

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, MANAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
HOSPITAL INFANTIL MANUEL DE JESÚS RIVERA “LA MASCOTA”



Tesis para optar al título de Especialista en Pediatría

**Determinar la evolución de niños con Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica
tratados con AML-NOPHO 93 en el HIMJR– La Mascota de enero 2007-enero 2017.**

Autor:

Dr. Álvaro José Jiménez Méndez

Médico y Cirujano

Tutor Científico:

Dra. Yesly García López

Médico Pediatra Hematóloga

Agosto, 2020

DEDICATORIA

Le dedico esta tesis, primeramente, a Dios Todopoderoso, porque me ha dado la vida, guiándome en cada paso que doy, iluminando mi mente y brindándome sabiduría para lograr exitosamente el cumplimiento de mis metas, durante todo este período de estudios. <

De igual manera dedico esta tesis a mis padres y familiares que han sido un pilar fundamental en todo lo que soy, pero principalmente a mi hijo David, quien me demostró lo que es amar de manera incondicional y así mismo fue un motor fundamental para poder afrontar los distintos obstáculos durante estos años de mi carrera.

AGRADECIMIENTOS

A Dios que inspiró mi espíritu para la culminación de esta tesis.

Al hospital infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota", por permitirme lograr coronar mi meta soñada de estudiar la especialidad de pediatría.

A mis Maestros que me acompañaron durante todos estos años compartiendo sus conocimientos y experiencias para lograr formarme como pediatra.

A mis amigos y amigas con quienes compartí alegrías, triunfos, tristezas y experiencias inolvidables.

Especialmente a la Dra Yesli Garcia, le agradezco de corazón por su gran apoyo y motivación para la culminación de mi estudio profesional y por su tiempo compartido, acompañándome durante todo el proceso de la elaboración de esta tesis.

OPINIÓN DEL TUTOR

La leucemia mieloide aguda es un grupo de trastornos hematológicos malignos de progresión rápida, fenotípica y genéticamente heterogéneos, los cuales se caracterizan por la proliferación clonal desregulada de células inmaduras que han perdido la capacidad de diferenciarse normalmente.

Entre el 80% y el 90% de los niños con LMA pueden alcanzar remisión completa y cerca del 50% de ellos permanecen libres de enfermedad cinco años después de haber sido diagnosticados, y pueden ser curados, en nuestro medio la tasa de curación es cerca del 30%.

El pronóstico de esta enfermedad ha mejorado sustancialmente en las últimas décadas, este avance ha sido consecuencia de la sumatoria de varios factores, principalmente de la evaluación, clasificación de riesgo, la intensificación de la terapia y los avances en el cuidado de soporte.

El análisis de la supervivencia de los niños con LMA tratados con las estrategias convencionales nos revelara una serie de características clínicas, biológicas y relacionadas con la respuesta del tratamiento.

Considero que la tesis del Dr. Alvaro Jiménez nos permitirá valorar la evolución de los niños e implícitamente analizar la supervivencia de esta enfermedad que hasta nuestros días ha sido muy letal.

Dra. Yesly García López

Resumen

La Leucemia Mieloide Aguda representa un grupo heterogéneo de malignidades hematológicas, es la forma más frecuente de neoplasia mieloide en la edad pediátrica que logra alcanzar entre el 80 y el 90% de la remisión completa. Dentro del manejo, el protocolo basado en el régimen AML-NOPHO 93 modificado para la Asociación de Hemato Oncología Pediátrica de Centro América 2007 tiene el objetivo de mejorar la sobrevida libre de enfermedad con al menos 40% en los pacientes menores de 18 años con Leucemia Mieloide.

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo de corte transversal en el servicio de Hemato-Oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, Nicaragua en el periodo de enero 2007- enero 2017, con el objetivo de determinar la evolución de los niños con Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica tratados con AML-NOPHO 93. Se tomó una muestra de 103 expedientes clínicos a través de un muestreo no probabilístico por conveniencia.

Se encontró que la mayoría de los pacientes estudiados fueron del sexo femenino con promedio de edad de 1 a 5 años y en menor porcentaje mayores de 15 años y de 1 año, con procedencia de todos los departamentos de Nicaragua. Dentro de los subtipos de Leucemia Mieloide Aguda, la M2 fue la más frecuente al momento del diagnóstico. De todos los casos, se determinó que el 25% de los casos lograron remisión completa el resto de pacientes no logró alcanzar esta condición debido a abandono, resistencia y de muertes durante el tratamiento. La mayor cantidad de pacientes que falleció fue durante la primera fase de inducción y la principal causa fue por causa infecciosa.

Palabras Claves: Leucemia Mieloide Aguda, No Promielocítica, Remisión Completa, fallecidos.

Siglas y Abreviaturas

ADE1: Primera Inducción

ADE2: Segunda Inducción

AHOPCA: Asociación de Hemato Oncología Pediátrica de Centro América

AML-NOPHO 93: Acute Myeloid Leukemia - Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology

BFM: Berlin-Frankfurt-Münster

CD: Cluster of differentiation

CID: Coagulación Intravascular Diseminada

CCG: Children's Cancer Group

EMR: Enfermedad Mínima Residual

FAB: French-American-British: franco-anglo-estadounidense

HA1M: Primera Consolidación

HA1E: Segunda Consolidación

HA3: Tercera Consolidación

HIMJR: Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda

LMA: Leucemia Mielode Aguda

LMA M0: Leucemia Mieloide Aguda indiferenciada

LMA M1: Leucemia Mieloide Aguda con mínima evidencia de diferencia mielode

LMA M2: Leucemia Mieloide Aguda con maduración

LPA M3: Leucemia Promielocítica Aguda

LMA M4: Leucemia Mieolomonocítica Aguda

LMA M5: Leucemia Monocítica Aguda

LMA M6: Leucemia Eritroide Aguda

LMA M7: Leucemia Megacariocítica Aguda

MINSA: Ministerio de Salud

NIH: National Cancer Institute

RC: Remisión Completa

SNC: Sistema Nervioso Central

TPH: Transplante de progenitores hematopoyéticos

Tabla de Contenidos

Introducción	1
Antecedentes	2
Justificación.....	4
Planteamiento del problema	6
Objetivo.....	8
Objetivo general	8
Objetivos específicos	8
Marco teórico	9
Definición.....	9
Epidemiología	10
Patogénesis	10
Factores de riesgo.....	11
Subtipos de Leucemia Mieloide Aguda	12
Manifestaciones clínicas	13
Diagnóstico	15
Tratamiento	16
Medicamentos	18
Diseño Metodológico	21
Tipo de estudio:	21
Área de estudio	21
Período de ejecución	21
Universo	21
Muestra	21
Tipo de muestreo	23
Unidad de análisis	23
Fuente de recolección de información	23
Instrumento de recolección	23
Técnica de Recolección	23
Criterio de selección de la muestra	24
Criterio de inclusión:.....	24
Criterios de exclusión:.....	24
Procedimiento de recolección de la muestra	24

Procedimiento de análisis de la información:.....	25
Plan de tabulación y análisis	28
Operacionalización de variables.....	29
Aspectos éticos:.....	35
Resultados	36
Análisis de resultados.....	39
Recomendaciones.....	43
Referencias bibliográficas	44
Anexos	46

Introducción

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) representa un grupo heterogéneo de malignidades hematológicas que se originan en la médula ósea a partir de los precursores mieloides, monocíticos, eritroides y megacariocíticos. Es la forma más frecuente de neoplasia mieloide en la edad pediátrica. Entre el 80% y el 90% de los niños con LMA pueden alcanzar Remisión Completa (RC) y cerca del 50% de ellos permanecen libres de enfermedad cinco años después de haber sido diagnosticados y son probablemente curados cuando son tratados con un régimen adecuado de quimioterapia.

El protocolo de Tratamiento para niños con Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica no tratada previamente basado en el régimen AML-NOPHO 93 modificado para la Asociación de Hemato Oncología Pediátrica de Centro América 2007 tiene el objetivo de mejorar la sobrevida libre de enfermedad con al menos 40% en los pacientes menores de 18 años con Leucemia Mieloide. Donde la experiencia reportada por los grupos cooperativos internacionales en el tratamiento de LMA pediátrica -BFM, CCG, NOPHO, LAME, MRC- ha evidenciado como una estrategia eficaz la intensificación de la terapia ya sea de inducción o de post-remisión, con o sin trasplante de médula ósea. (Asociación de Hemato Oncología Pediátrica de Centro América (AHOPCA), 2007)

En presente documento se realiza en calidad de protocolo investigativo sobre la evolución de niños con Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica tratados con el régimen de tratamiento AML-NOPHO 93 en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, en el área de Hemato oncología del Hospital de referencia nacional que cuenta con el área y recursos disponibles para realizar el estudio, así mismo, establecer una base de datos y determinar la evolución clínica y la respuesta de los pacientes al tratamiento que fueron atendidos según protocolo, a fin de proporcionar información epidemiológica, estadística y práctica a nivel nacional de la eficacia del tratamiento y respuesta posterior al mismo, garantizando así su representatividad con la realidad.

Antecedentes

A nivel internacional se encuentra los siguientes estudios realizados:

(Vera, Pardo, Duarte, & Suárez, 2010) En Bogotá-Colombia, se hizo un estudio descriptivo de corte transversal en el que se analizaron todas las defunciones por leucemia linfocítica o mieloide aguda, en niños menores de 15 años, ocurridas en el Instituto Nacional de Cancerología y certificadas por médicos de la entidad durante el período 2008-2010. El 87,5 % fueron a causa de leucemia linfocítica aguda. La mediana de edad fue de 10,5 años. Se encontró que la demora 3 (obtener el tratamiento adecuado y oportuno) ocurrió en el 83 % de los casos y que los traslados durante el tratamiento fue la limitación más común (66,7 %). El 83,3 % de las muertes se consideraron no evitables dadas las condiciones clínicas de la enfermedad.

(Mejia-Arangure, 2016) En México realizaron un estudio epidemiológico descriptivo de la Leucemia Mieloide Aguda en niños residentes de la ciudad de México, se trata de un estudio de tipo descriptivo. Se incluyeron un total de 190 pacientes durante un período de 4 años entre el 2010 al 2014, encontrando un predominio del sexo masculino correspondiente al 57%, el subtipo más frecuente fue el M3 con un 25.3%, con una media de edad de 7 años.

(Menéndez Veitía, y otros, 2017) En Cuba, se hizo un estudio sobre Análisis de los resultados del tratamiento de la Leucemia Aguda no Promielocítica con protocolo tipo BFM 2004/2009 en un periodo de diez años en 2 instituciones del país, el Instituto de Hematología e inmunología y el Hospital Pediátrico José Luis Miranda de Villa Clara. Un universo de 50 pacientes, en edades entre 0 y 18 años con una mediana de 8,3. El 52 % masculino, 46 pacientes con riesgo alto según protocolo. Hicieron remisión del 80 % y el 30% hicieron recaída de localización medular. Con total de fallecidos 28 pacientes por progresión de la enfermedad o sepsis. La supervivencia global a los diez años fue 43 % y la supervivencia libre de eventos 39%.

(Garcia Medina, 2018) En Colombia, se realizó un estudio sobre la toxicidad al tratamiento de niños con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda atendidos en un centro de referencia de dicho país, donde se estudiaron a 33 pacientes menores de 18 años, en un periodo de 5

años, donde se encontró una mortalidad del 51.5% de los casos, a su vez el 15% murió durante la fase de inducción y 2 (6%) casos murieron debido a la terapia utilizada, también se encontró que 8 de los pacientes (28.57%) sufrieron recaída, al final del estudio se encontró que la sobrevida global fue del 42%.

(Dufort, Castiglioni, Pages, & Incoronato, 2020) en Uruguay, se realizó un estudio en un período de 20 años sobre el tratamiento de Leucemia Mieloide Aguda en pediatría con 2 diferentes protocolos utilizados para la atención de dichos pacientes, se encontró que los pacientes tuvieron una remisión completa entre el 91 y 92% en ambos protocolos, hubo una mortalidad en pacientes con remisión completa entre el 9.6% y 17.6%, asociándose a una incidencia de recaída entre el 12.5% alcanzando hasta el 35.4% de los pacientes en seguimiento, y se logró identificar que la supervivencia global fue entre el 55.9% hasta el 64.8% de los casos.

A nivel Nacional, se realizó el siguiente estudio:

(Martínez, 2018) En Nicaragua en el Hospital Manuel de Jesús Rivera-La Mascota, un estudio sobre las complicaciones infecciosas más frecuentes en niños con el diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda durante la primera fase de inducción atendidos en el servicio de Hemato-oncología, a través de un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal, con un total de 29 niños, encontrando que la mayoría en edades de 1 a 5 años, predominio masculino con más de la mitad en un estado nutricional adecuado. El subtipo más frecuente encontrado el M2 y el 89% de los pacientes con esquema completo de quimioterapia, encontrando que el proceso infeccioso más común fue el Síndrome Diarreico Agudo y de aparición durante los primeros 7 días de iniciada la inducción. Se encontró una mortalidad en la primera fase de inducción del 20%.

Justificación

La Leucemia Mieloide Aguda es una de las neoplasias más común en la infancia, representando del 15 al 20% de las Leucemias Agudas en niños y el 80% en adultos, siendo la forma predominante de leucemia en el periodo neonatal y adulto, pero representa una pequeña proporción de casos durante la infancia y la adolescencia. El rango de incidencia es aproximadamente 1.5 por 100,000 en infantes menores de un año de edad, decrece a 0.4 por 100,000 en niños de edades entre 5 y 9 años, posteriormente se incrementa gradualmente a aproximadamente 1 por cada 100,000 personas hacia los 25 años de edad, y finalmente comienza a incrementarse exponencialmente hasta aproximadamente a 25 por 100,000 personas en octogenarios. (Lagunas Rangel, 2016)

Dentro de las Leucemias Aguda, las del tipo Mieloide no promielocíticas según datos estadísticos se reportan por año pocos casos dada su incidencia; no obstante, generan una mayor repercusión a nivel social para las familias afectadas, mayor demanda económica para la misma y para la comunidad médica, mayor esfuerzo en el tratamiento de la quimioterapia para una respuesta adecuada al tratamiento y su remisión completa. A nivel nacional en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, hospital de referencia nacional, se cuenta con el servicio de Hemato Oncología para el área de hospitalizados, consulta externa para casos y nuevos y seguimiento. Por lo antes mencionado su utilidad se basa en:

Aspecto Científico: se determinará la evolución que tienen los pacientes empleando el régimen de tratamiento para la Leucemia mieloide no promielocítica, dado que cada año los casos reportados son pocos, así se sustentará con bases científicas la respuesta al tratamiento en el Hospital de Referencia nacional pediátrico, HMJR La Mascota.

