Mieloide Aguda. Información general para pacientes y familiares. AEAL, 2014).

12.1 Características de Leucemia Promielocítica Aguda

La mayoría de los pacientes con LPA, comparten los mismos síntomas y signos comunes al resto de leucemias agudas, que derivan principalmente de la insuficiencia medular en las tres series hematopoyéticas (Anemia, Leuconetropenia y Trombocitopenia), una de las principales características clínicas en el 80% de los pacientes es la presencia de un síndrome hemorrágico grave. (Madero L, hematología y oncología pediátricas, 2015).

A pesar de los avances el tratamiento de los desórdenes de la coagulación, las hemorragias cerebrales letales siguen siendo la causa de la mayor mortalidad durante la fase de inducción, aunque inicialmente este síndrome se definía como una coagulación intravascular diseminada, los hallazgos de laboratorio (aumento de los productos de degradación de la fibrina y fibrinógeno, reducción en el número de plaquetas y niveles del inhibidor a2 de la plasmina) apuntan a un proceso fibrinolítico - proteolítico alterado.

El reciente hallazgo de que los pro mielocitos en la LPA expresan anexina II (un receptor de membrana para el plasminógeno y para el t-PA) lo que se traduce en una activación del plasminógeno a plasmina, confirma una fibrinólisis anormal con la correspondiente diátesis hemorrágica.

Otras características clínicas son la fiebre (15-30% de los casos) y con menor frecuencia, leucocitosis. También son frecuentes los síntomas asociados a Anemia y Trombocitopenia.

De hecho hasta 3-5% de la mortalidad asociada a LPA es debido a complicaciones hemorrágicas antes de iniciar el tratamiento aun en países industrializados, según estudios realizados en países en desarrollo esta mortalidad va del 5 al 20 %, en el momento del diagnóstico el nivel de leucocitos séricos varió entre 2.9×10^9 a 12.1×10^9 por milímetro cubico (Zhao, 2019).

12.2 Diagnostico

El diagnóstico de sospecha debe establecerse en cualquier paciente con citopenias periféricas, en los que se observen las manifestaciones clínicas ya descritas más arriba de los parámetros sugestivos de la coagulación en tales casos, una observación cuidadosa, de la sangre periférica a la búsqueda de blastos, y/o promielocitos atípicos debe hacerse inmediatamente. (Chen y, 2008).

Además de la morfología convencional, se dispone de varias técnicas para confirmar la sospecha de una LPA: el método más rápido para la detección de LPA, RAR-PLM positiva es un ensayo de inmunofluorescencia utilizando anticuerpos monoclonales en el que se observa formaciones microparticuladas nucleares características.

La técnica de RT-PCR (reacción de la polimerasa en cadena con transcriptasa reversa) es esencial para documentar la presencia de genes de fusión PLM-RAR y tratar a los pacientes con los regímenes menos intensos a base de ácido t-retinoico y antraciclinas. (De Thé, 2017).

También es importante para detectar la mínima enfermedad residual. Otros métodos para la confirmación de una APL son el análisis citogenética, la hibridación fluorescente in situ y la hibridación de Southern.

La LPA, también conocida como Leucemia Mieloide-3 (o M3 de la clasificación FAB), se caracteriza por un predominio de pro mielocitos malignos que muestran una translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 15 y 17, t (15; 17) (q22; q11.2-q12). (FS26S, 2015).

Como consecuencia de esta translocación se produce una fusión del gen situado en el locus 15q22 (que recibe el nombre de gen PML - iniciales de ProMyelocytic Leukaemia-) con el gen para el ácido retinoico (RAR), este último localizado en 17q12-21.

De esta manera, se forma un gen híbrido PML-RAR, que está presente en la mayoría de los casos de leucemia Promielocítica aguda y su recíproco, RAR-PML que se presenta en el 60% de los casos. (Matthew A. Kutny M. S., 2019).

La expresión del gen PML-RAR produce una proteína que contiene los dominios de dimerización y de unión al DNA del gen PML nativo, y los dominios de unión al DNA y a otros ligandos del receptor al RAR. Esta proteína muestra un efecto dramático sobre la arquitectura nuclear del pro mielocito, produciendo la ruptura de los llamados cuerpos nucleares de la LPA, que son componentes estructurales críticos, haciendo que la maduración del pro mielocito quede bloqueada en el estadio de pro mielocito y no pueda seguir la cadena de diferenciación mieloide. Además, la desorganización de los cuerpos nucleares juega un papel fundamental en la patogénesis de la LPA al inhibir la apoptosis celular. (Rego, 2014).

La presencia de receptores al ácido alfa-trans-retinoico en las proteínas híbridas explica que este fármaco, administrado terapéuticamente, induzca el paso de pro mielocito a mielocito, ocasionando un gran número de remisiones.

12.3 Pronostico

Sin tratamiento la LPA, era considerada la forma más grave de LMA con una supervivencia mediana contable en días o muy pocas semanas, sin embargo, en la actualidad ha pasado a ser la Leucemia aguda con mayor potencial curativo.

Entre los factores dependientes del paciente la edad, por si sola, no tiene un impacto notable, en el pronóstico como como en el resto de subtipos de LMA.

En relación con la mortalidad precoz, durante el tratamiento de la inducción a la remisión, incluso antes de iniciarse esta se reconocen diversos factores con valor pronostico independiente, tales como el acceso precoz a servicios especializados de salud, manifestaciones hemorrágicas, la cuenta inicial de leucocitos, el recuento plaquetario, así como el tipo de translocación detectado. (Testi Anna, 2018).

12.4 Criterios de Elegibilidad y Exclusión

Criterios de Elegibilidad

- Edad \geq 12 meses y \leq 18 años.
- Diagnóstico morfológico de LPA en pacientes previamente no tratados.
- Diagnóstico de laboratorio por translocación por PCR en los países que esté disponible, y/o diagnóstico con inmunofluorescencia en Costa Rica.
- Consentimiento/petitorio para el tratamiento de acuerdo a las normas de cada país.
- Descartar embarazo en pacientes femeninas en edad fértil, antes de iniciar el ATRA y la quimioterapia.

Criterios de Alto y de Bajo Riesgo

Bajo Riesgo

Pacientes con recuento de glóbulos blancos (RGB) $\leq 10 \times 10^9/L$ en el momento de diagnóstico.

Alto Riesgo

Pacientes con recuento de glóbulos blancos (RGB) $> 10 \times 10^9/L$ en el momento de diagnóstico

12.5 Tratamiento

Hasta hace muy poco tiempo el tratamiento de la LPA, al igual que el de las otras LMA, se basaba en una quimioterapia intensa en la que generalmente se ha combinado una antraciclina con arabinósido de citosina (ARA-C). (C, S, & Y, 2017; 36 (Suplemento)).

