



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PRESENTES EN LA MORTALIDAD
TEMPRANA EN LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA CON
QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2016 - 2020**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA ONCOLÓGICA

PRESENTADO POR

NATY KARINA LÓPEZ CÓRDOVA

ASESOR

PERCY ROSELL PERRY

LIMA - PERÚ

2023



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PRESENTES EN LA
MORTALIDAD TEMPRANA EN LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA
AGUDA CON QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
2016 - 2020**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA ONCOLÓGICA

**PRESENTADO POR
NATY KARINA LÓPEZ CÓRDOVA**

**ASESOR
DR. PERCY ROSELL PERRY**

**LIMA, PERÚ
2023**

ÍNDICE

PORTADA

ÍNDICE

1. CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
1.1 Descripción de la situación problemática	4
1.2. Formulación del problema	5
1.3 Objetivos.....	5
1.3.1 General.....	5
1.3.2 Específicos.....	5
1.4 Justificación	6
1.4.1 Importancia	6
1.4.2 Viabilidad y factibilidad	6
1.5 Limitaciones	7
2 CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	8
2.1 Antecedentes.....	8
2.4 Bases teóricas.....	11
2.2 Definición de términos básicos.....	16
3 CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	17
3.1 Hipótesis.....	17
3.2 Variables y su definición operacional.....	17
4 CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	19
4.1 Diseño metodológico	19
4.2 Diseño muestral.....	19
4.3 Técnicas de recolección de datos	20
4.4 Procesamiento y análisis de datos.....	20
4.5 Aspectos éticos	21
CRONOGRAMA	22
PRESUPUESTO	23
FUENTES DE INFORMACIÓN:	24
ANEXOS	27
1 Matriz de consistencia	27
2 Instrumento de recolección de datos.....	29

NOMBRE DEL TRABAJO

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PRESENT
ES EN LA MORTALIDAD TEMPRANA EN
LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA CO
N QU**

AUTOR

NATY KARINA LÓPEZ CÓRDOVA

RECuento de palabras

6456 Words

RECuento de caracteres

35912 Characters

RECuento de páginas

28 Pages

Tamaño del archivo

134.0KB

Fecha de entrega

Aug 17, 2023 8:50 AM GMT-5

Fecha del informe

Aug 17, 2023 8:51 AM GMT-5

● **12% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos

- 12% Base de datos de Internet
- 1% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de Crossref
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Base de datos de trabajos entregados
- Material bibliográfico
- Material citado
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un tipo raro de leucemia que se caracteriza por la translocación entre el gen de la LPA en el cromosoma 15 y el gen receptor alfa del ácido transretinoico (RARa) en el cromosoma 17, y representa aproximadamente el 10-15% de las leucemias mieloides agudas (LMA) nuevas diagnosticadas cada año en Estados Unidos. (1)

La LPA tiene una distinta morfología y presentación clínica que podría estar asociada con una tasa de mortalidad temprana debido a una coagulopatía potencialmente fatal. (2)

Aproximadamente 1 de 3 pacientes con LPA fallecen durante el primer mes del diagnóstico. Una gran problemática representa la falta de disponibilidad de datos de toda la población de países desarrollados y la casi ausencia de datos de los países en desarrollo. Los reportes obtenidos de Estados Unidos, Suecia y Canadá parecen no mostrar ninguna mejoría en las tasas de mortalidad temprana en las últimas dos décadas, a pesar de la disponibilidad de drogas modernas para su uso. (3)

En grandes estudios multicéntricos en Estados Unidos y alrededor del mundo, se han reportado tasas de cura mayores al 85% en pacientes con LPA, con 5-10% de tasa de mortalidad temprana durante la inducción. Contrariamente a estos excelentes resultados, los reportes de instituciones individuales muestran tasas de mortalidad temprana de 17.3 – 40%. (4)