Aspecto Epidemiológico: Permitirá brindar estudios que determinen la evolución clínica y respuesta al tratamiento establecido para el manejo de los casos de Leucemia Mieloide Aguda no promielocíticas en las edades pediátricas, la tasa de curación y las principales causas de muertes en la población estudiada, para poder brindar una base estadística de información para futuros estudios comparativos y como fuentes bibliográficas.

En Salud: aportando al Ministerio de Salud (MINSA) a nivel nacional una base de datos con reportes estadísticos que describan la evolución de los pacientes en base al protocolo empleado en el Hospital de referencia nacional, la respuesta clínica, las recaídas, porcentaje de mortalidad y principales causas de toxicidad al tratamiento, siendo el MINSA principal ente regular de la salud.

Planteamiento del problema

Según estadísticas del Instituto Nacional de Cáncer (NIH) de Estados Unidos se estiman un total de 19,520 casos nuevos en el año 2018 representando el 1.1% del total de casos de cáncer en el país, siendo apenas un 4.9% la población menor a 20 años, debido a que la media de edad para el diagnóstico está en 68 años, sin embargo, la tasa de mortalidad para los menores de 20 años es del 1.8% siendo la media de edad para mortalidad de 72 años. (National Cancer Institute, 2018)

La Asociación de Hemato Oncología Pediátrica de Centro América (AHOPCA) -El Salvador, Honduras, Nicaragua y Costa Rica- adoptaron el protocolo AML BFM 93 modificado para el tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica, donde se estableció que la remisión completa se obtuvo en 186 (69%) pacientes con LMA no-promielocítica; con 25.7% (n=69) de fallos en la inducción y 5% (n=14) pacientes que abandonaron el tratamiento durante la inducción.

Las muertes tempranas descritas según el régimen del protocolo AML BFM 93 modificado (definidas como las muertes ocurridas en las primeras 6 semanas de tratamiento) fueron en el 17.1% de los pacientes. En los primeros 15 días de tratamiento ocurrieron en 7.4% de los pacientes, estas fueron debido a eventos letales como hemorragia (3.7%), infección (2.2%), y otras causas (1.5%) como síndrome de lisis tumoral y leucostasis. Las muertes entre los días 16 y 42 de tratamiento fueron en 9.7% de los pacientes, siendo estas principalmente por complicaciones infecciosas (8.2%), y hemorrágicas 1.5%. (Asociación de Hemato Oncología Pediátrica de Centro América (AHOPCA), 2007)

Por tanto, dada la frecuencia de aparición de este tipo de neoplasias en la edad pediátrica, el régimen de tratamiento para la remisión completa, así como, los diferentes riesgos de toxicidad a la quimioterapia y principales causas de muertes en las distintas fases de la misma, siendo de referencia nacional el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera-La Mascota para tratar a niños con patologías hemato oncológicas, se plantea la siguiente interrogante:

¿Cuál es la evolución de niños con Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica tratados con AML-NOPHO 93 en el HIMJR– La Mascota de enero 2007- enero 2017?

Dicha pregunta se responderá con las siguientes preguntas directrices:

¿Cuáles son las características socio demográficas de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda?

¿Cuáles son las características clínicas y de laboratorio de los pacientes al momento del diagnóstico?

¿Cuáles fueron los eventos relacionados a la terapia implementada en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda?

¿Cuáles son las principales causas de mortalidad en las diferentes etapas del tratamiento?

Objetivo

Objetivo general

Determinar la evolución de niños con Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica tratados con AML-NOPHO 93 en el HIMJR– La Mascota de enero 2007- enero 2017.

.

Objetivos específicos

- Caracterizar socio demográficamente a los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda.
- Describir las características clínicas y de laboratorio de los pacientes al momento del diagnóstico.
- Determinar los eventos relacionados a la terapia implementada en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda.
- Identificar las principales causas de mortalidad en las diferentes etapas del tratamiento.

Marco teórico

La primera publicación donde se describe un caso de leucemia en la literatura médica fue 1827, por el médico Francés Alfred Armand-Louis Marie Velpeau. En 1845, el patólogo J.H. Bennett señaló una serie de pacientes que murieron por aumento del bazo, él utilizó el término “leucocythemia” para describir esta condición patológica. El término “leucemia” fue acuñado por Rudolf Virchow patólogo, en 1856.

Wilhelm Epstein introdujo el término “leucemia aguda” en 1889 para distinguir rápidamente leucemias progresivas y fatales de las leucemias crónicas. El término “mieloide” fue acuñado por Neumann Naegeli en 1869. Finalmente, en 1900 el mieloblasto, que es la célula mala en AML, fue caracterizado por Neumann Naegeli, que dividió las leucemias en “mieloide” y “linfocítico”. (Aguayo. 2013)

Definición

La Leucemia Mieloide Aguda, es una neoplasia caracterizada por proliferación anormal de células mieloides de origen clonal que infiltran la médula ósea, la sangre periférica y otros tejidos, la acumulación de estas células en distintos estados de maduración desplaza a los elementos hematopoyéticos sanos, causando insuficiencia medular e infiltración extramedular en el bazo, hígado, la piel, encías y el sistema nervioso central.

Se diferencia en cuanto a la leucemia linfoblástica que no tiene variación con respecto a edades pediátricas cuando se compara con casos en adultos, caracterizándose por una peor tasa de sobrevivencia.

Se trata de una enfermedad heterogénea compuesta por diferentes tipos de leucemia de hábito y diferenciación mieloide, a pesar que su etiología es conocida se asocia a ciertos factores genéticos y cromosómicos, se considera que también puede aparecer luego de recibir esquema de tratamiento para un caso de LLA previo.

Si bien es cierto en los últimos años el desarrollo de la citogenética y de la biología molecular ha permitido hacernos entender un poco más sobre los distintos tipos de leucemia mieloide aguda, la toxicidad y complicaciones que conlleva el tratamiento.

Epidemiología

Se trata de una entidad que afecta más comúnmente a adultos que a niños, más común en hombres con respecto a mujeres, una relación de 4 a 1. De manera general es una enfermedad de baja incidencia, aproximadamente una tasa de 4 casos por cada 100 000 habitantes; en Estados Unidos es responsable de 1.2% de las muertes por cáncer, se considera que puede incrementar conforme incrementa la esperanza de vida en el mundo.

En México se ha encontrado una incidencia de Leucemias Mieloides casi igual a las Leucemias Linfoblásticas; sin embargo, no existen tantos estudios para considerarse como datos confiables, a su vez se reportó que la variable más común fue la Promielocítica con un 35%, esto surge de un análisis de 1018 pacientes entre el 2009 y 2014

Se realizó otro estudio incluyendo a 190 pacientes con edades entre 0 y 14 años, donde 57% fueron varones, encontrando que los subtipos más frecuentes fueron M3 con 25.3%, M2 con 23.7% y M4 con 23.2%, con una media de edad de 7 años.

Así mismo como se mencionó anteriormente se ha visto un incremento en los casos de Leucemias mieloides agudas en edades pediátricas debido al incremento en la sobrevivencia de estos pacientes a una LLA, teniendo en cuenta que la LMA es la principal neoplasia secundaria a alquilantes y a inhibidores de la topoisomerasa II.

Patogénesis

Se sabe que diversos factores genotóxicos o leucemogénicos generan alteraciones moleculares implicadas en la patogénesis que cambian o interrumpen muchas de las facetas de la transformación celular. En más del 97% los casos se han identificado alteraciones cromosómicas, cuyas consecuencias son la formación de proteínas quiméricas que trastornan el proceso normal de maduración de los precursores mieloides, así como, su proliferación y diferenciación.

Dentro de lo que concierne a la manera en que se produce la LMA, se ha descrito un modelo de leucemogenesis donde es necesaria la presencia simultánea de dos alteraciones genéticas.

Mutaciones tipo I

Permiten a la célula transformada autorenovarse y proliferar. Estas mutaciones acontecen fundamentalmente en los genes implicados en vías de transducción de señal.

Mutaciones tipo II

Se origina en genes implicados en la diferenciación y maduración de los progenitores hematopoyéticos.

Basándonos en este modelo, deben existir ambas mutaciones para que se produzca la LMA, con un solo factor, se considera que es un estado preleucémico.

Factores de riesgo

Aspectos genéticos	Administración de fármacos	Alteraciones hematológicas	Factores ambientales
Anemia de Fanconi	Alquilantes	Síndrome mielodisplásicos	Exposición a radiación
Síndrome de Kostman	Inhibidores de topoisomerasa II	Leucemia mieloide crónica	Bencenos
Síndrome de wiskoff-aldrich	Fenilbutazona	Policitemia vera	Tintes
Ataxia telangiectasia	Cloroquina	Trombocitopenia esencial	Herbicidas
Síndrome de down	Metoxipsoralenos	Hemoglobinuria nocturna paroxística	Obesidad
Síndrome de Klinefelter	Cloranfenicol	Anemia aplásica	Alcohol
Síndrome de Patau			

Subtipos de Leucemia Mieloide Aguda

Leucemia Mieloide Aguda (LMA) M0 con mínima evidencia de diferencia mieloide

Estos casos son pocos frecuentes representando menos del 3% de las LMA infantiles, los blastos expresan uno o más antígenos de superficie mieloide como CD13, CD33, presentando marcadores de células inmaduras como CD34+ y CD117+.

LMA M1 sin maduración

Representa alrededor del 20% de todas las LMA pediátricas y se caracteriza por un alto porcentaje de blastos mieloides sin evidencia de maduración a neutrófilos, expresan mieloperoxidasa, los blastos tienen al menos 2 antígenos mielomonocíticos como CD13, CD33 y CD117.

LMA M2 con maduración

Representan alrededor del 30% del total de las LMA. Los blastos incluyen granulos azurofilos, y existen diferentes grados de displasia. Los blastos expresan CD33+, CD34+, CD117+ y CD65+.

LPA (M3)

Con la traslocación 15;17 y PML/RAR, representa entre el 5 a 10% del total de LMAs en infantes, hay una variante hipergranular y otra hipogranular. Se caracteriza por la presencia de bastones de Auer en los blastos, que son más grandes que en otros subtipos. Estas células son sensibles al ácido trans retinoico (ATRA).

LMA M4

Conocida como Leucemia Mielomonocítica, ocurre entre el 25 a 30% de los casos en pediatría, existe una variante con diferenciación eosinofila, en estos casos hay alteraciones de los eosinófilos, siendo más evidentes que los mielocitos o promielocitos. Se debe a una variación del cromosoma 16.

LMA M5

Denominada Leucemia Monocítica, representa el 15% de las LMA en menores de 2 años y el 50% en mayores de 2 años, expresa antígenos mieloides como CD13, CD33 y CD117, también marcadores únicos de monocitos como CD14.

LMA M6

Diferenciación eritroide, representa el 5% de todos los casos de LMA infantil. Más del 50% de los blastos pertenecen a estirpe eritroide, y más del 20% de la población no eritroide son blastos mieloides.

LMA M7

Es una leucemia megacarioblastica que ocurre entre el 5 a 10% de todas las LMA en la infancia, pero es el tipo más frecuente en los casos menores de 2 años, los megacariocitos expresan CD41, CD42 y CD61.

Manifestaciones clínicas

Si bien tanto las Leucemias Mieloides como las Linfoblásticas pueden debutar de manera similar, y así mismo pueden proporcionar una clínica inespecífica, las manifestaciones pueden englobarse en distintos síndromes que al pediatra debe hacerlo sospechar sobre estas entidades.

Síndrome Anémico

Sus manifestaciones son secundarias a la disminución de las concentraciones de hemoglobina secundaria a la hematopoyesis ineficaz, se caracteriza por palidez mucocutánea progresiva, acompañado de fatiga referida tanto por el paciente como por los familiares, así como taquicardia y en casos graves afectación cardiaca. (Madero Lopez, 2015)

Síndrome hemorrágico

Caracterizado por la aparición de sangrados, por lo general, asociado a mucosas o piel, se manifiesta con petequias, equimosis, la afectación del Sistema Nervioso Central (SNC), así

como, sangrados masivos en el tracto gastrointestinal son complicaciones muy raras. (Martínez, 2018)

Síndrome Infeccioso o Febril

Hace referencia a la susceptibilidad por parte del paciente ante los procesos infecciosos, secundario a la infiltración de la medula ósea, o bien a la incapacidad funcional de distintos tipos de leucocitos para mantener la integridad del sistema inmunológico.

Afectación extramedular.

Ocurre en el 30% de los casos y son motivo de consulta frecuente en la consulta pediátrica, afectando la piel, tejido subcutáneo y sistema nervioso central.

Puede haber infiltración cutánea caracterizada por la aparición de lesiones maculopapulosas o nódulos de consistencia blanda, de color rosáceo, diseminadas por todo el cuerpo, esto es característico de los niños menores de 1 año y típico de la leucemia monoblástica

La infiltración al sistema nervioso es más frecuente en los subtipos M4 y M5, puede ser asintomática o manifestarse con signos de hipertensión endocraneal, siempre que haya afectación de pares craneales sin otra patología que lo explique se debe sospechar de infiltración tumoral.

Pueden aparecer sarcomas granulocíticos en huesos con excesiva actividad hematopoyética y poco periostio como es el caso de los huesos periorbitarios y de la base del cráneo, y vertebras, produciendo compresión de dichas estructuras, ocurre en bajo porcentaje en el subtipo M2, pero se considera muchas veces como única manifestación de la enfermedad.

Puede haber hipertrofia gingival, así como crecimiento hepático o del bazo y manifestaciones de infiltrativas de ganglios en pulmón, pleura y mediastino. (Madero Lopez, 2015)

Hiperleucocitosis

Debido a la morfología de las células, y a su gran capacidad de adhesión, estos pacientes tienen mayor riesgo de leucostasia, esto último se puede manifestar como deterioro

respiratorio por hemorragia pulmonar, falla respiratoria o bien neurológico que inicialmente puede presentar cefalea asociada a confusión progresando hasta el coma.

Los niños menores de 2 años que tienen afectación extramedular asociado a coagulopatía tienen mayor riesgo de mortalidad.