Este tipo de Leucemia, ha mostrado muy sensible a la quimioterapia y con los protocolos habituales se han obtenido entre el 53 y 85 % de remisiones completas (RC); a pesar de esta alta sensibilidad a la quimioterapia, alrededor del 25 al 30 % de los pacientes con LPM fallecen durante la fase de inducción, debido a hemorragias o a infecciones graves secundarias a la aplasia medular producida por los citostáticos en contraste con las otras LMA, la LPM presenta también un alto porcentaje de RC del 60 al 80 % cuando la inducción se hace sólo con una antraciclina como la daunorrubicina, o más recientemente con la idarrubicina, pero con las mismas complicaciones antes referidas durante la inducción. (Kayser, 2018).

Otra peculiaridad de la LPM es que durante la fase de inducción convencional puede verse un patrón de diferenciación, que se expresa por persistencia de una médula hipercelular, disminución gradual de las células leucémicas y aumento progresivo de las maduras. (Medina, 2007).

En los últimos años se ha introducido un nuevo método de tratamiento de la LPM, con el que se induce la diferenciación celular mediante la administración del ácido transretinoico (ATRA).

Así, esta variedad de Leucemia pasó de ser una de las más agresivas y de peor pronóstico por su alta mortalidad, a ser la Leucemia Mieloide de más fácil manejo y de mayor porcentaje de curación al lograrse en un período relativamente corto la remisión hematológica y molecular en los enfermos. (valverde muñoz, 2015).

Quimioterapia Convencional

A diferencia de los otros subtipos de LMA, la LAP demuestra una tasa de respuesta elevada en la inducción entre 60 -80 %, con el uso de antraciclinas (daunorrubicina) como monoterapia. Más aún, menos del 5 % de los casos recién diagnosticados de LAP tienen enfermedad resistente al final de la inducción, mientras que la mayoría de pérdidas en la inducción se deben a coagulopatias hemorrágicas.

Con la terapia de consolidación la duración media de la remisión completa es de 11 a 25 meses y entre 25 -50 % de los pacientes que entran en remisión completa (RC) probablemente estén curados de su enfermedad. Se consideran factores de mal pronóstico para adquirir la RC sólo con quimioterapia convencional la edad adulta, la M3v, recuento leucocitario elevado, y coagulopatía severa al diagnóstico.

Acido All-Transretinoico +- Quimioterapia

La terapia con ATRA fue iniciada en 1988 en Shangai, China donde se observó RC en 96% de un grupo de 23 pacientes. Estos resultados se han confirmado por grupos independientes encontrándose una baja toxicidad y una alta eficacia con RC en 85% de los casos: La respuesta no es por citotoxicidad, sino por diferenciación de las células blásticas a neutrófilos, con un reemplazo progresivo de la Hematopoyesis Leucémica a una Hematopoyesis Policlonal normal.

No obstante, las RC con ATRA como única droga, son de corta duración, y eventualmente todos los pacientes recaen, de lo que se concluye que todos los pacientes con LAP requieren quimioterapia además del ATRA.

Protocolo de Tratamiento de la LAP

Inducción

- Bajo Riesgo

El ATRA se administra oralmente a la dosis de 25 mg/m² /día en dos dosis buscando la manera de redondear la dosis cercano a los 10mg. El tratamiento inicia el primer día y se continúa hasta un máximo de 30 días. Se administra daunorubicina 2 dosis de acuerdo a la tabla 1.

Días	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	→	30
ATRA																
Daunorubicina																
ATRA* 25 mg/m ² / día PO en dividido en dos dosis por 30 días Daunorubicina 25mg/m ² / día iv. infusión en 1hr en días 3 y 5																

Tabla 1: Inducción para pacientes de bajo riesgo

Al final de la inducción se hace un aspirado de medular cuando el recuento de neutrófilos sea igual o mayor 1.0 x 10⁹/L y las plaquetas en 100 x 10⁹/L, **entre 7-14 días después de haber terminado el ATRA** (no antes de los 7 días). En esta etapa el aspirado medular es difícil de interpretar y no debe de influenciar el tratamiento. Todos los pacientes continúan al primer bloque de consolidación sin importar el estatus morfológico o molecular.

La punción lumbar está contraindicada en el diagnóstico y durante la inducción debido al riesgo de sangrado en el sistema nervioso central (SNC) y la baja incidencia de infiltración al SNC.

- Alto Riesgo

El ATRA se administra oralmente a la dosis de 25 mg/m² /día en dos dosis buscando la manera de redondear la dosis cercano a los 10mg. El tratamiento inicia el primer día y se continúa hasta un máximo de 30 días. También se administra daunorubicina 3 dosis de acuerdo a la tabla 2.

Days	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	→	30
ATRA																
DAUNORUBICINA																
ATRA* 25 mg/m ² / día PO en dividido en dos dosis por 30 días Daunorubicina 25mg/m ² / día iv infusión en 1hr en días 1, 3 y 5																

Tabla 2: Inducción pacientes de Alto Riesgo

Al final de la inducción se hace un aspirado de medular cuando el recuento de neutrófilos es igual o mayor 1.0 x 10⁹/L y las plaquetas en 100 x 10⁹/L, **entre 7-14 días después de haber terminado el ATRA** (no antes de los 7 días). En esta etapa el aspirado medular es difícil de interpretar y no debe de influenciar el tratamiento. Todos los pacientes continúan al primer bloque de consolidación sin importar el estatus morfológico o molecular del aspirado medular.

Tratamiento de Soporte Durante la Inducción

- Síndrome de ATRA (Síndrome Ácido Retinóico, o de Diferenciación)

Los pacientes que se presentan al diagnóstico con un RGB $\geq 10 \times 10^9/L$ deben de recibir Dexametasona 5 mg/m²/dosis (dosis máxima por dosis 10mg) cada 12-horas iv, se da los primeros 5 días de quimioterapia como profilaxia. La leucoforesis no está indicada debido al riesgo de precipitar una hemorragia fatal.

- Soporte Transfusional

La APL se puede asociar por una coagulopatía caracterizada por una coagulación intravascular diseminada con activación secundaria del sistema fibrinolítico e hiperfibrinólisis.

La muerte hemorrágica temprana (del inglés Early hemorrhagic death (EHD) (durante los primeros 10-14 días de tratamiento) es la principal causa de muerte en terapia de inducción. El ATRA reduce significativamente la EHD y mejora los parámetros de fibrinólisis con normalización del dímero D usualmente dentro de los primeros 5-10 días del inicio de la quimioterapia.

- Durante los primeros 10 días de inducción o hasta que la coagulopatía se allá resuelto:
 1. Mantener el recuento de plaquetas por arriba de $50 \times 10^9/L$.
 2. Transfundir plasma fresco congelado y crioprecipitado para mantener el TP, y el TPT en niveles normales, y el fibrinógeno entre 1.5 – 2.0 g/dl.
- La heparina y el ácido Tranexámico no se debe de utilizar de rutina.

Fase de Consolidación

Después de haber obtenido la remisión completa se continúa con una consolidación a base de 3 ciclos que varían según el grupo de riesgo.