En Latinoamérica, según datos brindados por el Consorcio Internacional de Leucemia Promielocítica Aguda (IC-APL), en los que se estudiaron datos de Brasil, Chile, México y Uruguay (171 pacientes) se encontró que la edad promedio de diagnóstico fue 36 años, afectando en mayor proporción a pacientes entre 18 y 40 años, y en igual proporción a hombres y mujeres. Solamente un 5% de la población total estudiada tenían más de 60 años al momento del diagnóstico. (5)

La LPA representa el 20-28% de las leucemias mieloides agudas en países latinoamericanos, en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Lima-Perú) representa el 22% del total de casos de LMA registrados. (6)

La mortalidad temprana, aún es un problema mayor en los pacientes con LPA, particularmente en los pacientes añosos, por lo que se enfatiza la necesidad de un diagnóstico oportuno y manejo de soporte, así como el inicio pronto de terapia con ácido transretinoico (ATRA). (7)

La mayor proporción de los fallecimientos ocurren durante el primer mes, aproximadamente un tercio del total y el 35% de los mismos, ocurren antes del inicio de tratamiento con ATRA. (8)

Según data no publicada del Instituto Nacional de Enfermedades neoplásicas, entre el 2016 y el 2020 se diagnosticaron 126 casos nuevos de LPA en la institución.

1.2. Formulación del problema

¿Cuáles son las características clínicas presentes en la mortalidad temprana en pacientes portadores de leucemia promielocítica aguda que iniciaron quimioterapia de inducción en el INEN en el periodo 2016-2020?

1.3 Objetivos

1.3.1 General

Describir las características clínicas presentes en la mortalidad temprana en pacientes portadores de leucemia promielocítica aguda que iniciaron quimioterapia de inducción en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo 2016-2020.

1.3.2 Específicos

Describir las principales características clínicas presentes en la mortalidad temprana en la población en estudio.

Describir la relación entre el tipo de riesgo de la leucemia (Bajo, intermedio, alto) y la mortalidad temprana.

Describir los factores genéticos más comúnmente asociados a la mortalidad temprana (BCR1, BCR2, BCR3)

Describir los factores clínicos más comúnmente asociados a la mortalidad temprana (grupo étnico, género, presencia de complicaciones)

Describir la presencia de comorbilidades preexistentes asociadas a mortalidad temprana.

Describir la causa básica de mortalidad (Hemorragia, infecciones, síndrome de diferenciación).

Medir el porcentaje de pacientes que requirieron manejo en unidad de cuidados intensivos.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

La leucemia promielocítica aguda es una enfermedad que tiene una tasa de respuesta de 94% al final de la inducción, debido a lo cual los pacientes que sufren complicaciones durante tratamiento deben contar con el máximo soporte vital.

Sin embargo, se ha observado que existen pacientes cuyas complicaciones propias de la enfermedad llevan a un fallecimiento temprano. La principal causa es el sangrado (a nivel del sistema nervioso central), seguido de infecciones.

En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas se sigue el protocolo del grupo PETHEMA para el tratamiento de LPA, lo que nos permite iniciar con el mismo de forma temprana, sin embargo, muchos de los pacientes fallecen por complicaciones a los pocos días de iniciado.

Los resultados de esta investigación beneficiarán aproximadamente a 70 paciente nuevos cada año.

Al haber identificado los principales factores de riesgo asociados a mortalidad temprana, se podrán crear estrategias preventivas y de esa manera disminuir las cifras de mortalidad.

1.4.2 Viabilidad y factibilidad

El estudio es viable debido a que se cuenta con apoyo de la institución para la investigación y con el sistema informático: SISINEN, donde se encuentran

resultados de exámenes de laboratorio, imágenes, patología, genética y notas de evaluación de consulta externa, así como de ingreso a emergencia.

El trabajo es factible, puesto que puede ser realizado por contarse con acceso al archivo de historias clínicas en las que se encuentra el resto de información requerida para la elaboración del proyecto. Así mismo, se cuenta con acceso al sistema informático durante las 24 horas del día, incluyendo días domingos y feriados.