Coagulopatía

Generalmente los pacientes presentan petequias, epistaxis, sangrado de mucosas, más raramente puede haber sangrados digestivos o del SNC, la trombocitopenia es frecuente y puede asociarse en un 5% a CID. Esta puede deberse a un proceso infeccioso agudo o bien por la liberación de factores pro coagulantes por parte de los blastos en las variantes M3 (LPA) M4 y M5. (Madero Lopez, 2015)

Diagnóstico

Debido a que son entidades con manifestaciones inespecíficas y asociadas a distintas formas de presentación, se tienden a confundir con otras patologías, en especial aquellas inmunológicas, reumáticas o bien con tumores sólidos como los linfomas.

La pancitopenia, que es común encontrarla en las leucemias mieloides, puede ser secundaria a deficiencia de vitaminas y enfermedades autoinmunitarias.

Se realiza un recuento sanguíneo, en la mayoría de los casos el corte medio de leucocitos es de 20 000 leucocitos, aunque hay un 20% de pacientes que cursan con cifras mayores a 100 000, las plaquetas tienden a permanecer por debajo de 70 000 con un 15% de niños con un recuento menor a 10 000. Se debe realizar un aspirado de medula ósea con la finalidad de realizar estudios de inmunofenotipaje, morfológicos, citoquímica, citogenética y genética molecular. (Cruz, 2018)

En aproximadamente el 90% de los casos el linaje mieloide se puede determinar por medio de estudios morfológicos y citoquímicos. (Madero Lopez, 2015)

Tratamiento

Aspectos generales del tratamiento

El objetivo principal de la terapia es erradicar la célula clonal, con la restauración subsecuente de la función normal de la hematopoyesis, el primer momento para valorar la respuesta al tratamiento es el recuento de blastos en médula ósea al día 29, según resultados de estudios de AML-BFM, el índice de remisión completa y de supervivencia libre de enfermedad fue mejor en aquellos niños cuyo conteo de blastos fue menor al 5% en comparación a aquellos con un conteo mayor durante el mismo periodo de tiempo.

Según el instituto nacional de cáncer, una respuesta completa requiere un conteo menor del 5% de blastos en médula ósea, así como una celularidad mayor al 20% y por lo menos un conteo de 1500mm³ de neutrófilos circulantes con una duración de al menos 4 semanas.

Luego de una terapia de inducción, se debe realizar un tratamiento intensificado para lograr la erradicación de la Enfermedad Mínima Residual (EMR) definida como células leucemoides residuales que no se logran detectar mediante medios morfológicos.

La terapia de inducción diseñada para producir una aplasia medular es usualmente más intensa que la usada en las Leucemias Linfoblásticas Agudas, la terapia de inducción se continua con fases de postremisión que son utilizadas para la destrucción de blastos residuales tanto en médula ósea como en otros órganos. Por lo general durante las fases de quimioterapia intensa o en fases de consolidación se administra profilaxis para el sistema nervioso central (SNC).

A su vez en dependencia de la disponibilidad se puede realizar o necesitar de trasplante de médula ósea, el ácido transretinoico es un tratamiento especial para la variante M3 (Promielocítica). Terapia de soporte es requerida muchas veces en especial durante los primeros días o semanas de la fase intensiva. Aproximadamente 95% de los niños con LMA logran remisión completa y aproximadamente 70% esperan supervivencia a 5 años. (Pui, 2003)

La supervivencia del paciente con Leucemia mieloide depende de factores pronósticos presentes al momento del diagnóstico, así como estrategias terapéuticas que se pueden

ofrecer de acuerdo a la experiencia institucional. La supervivencia, se ha clasificado para fines estadísticos en supervivencia sin progresión de la enfermedad y supervivencia sin fenómeno adverso.

La supervivencia sin progresión de enfermedad se define como el evento a partir de la fecha final del tratamiento, hasta la curación o muerte del paciente. La supervivencia sin fenómenos adversos es el espacio de tiempo que media entre la erradicación clínica de la enfermedad, por cualquier método terapéutico y la aparición de un evento: muerte y/o recaída. (García, 2009)

Terapia de Inducción.

Esta fase está encaminada para lograr una remisión completa y lograr mejores resultados a largo plazo, por lo general se logra con un curso de 7 días de citarabina (ara-C) y 3 días de antraciclinas. Este esquema puede variar según la literatura, pudiendo relacionar 7 días de ara-C en combinación con daunorubicina, algunos esquemas incluyen el uso de 6-tioguanina o etoposide. Se ha logrado demostrar que un curso de 7 días de ara-C es superior para lograr la remisión en comparación con su uso durante 5 días, a su vez se demostró que su uso por más de 7 días conlleva a toxicidad.

La combinación ADE (ara-C, Daunorubicina y etoposide) ha demostrado mejores resultados a largo plazo en su uso para leucemias mieloides agudas en niños.

Fase de consolidación e intensificación.

El término de consolidación hace referencia a la administración repetitiva de 2 o más esquemas de drogas usados en la fase de inducción. Estos ciclos pueden administrarse durante varios meses, según ensayos de BFM, puede realizarse durante un plazo de 6 a 8 semanas con diferentes drogas, y dos bloques de intensificación con altas dosis de ara-C.

En el protocolo de NOPHO AML 93, se usan 4 bloques de esquema intensificado con dosis altas de ara-C, en su lugar el comité de investigación médica de Leucemia Mieloide Aguda, en su protocolo utiliza 2 cursos intensivos con dosis de mitoxantrone y dosis altas de ara-C. se ha demostrado que las altas dosis de ara-C utilizado durante la fase de postremisión. tiene como resultado una disminución en la tasa de recaída.

El intervalo en que se administra también es de importancia debido a que la tasa de respuesta es mejor en esquemas donde se administran en un lapso de 7 días en comparación en aquellos donde se espera más tiempo.

Transplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)

Es una terapia que se usa en aquellos pacientes con pronóstico adverso o intermedio al tratamiento con drogas quimioterapéuticas. Es considerado una terapia final debido a que es el único procedimiento potencialmente curativo en la leucemia mieloide refractaria, al igual que en los casos de recidiva, así como, en los casos de riesgo desfavorable. Por el contrario, carece de una indicación en pacientes con una primera remisión completa con LMA de bajo riesgo. (Torrez Gómez & García Cantillano, 2008)

A pesar de la intensidad de los protocolos actuales de tratamiento, alcanzando el límite de tolerabilidad de las drogas, la tasa de curación para la LMA pediátrica están estancados y no se espera que incremente arriba del 65%. (Pui, 2003)

Medicamentos

Citarabina (Ara-C)

Medicamento antimetabolito, antagonista de las pirimidinas, es un inhibidor específico de la síntesis de DNA; es metabolizado en gran parte a nivel hepático. Vía de administración: en este protocolo será por vía intravenosa e intratecal.

Efectos colaterales: mielo supresión, náuseas, vómitos, cambios megaloblásticos, úlceras en la cavidad oral, disfunción hepática, hipertermia, reacción alérgica; menos frecuente pancreatitis, parotiditis.

En altas dosis: fiebre, diarrea severa, alteraciones SNC como somnolencia, síndrome cerebeloso, ataxia, nistagmo; mialgias, dolor óseo o torácico, exantema maculo-papuloso, conjuntivitis. Se recomienda el uso de corticoesteroides sin suspender el fármaco.

La administración intratecal puede causar cefalea, fiebre, vomito; pleocitosis, aracnoiditis química.

Daunorrubicina (DNR)

Medicamento antracíclico. Vía de administración: intravenosa.

Efectos colaterales: toxicidad cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia aguda, otras cardiomiopatías). La cardiotoxicidad está relacionada directamente con la dosis acumulada de antracíclicos (daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrone). Mielosupresión, toxicidad hepática y renal, náuseas, vómitos, estomatitis, y diarrea; alopecia, exantema, urticaria, hiperpigmentación ungueal. Es vesicante si ocurre extravasación.

Equivalencia con mitoxantrone: 40 mg. daunorrubicina = 10 mg. mitoxantrone.

Etopósido (VP-16)

Es una epipodofilotoxina. Vía de administración: intravenosa en por lo menos 1 hora o más. Debe evitarse la administración intravenosa rápida porque puede causar hipotensión severa. Se debe diluir en solución fisiológica obteniendo una concentración final de 0.2 a 0.4 mg/ml. No debe administrarse si hay evidencia de precipitación del fármaco.

Efectos colaterales: mielosupresión, náuseas, vómitos, estomatitis, dolor abdominal, alopecia, irritación local en caso de extravasación; hipotensión secundaria a la administración rápida del fármaco; brocoespasmo, sibilancias. Leucemia aguda secundaria.

Mitoxantrone

Medicamento antracíclico (es una antracenodione) estructuralmente similar a la doxorubicina. Actúa intercalando el DNA a través de enlaces entre las cadenas nucleótidos. También causa ruptura del DNA mediante enlaces con los grupos fosfato del DNA. Vía de administración: intravenosa.

Efectos colaterales: Toxicidad cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva, otras cardiomiopatías). La cardiotoxicidad está relacionada directamente con la dosis aculada de antracíclicos (daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrone). Mielosupresión, náuseas, vomitos, diarrea. Mucositis; esterilidad como manifestación de disfunción gonadal. Orina azul-verdosa. Flebitis. Vesicante si hay extravasación.

Equivalencia con daunorrubicina: 40 mg. daunorrubicina = 10 mg. mitoxantrone.

Metotrexate (MTX)

Es un análogo de los folatos que inhibe la acción de la dihidrofolatoreductasa resultando en la inhibición de DNA, RNA y la síntesis proteica. Vía de administración: en este protocolo solamente intratecal, debe utilizarse solamente la forma libre de preservativos.

Efectos colaterales de manera general: mielosupresión, estomatitis ulcerativa, diarrea, alopecia, toxicidad hepática y renal. La administración intratecal se asocia a cefalea, aracnoiditis, convulsiones y paresias. Puede producir encefalopatía cuando es utilizado en altas dosis y asociado con radioterapia. (Asociación de Hemato Oncología Pediátrica de Centro América (AHOPCA), 2007)

Diseño Metodológico

Tipo de estudio:

El estudio por sus características es cuantitativo de tipo Observacional, descriptivo, retrospectivo de corte transversal. Cuantitativo porque se tomarán datos estructurados y estadísticos, de tipo observacional, ya que el registro de la información se realizó por medio de la observación directa y el registro de fenómenos sin ejercer ninguna intervención. Descriptivo por caracterizarse en describir todas las dimensiones del estudio. Retrospectivo de corte transversal, por los hechos ocurridos y registrados en tiempo pasado y en un período de tiempo determinado.

Área de estudio:

Se realizó en el Servicio de Hemato-oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, Hospital de referencia nacional, ubicado en el Distrito V del Municipio de Managua, Barrio Ariel Darce, departamento Managua, Nicaragua. El Servicio cuenta con 5 áreas: Hematología A y B, la sala de Oncología, consulta externa y el laboratorio donde se toman y procesan muestras de pacientes con problemas hematológicos.

Período de ejecución:

Se realizó en el período de enero 2007 a enero 2017, ya que en este intervalo de tiempo fue viable por el número de expedientes y la frecuencia de aparición de los casos de Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica; así mismo, por la disponibilidad de los expedientes clínicos y base de datos en el sistema de registro de salud.

Universo:

El universo estuvo conformado por los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda mediante el registro del expediente clínico con un total de 121 expedientes clínicos.

Muestra:

La muestra fue calculada en el software Open-Epi, estadísticas para casos y medidas en estudios descriptivos y analíticos, análisis estratificado con límites de confianza exactos, análisis de datos apareados y de personas-tiempo, tamaño de la muestra y cálculos de potencia, números aleatorios, sensibilidad, especificidad y otras estadísticas de evaluación.

El cual, la muestra aproximada es de 100 expedientes para un intervalo de confianza del 99,9 % y margen de error del 0,1%.

No obstante, al realizar la recolección de los datos se logró plasmar la información de 103 expedientes clínicos. De los 121 pacientes, 118 expedientes fueron excluidos del estudio: 4 no elegibles, 1 cumplió otro protocolo, 13 expedientes no cumplieron los criterios de inclusión.

Tamaño muestral para % de frecuencia en una población (muestras aleatorias)		
Tamaño de la población	121	Si es grande, déjela en un millón
Frecuencia (p) anticipada %	10	Escriba entre 0 y 99.99. Si no lo conoce, utilice 50%
Límites de confianza como +/- porcentaje de 100	5	Precisión absoluta %
Efecto de diseño (para estudios con muestras complejas—EDFF)	1.0	1.0 para muestras aleatorias

Tamaño de la muestra para la frecuencia en una población

Tamaño de la población (para el factor de corrección de la población finita o fcp)(N): 121
 frecuencia % hipotética del factor del resultado en la población (p): 10%+/-5
 Límites de confianza como % de 100(absoluto +/--%)(d): 5%
 Efecto de diseño (para encuestas en grupo-EDFF): 1

Tamaño muestral (n) para Varios Niveles de Confianza

IntervaloConfianza (%)	Tamaño de la muestra
95%	65
80%	40
90%	55
97%	71
99%	81
99.9%	93
99.99%	100

Ecuación

Tamaño de la muestra $n = [EDFF * Np(1-p)] / [(d^2/Z^2_{1-\alpha/2} * (N-1) + p*(1-p)]$

Resultados de OpenEpi, versión 3, la calculadora de código abiertoSSPropor
 Imprimir desde el navegador con ctrl-P
 o seleccione el texto a copiar y pegar en otro programa

Tipo de muestreo:

El muestreo fue No probabilístico por conveniencia, ya que es una técnica donde la población seleccionada para el estudio, por la conveniencia en la accesibilidad y proximidad de los datos necesarios para cumplir con el estudio.

Unidad de análisis:

Se integró por los pacientes con el diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda no promielocítica por medio de sus expedientes clínicos.

Fuente de recolección de información:

La fuente de recolección de datos fue secundaria, ya que el origen de la información se basó en datos registrados en el expediente clínico, se obtuvo de manera directa de cada uno de expedientes de la población en estudio.

Instrumento de recolección:

El instrumento de recolección de la información, se conformó por una Hoja de datos generales, características clínicas y diagnósticas compuesta por 4 acápite: el primero, por los datos generales; el segundo, por las características clínicas de acuerdo al compromiso del Sistema Nervioso Central; tercero, las características del diagnóstico, compuesto por conteo de serie blanca y roja, plaquetas, clasificación FAB, la evaluación a la médula ósea de seguimientos, control del cumplimiento y remisión completa; por último, las causas de muerte, modificado a partir del instrumento plasmado de la Asociación de Hemato Oncología Pediátrica de Centro América (AHOPCA), con los datos necesarios y pertinentes para el estudio.