Grupo de Bajo Riesgo (BR)

- Ciclo #1 DNR 20 mg/m^2 IV al día 1, 2, y 3 + ATRA $45 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ PO días 1-15. Administrar IT de acuerdo a edad antes del inicio del ciclo.
- Ciclo #2 DNR 40 mg/m^2 al día 1 + ARA-C $100 \text{ mg/m}^2/\text{cada 8 horas}$ vía subcutánea días 1, 2, y 3 + ATRA $45 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ PO días 1-15. Administrar IT de acuerdo a edad antes del inicio del ciclo.

- Ciclo # 3 DNR 50 mg/m² IV en el día 1 + ATRA 45 mg/m²/día PO días 1-15. Administrar IT de acuerdo a edad antes del inicio del ciclo.

Grupo de Alto Riesgo (AR)

- Ciclo #1 DNR 20 mg/m² IV al día 1, 2, y 3 + ATRA 45 mg/m²/día PO días 1-15. Administrar IT de acuerdo a edad antes del inicio del ciclo.
- Ciclo #2 DNR 40 mg/m² al día 1 + ARA-C 100 mg/m²/cada 8 horas vía subcutánea días 1, 2, y 3 + ATRA 45 mg/m²/día PO días 1-15. Administrar IT de acuerdo a edad antes del inicio del ciclo.
- Ciclo # 3 DNR 50 mg/m² al día 1 + ATRA 45 mg/m²/día PO días 1-15. Administrar IT de acuerdo a edad antes del inicio del ciclo.

Después del tercer ciclo de quimioterapia en la consolidación (ambos grupos de riesgo) de efectúa RT-PCR para valorar la remisión molecular si existe la posibilidad. Si no existe la posibilidad de hacer RT-PCR, se prosigue con el mantenimiento para todos los pacientes en remisión morfológica al final de la consolidación. La terapia de rescate se reserva para los pacientes en con PCR positivo después de la consolidación.

12.6 Sistema Nervioso Central

No está indicado efectuar punción lumbar en el momento del diagnóstico por el riesgo de hemorragia en el sistema nervioso central.

Metrotexate IT profiláctico para pacientes de alto riesgo (una IT antes de cada ciclo en la consolidación) según edad.

< 2 años	8 mg MTX diluido en 4 ml
> 2 años y < 3 años	10 mg MTX diluido en 5 ml
> 3 años	12 mg MTX diluido en 6 ml

12.7 Fase de Mantenimiento

Después del tercer ciclo de consolidación se debe de efectuar aspirado medular, para valorar morfológicamente que el paciente continúe en remisión y RT-PCR para valorar la remisión molecular (si esto es posible).

Si no es posible efectuar RT-PCR, y la médula ósea continua en remisión se da el mismo mantenimiento como un paciente con PCR negativo.

- PCR negativo o remisión morfológica (ambos grupos de riesgo)
- 6MP 50 mg/m²/día PO por dos años.
- MTX 15 mg/m²/semanal IM o PO, iniciando un mes después de la recuperación después de la consolidación. Las dosis de 6MP y MTX se ajustan de acuerdo al grado de toxicidad durante el seguimiento. Las dosis se modifican de acuerdo a los hallazgos del hemograma con las siguientes guías:
- Recuento de leucocitos entre 1.5 y 2.5 x 10⁹/L: reducción de dosis en un 50%
- Recuento de leucocitos < 1.5 x 10⁹/L: suspensión temporal del mantenimiento, hasta la recuperación de los glóbulos blancos.
- ATRA 45 mg/m²/ PO (divido en dos dosis) x 15 días cada 3 meses empezando 4 meses después de la consolidación.

Paciente con PCR Positivo.

- Quimioterapia de rescate.
- Inducción.
- Ara C 1 gramo/m²/día continuos infusión de 6 horas Días 1 a 6.
- Mitoxantrone 6 mg/m²/día IV push, 3 horas después de la finalización del ARA-C; días 1-6
- ATRA 45 mg/m²/día (dividido en 2 dosis); días 1-15

Hacer aspirado medular para evaluar remisión completa. Si RC continuar con la siguiente consolidación;

- Ara C 1 gramo/m²/día infusión continua por 6 horas Días 1 a 4.
- Mitoxantrone 6 mg/m²/día IV push, 3 horas después de la finalización del ARA-C; días 1-4
- ATRA 45 mg/m²/día; días 1-15

Trasplante autólogo de médula ósea si es posible. Los pacientes con remisión hematológica y molecular después de la terapia de rescate son candidatos a auto trasplante. La médula que se guarde tiene que analizada con RT-PCR, si es negativo, esta médula se re infunde después del régimen de acondicionamiento. Los pacientes con remisión hematológica y molecular después de la quimioterapia de rescate, y en los cuales no sea posible el auto - trasplante, pueden continuar el mantenimiento por 2 años.

12.8 Modificación o Suspensión del Tratamiento y Manejo de Complicaciones

- ▬ Terapia de Inducción/Consolidación.

La dosis de ARA-C o de Daunomicina no se modificará.

El ATRA se puede suspender temporalmente en caso de:

- 1) Síndrome de ácido retinoico.
- 2) Pseudo tumor cerebral.
- 3) Hepatotoxicidad significativa, definida como un aumento de la bilirrubina sérica, SGOT, o fosfatasa alcalina > 5 veces los valores normales.

El tratamiento con ATRA se inicia al 50% de las dosis previas durante los primeros 4 días después de la desaparición del síndrome del ácido retinoico, mejoramiento del pseudo tumor cerebral o cuando las bilirrubinas, SGOT o fosfatasa alcalina esté por debajo 4 veces los

valores normales. Después, en ausencia o mejoramiento de la sintomatología, el ATRA se debe reiniciar a las dosis normales.

Una reincidencia de la misma toxicidad será causa de la suspensión definitiva del uso de ATRA.

Manejo de complicaciones

- Coagulopatía

Como se conoce la manifestación clínica más común de la LAP es el síndrome hemorrágico asociado a un perfil anormal de la coagulación. En la actualidad no existe un consenso general en el manejo de la coagulopatía de LAP. El tratamiento debe ser individual dependiendo del perfil de coagulación de cada paciente y de acuerdo al protocolo de manejo de cada centro participante. (Rey, 2016).

- Manejo de Fiebre e Infección

Los pacientes con fiebre y neutropenia podrán recibir tratamiento con antibióticos de amplio espectro de acuerdo al protocolo de cada centro. (et, 2013).

- Síndrome del Ácido Retinoico

Según investigadores americanos y europeos se ha observado el síndrome en un 25% de los pacientes. El síndrome se caracteriza por la presencia de fiebre, distrés respiratorio, infiltrados pulmonares, derrame pleural o pericárdico, hipoxemia, hipotensión arterial episódica, aumento de peso, edema de las extremidades inferiores, insuficiencia cardíaca congestiva, puede o no puede haber leucocitosis. No obstante, también existen pacientes con leucocitosis durante el uso de ATRA que no desarrollan el síndrome. Las manifestaciones tempranas del síndrome son: disnea, estertores crepitantes, fiebre, y aumento de peso sin una explicación razonable.

Una vez sospechado el síndrome y en ausencia de una Neumonía Infecciosa, se aconseja la suspensión del ATRA y el uso de Dexametasona a una dosis de 10 mg/m² cada 12 horas por un mínimo de tres días. La furosemida puede ser de utilidad en el manejo de exceso de líquidos. (TiagoVanessa de Paula, 2015).