1.5 Limitaciones

Dentro de las posibles dificultades a las que nos podemos enfrentar tenemos a las atenciones de emergencia y las notas de evolución diaria durante la hospitalización (en emergencia, piso de hospitalización y unidad de cuidados intensivos), las cuales no se encuentran en el SISINEN, y son realizadas a mano en las historias clínicas para lo cual se tendrá que solicitar las mismas en el archivo de la institución.

Además, debido al tipo de muestreo, es probable que se tenga un sesgo de selección, ya que, al ser un instituto altamente especializado, la población que es atendida se encuentra generalmente con casos que no pudieron ser resueltos en otros niveles de atención.

Al ser un estudio descriptivo, no es posible evaluar la asociación entre los factores descritos, ni la fuerza de asociación entre los mismos, sin embargo, la data recolectada, puede abrir campo para futuras investigaciones que estudien los factores asociados a la morbilidad en Leucemia Promielocítica Aguda.

Algunos pacientes podrían no contar con los estudios laboratoriales completos al diagnóstico, por lo cual se trabajará con los primeros resultados con los que se cuente en el sistema, valorando el tiempo entre el inicio del tratamiento y la realización de los exámenes.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Lou Y. et al., en 2017, estudió durante 12 años una cohorte de 526 pacientes con LPA de reciente diagnóstico, los cuales tenían una edad media de 40 años (rango de 14 a 83 años), 257 pacientes (48.9%) eran mujeres y 43 (8.2%) eran mayores de 60 años. Y publicaron que un total de 38 pacientes (7.2%) tuvieron una muerte temprana (dentro de los primeros 30 días de iniciado el tratamiento de inducción), 10 de ellos (23.3%) fueron mayores de 60 años. Veintitrés pacientes pertenecían al grupo de “Alto riesgo” según el score de Sanz. Treinta y cinco pacientes (10.2%) de los fallecidos tuvieron un recuento plaquetario menor o igual a 40 mil al diagnóstico. Dentro de las principales causas de fallecimiento se observó que fueron, en orden de frecuencia: Sangrado intracraneal (23), hemorragia pulmonar (4), infecciones (4), síndrome de diferenciación (3) y falla cardíaca (3). En concordancia con la literatura previa, el análisis multivariado reveló que había una relación directa entre el riesgo de mortalidad temprana, y el valor elevado de leucocitos. Encontraron, además, que la muerte temprana era más probable de ocurrir durante la primera semana (68.4%), particularmente entre los días 0 a 3. Estos hallazgos implican que, durante la primera semana, los pacientes recién diagnosticados tienen una alta vulnerabilidad y riesgo de mortalidad. (9)

Xu F. publicó, en 2017, que, de un total de 212 pacientes, 49 (23.1%) presentaron muerte temprana, de los cuales 3 fueron de bajo riesgo, 16 de riesgo intermedio y 30 de alto riesgo. Las principales causas de mortalidad fueron hemorragia y síndrome de diferenciación. Se encontró también que el periodo de tiempo entre el inicio de síntomas y la muerte temprana fue menor en los pacientes de alto riesgo, en comparación con los de riesgo bajo/intermedio. Describieron también que aproximadamente el 50% de las muertes tempranas ocurrieron antes de inicio del tratamiento o dentro de los 3 primeros días después del inicio de este. Los resultados de este estudio sugieren que la mortalidad antes del inicio del tratamiento o dentro de los 3 primeros días es diferente a la ocurrida después de los 3 días. En primer lugar tenemos que la hemorragia es la principal causa de fallecimiento en el primer grupo, mientras que las infecciones y el síndrome de diferenciación tuvieron mayor prevalencia en el segundo grupo. Debido a lo

mencionado, las causas de mortalidad temprana deben ser cuidadosamente estudiadas para mejorar el pronóstico de los pacientes con LPA. (10)

Ho G. et al. en el 2018, publicó los resultados de su estudio en una cohorte de 963 pacientes con LPA, en el que encontró que, a los 7 días del diagnóstico, 161 pacientes (16.7%) fallecieron y 262 (27.2%) murieron dentro de los 30 primeros días del diagnóstico. Se encontró diferencia a lo largo del tiempo, ya que las cifras variaron dependiendo del periodo de tiempo: entre 1999 y 2002 se encontró una tasa de mortalidad de 79.5% correspondiente a sangrados intracraneales, versus un 36.1% en el periodo del 2011 a 2014. Similar fue la diferencia en cuando a falla respiratoria (59% vs 36.1% respectivamente). (11)