Técnica de Recolección:

La técnica empleada fue: una revisión documental, que es una técnica de observación complementaria, a partir de la existencia del registro datos y estadísticas sobre los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda y su documentación sobre el esquema y aplicación del tratamiento.

Primeramente, en el primer momento con previa autorización para disponer del acceso de la información solicitada mediante los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda no promielocítica, una vez obtenidos, se seleccionaron

mediante el tipo de muestreo y se aplicaron los criterios de selección y exclusión correspondientes al estudio. De la misma manera, con el instrumento de recolección de la información, se llenaron los acápites y datos pertinentes a la investigación por cada expediente seleccionado respetando los aspectos éticos.

Criterio de selección de la muestra:

Se refiere a una serie de criterios o consideraciones a la hora de seleccionar o excluir a las personas del estudio. Estos se dividen en criterios de inclusión y criterios de exclusión.

Criterio de inclusión:

- ✓ Pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda no promielocítica no tratada previamente.
- ✓ Que los datos que sean recogidos dentro del período del estudio.
- ✓ Pacientes menores de 15 años que recibieron tratamiento con el protocolo.
- ✓ Que estos pacientes hayan sido diagnosticados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera.

Criterios de exclusión:

- ✓ Pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica y neoplasia secundaria
- ✓ Expedientes con información incompleta para los fines del estudio.
- ✓ Expedientes que no cumplen de manera regular con sus citas.
- ✓ Expedientes con patologías asociadas a problemas autoinmunitarios.
- ✓ Pacientes quienes cumplieron esquema terapéutico acortado.

Procedimiento de recolección de la muestra:

Primeramente, la idea del estudio surgió por la inquietud de una evaluación del protocolo de tratamiento para niños con Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica tratados con el

régimen AML-NOPHO 93 en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, ya que en primera instancia, las Leucemias son las neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica, específicamente la mieloide, en segunda instancia, por ser un hospital de referencia nacional y con la disponibilidad de las salas de Hematología para la atención y manejo de los pacientes tratados con un régimen adecuado de quimioterapia.

En segundo lugar, se procedió a la elaboración del protocolo de trabajo, desarrollarlo con todos los acápites establecidos: tema, objetivos, antecedentes, planteamiento del problema, marco teórico y diseño metodológico registrado en un cronograma de actividades, para posteriormente aplicarlo en el periodo de los meses del año 2019. Una vez elaborado el protocolo, mediante la solicitud del permiso en docencia y área administrativa del hospital, para el acceso de la información necesaria contenida en los expedientes clínicos de los pacientes y con la selección por medio de los criterios de inclusión y exclusión, se procedió a la toma de información respetando el consentimiento y aspectos éticos.

La recolección de los datos se realizó en 4 encuentros establecidos de acuerdo a horario y disponibilidad de tiempo por parte del investigador y el tiempo de acceso al expediente, mediante el llenado de los acápites establecidos en el instrumento de recolección de los datos, tales como: los datos generales, características clínicas de acuerdo al compromiso del Sistema Nervioso Central, las características del diagnóstico, compuesto por conteo de serie blanca y roja, plaquetas, clasificación FAB, la evaluación a la médula ósea de seguimientos, control del cumplimiento y remisión completa; por último, las causas de muerte.

Procedimiento de análisis de la información:

Para el procesamiento del análisis de la investigación primeramente la información obtenida se redactó en el programa en Microsoft Office Word versión para Windows 10, se elaboró la base de datos con la información obtenida en el programa estadístico Epi Info Versión 7.2, se realizó por variables, las variables se codificaron del 0 al 3 según corresponda, una vez codificada las variables, se procedió a la depuración de los datos incongruentes. Una vez depurada la información y se cuenta con una base de datos armada

con todas las variables codificadas se procederá entonces a elaborar las tablas simples o de cruces de variables, primeramente, tablas simples de frecuencia y porcentaje de las variables más importantes, posteriormente se elaboró en el mismo programa tablas de cruce de variables en frecuencia y porcentaje.

Una vez elaborada las tablas se procedió a copiar y pegar todas las tablas en el orden de los objetivos en Excel, versión 2016. Donde se mejoraron la calidad de las tablas para la presentación y obtener un formato más estético. Ya elaborada las tablas se procedió a realizar gráficos de las tablas simples y cruce de variables que se consideren las más significativas.

Las gráficas plasmadas por porcentajes con leyendas identificadas a barra o pastel. Una vez elaboradas las tablas se plasmaron en el programa de Word versión 2016 ubicadas después de su tabla de referencia las cuales se realizó con aspecto estético acorde a los anexos dentro del documento a las tablas y a los gráficos, además se colocaron títulos y fuente de acuerdo con la tabla y gráficos.

Elaborados los anexos de esta manera se realizó el comentario de los resultados de la información describiendo el contenido de cada tabla siguiendo el orden de los objetivos específicos. Posteriormente elaborados los resultados, se procedió a su análisis correspondiente tomando como referencia los antecedentes del estudio tanto internacionales como nacionales, así como, el contenido del marco teórico dando una explicación cualitativa tanto por los estudios del marco teórico para posteriormente la elaborados las conclusiones y recomendaciones del trabajo.

Variables por objetivos específicos:

Caracterizar socio demográficamente a los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda.

Características socio demográficas

1. Edad
2. Sexo
3. Procedencia

Describir las características clínicas y de laboratorio de los pacientes al momento del diagnóstico. Clasificación FAB

1. Compromiso del SNC
2. Datos de Biometría Hemática Completa
3. Evaluación de Medula ósea

Determinar los eventos relacionados a la terapia implementada en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda.

1. Remisión completa
2. Fallo de inducción
3. Recaída

Identificar las principales causas de mortalidad en las diferentes etapas del tratamiento.

Causas de Mortalidad

1. Hemorragia
2. Infección
3. Toxicidad al Tratamiento
4. Progresión de la Enfermedad
5. Otro

Plan de tabulación y análisis

No	Variables	Importancia
1	Características socio demográficas – características clínicas y de laboratorio de los pacientes al momento del diagnóstico	Permite conocer las Características socio demográficas más prevalentes de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica y que relación guarda con la respuesta al tratamiento.
2	Eventos relacionados a la terapia – Causas de Mortalidad	Permite identificar los eventos durante cada fase de la terapia y las principales causas de muerte en las etapas del tratamiento con Quimioterapia.

Operacionalización de variables

No	Variables	Concepto Operacional	Dimensión	Indicador	Escala/Valor	Tipo de Variable
1	Edad	Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta la fecha actual de un niño o niña de la población en estudio.		Años	<1 1 - 5 6 - 9 10 - 14 >15	Cuantitativa numérica discreta
2	Sexo	Características biológicas, físicas y anatómicas que diferencian a niños y niñas presentes en el estudio.		Femenino Masculino		Cualitativo categórica nominal dicotómica
3	Procedencia	Área de origen geográfico correspondiente al habitat de los pacientes estudiados por departamentos de Nicaragua.		RAAN RAAS Chinandega León Managua Masaya Carazo		Cualitativo categórica nominal politómica

				Granada Rivas Río San Juan Nueva Segovia Madriz Estelí Jinotega Matagalpa Boaco Chontales		
--	--	--	--	--	--	--

No	Variables	Concepto Operacional	Dimensión	Indicador	Escala/Valor	Tipo de Variable
4	Clasificación FAB	Subtipos en las que está dividida la Leucemia Mieloide Aguda, de acuerdo el tipo de célula del cual se desarrolla y su maduración.	Subtipos de acuerdo a maduración celular de glóbulos rojos y blancos.	M0 M1 M2 M4 M5 M6 M7		Cualitativa categórica nominal politómica
5	Compromiso del Sistema Nervioso Central	Extensión de la enfermedad en otro tipo de célula extendida a sistema nervioso central.		SI NO		Cualitativo categórica nominal dicotómica
6	Datos de Biometría Hemática Completa	Examen completo de sangre que se realiza para valorar la respuesta al tratamiento en las distintas fases establecidas por el protocolo de abordaje.		Glóbulos Blancos Plaquetas	< 20,000 20,000 –100,000 > 100,000 < 10,000 10,000-20,000 20,000-40,000	Cuantitativa numérica discreta

					>40,000	
No	Variable	Concepto Operacional	Dimensión	Indicador	Escala/Valor	Tipo de Variable
7	Evaluación médula ósea día 29	Valoración al tratamiento posterior a la primera fase (inducción) tras un aspirado de médula osea para valorar celularidad y presencia de blastos.		M1	< 5% blastos	Cuantitativa numérica discreta
				M2	5 a 25%	
				M3	>25% blastos	
				No evaluable		
8	Remisión Completa	Estadio clínico caracterizado por Blastos <5% Neutrofilos >1000/mm ³ Plaquetas >50,000/mm ³ Hemoglobina ≥ 10 g/dl LCR <5 glóbulos blancos/μl o negativo		SI NO		Cualitativo categórica nominal dicotómica

No	Variables	Concepto Operacional	Dimensión	Indicador	Escala/Valor	Tipo de Variable
9	Fallo de Inducción	Pacientes que después de haber completado los bloques de terapia de inducción han sobrevivido y no han alcanzado la Remisión completa.		SI NO		Cualitativo categórica nominal dicotómica
10	Recaída	Reaparecimiento de la enfermedad después de haber alcanzado la Remisión Completa.		SI NO		Cualitativo categórica nominal dicotómica
11	Hemorragia	Sangrado secundario a coagulopatías o recuentos de plaquetas por debajo de 30, 000 mm ³ asociados en las distintas fases del tratamiento y/o procedimientos invasivos		SI NO		Cualitativo categórica nominal dicotómica

No	Variables	Concepto Operacional	Dimensión	Indicador	Escala/Valor	Tipo de Variable
13	Infección	Infecciones secundarias a flora endógena u oportunistas que causan riesgos de morbi mortalidad para el paciente que cumple esquema de tratamiento.		SI NO		Cualitativo categórica nominal dicotómica
14	Toxicidad al Tratamiento	Respuesta clínica con daño a otros órganos o sistemas y características de la celularidad de médula ósea posterior al tratamiento.		SI NO		Cualitativo categórica nominal dicotómica
15	Progresión de la Enfermedad	Persistencia o reaparición de blastos en médula ósea o periferia a pesar de haber cumplido las fases del tratamiento con extensión extramedular.		SI NO		Cualitativo categórica nominal dicotómica

Aspectos éticos:

Los aspectos éticos están basados en los principios generales en investigaciones médicas según la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, de acuerdo con:

La presente investigación es con fines para comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades, para mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad. Igualmente, sujetas a normas éticas que incluyen el respeto, dignidad, integridad, intimidad, confidencialidad de la información personal y la responsabilidad de proteger sus derechos humanos sin general el mínimo posible daño.

La investigación respeta los principios básicos de: El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes; comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). De la misma manera, generar nuevos conocimientos sin tener primacía e intereses sobre los derechos; proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información persona a través de datos codificados y, por último, respetar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos.

Resultados

De los casos diagnosticados por año, el 12.6% (13) fue en el año 2016, el 10.6% (11) en los años 2013 y 2015 respectivamente, el 9.7% (10) en 2007 y 2014, el 8.7% (9) en los años 2009 y 2011, seguido de 7.7% (8) en los años 2008, 2012 y por último el 6.8% (7) en los años 2010 y 2017. (Ver anexo tabla No 1)

En cuanto a las características sociodemográficas de los 103 pacientes, se encontró que las edades de 1 a 5 años fueron el 39.8% (41), de 10 a 14 años el 31% (32), de 6 a 9 años el 23% (24) y, por último, el 4%(5) de 15 a más años y 0.9% (1) menor de 1 año. El sexo más frecuente fue el femenino con 52.4% (54) y el masculino 47.5% (49). (Ver anexo tabla No 2)

En relación a la procedencia de los niños que fueron estudiados, el 10.6% (11) de los casos fue de Managua, seguido del 9.7% (10) de RAAS, el 8.7% (9) de RAAN, el 6,7% (7) fueron procedente de Carazo y Río San Juan, el 5.8% (6) corresponden a Masaya, Rivas, Nueva Segovia y Matagalpa respectivamente, Chinandega, Madriz, Jinotega y Chontales tuvieron el 4.8% (5) cada uno. De Boaco, Granada y Estelí procedían el 3,8% (4) y por último el 2.9 (3) eran de León. (Ver anexo tabla No 4)

Con respecto a las características clínicas al momento del diagnóstico se encontró que el compromiso del sistema nervioso central estuvo presente en el 7.7% (8) de los casos, en el 85% (88) estuvo ausente y en un 6.7% (7) no se logró identificar. La presencia de cloroma fue del 7.7% (8) y en el 92% (95) no estuvo presente. (Ver anexo tabla No 3)

De las características de laboratorio al diagnóstico de los pacientes, en cuanto a la BHC, el conteo de leucocitos por casos fue de 0 a 20,000 en el 42.5% (43), de 20,000 a 100,000 en el 39.6% (40) y mayor de 100,000 en el 17% (18) de los casos. El 50.4% (52) tuvieron un conteo plaquetario mayor de 40,000, de 20,000 a 40,000 se identificó el 24% (25), el 15.5% (16) se encontró en un rango entre 10,000 a 20,000 y menor a 10,000 correspondieron a 7.7% (8). De la clasificación FAB al diagnóstico los casos de M2 fueron el 34.9% (36), M1 en el 24.2% (25), M0 y M7 en el 10.6% (11) respectivamente, M4 en el 9.7% (10), M5 en el 7.7% (8) y M6 en el 1.9% de los casos (2). (Ver anexo tabla No 5)

Hablando acerca los eventos durante la terapia en la primera inducción ADE1 el 17.4% (18) de los casos falleció y a su vez se encontró resistencia en el mismo número de casos y el 2.9% (3) abandonó la terapia. El 62% de los pacientes finalizaron la inducción en ADE1 que corresponde a 64 pacientes. En la segunda inducción ADE2, el 5.8% (6) abandonó, el 1.9% (2) tuvo resistencia y hubo 1 fallecido que corresponde al 0.9%. El 53% (55) finalizaron la segunda inducción ADE2. En la fase de consolidación y seguimiento el 18.4% (19) tuvo recaída, el 8.7% (9) falleció y el 0.9% (1) abandonó la terapia. El 25.2% (26) finalizaron la terapia vivos con remisión completa. (Ver anexo tabla No 6)

De los pacientes tratados el 81.5% (84) no presentó recaída y el 18% (19) si tuvo recaída durante su terapia. Dentro de los sitios de recaídas, la mayor cantidad corresponde al 78.4% (15) en médula ósea, seguido de 10.5% (2) en una localización no identificada y en cuanto a medula ósea combinada y localización extra medular se encontró 1 (5.2%) caso para cada una respectivamente. (Ver anexo tabla No 7)

En el estudio se identificó que el 27% (28) fallecieron, de los cuales 42.9% (12) fue por causa infecciosa, el 25% (7) por hemorragia y 28.6% (8) por toxicidad del tratamiento respectivamente. El 64.2% (18) murieron durante ADE1, el 3.5% (1) en ADE2 y fue por causa infecciosa y durante la fase de consolidación y seguimiento fueron 32.1% (9). Del total de casos, el 17.8%, 28.5% y 17.8% murieron por hemorragia, infección y toxicidad a tratamiento respectivamente durante ADE1, 1 caso en ADE2 por infección y durante el periodo de consolidación y seguimiento, 7.1% por causa hemorrágica, 10.7% por infección y toxicidad a tratamiento respectivamente (Ver anexo tabla No 8)

En cuanto a la evolución durante el tratamiento según el subtipo de LMA, se encontró que en M0, el 63.6% logro finalizar la fase ADE1, y 36.4% no continuó, luego de ADE2 el 54.5% de los casos terminó la inducción, con una remisión completa del 18.1%, con respecto al subtipo M1, del total de 25 pacientes, 72% finalizaron ADE1 y 68% terminaron la fase de inducción, y una remisión completa del 28%. En cuanto al subtipo M2, con un total de 36 pacientes, se encontró que el 58.4% de los pacientes pudieron finalizar la primera fase, 47.2% de los pacientes lograron finalizar ADE2, con 22.2% de estos en remisión completa.