- síndrome de Pesudotumor Cerebral

El diagnóstico de Pesudotumor cerebral requiere de la presencia de uno o más de los siguientes síntomas o signos: cefaleas severas (que requiera del uso de analgésicos mayores), náusea y vómitos, papiledema, hemorragia retiniana, cambios visuales tales como pérdida intermitente de la visión y oftalmoplejia. La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética cerebral en estos pacientes ha resultado ser normal.

En la actualidad no hay consenso con respecto al tratamiento en estos pacientes. El uso de analgésico mayores tales como la morfina y la codeína ayudan en la cefalea y los vómitos. En los casos que no respondan a los analgésicos o en los cuales hay pérdida de visión se aconseja la suspensión temporal del ATRA. En los casos con presentación simultánea con el síndrome del ácido retinoico se ha de manejar como se describió anteriormente.

XIII. Diseño Metodológico

13.1 Tipo de Estudio

En el presente estudio es serie de casos el cual estuvo constituido por tres fases: observacional, descriptivo y retrospectivo de corte transversal.

13.2 Universo

21 Pacientes diagnosticados con Leucemia Promielocítica Aguda, en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Macota” entre el 1 de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2019.

13.3 Muestra

En este estudio fueron incluidos todos los pacientes que fueron identificados y cumplían con los criterios de selección, el cual se tomó por conveniencia siendo el total 21 pacientes.

13.4 Criterios de Selección

Criterios de inclusión

- Paciente diagnosticado como LPA.
- Ambos Sexos.
- De 0 a 14 años de edad al momento de diagnóstico.

Criterios de exclusión

- Expedientes clínicos incompletos o que no se encuentran en el servicio de estadísticas al momento de la recolección de la información.

13.5 Técnicas y Métodos para Recolectar la Información

- Se realizó revisión del libro de ingresos y egresos del servicio de HO, de donde se obtuvieron los expedientes clínicos a incluirse en el estudio.
- La fuente de información fue de tipo secundaria, obtenido de los registros de los expedientes clínicos; de cada paciente.
- Diseño y validación de instrumento para la recolección de la información, considerando revisión de la literatura, estructura de los expedientes y objetivos de la presente investigación.
- Se realizó prueba de campo o validación del instrumento con 5 expedientes, que cumplían criterios.

13.6 Variables.

- Características sociodemográficas de los pacientes con Leucemia Promielocítica
 - Edad
 - Sexo
 - Procedencia
- Cuadro clínico que presentan los pacientes con diagnóstico Leucemia Promielocítica a su ingreso:
 - Síntomas
 - Signos
- Hallazgos de laboratorio del paciente al momento del ingreso hospitalario.
 - GB, plaquetas, TP, TPT, Fibrinógeno

- Pacientes en estudio
 - Clasificación de riesgo medible al momento del diagnóstico
 - Desarrollo de complicaciones
 - Uso de hemoderivados durante primeros 7 días inducción.
 - Comportamiento clínico del paciente durante el tratamiento.

13.7 Técnicas y Procedimientos

- = Creación de Base de Datos

La información obtenida a través de la aplicación del instrumento, fue introducida en una base de datos Excel, y se le dio salida en formatos compatibles de programas de análisis estadístico como el SPSS 20.0, MINITAB 2.4 en versión para Windows.

- = Análisis Estadístico

Las variables cualitativas fueron descritas en número y porcentajes, y las variables cuantitativas fueron descritas por medio de histogramas, promedios, mediana, desviación estándar y rango.

13.8 Consideraciones Éticas

Durante el diseño y ejecución del trabajo, así como el análisis de la información, se siguieron los principios y recomendaciones, de la declaración de Helsinki para el desarrollo de investigaciones biomédicas, de igual manera se contó con la debida autorización de la Dirección del Hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”.

1 13.9. Matriz de Operacionalización de las Variables

Variable	Definición	Indicador	Valores de medición
Edad	Cantidad en años al momento del diagnóstico de LPA	Años	1 - 4 años 5 - 9 años 10 - 14 años
Sexo	Características fenotípicas que lo definen como femenino o masculino	Sexo	Femenino Masculino
Procedencia	Origen demográfico de paciente orientado por departamento	Departamento	Matriz Nueva Segovia Estelí Chinandega León Managua Masaya Rivas Granada Chontales Matagalpa Jinotega RAACN RAACS
Motivo de consulta	Es la expresión del paciente por la que solicita atención sanitaria al profesional de salud	Síntomas	Palidez Dolor óseo Moretones Sangrado de encías Pérdida de peso Cefalea Fatiga

Signos	Son las manifestaciones objetivas, clínicamente fiables, y observadas en la exploración médica, es decir, en el examen físico del paciente.	Manifestaciones clínicas	Hepatomegalia Esplenomegalia Adenomegalias Equimosis Petequias Fiebre Epistaxis Gingivorragia Hematomas
Leucocitos Iniciales	Numero de leucocitos medidos por milímetro cubico durante el primee contacto con el HIMJR	Numero de leucocitos por mm ³	Menor a 10,000 Mayor a 10,000
Plaquetas iniciales	Número de plaquetas medidas por milímetro cubico durante el primer contacto con el HIMJR	Numero de Plaquetas por mm ³	12,000 a 25,000 26,000 a 35,000 36,000 a 45,000 45,000 a 147,000
Tiempos de coagulación:	Medidos en segundos durante el primer contacto con HIMJR	Segundos	Disminuido Normal Prolongado
Fibrinógeno	Es una proteína producida por el hígado que ayuda a detener el sangrado al favorecer la formación de coágulos de sangre.	mg/dl	Menor de 200 200 - 400 Mayor de 400 No se hizo
Estratificación de riesgo	Clasificado según el conteo de glóbulos blancos al ingreso Alto: conteo de leucocitos mayor de $10 \times 10^9/L$ Bajo: conteo de leucocitos menor de $10 \times 10^9/L$	Leucocitos	Alto Bajo

Complicaciones	Son los problemas médicos que se presenta durante el curso de una enfermedad o después de un procedimiento o tratamiento. La complicación puede deberse a una enfermedad, el procedimiento o el tratamiento, o puede no tener relación con ellos.		1. Por leucemia Promielocítica aguda a) Infecciones b) Coagulopatias 2. Por el tratamiento c) Síndrome de ATRA d) Pseudotumor cerebral
Remisión Completa:	Estado clínico caracterizado por: Presencia de menos de 5% de Blastos en una médula ósea normo celular, y en sangre periférica por lo menos 1,000/mm ³ neutrófilos, 50,000/ mm ³ . plaquetas -no transfundidas-; y hemoglobina \geq 10 g/dl. b- LCR negativo	Estado de medula	Completa No remisión
Recaída	Re aparecimiento de la enfermedad después de haber alcanzado la RC	Recaída	Testicular Medular SNC
Muerte temprana:	Todas las muertes que ocurran en los primeros 42 días (6 semanas) después de haber iniciado el tratamiento.	Muerte	Si No
Muerte tardía	Todas las muertes ocurridas después de las primeras 6 semanas de iniciado el tratamiento	Muerte	Si No

Causa directa de muerte	Es la responsable de la muerte y la que justifica el desenlace fatal, aunque se deba, como hemos dicho, a toda una serie de acontecimientos concatenados.	Causa de muerte	Hemorragia pulmonar Hemorragia intracranéica Síndrome de ATRA Shock Séptico Neumonía muy grave Coagulación Intravascular Diseminada
-------------------------	---	-----------------	---

2

XIV. Resultados

Se analizaron un total de 21 expedientes de pacientes, provenientes de diferentes departamentos del país, en el periodo comprendido de enero de 2015 a diciembre de 2019, que presentaban diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda, encontrándose los siguientes grupos etarios; 10 - 14 años 12 pacientes (57.1 %), 5 - 9 años, 8 pacientes (38.1%), 1 - 4 años y 1 paciente (4.8 %). (tabla 1, anexo).