Sun J. y Zhu J. publicaron en el 2019, resultados de un estudio retrospectivo en el que se estudió a 288 pacientes recientemente diagnosticados con LPA. Después de 30 días de terapia de inducción se encontró que la tasa de mortalidad temprana fue de 5.9% (17 pacientes), la principal causa fue por sangrado (12 pacientes con hemorragia intracraneal y 2 con hemorragia pulmonar), 3 fallecieron debido a falla multiorgánica, fue difícil atribuirla a síndrome de diferenciación o causa infecciosa. La gran mayoría de estas muertes se produjeron dentro de los primeros 14 días (13 de ellas, el 76.47%). Cualquier conocimiento que se gane acerca de los determinantes de los episodios hemorrágicos durante la terapia de inducción puede resultar en mejoras significativas en cuando a la sobrevida a largo plazo. (12)

Da Silva W. en el 2019, publicó un estudio retrospectivo en el que se identificaron 61 pacientes con LPA diagnosticados entre enero a mayo del 2017, de los cuales 7 (11%) fallecieron antes del inicio de quimioterapia. La principal causa de muerte fue el sangrado: intracraneal (5/7), pulmonar (1/7). Cinco de los 7 pacientes fallecidos pertenecía al grupo de alto riesgo. (13)

De Azevedo A. y Matsuda E. publicaron, en el 2019 un estudio retrospectivo con 91 niños y adolescentes con LPA, encontraron que 12 (13.1%) tuvieron una muerte temprana, en su mayoría (10/12) debido a eventos trombohemorrágicos (9 con sangrado y 1 con trombosis a nivel del sistema nervioso central) y 2 de las muertes fueron debido a causas infecciosas. Un 66% de las muertes totales ocurrieron en la 2da semana posterior al diagnóstico. Las edades de los

pacientes iban en un rango entre 2.8 y 20.7 años, con una media de 11 años. Los valores de leucocitos, promielocitos periféricos, conteos de plaquetas y valor de creatinina fueron más elevados en el grupo de paciente con mortalidad temprana. (14)

Hou W. et al, en el 2019 publicaron un estudio con una cohorte de 364 pacientes, con una media de edad de 40 años (rango entre 7 y 81 años) de los cuales, un total de 70 pacientes (19.2%) fallecieron durante el primer mes, 53 de ellos (75.7%) por sangrado severo (51 casos) o trombosis (2 casos). Diez pacientes fallecieron debido a sangrado durante las primeras 12 horas de su admisión en el hospital, antes de que fuera administrado el tratamiento. Los fallecidos por causas no hemorrágicas durante los primeros 30 días fueron un 4.7%. La mortalidad por sangrado fue mayor durante los primeros 3 días, redujo su porcentaje entre los días 4 a 19 y bajo a un nivel inferior después del día 20. (15)

Yoon J., en el 2019, publicó un estudio retrospectivo en el que analizó a 259 pacientes con LPA, de los cuales, basados en el score de Sanz, 79 se encontraban dentro del grupo de alto riesgo, 108 de intermedio y 72 y en el de bajo riesgo. A diferencia de los anteriores, en este estudio establecieron como punto de corte las 8 semanas para definir mortalidad temprana, y la tasa de mortalidad temprana fue de 13.5%, las principales causas fueron: hemorragia en múltiples órganos (3), hemorragia alveolar (13), hemorragia intracerebral (12), síndrome de diferenciación seguido de falla multiorgánica (4) y sepsis (3). El análisis multivariado mostró que la mortalidad temprana se correlacionaba con edad mayor a 40 años, elevación progresiva y sostenida de leucocitos por arriba de 43 mil. (16)