Se estudiaron 10 pacientes con el subtipo M4, de los cuales el 60% finalizó ADE1, 50% logro terminar ADE2 y 3 pacientes correspondientes al 30% tuvieron remisión completa. Fueron 8 pacientes diagnosticados con el subtipo M5, de los cuales el 50% logro finalizar ADE2, pero solo 2 pacientes (25%) tuvo una remisión completa al tratamiento. Se diagnosticaron 2 pacientes con el subtipo M6, y solo 1 tuvo remisión completa correspondiente al 50%, para los 11 pacientes con el subtipo M7, 5 de ellos (45,4%) lograron finalizar ADE2, y 3 (27,2%) lograron remisión completa. (ver anexo tabla No.9)

Análisis de resultados

En este estudio logramos encontrar que, del total de pacientes en estudio, 54 pacientes que corresponden al 52.4% de los casos fueron del sexo femenino y el sexo masculino correspondió al 47.5% lo que no corresponde a la literatura conocida, ya que, de manera general, se diagnostica en su mayoría en varones con una relación de 4 a 1, al igual que se contradice lo encontrando con datos internacionales que reportan un predominio del sexo masculino de hasta el 57%. (Mejia-Arangure, 2016) (Menéndez Veitía, y otros, 2017).

A su vez en el estudio se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de leucemia menores de 18 años, encontramos que el mayor grupo etario fue de 1 a 5 años con un 39.8% (41) seguidos del grupo de 10 a 14 años con 31% (32), el grupo con menor porcentaje fueron los que se encontraban por arriba de los 15 años con 4% y 0.9% para los menores de 1 año, encontrando similitud en cuanto a los datos tanto nacionales como internacionales donde la mayoría de los pacientes se diagnostican por debajo de los 15 años de edad, con mayor número de casos diagnosticados durante las edades de 1 a 5 años. (Martínez, 2018).

Logramos identificar que en cuanto a la procedencia no hubo una diferencia significativa en cuanto a la distribución por los distintos departamentos del país, ya que encontramos que a pesar de tratarse de la capital, los pacientes que proceden de Managua representaron el 10.6% de los casos, casi similar a los casos que procedían de las regiones autónomas del caribe con 9.7% y 8.7% para la RAAS y RAAN respectivamente, sin embargo tomando en cuenta la accesibilidad a los servicios de salud y que el hospital infantil es el único centro que cuenta con el servicio de hematología pediátrica en el país, el 58.8% de los casos procedían de la región central y la costa caribe, consideradas como regiones de difícil acceso en su mayoría.

Encontramos en 8 casos (7.7%) la presencia de cloroma y compromiso al sistema nervioso central en la misma cantidad de casos, lo que corresponde a la literatura consultada, debido a que la incidencia si bien es baja, se encuentra entre el 3 al 9% de los casos de leucemia mieloide aguda en menores de 15 años, a veces considerada como primera manifestación clínica, sin embargo, también llama la atención que en 7 pacientes no se logró identificar la

el compromiso o no del sistema nervioso central, lo que puede explicarse ya que para la identificación de esto, se debe tener una alta sospecha del compromiso extramedular como manifestación clínica.

Dentro de lo encontrado en los datos de laboratorio, los pacientes que presentaron hiperleucocitosis ($>100,000$) fue de 17.8% (18), en su mayoría se encontraron por debajo de ese conteo, al igual que la mitad de los pacientes tuvo un conteo plaquetario mayor a 40,000 unidades, esto podría ser un factor protector tanto al momento del diagnóstico como para el pronóstico de los pacientes ya que se conoce que tanto la hiperleucocitosis como urgencia oncológica como la trombocitopenia pueden conllevar a complicaciones en el paciente y aumentar la probabilidad de mortalidad durante las distintas fases de la terapia.

Según la clasificación FAB, encontramos en este estudio que la mayoría de los pacientes (34.9%) fueron diagnosticados con el subtipo M2, lo que va de la mano a la teoría y de los estudios realizado a nivel nacional donde se establece que el subtipo M2 corresponde al 30% de los casos de LMA, al igual que la menor cantidad de pacientes (1.9%) pertenecían al subtipo M6, lo que también tiene similitud con la bibliografía debido a que es la que se encuentra en menor porcentaje (hasta el 5%).

Hablando de los eventos que ocurrieron durante la terapia, de manera global 27.17% de los pacientes fallecieron durante las distintas fases del tratamiento, de los cuales el 17.4% de los pacientes falleció durante la primera fase del tratamiento, similar a los datos encontrados en otros estudios donde la mortalidad durante esta fase se encuentra entre el 15 y el 20%, si bien el porcentaje de mortalidad global no se aproxima a los encontrados en estudios internacionalmente donde la tasa de mortalidad se encuentra alrededor del 50%, debemos considerar que hubo un porcentaje significativo de pacientes que abandonaron la terapia (9.6%), presentaron resistencia (19.4%) o tuvieron recaída luego de la terapia (18.4%), a su vez apenas el 25% de los casos en nuestro estudio logro una remisión completa al finalizar la terapia, esta cifra se encuentra por debajo de las encontradas en la literatura y en estudios antes mencionados donde la supervivencia global de los pacientes se encuentra desde un 42% hasta un 64.8%. (Menéndez Veitía, y otros, 2017) (Dufort, Castiglioni, Pages, & Incoronato, 2020)

Hubo recaída en el 18% de los pacientes, siendo en medula ósea el principal sitio de recaída (78.4%) y con solo 5.2% para medula ósea combinada y localización extramedular, en cuanto a la cantidad de pacientes en recaída encontrados en este estudio, se asemejan estos datos a los encontrados en Uruguay donde se identifican que 12.5% hasta el 35.4% de los pacientes sufrió recaída, no podemos acumular un mayor número de pacientes en recaída debido al corto seguimiento que se les brindó a estos pacientes y los cuales abandonaron el programa.

En el estudio se identificó que el 27% (28) de los pacientes en estudio fallecieron, de los cuales el mayor porcentaje (47.3%) fue por causa infecciosa, el 26.3% (7) por hemorragia y toxicidad del tratamiento respectivamente. El 64.2% (18) murieron durante ADE1, el 3.5% (1) en ADE2 y fue por causa infecciosa y durante la fase de consolidación y seguimiento fueron 32.1% (9). Del total de casos, el 17.8%, 28.5% y 17.8% murieron por hemorragia, infección y toxicidad a tratamiento respectivamente durante ADE1, 1 caso en ADE2 por infección y durante el periodo de consolidación y seguimiento, 7.1% por causa hemorrágica, 10.7% por infección y toxicidad a tratamiento respectivamente.

Como se logra observar las infecciones como causa de mortalidad fueron las que predominaron, esto se le puede atribuir tanto al difícil acceso a los servicios de salud en nuestro país, así como al estado inmunológico del paciente tanto al momento del diagnóstico, así como al momento de acudir a la unidad de salud con un proceso infeccioso.

Para finalizar, se logró determinar la tasa de remisión completa por cada uno de los subtipos de LMA excluyendo el subtipo M3, donde el subtipo M2 logró una remisión completa en 8 de los 32 pacientes, si bien para M5 y M6 el porcentaje de remisión fue del 25 y 50%, tenemos que considerar que la cantidad de total de pacientes fue de 8 para M5 y de apenas 2 en M6, esto lleva relación con lo que se puede encontrar en la literatura donde se asocia a un peor pronóstico a las LMA de tipo M5.

Conclusiones

Al realizar el estudio sobre la evolución de niños con Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica tratados con AML-NOPHO 93 en el HIMJR– La Mascota en el periodo de 10 años, de enero 2007- enero 2017, se logró concluir que:

- Dentro de las características sociodemográficas, de los pacientes estudiados el sexo más frecuente fue el femenino con un promedio de edad de 1 a 5 años y en menor porcentaje en edades mayores de 15 años y en menores de un año. Con una procedencia casi igual en todos los distintos departamentos de Nicaragua, pero con mayor relevancia y porcentaje en las regiones de la costa caribe norte y sur, respectivamente y en la región central, a pesar de ser Managua la capital del país no fueron significativos los casos
- De las características clínicas, se encontró que la mayoría no presentó ni compromiso a sistema nervioso central o presencia de cloroma y que al momento del diagnóstico el subtipo de LMA más frecuente fue M2, y los menores casos correspondieron al subtipo M6, la mayoría de pacientes tuvo un recuento de glóbulos blancos por debajo de 20,000, así como la mayoría a su vez tuvieron plaquetas por encima de 40,000 unidades.
- Se determinó que apenas el 25% de los pacientes lograron una remisión completa, el resto de pacientes no logro alcanzar esta condición debido a abandono, resistencia y de muertes durante el tratamiento, la mayor cantidad de pacientes falleció durante la primera fase de inducción, la mayor tasa de abandono fue durante la segunda fase de la inducción, la mayoría de pacientes no tuvo recaída y aquellos que si presentaron la localización más frecuente fue en medula ósea.
- De los pacientes que fallecieron durante la terapia tratados con el protocolo para LMA no promielocítica, la mayoría fue por causa infecciosa, seguida de hemorragia y toxicidad al tratamiento en las distintas fases del tratamiento.

Recomendaciones

A nivel de Dirección Hospitalaria:

- Fomentar la realización de más estudios e investigaciones a nivel hospitalario en las distintas salas y/o especialidades pediátricas.
- Brindar fuente de información o base de datos estadística que se vaya sustentando y actualizando en el proceso de la realización de estudios para un mejor seguimiento epidemiológico.

Para el servicio de Hemato- Oncología:

- Implementar mayor vigilancia en la evolución de los pacientes durante la ejecución de protocolos para el manejo de las enfermedades en el área de Hemato oncología.
- Realización de base de datos donde se pueda llevar un seguimiento de los pacientes en remisión completa para estudios futuros mediante la vigilancia activa y en un periodo de tiempo mayor.
- Brindar capacitación al personal encargado de la sala de Hemato oncología que posteriormente pueda ser transmitida al resto de personal de salud para captación y manejo del seguimiento de pacientes oncológicos.
- Instar a la realización de estudios prospectivos para estudiar la evolución de los pacientes a mediano y largo plazo con los protocolos establecidos y poder contar con base estadística a nivel nacional y como hospital de referencia.

A nivel departamental:

- Implementar capacitación y la educación continua en los distintos hospitales, así como otras unidades de salud a nivel primario, tanto a personal de base de estos centros como a los profesionales de salud en formación, para lograr una captación más temprana de los pacientes Hemato oncológicos y evitar de esa manera mayor morbi-mortalidad.

Referencias bibliográficas

- Asociación de Hemato Oncología Pediátrica de Centro América (AHOPCA). (Enero de 2007). PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA NIÑOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA NO-PROMIELOCÍTICA NO TRATADA PREVIAMENTE.
- Cruz, L. (2018). Leucemia Mieloide Aguda. *revista de hematologia*, 24-40.
- Dufort, G., Castiglioni, M., Pages, C., & Incoronato, A. (2020). Treatment of Childhood Acute Myeloid Leukemia in Uruguay: Results of 2 Consecutive Protocols over 20 years. *J Pediatr Hematol Oncol*.
- Garcia Medina, J. F. (2018). Toxicidad asociada al tratamiento de niños con diagnostico de leucemia mieloide aguda atendidos en un centro de referencia en Colombia. Bogota, Colombia.
- Lagunas Rangel, F. A. (mayo-junio de 2016). Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer. *Journals & Books*, 15, 150-157. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S166592011630030X#!>
- Madero Lopez, L. (2015). *Hematologia y Oncologia Pediatricas*. Madrid: Ergon.
- Martínez, R. (2018). *Complicaciones infecciosas mas frecuentes en niños con Leucemia Mieloide Aguda durante la primera fase de induccion atendidos en el servicio de Hemato-Oncologia del Hospital Infantil Manuel de Jesus Rivera- La Mascota*. Managua.
- Mejia-Arangure, J. M. (2016). Epidemiologia descriptiva de la leucemia mieloide aguda (LMA) en niños residentes de la Ciudad de Mexico. *Gaceta medica de Mexico*, 66-77.
- Menéndez Veitía, A., González Otero, A., García Carballoso, M., Gil Agramonte, M., Machín García, S., Marsan Suárez, V., . . . Gutiérrez Díaz, A. (2017). Análisis de los resultados del tratamiento de la leucemia aguda no promielocítica con. *Revista*

Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia, 36. Obtenido de <http://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/viewFile/676/715>

National Cancer Institute. (Noviembre de 2018). Obtenido de <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>

Pui, C.-H. (2003). *Treatment of Acute Leukemia*. Totowa, New Jersey: Humana Press.