Con respecto a la distribución del género de los pacientes objetos del presente estudio 11 pacientes (52.4 %) corresponde al sexo masculino en cambio 10 pacientes (47.6 %) representa al sexo femenino. (tabla 2 anexo).

Los pacientes evaluados, son originarios de los siguientes departamentos, 5 pacientes de Matagalpa (23.8 %), 4 pacientes de Managua (19 %), 2 pacientes RAACN, RAACS y Jinotega (9.5 %), 1 paciente correspondiente a Estelí, Chinandega, León, Madriz y Chontales (4.8 %) respectivamente (tabla 3 anexo).

El 71.4 % de los pacientes (15), al momento de diagnóstico referencian sangrado como síntoma principal (gingivorragia, epistaxis, equimosis, sangrado, hematuria, melena), en segundo lugar 13 pacientes presentaban palidez con el 61.9 %, posteriormente 10 pacientes presentaron moretones representado el 47.6 %, así mismo 5 pacientes (23.8 %) respectivamente manifestaban pérdida de peso y fatiga, en cambio solamente 4 pacientes (19% presento dolor óseo. (tabla 4 anexo).

Referente a los signos encontramos manifestaciones hemorrágicas, en 13 pacientes con petequias (61.9 %), 11 pacientes con equimosis (52.4 %), en 10 pacientes se manifestó gingivorragia (47.6 %) y 6 pacientes con hematomas (28.6 %) y 11 pacientes se encontraron febriles al momento de diagnóstico correspondiente al 52.4 %.

Los signos clínicos referentes a organomegalias, se encontraron a 14 pacientes con hepatomegalia (66.7 %), 2 pacientes con adenomegalias (9.5 %) y 1 paciente esplenomegalia (4.8 %). (tabla 5 anexo).

Respecto a los exámenes de laboratorio, practicados al momento de diagnóstico, 13 pacientes (61.9 %) presentaban recuento de leucocitos menores a 10,000 por micro litro, mientras que 8 pacientes (38.1 %) presentan recuento de leucocitos mayores de 10,000 por micro litro. (tabla 6 anexo).

Los pacientes estudiados presentan cuatro rangos de plaquetas desde los 12,000 hasta los 147,000 x micro litro, descritas a continuación, 10 pacientes (47.6 %) rangos de 12000 a 25000 x micro litro, 4 pacientes (19 %) rangos de 36000 a 45000 x micro litro, 4 pacientes (19 %) rangos de 46000 a 147000 x micro litro, 3 pacientes (14.3 %) rangos de 26000 a 35000 x micro litro. (tabla 7 anexo).

Las mediciones de tiempos de coagulación al momento del diagnóstico reflejan que 16 pacientes (76.2 %) presentaron TP Normal, 3 pacientes TP disminuido (14.3 %) y 2 pacientes con TP prolongado (9.5 %). (tabla 8 anexo).

Con un 61.9 % correspondiente a 13 pacientes los resultados de laboratorio describen que fibrinógeno estaba normal, en cambio se encontraba disminuido en 4 pacientes (19 %), prolongado en 1 paciente (4.8 %) y no se hizo en 3 pacientes equivalentes al 14.3 %. (tabla. 9 anexo).

Según estratificación de riesgo en los nuestros realizados a los pacientes, podemos calificar 13 de ellos en la categoría de bajo riesgo equivalentes al 61.9 % de la muestra en estudio, por otro lado 8 pacientes que representan 38.1 % de la muestra están catalogados en la categoría de alto riesgo. (tabla 10 anexo).

Se unificaron las complicaciones presentadas en los pacientes estudiados, identificándose 16 pacientes con coagulopatias y 14 pacientes manifestaron infecciones lo cual es considerado alto al representar el 76.2 % y el 66.7 % respectivamente, dichas complicaciones consideradas como propias de la enfermedad, de total de la muestra estudiada.

Respecto a complicaciones asociadas al tratamiento durante la inducción se encontró que 7 pacientes (33 %) presentaron síndrome de ATRA e hicieron síndrome de conversión masiva por ATRA únicamente 2 pacientes (9.5%), por otro lado 1 paciente presento Pesudotumor cerebral (4.8 %), (tabla 11 anexo).

De los 21 pacientes del estudio, 11 de ellos no tuvieron remisión completa (52.4 %) y 10 de ellos lograron remisión completa en medula ósea al final de inducción equivalentes al (47.6 %) de la muestra. (tabla 12 anexo).

Sin embargo, el estudio demostró un paciente con recaída testicular (4.8 %), de igual manera el estudio refleja un abandono de tratamiento (4.8%). (Tablas 13 y 14 anexos).

Respecto a la tasa de mortalidad el 52.4 % de la muestra en estudio que representa a 11 pacientes fallecieron (tabla 16 anexo), categorizados 10 de ellos en una muerte temprana (47.6 %) y 1 paciente muerte tardía (4.8 %). (Tabla 16 anexo).

Se establecieron las causas directas, de defunción, donde 4 pacientes murieron por hemorragia intracraneana (19 %), en cambio 2 pacientes por shock séptico (9.5 %) y 2 pacientes por hemorragia pulmonar (9.5 %), así mismo un paciente por Síndrome de ATRA (4.8 %), otro paciente por neumonía muy grave (4,8 %) y un paciente por coagulación intravascular diseminada (4.8 %), es importante señalar que 10 pacientes no aplican (47.6%) por estar con vida, al momento del estudio. (tabla 17 anexo).

XV. Discusión de Resultados

La edad más frecuente para aparición de LPA, se sitúa en el grupo etéreo de 10 a 14 años, lo cual coincide con datos encontrados por la Asociación Española de Leucemia y Mieloma Aguda, en el cual refiere que dicha patología es rara en menores de 10 años, y su incidencia aumenta gradualmente a partir de los 10 años y durante la adolescencia. (5. AEAL. (2015). Mieloma y Leucemia. Leucemia Mieloide Aguda. Información general para pacientes y familiares. AEAL, 2014).