Steffenello G. et al en el 2019 realizó un estudio con una cohorte de 44 pacientes adultos jóvenes recientemente diagnosticados con LPA (enero 2001 y julio 2013), con una edad media de 34 años (entre 15 y 58). Siete pacientes tuvieron mortalidad temprana, la mayor causa de muerte fue sangrados, especialmente en el sistema nervioso central. (17)

Gurnari C. describió en el 2020 un estudio acerca de 222 pacientes diagnosticados con LPA entre 1995 y 2019. La tasa de mortalidad temprana fue de 7% (15/222), la principal causa de muerte fue hemorragia intracraneal, con

un 3.1% (7/15), seguido de síndrome de diferenciación con 2.7% (6/15) y eventos trombóticos (2/15). Como características principales, los pacientes con hemorragia intracraneal fueron mayores, con conteos de leucocitos mayores y un score de Sanz de alto riesgo. Estos datos, junto con la literatura previa, enfatizan la necesidad de identificar a los pacientes con alto riesgo de hemorragia intracerebral para realizar así la evaluación pertinente del perfil de coagulación, evaluación radiológica y soporte transfusional de ser necesario. (18)

Usman M. en el 2020 publicó los resultados de su estudio prospectivo que se llevó a cabo desde octubre 2012 hasta octubre 2019. Se estudió a un total de 40 pacientes que debutaron con LPA, de los cuales, 12 (30%) falleció dentro de los 30 primeros días de iniciado el tratamiento, las principales causas fueron síndrome de diferenciación en 6 pacientes (50%), hemorragia en 3 pacientes, de los cuales 2 tuvieron sangrado intracraneal y 1 sangrado pulmonar, falla renal aguda en 2 pacientes y sepsis en 1 paciente. Mencionan también que, comparado con su estudio previo, tuvieron reducción de mortalidad (61.5% en 2014), y relacionan dicha mejora con intervenciones realizadas en su protocolo de tratamiento previo. (19)

Minamiguchi H. publicó en 2020 un estudio en el que se examinaron a 344 con LPA. Se observó mortalidad temprana en 16 pacientes (4.7%), de los cuales 14 fallecieron por hemorragias severas y 2 por síndrome de diferenciación. El análisis de los factores de riesgo mostró que los factores asociados a muerte por hemorragia fueron un elevado conteo de leucocitos y bajo conteo de plaquetas, mientras que la presencia de leucocitosis y elevada superficie corporal fueron relacionados con el desarrollo de síndrome de diferenciación. Se observó también que la media de tiempo para el desarrollo de hemorragia severa fue de 8 días desde el ingreso (rango de 0 a 32 días). (20)

2.4 Bases teóricas

Leucemia promielocítica aguda

Es un subtipo agresivo de leucemia mieloide aguda, que corresponde aproximadamente al 10% de casos de LMA, según la clasificación Franco-

Americo-Británica (FAB) es conocida como LMA-M3. Se caracteriza por el detenimiento en la diferenciación de los leucocitos, los cuales sufren un bloqueo en su maduración en la etapa de promielocitos. En el 95% de los casos se encuentra presente la traslocación entre los cromosomas 15 y 17. (21)

Diagnóstico:

Esta entidad se caracteriza por encontrarse una médula ósea infiltrada por promielocitos (tipo de blastos leucémicos), estos promielocitos se identifican en un aspirado de médula ósea y se evidencian como promielocitos anormales con núcleos excéntricos y abundantes granulaciones en el citoplasma, evidenciados mediante el análisis de médula ósea. (22)

Esta translocación entre los cromosomas 15 y 17 resulta en la formación de una proteína de fusión: PML-RAR α (por sus siglas en inglés: (promyelocytic leukemia protein - alfa-retinoic acid receptor), la cual puede determinada en paneles de reacción en cadena de la polimerasa (PCR; por sus siglas en inglés) específicos, tras su detección se realiza la búsqueda por el mismo método de sus subtipos (BCR1, BCR2 o BCR3) por medio de un aspirado de médula ósea o estudios en sangre periférica. (22)