Torrez Gómez, A., & García Cantillano, J. M. (2008). Leucemias Agudas. *Medicine*, 8-9.

Vera, A. M., Pardo, C., Duarte, M. C., & Suárez, A. (2010). Análisis de la mortalidad por Leucemia Aguda pediátrica. *Biomédica-Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal*, 32:355-64. Obtenido de <https://www.redalyc.org/pdf/843/84324092006.pdf>

Anexos

Anexo No 1: Ficha de datos generales y características clínicas y diagnósticas.

I. Datos generales

Código:

Edad:

Sexo:

Procedencia:

Año del Diagnóstico:

II. Características clínicas

	SI	NO
Involucró al SNC		
Cloroma		

III. Características al diagnóstico

Biometría Hemática Completa		
Glóbulos Blancos	< 20,000	
	20,000 – 100,000	
	> 100,000	
Plaquetas	< 10,000	
	10,000-20,000	
	20,000-40,000	
	>40,000	

Clasificación FAB	
M0	
M1	
M2	
M4	

M5	
M6	
M7	
Desconocido	

Número de pacientes que recibió el 1er AD _____

Evaluación de la medula ósea al día 29

Resistente _____ Abandono _____ Fallecido _____

Número de pacientes que continuaron con el protocolo:

Recibieron 2do AD _____

Resistente _____ Abandono _____ Fallecido _____

Consolidación y seguimiento:

Abandono en RC _____ Recaída _____ Fallecido en RC _____

Pacientes vivos en RC (Remisión completa)

Sitios de recaída:

Medula ósea aislada _____

Extra medular combinada _____

Extra medular _____

Desconocido

IV. Causas de muerte

CAUSA DE MUERTE	FALLECIDOS EN ADE1		FALLECIDOS EN ADE2	
	SI	NO	SI	NO
Hemorragia				
Infección				
Toxicidad del tratamiento				
Progresión de enfermedad				
Otro				
Desconocido				

Fuente: Asociación de Hemato Oncología Pediátrica de Centro América (AHOPCA).

Anexo No.2: Cronograma de actividades

Actividades	Octubre- Noviembre 2018	Abril- Julio 2019	Agosto- Septiembre 2019	Octubre 2019	Noviembre- Diciembre 2019	Enero- Febrero 2020	Marzo 2020	Abril 2020
Elaboración del protocolo	X	X	X	X				
Recolección de la información			X	X				
Captura de datos			X	X				
Análisis de datos				X	X			
Interpretación de resultados					X	X		
Formulación de reporte						X		
Redacción de tesis						X	X	
Defensa de tesis								X

Fuente: Propia.

Anexo No.3: Descripción del presupuesto

No	Material		Cantidad	Costo Unitario C\$	Costo total C\$
1	Recarga		5	50	250
2	Internet		78 horas	10	780
3	Impresión	Color	10	5	50
		Blanco y Negro	160	1	160
4	Encolochado		1	30	30
6	Lapiceros		6	8	48
7	Fólder		11	4	44
Total C\$					1, 362
Total \$					

Fuente: Propia.

Tabla No.1: Año de diagnóstico en niños con Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica tratados con el protocolo AML-NOPHO 93 en el HIMJR– La Mascota de enero 2007-enero 2017.

AÑO DE DIAGNOSTICO	PACIENTES	
	N	%
2007	10	9.71
2008	8	7.77
2009	9	8.74
2010	7	6.80
2011	9	8.74
2012	8	7.77
2013	11	10.68
2014	10	9.71
2015	11	10.68
2016	13	12.62
2017	7	6.80
TOTAL	103	100%

FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO

Tabla No.2: Características sociodemográficas de niños con Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica tratados con el protocolo AML-NOPHO 93 en el HIMJR– La Mascota de enero 2007-enero 2017.

CARACTERISTICAS DEL PACIENTE	PACIENTES	
	N	%
	103	100
EDADES		
MENOR A 1	1	0.97
1-5	41	39.81
6-9	24	23.30
10-14	32	31.07
15 O MAS	5	4.83
SEXO		
FEMENINO	54	52.43
MASCULINO	49	47.57

FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO

Tabla No.3: Presencia de Cloroma y compromiso de SNC en niños con Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica basados en AML-NOPHO 93 en el HIMJR– La Mascota de enero 2007-enero 2017.

COMPROMISO DE SNC	PACIENTES	
	N	%
	103	100
SI	8	7.76
NO	88	85.4
DESCONOCIDO	7	6.79
CLOROMA		
SI	8	7.76
NO	95	92.2
DESCONOCIDO	0	0

FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO

Tabla No.4: Procedencia de niños con Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica tratados con AML-NOPHO 93 en el HIMJR– La Mascota de enero 2007-enero 2017.

PROCEDENCIA POR DEPARTAMENTO	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
RAAN	9	8.7
RAAS	10	9.7
CHINANDEGA	5	4.8
LEÓN	3	2.9
MANAGUA	11	10.6
MASAYA	6	5.8
CARAZO	7	6.7
GRANADA	4	3.8
RIVAS	6	5.8
RÍO SAN JUAN	7	6.7
NUEVA SEGOVIA	6	5.8
MADRIZ	5	4.8
ESTELÍ	4	3.8
JINOTEGA	5	4.8
MATAGALPA	6	5.8
BOACO	4	3.8
CHONTALES	5	4.8
TOTAL	103	100

FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO

Tabla No.5: Características de laboratorio al diagnóstico de niños con Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica tratados con AML-NOPHO 93 en el HIMJR– La Mascota de enero 2007-enero 2017.

CARACTERISTICAS AL DIAGNOSTICO		PACIENTES	
		103	
CONTEO DE LEUCOCITOS		N	%
0-20,000		43	42.57
20,000 – 100,000		40	39.60
>100,000		18	17.82
DESCONOCIDO		2	1.94
CONTEO DE PLAQUETAS			
<10,000		8	7.76
10,000-20,000		16	15.53
20,000-40,000		25	24.27
>40,000		52	50.48
DESCONOCIDO		2	1.94
CLASIFICACION FAB			
M0		11	10.67
M1		25	24.27
M2		36	34.95
M4		10	9.70
M5		8	7.76
M6		2	1.94
M7		11	10.67

FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO

Tabla No.6: Eventos durante la terapia en niños con Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica tratados con AML-NOPHO 93 en el HIMJR– La Mascota de enero 2007-enero 2017.

FASE DE TRATAMIENTO		EVENTO	PACIENTES	
EN ESTUDIO			N	%
			103	100%
PRIMERA INDUCCION ADE1	FALLECIDO		18	17.47
	ABANDONO		3	2.91
	RESISTENTE		18	17.47
AL FINALIZAR INDUCCION ADE1			64	62.13
SEGUNDA INDUCCION ADE2	FALLECIDO		1	0.97
	ABANDONO		6	5.82
	RESISTENTE		2	1.94
AL FINALIZAR INDUCCION EN CR			55	53.39
CONSOLIDACION Y SEGUIMIENTO	ABANDONO		1	0.97
	RECAIDA		19	18.44
	FALLECIDO		9	8.73
PACIENTES VIVOS EN CR			26	25.24

FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO

Tabla No.7: Recaídas y su localización durante la terapia en niños con Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica tratados con AML-NOPHO 93 en el HIMJR– La Mascota de enero 2007-enero 2017.

PACIENTES EN ESTUDIO	N	%
NO RECAIDA	103	100%
PACIENTES EN RECAIDA	19	18.44
SITIOS DE RECAIDA		
MEDULA OSEA AISLADA	15	78.94
MEDULA OSEA COMBINADA	1	5.26
EXTRAMEDULAR	1	5.26
DESCONOCIDO	2	10.5

FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO

Tabla No.8: Causas de muerte en niños con Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica tratados con AML-NOPHO 93 en el HIMJR– La Mascota de enero 2007-enero 2017.

MORTALIDAD DURANTE INDUCCION	FALLECIDOS EN ADE1		FALLECIDOS EN ADE2		FALLECIDOS EN CONSOLIDACION Y SEGUIMIENTO		TOTAL	
CAUSA DE MUERTE	N	%	N	%	N	%	N	%
HEMORRAGIA	5	17.8	0	0	2	7.1	7	25
INFECCIÓN	8	28.5	1	3.5	3	10.7	12	42.9
TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO	5	17.8	0	0	3	10.7	8	28.6
PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD	0	0	0	0	1	3.5	1	3.5
OTRO	0	0	0	0	0	0	0	0
DESCONOCIDO	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	18	64.2	1	3.5	9	32.1	28	100

FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO

Tabla No.9: Evolución según clasificación FAB en niños con Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica tratados con AML-NOPHO 93 en el HIMJR– La Mascota de enero 2007-enero 2017.

FASE DE TRATAMIENTO		CLASIFICACION FAB															
		M0		M1		M2		M4		M5		M6		M7		TOTAL	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
		1	10	2	24	3	34	1	9.	8	7.	2	1.	1	10	1	10
		1	.6	5	.2	6	.9	0	7		76		94	1	.6	0	0
			7		7										7	3	
PRIME RA INDUC CION (ADE1)	VIVOS	7	63 .6	1 8	72 .0	2 1	58 .4	6	60 .0	5	62 .5	1	50 .0	6	54 .5	6 4	62 .1
	NO CONTINUA	4	36 .4	7	28 .0	1 5	41 .6	4	40 .0	3	37 .5	1	50 .0	5	45 .4	3 9	37 .8
AL FINALIZAR ADE1		7	63 .6	1 8	72 .0	2 1	58 .4	6	60 .0	5	62 .5	1	50 .0	6	54 .5	6 4	62 .1
SEGUND A INDUCCI ON (ADE2)	VIVOS	6	54 .5	1 7	68 .0	1 7	47 .2	5	50 .0	4	50 .0	1	50 .0	5	45 .4	5 5	53 .3
	NO CONTINUA	1	9. 09	1	4. 00	4	11 .1	1	10 .0	1	12 .5	0	0	1	9. 00	9	8. 73
AL FINALIZAR INDUCCION		6	54 .5	1 7	68 .0	1 7	47 .2	5	50 .0	4	50 .0	1	50 .0	5	45 .4	5 5	53 .3
CONSOLID ACION Y SEGUIMIE NTO	VIVOS	2	18 .1	7	28 .0	8	22 .2	3	30 .0	2	25 .0	1	50 .0	3	27 .2	2 6	25 .2
	NO CONTINUA	4	36 .3	1 0	40 .0	9	25 .0	2	20 .0	2	25 .0	0	0	2	18 .1	2 9	28 .1

VIVOS EN RC	2	18	7	28	8	22	3	30	2	25	1	50	3	27	2	25
		.1		.0		.2		.0		.0		.0		.2	6	.2
		8		0		2		0		0		0		7		4

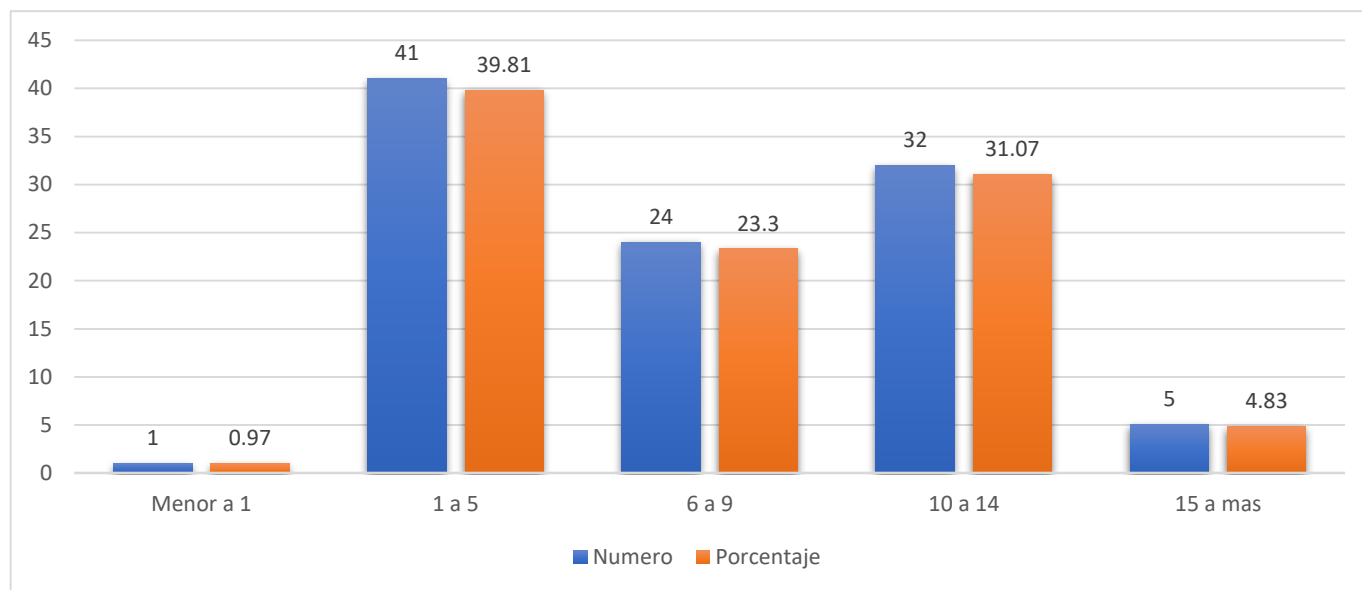
FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO

Gráfico No.1: Casos diagnosticados por año en niños con Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica tratados con el protocolo AML-NOPHO 93 en el HIMJR- La Mascota de enero 2007-enero 2017.