El sexo que predomina más es el masculino, los registros internacionales demuestran mayor incidencia en sexo masculino para LMA, para LPA la relación hombre mujer es equiparable, sin embargo en otros estudios se ha encontrado mayor frecuencia en sexo femenino, lo cual en nuestro estudio difiere ya que se encuentra predominio de sexo masculino, lo cual no es un determinante significativo en la evolución de los pacientes, pero debido a la idiosincrasia de nuestro país, es más frecuente que se priorice a acudir a consultas con un varón, debido a que estos son objeto de trabajo fuera de casa (labores de campo, ventas ambulatorias), considerándose su enfermedad una carga laboral mayor para los padres. (Mayara, 2018).

Se describe en la literatura internacional que la mayoría de las LPA comparten signos y síntomas comunes con el resto de Leucemias Agudas, que van a derivar principalmente de la insuficiencia medular y se conoce que la manifestación clínica más común es la presencia de síndrome hemorrágico teniendo esto relación con los datos encontrados en el presente estudio que evidencia como cuadro clínico principal la presencia de manifestaciones hemorrágicas tanto a nivel de piel como en mucosas (Aksu T., 2018).

La presencia de fiebre en el estudio, es un hallazgo importante lo cual generalmente traduce actividad tumoral, cabe destacar que en nuestro medio también se asocia a la presencia de infecciones, en muchos casos se ha demostrado que empeora el pronóstico de los pacientes independientemente de la fase de tratamiento en que esta se encuentre (Carolina, 2019).

Según un estudio en Turquía en 2018, la trombocitopenia estuvo presente en todos los pacientes (100 %), seguidos de la anemia para un 78,57 %, se encontró leucocitos altos para un 42,85 %, se comparan estos hallazgos con los encontrados en el presente estudio y se observa que en los resultados obtenidos la presencia de leucocitosis es baja confiriendo esto un riesgo bajo de recaída en pacientes. A su vez la alta prevalencia de trombocitopenia asociándose a mayor riesgo de desarrollo de hemorragias a diferentes niveles y en algunos casos fatales (Aksu T., 2018).

En relación a los tiempos de coagulación y fibrinógeno, en el presente estudio, eran normales, lo cual difiere de literatura internacional, en donde se describe perfiles anormales de coagulación al desarrollo de síndrome hemorrágico, es importante mencionar que dichos valores fueron tomados al momento del primer contacto con la unidad de los pacientes y las pruebas se hicieron en el laboratorio general del centro, su primer contacto es el área de emergencia y no directamente en el laboratorio de la unidad hemato-oncologica, se ha observado discrepancia entre los estudios hechos en ambos laboratorios, cabe destacar que durante el desarrollo del tratamiento se observa alteraciones en dichos parámetros de laboratorio, lo cual influye en la evolución del paciente, de ahí la importancia de administrar unidades plaquetarias y crio precipitados, en pacientes que se sospeche o confirme diagnóstico de LPA. (Jose, angelina, & Cira, 2014).

Se ha establecido internacionalmente la estratificación de riesgo medible, al momento de realizar diagnóstico en los pacientes con LPA , en esta investigación la mayoría presentaban bajo riesgo , dicha estratificación al momento de diagnóstico nos da la pauta para saber que pacientes van a presentar mayor riesgo de recaída a diferentes niveles, ya que a mayor estratificación de riesgo se ha observado mayor porcentaje de recaídas, este dato coincide con el bajo número de pacientes con recaída encontrado en el estudio, en donde se demostró solamente recaída testicular. (C, S, & Y, 2017; 36 (Suplemento).)

Un hallazgo significativo, en cuanto al desarrollo de complicaciones es la Coagulopatía, demuestran los resultados obtenidos coincidiendo con la literatura en donde se describen dicha complicación, especialmente durante los primeros días de diagnóstico y que según la

severidad puede comprometer la vida de los pacientes; A su vez se ha reportado el desarrollo de infecciones tanto intra como extra hospitalarias, lo cual por el compromiso inmunológico, de estos pacientes puede ser potencialmente mortal.

Investigaciones efectuadas por Tiago – Vanesa (2015), expresan que el 25 % de los pacientes desarrollan síndrome de ATRA, en la mayoría de los casos hacer el diagnóstico, es más complicado, si no se cuenta con el personal calificado, la destreza necesaria para su identificación, se ha identificado en este estudio complicaciones derivadas al tratamiento como la descrita anteriormente de no ser determinadas a tiempo empeora el pronóstico y evolución del paciente, lo cual contribuye en gran manera a la alta mortalidad registrada, cabe señalar que durante los turnos y fines de semana, son los médicos residentes, los encargados del monitoreo de los pacientes y cubren más de un servicio.

Al iniciar el tratamiento con ATRA, lo más pronto posible disminuye al desarrollo de complicaciones potencialmente fatales, sin embargo, en nuestro estudio se inició antes de los 7 días a todos los pacientes, pero fallecieron en su mayoría, por complicaciones descritas anteriormente.

A pesar de que la mayoría de pacientes, son procedentes de áreas geográficas fuera del Departamento Managua, el porcentaje de abandono es muy bajo, lo cual nos manifiesta que los padres acceden a realizar el tratamiento para garantizar la vida de su familiar.

Con los protocolos actuales de tratamiento, se ha observado la disminución significativa de la mortalidad relacionada a LPA, pasando a ser de las LMA la de mayor potencial curativo, logrando aproximadamente 80 % de curación, sin embargo, esto no coincide con los resultados encontrados en nuestro estudio, donde es mayor el porcentaje de mortalidad que curación, en este punto no siempre se maneja de manera oportuna las complicaciones, tanto propias de la patología como del tratamiento, existiendo un retraso desde su identificación, realización de estudios oportunos e indicación de hemoderivados stat y por ende traslados a UCI, para un manejo integral y multidisciplinario, debido a que es más frecuente tratar

pacientes con LLA, que con LPA, identificar que pacientes se complican e indicar manejo inmediato constituye un reto para todo el personal involucrado en su manejo.

No obstante se ha logrado una mejoría en cuanto al abordaje de Leucemia Promielocítica, aún existen deficiencias importantes en la identificación del cuadro clínico, el tiempo de evolución y la detección temprana del desarrollo de complicaciones prevenibles, que de detectarse a tiempo incidirían de manera positiva en la disminución de mortalidad. (Matthew A. Kutny M. S., 2019).

La causa de muerte directa en la presente investigación, es la hemorragia intra craneana, presentándose el mayor porcentaje de fallecidos en la etapa de inducción, de acuerdo a la literatura citada describe que aun con los avances del tratamiento las hemorragias cerebrales letales siguen siendo la mayor causa de mortalidad durante la fase de inducción, dada la dificultad para detección de la misma (Matthew A. Kutny M. S., 2019).

Cabe destacar que pese a cumplimiento profiláctico de antibioticoterapia, la segunda causa de muerte en los pacientes del estudio es atribuible al shock séptico, fundamentando lo descrito internacionalmente estos pacientes tiene mayor riesgo de desarrollo de infecciones.