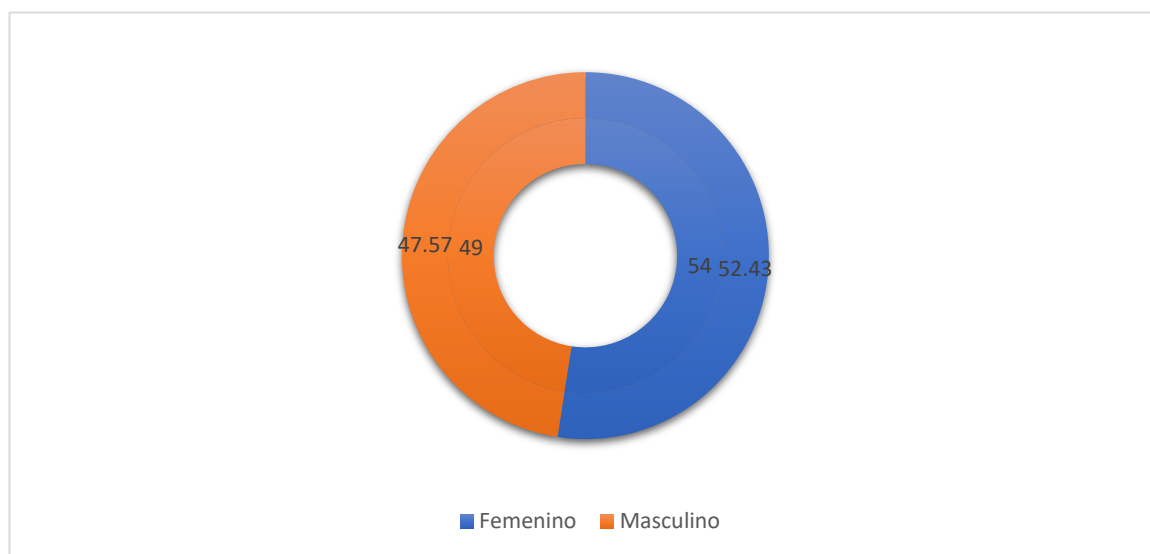
Fuente: Tabla No.1

Gráfico No.2: Distribución por grupo etario de casos de Leucemia Mieloide Aguda en niños no Promielocítica tratados con el protocolo AML-NOPHO 93 en el HIMJR– La Mascota de enero 2007-enero 2017.



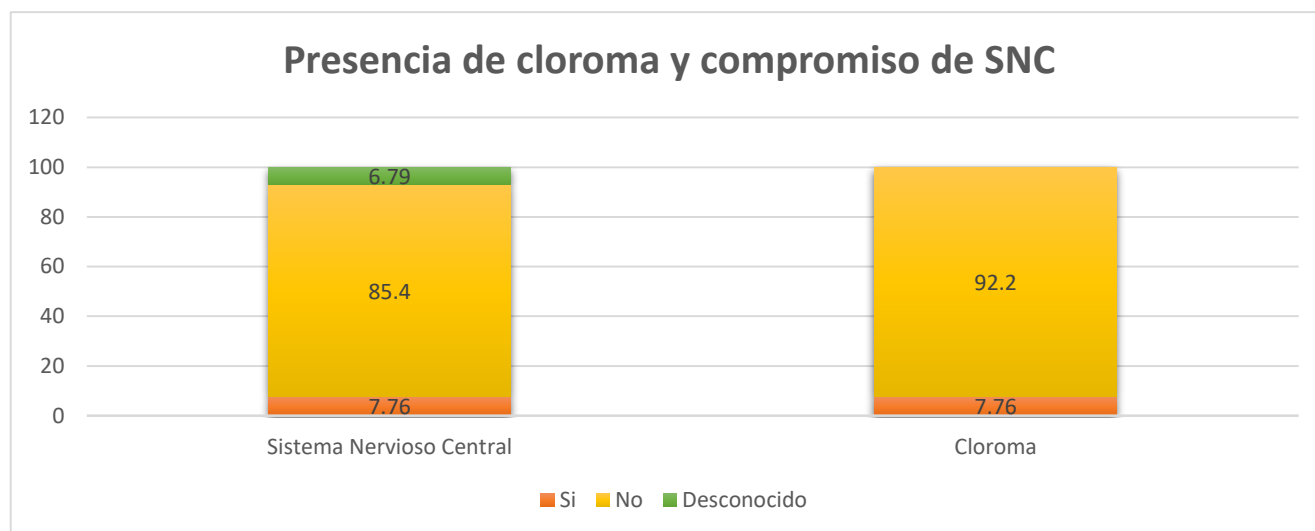
Fuente: Tabla No.2

Gráfico No.3: Distribución por sexo en los casos de Leucemia Mieloide Aguda en niños no Promielocítica tratados con el protocolo AML-NOPHO 93 en el HIMJR– La Mascota de enero 2007-enero 2017.



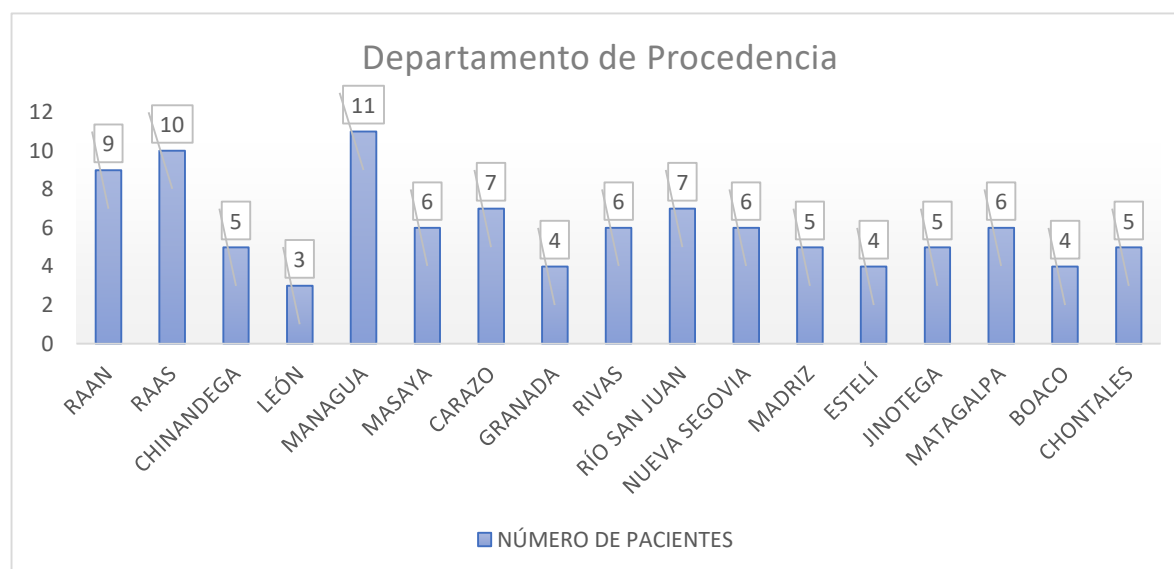
Fuente: Tabla No.2

Gráfico No.3: Presencia de Cloroma y Compromiso de Sistema Nervioso Central al momento de diagnóstico en los casos de Leucemia Mieloide Aguda en niños no Promielocítica tratados con el protocolo AML-NOPHO 93 en el HIMJR– La Mascota de enero 2007-enero 2017.



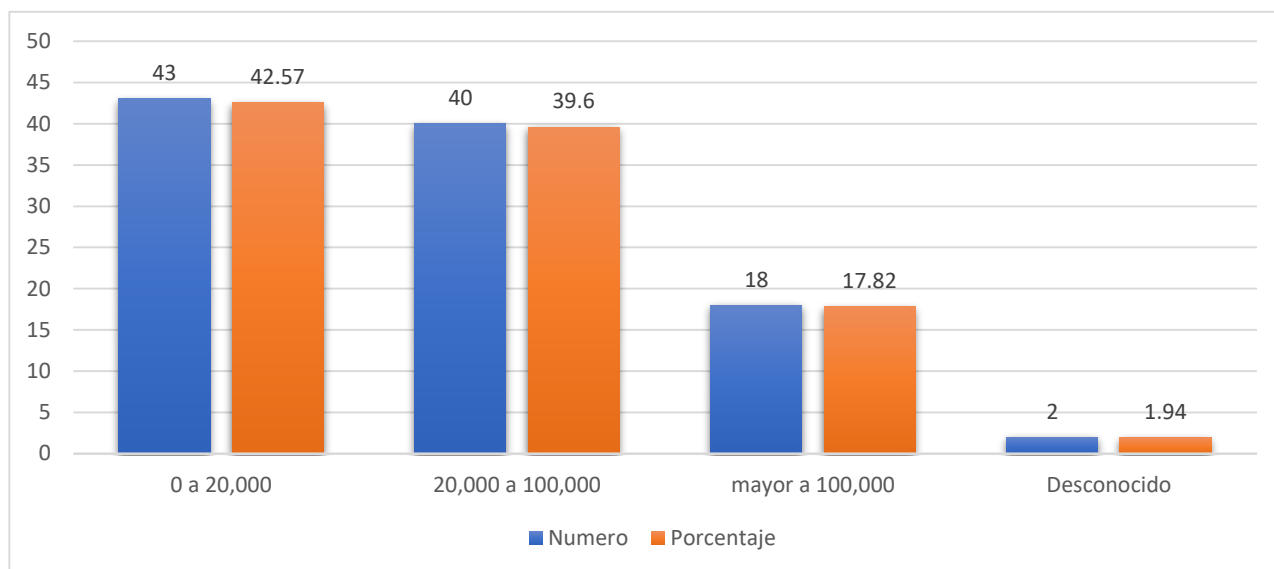
Fuente: Tabla No.3

Gráfico No.4: Procedencia de niños con Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica tratados con AML-NOPHO 93 en el HR– La Mascota de enero 2007-enero 2017.



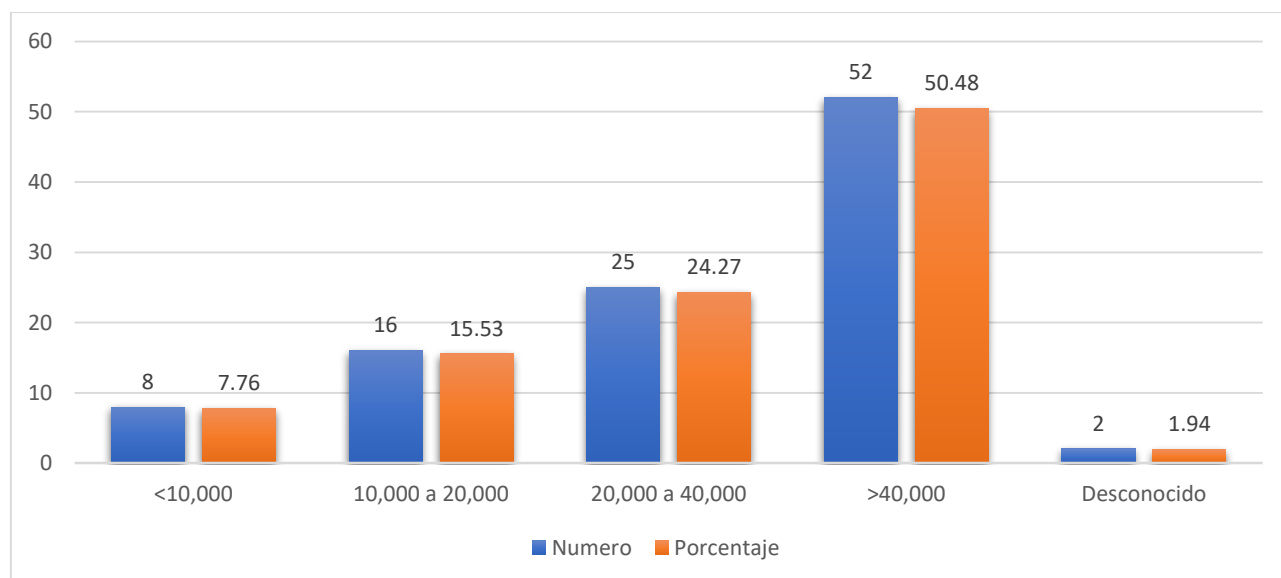
Fuente: Tabla No.4

Gráfico No.5: Conteo de leucocitos al diagnóstico de niños con Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica tratados con AML-NOPHO 93 en el HIMJR– La Mascota de enero 2007-enero 2017.



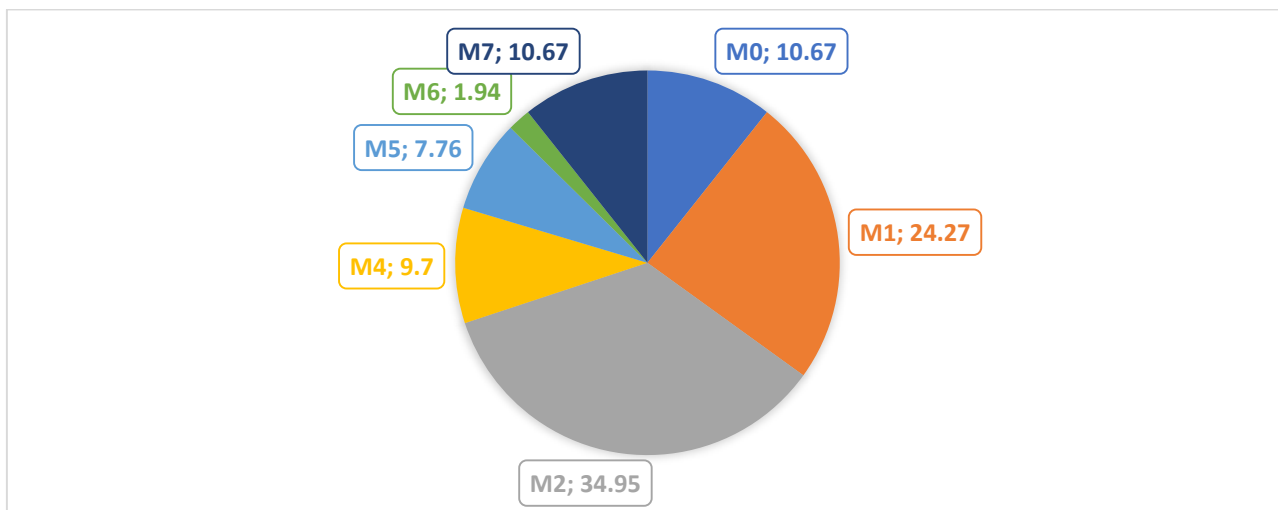
Fuente: Tabla No.5

Gráfico No.6: Conteo de plaquetas al diagnóstico de niños con Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica tratados con AML-NOPHO 93 en el HIMJR– La Mascota de enero 2007-enero 2017.



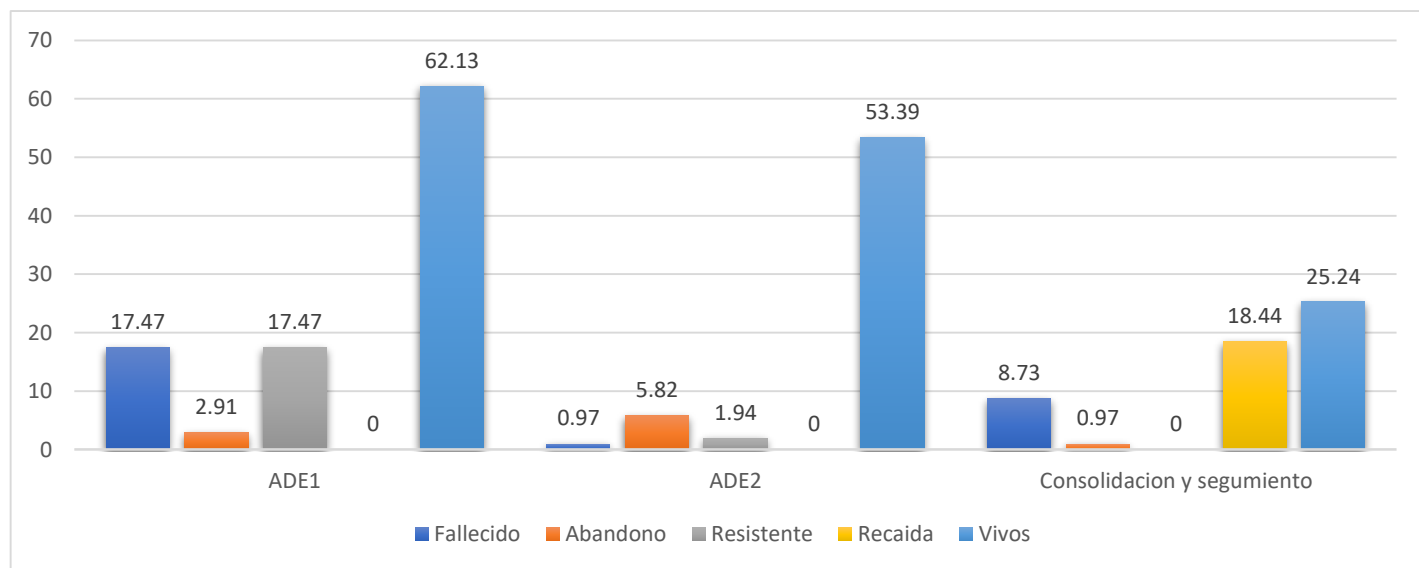
Fuente: Tabla No.5

Grafico No.7: Clasificación según FAB al momento de diagnóstico de niños con Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica tratados con AML-NOPHO 93 en el HIMJR– La Mascota de enero 2007-enero 2017.



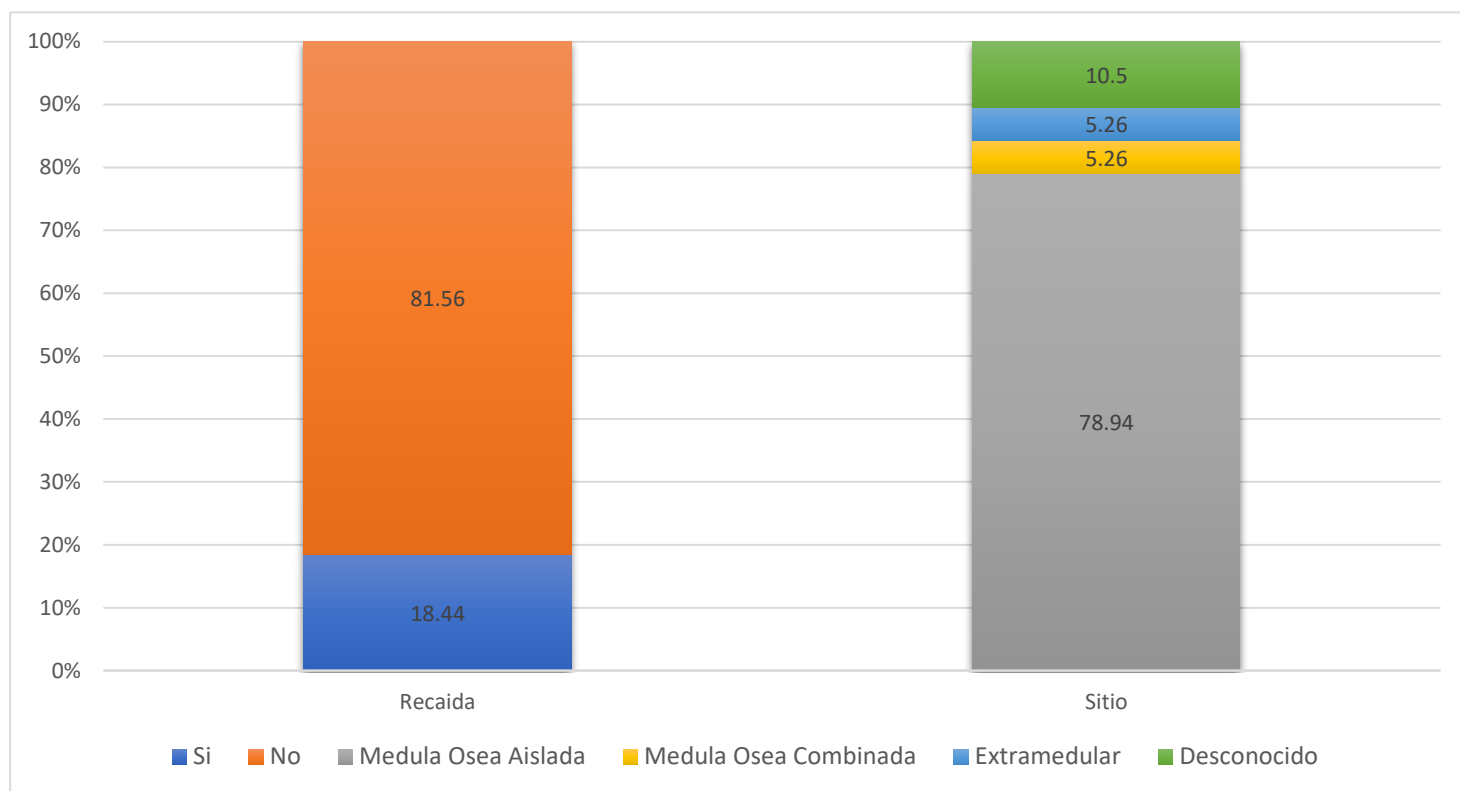
Fuente: Tabla No.

Grafico No.8: Eventos durante la terapia en niños con Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica tratados con AML-NOPHO 93 en el HIMJR– La Mascota de enero 2007-enero 2017.



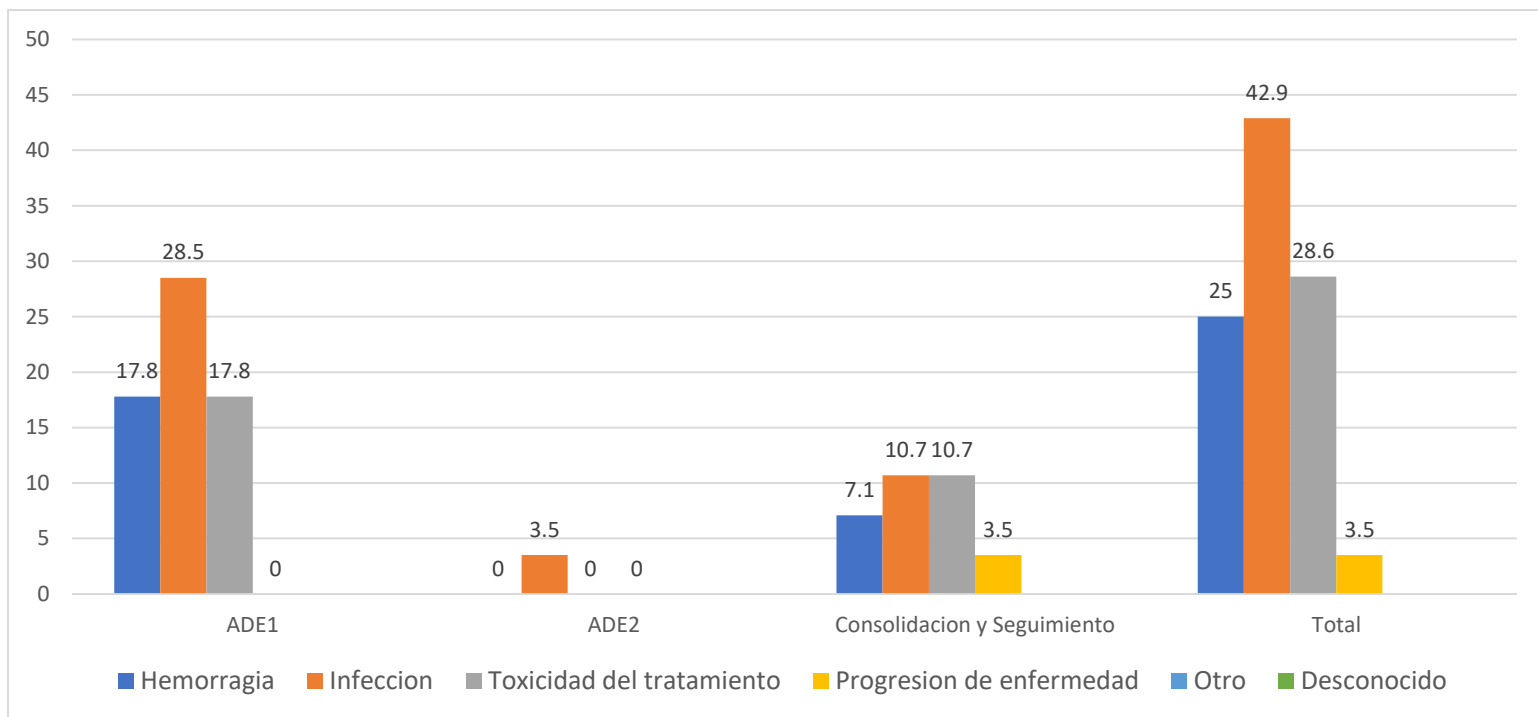
Fuente: Tabla No.6

Gráfico No.8: Recaídas y su localización durante la terapia en niños con Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica tratados con AML-NOPHO 93 en el HIMJR- La Mascota de enero 2007-enero 2017.



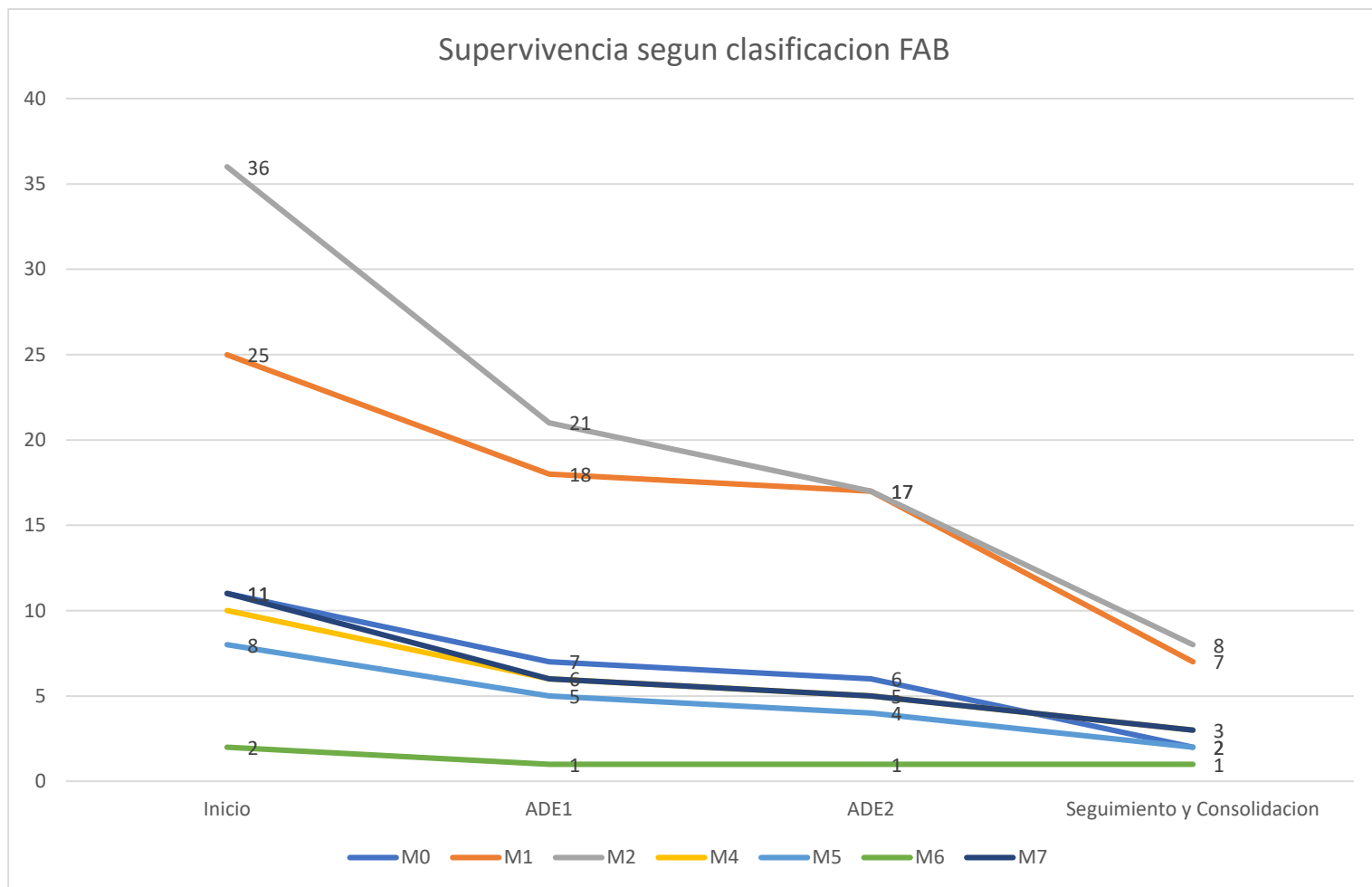
Fuente: Tabla No.7

Gráfico No.9: Causas de muerte en niños con Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica tratados con AML-NOPHO 93 en el HIMJR– La Mascota de enero 2007-enero 2017.



Fuente: Tabla No.8

Gráfico No.10: Evolución según clasificación FAB en niños con Leucemia Mieloide Aguda no Promielocítica tratados con AML-NOPHO 93 en el HIMJR– La Mascota de enero 2007-enero 2017.



Fuente: Tabla No.9