XVI. Conclusiones

1. Tomando como referencia las características sociodemográficas, el rango más alto de edad es de 10 a 14 años, el sexo predominante fue ligeramente superior para el sexo masculino y el Departamento de mayor procedencia fue Matagalpa.
2. Las manifestaciones clínicas (signos y síntomas) más relevantes encontrada fue la presencia de hemorragia de piel y mucosas, destacándose también la presencia de fiebre.
3. Los resultados provenientes de exámenes de laboratorio, describen la presencia de trombocitopenia en todos los pacientes, siendo el conteo de leucocitos predominante menor de 10,000, en la mayoría de tiempos de coagulación se encontraban normales, referente a la medición de fibrinógeno, en su mayoría estaban en rangos normales.
4. Las condiciones clínicas de los pacientes en estudio en su mayoría presentaron riesgo bajo al momento del diagnóstico, las complicaciones más frecuentemente detectadas fueron coagulopatias e infecciones. La mortalidad por LPA, fue alta y la muerte temprana la más significativa, siendo las principales causas de muerte directas hemorragia intracraneana, hemorragia pulmonar y shock séptico respectivamente.

XVII. Recomendaciones

1. Fomentar la comunicación efectiva con el personal médico de Matagalpa y los hematólogos del Hospital Infantil Manuel DE Jesús Rivera, para el manejo inicial y el traslado oportuno de pacientes con Leucemia Promielocítica, ya que es el departamento con más casos.
2. Realizar capacitación continua a personal médico y de enfermería, sobre la identificación de las características clínicas propias de la leucemia Promielocítica, e indicar eficazmente su manejo.
3. Indicar exámenes de laboratorio, de acorde a la patología, que se está abordando y evitar enviar exámenes rutinarios que no aporten información para el manejo del paciente.
4. Reforzar el conocimiento de médicos residentes y personal de enfermería sobre la detección e identificación oportuna de complicaciones, derivadas de la enfermedad, para disminuir la mortalidad por causas prevenibles.

XVIII. Bibliografía

5. AEAL. (2015). Mieloma y Leucemia. Leucemia Mieloide Aguda. Información general para pacientes y familiares. AEAL, A. E. (2014). *leucemia mielode aguda informacion general para paciente y familiares*. madrid: AEAL.
- Aksu T., F. A. (2018). Acute promyelocytic leukemia in children: a single centre experience from Turkey. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2018, 1-7.
- Aurora, M. S. (2007). *Protocolo de tratamiento con el esquema NOPHO-AML93 modificado en pacientes pediátricos del HIMFG con leucemia*. mexico.
- C, H.-P., S, M.-G., & Y, Q.-S. (2017; 36 (Suplemento)). Leucemia promielocítica: comparación de dos protocolos de tratamiento. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.*, 1-9.
- C, R. R. (2009). management of APL in devoloping contries . *american society of hematology*, 162-166.
- Carolina, M. M. (2019). Leucemia promielocítica aguda M3. Reporte de un caso clínico. *REE Volumen 13*, 62-70.
- Chen y, K. h. (2008). Acute promyelocytic leukemia: a population based estudio on incidence and survival in the unted states. *cancer* , 5811-5818.
- De Paula V, C. V. (2016). 2015). Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukemia: report of a pediatric case in HC-UFTM. *Belo Horizonte: Sociedad Brasileira de Pediatría*, 50-62.
- De Thé, H. P. (2017). Acute Promyelocytic Leukemia: A Paradigm for Oncoprotein-Targeted Cure. *Cancer Cell*, 32 (5): 552 – 560.
- et, C. (2013). : Infections in pediatric acute promyelocytic leukemia: from the canadian infections in acute myeloid eukemia research group. *BMC Cancer*, 266-270.
- F., L.-C. (2018). Leucemia mieloide aguda. . *HematolMéx. 2018 ene;19(1):24-40.*, 24-40.
- FS26S. (2015). Información sobre la leucemia promielocítica aguda .
- Jose, L. C., angelina, L. D., & Cira, L. (2014). Leucemia promielocítica aguda. Comportamiento clínico. 1-5.
- Kayser, S. S. (2018). Manejo de pacientes con leucemia promielocítica aguda. *leucemia* 32, 1277-1294. Obtenido de <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0139>

- Labardini et al., (2011):). Leucemia promielocítica aguda. *oncoguía*, 103-106.
- Madero L, L. A. (s.f.).
- Madero L, L. A. (2015). *hematología y oncología pediátricas*. madrid: ergon.
- Matthew A. Kutny, M. S. (2019). Outcome for Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia Patients at Children's Oncology Group Sites. *Pediatr Blood Cancer*, 663-666.
- Matthew A. Kutny, M. S. (2019). Outcome for Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia Patients at Children's Oncology Group Sites on the Leukemia Intergroup Study CALGB 9710 (Alliance). *Pediatr Blood Cancer*. 2019, 63-70.
- Mayara, B. P. (2018). *Efectividad del tratamiento de la leucemia promielocítica aguda con ácido transretinoico en pacientes del Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro*. santa clara: Copyright©UCLV.
- Moran L, D. A. (2014). Leucemia Promielocítica Aguda en Pediatría. *HEMATOLOGÍA Volumen 18 n°*, 267/271.
- Rego, E. S.-L. (2014). 2008). Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukemia: pathogenesis and risk factors. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 30 (suppl.2): 33-66.
- Rey, I. (2016). Management of bleeding in acute promyelocytic leukemia. . *Sociedad Argentina de Hematología*, 1-7.
- Testi Anna, P. A. (2018). Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia: results from the International Consortium for. *blood® VOLUME 132, NUMBER 4*, 405-412.
- TiagoVanessa de Paula, A. C. (2015). Síndrome de diferenciación en la leucemia promielocítica aguda: . *revista brasileña de pediatría*, 135-138.
- valverde Muñoz, k. (2015). LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA DEL ORIGEN A LA REMISION. *Acta pediatrica costarric.vol 15*, 8-15.
- Villalba Toquicaa Carolina del Pilar, M. S. (2016). Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes pediátricos con leucemias agudas en la Clínica Universitaria Colombia. Serie de casos. *revista pediatrica EU ELSEIVER*, 17-22.
- Zhao, J. L. (15 de junio de 2019). *La genética y las características clínicas de los niños diagnosticados morfológicamente como leucemia promielocítica aguda*. Obtenido de trip data base: <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0338-z>

XIX. Anexos

Tablas

- Características sociodemográficas de pacientes con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda, atendidos en el departamento de hemato-oncologica del HIMJR.

Tabla. 1: Edad al Momento del Diagnóstico

		Edad	
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	1 a 4 años	1	4.8
	5 a 9 años	8	38.1
	10 a 14 años	12	57.1
	Total	21	100.0

Fuente Ficha de Recolección

Tabla 2: Sexo de Pacientes Estudiados

		Sexo	
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	M	11	52.4
	F	10	47.6
	Total	21	100.0

Fuente Ficha de Recolección

Tabla 3: Distribución Geográfica,

Departamento		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Chontales	1	4.8
	RAAN	2	9.5
	Nueva Segovia	1	4.8
	Managua	4	19.0
	RAAS	2	9.5
	Madriz	1	4.8
	Matagalpa	5	23.8
	Chinandega	1	4.8
	Jinotega	2	9.5
	León	1	4.8
	Estelí	1	4.8
	Total	21	100.0

Fuente Ficha de Recolección

Cuadro Clínico

Tabla 4 signos clínicos presentes al momento del diagnóstico

	SIGNOS																	
	Hepato- megalia		Espleno- megalia		Adeno- megalia		Equimosis		Petequias		Fiebre		Epistaxis		Gingivo- rragia		Hemato- mas	
Si	14	66.7%	1	4.8%	2	9.5%	11	52.4%	13	61.9%	11	52.4%	11	52.4%	10	47.6%	6	28.6%
No	7	33.3%	20	95.2%	19	90.5%	10	47.6%	8	38.1%	10	47.6%	10	47.6%	11	52.4%	15	71.4%
Total	21	100%	21	100%	21	100%	21	100%	21	100%	21	100%	21	100%	21	100%	21	100%

Fuente Ficha de Recolección

▬ Hallazgos de Laboratorio en Pacientes con Leucemia Promielocítica

Tabla. 5 Leucocitos al Diagnostico

Globulos_blanco		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Menor de 10000	13	61.9
	Mayor que 10000	8	38.1
	Total	21	100.0

Fuente Ficha de Recolección

Tabla. 6 Plaquetas al Diagnóstico

Plaquetas		Frecuencia	Porcentaje
Válido	12000 a 25000	10	47.6
	26000 a 35000	3	14.3
	36000 a 45000	4	19.0
	46000 a 147000	4	19.0
	Total	21	100.0

Fuente Ficha de Recolección

z Tiempos de coagulación

Tabla.7 TP al Diagnostico

TP		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Menor de 17 (Disminuido)	6	28.6
	17 a 22 (Normal)	9	42.9
	Mayor de 22 (Prolongado)	6	28.6
	Total	21	100.0

Fuente Ficha de Recolección

Tabla 8 TPT al Diagnostico

TPT		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Menor de 25 (Disminuido)	3	14.3
	25 a 45 (Normal)	16	76.2
	Mayor de 45 (Prolongado)	2	9.5
	Total	21	100.0

Fuente Ficha de Recolección

Tabla .9 Fibrinógeno al Diagnostico

Fibrinogeno		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Menor de 200 (Disminuido)	4	19.0
	200 a 400 (Normal)	13	61.9
	Mayor de 400 (Prolongado)	1	4.8
	No se hizo	3	14.3
	Total	21	100.0

Fuente Ficha de Recolección

Condición Clínica de los Pacientes

Tabla 10: Estratificación de Riesgo al Momento de Diagnóstico

Riesgo		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Bajo	13	61.9
	Alto	8	38.1
	Total	21	100.0

Fuente Ficha de Recolección

Tabla 11 Desarrollo de Complicaciones

COMPLICACIONES										
	Infecciones		Cuagulopatía		Síndrome de AT RA		Síndrome de conversión masiva AT RA		Pseudotumor Cerebral	
Si	14	66.7%	16	76.2%	7	33.5%	2	9.5%	1	4.8%
No	7	33.3%	5	23.8%	14	66.5%	19	90.5%	20	95.2%
Total	21	100%	21	100%	21	100%	21	100%	21	100%

Fuente Ficha de Recolección

Tabla. 12: Estado de la Medula al Final de Inducción

Estado de la médula			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Remisión Completa	10	47.6
	No aplica	11	52.4
	Total	21	100.0

Fuente Ficha de Recolección

Tabla: 13: Recaída a Nivel Testicular Después de Remisión Completa en Paciente con Leucemia Promielocítica

		Recaída	
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Si	1	4.8
	No	20	95.2
	Total	21	100.0

Fuente Ficha de Recolección

Tabla: 14: Abandono de Tratamiento en Paciente con Leucemia Promielocítica

		Abandono	
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Si	1	4.8
	No	20	95.2
	Total	21	100.0

Fuente Ficha de Recolección

Tabla. 15 Muertes en Pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda

Muerte		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Si	11	52.4
	No	10	47.6
	Total	21	100.0

Fuente Ficha de Recolección

Tabla 16: Tiempo Transcurrido para la Muerte desde el Diagnostico

Tiempo		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Temprana	10	47.6
	Tardía	1	4.8
	NA	10	47.6
	Total	21	100.0

Fuente Ficha de Recolección

Tabla 17 Causas Directas de Muerte en Pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda

	Causa	
	Frecuencia	Porcentaje
Hemorragia Pulomonar	2	9.5
Síndrome de ATRA	1	4.8
Hemorragia Intracraneana	4	19.0
Shock Septico	2	9.5
Neuomonia muy grave	1	4.8
Coagulación Intravascular diseminada	1	4.8
NA	10	47.6
Total	21	100.0

Fuente Ficha de Recolección

Instrumento de Recolección de Datos

Hospital Infantil Manuel De Jesús Rivera “La Mascota”

Ficha de Recolección de Datos

Comportamiento Clínico de Pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda,
Atendidos en el Departamento de Hemato - Oncología del Hospital Infantil Manuel
de Jesús Rivera “La Mascota”, en el Periodo Enero 2015 - Diciembre 2019.

1. Características Sociodemográficas

Edad al momento del diagnóstico: _____ años.

Sexo: M _____ F _____

Procedencia: Municipio _____ Departamento _____

2. Cuadro Clínico

Síntomas		Signos	
Palidez		Hepatomegalia	
Dolor Óseo		Esplenomegalia	
Moretones		Adenomegalias	
Sangrado		Equimosis	
Pérdida de Peso		Petequias	
Cefalea		Fiebre	
Fatiga		Epistaxis	
		Gingivorragia	
		Hematomas	

3. Hallazgos de Laboratorio

- ✓ Número de Plaquetas Iniciales: ____
- ✓ Número de Leucocitos Iniciales: ____
- ✓ Número de Blastos Iniciales: _____
- ✓ TP Inicial: _____
- ✓ TPT Inicial: _____
- ✓ Fibrinógeno inicial: _____

4. Comportamiento Clínico de los Pacientes

- ✓ Estratificación del Riesgo

Riesgo Bajo	
Riesgo Alto	

- ✓ Desarrollo de Complicaciones

	SI	NO	Cuales
Síndrome de ATRA			
Pseudotumor Cerebral			
Coagulopatía			
Infecciones			

- ✓ Uso de Hemoderivados en los Primeros 7 de Inducción

SI: ____, NO: ____ Cuales: ____

- ✓ Inicio de ATRA en los primeros 7 días de inducción

SI__ NO__

- ✓ Estado de Medula al final de inducción

Remisión Completa: SI: ____, NO: ____

Falla de Inducción: SI: ____, NO: ____

✓ Recaída

Recaída: SI: _____, NO: _____

SNC: _ Medular: _ Testicular: _

Abandono: SI: _____, NO: _____

Muerte: SI: _____, NO: _____

Temprana: _ Tardía: _

Causa _____