La translocación de los cromosomas 15 y 17 se identifica mediante análisis citogenético en muestra de sangre de médula ósea o periférica. (22)

El tratamiento de inducción estandarizado está basado en Acido transretinoico (ATRA) asociado a antraciclinas (Con o sin citarabina) el cual se ha visto que logra tasas de respuesta completa mayores del 90%. (2)

Factores clínicos asociados a mortalidad temprana en la población en estudio:

Mortalidad temprana se define a la muerte por cualquier causa dentro de los 30 primeros días del diagnóstico de LPA. (23)

- Riesgo de mortalidad temprana (Score de riesgo de Sanz)

El score de Sanz fue diseñado en un inicio para predecir el riesgo de recaída, pero ha mostrado tener valor pronóstico para mortalidad temprana (24), y

clasifica a los pacientes en las siguientes categorías: Alto riesgo (Leucocitos > 10,000/mcL, independientemente del número de plaquetas), riesgo intermedio (Leucocitos < 10,000/mcL y plaquetas < 40,000/mcL) y riesgo bajo (leucocitos < 10,000/mcL y plaquetas > 40,000/mcL) (21).

Los pacientes de bajo riesgo son los que suelen tener pronóstico más favorable. (25).

- **Factores genéticos**

La gran mayoría de casos de LPA se deben a la traslocación 15;17. Esta fusión se expresa en 3 tipos moleculares, dependiendo del punto de corte en el gen PML del cromosoma 15: (6)

- Bcr1: Intrón 6, isoforma L (Long).
- Bcr2: Exón 6, isoforma V (Variable).
- Bcr3: Intrón 3, isoforma S (Short).

De estos, la isoforma bcr3 está más asociada a la presencia de hiperleucocitosis, coagulopatía hemorrágica, síndrome de ATRA y suele estar relacionada también a mayor prevalencia de mutaciones FLT3-ITD, lo cual le atribuye un peor pronóstico. (6)

- **Características sociodemográficas:**

○ **Edad:**

La distribución por edad varía en comparación con otros tipos de leucemias mieloides agudas. Suele afectar en mayor proporción a pacientes jóvenes y de mediana edad, y disminuye su aparición conforme incrementa la edad. La incidencia aumenta en la segunda década de la vida y alcanza una meseta en la adultez temprana. Luego se mantiene constante hasta alcanzar la edad de 60. (26)

○ **Género:**

Estudios epidemiológicos describen una distinta distribución por género, por ejemplo, en un estudio canadiense se encontró una distribución similar entre hombres y mujeres (27). Otro estudio realizado en India describió que los

hombres conformaban el 63% de toda su población (23). Mientras que los suizos describieron que el 62% de su población de pacientes con LPA eran del sexo femenino (28).

- **Comorbilidades:**

Los principales factores asociados a la mortalidad temprana son descritos a partir del diagnóstico del paciente, ya sea clínicos o laboratoriales. Dentro de la bibliografía revisada, no se cuenta con evidencia de que la presencia de comorbilidades previas al diagnóstico marque alguna diferencia en cuanto al pronóstico. (24)

Tratamiento

Desde el año 2000 en adelante el tratamiento standard está basado en el protocolo PETHEMA LPA99 modificado (con daunorrubicina reemplazando a idarrubicina). La terapia de inducción se continúa con 3 ciclos de consolidación y luego mantenimiento por 2 años con ATRA y quimioterapia a bajas dosis. (29)

Ácido transretinoico (ATRA)

El ATRA es un medicamento que funciona como inductor de la diferenciación y crecimiento celular, estimula la apoptosis lo cual hace que, al combinarlo con quimioterapia se logren resultados favorables en cuanto a tasas de respuesta completa al finalizar la inducción (30)

CAUSAS BÁSICAS DE MORTALIDAD

Hemorragias

El fallecimiento por hemorragia es la causa principal de falla a tratamiento en pacientes con LPA. La carga de enfermedad circulante, que se representa por la cantidad de linfocitos periféricos/promielocitos, es el predictor de riesgo más consistente de hemorragia fatal. El inicio temprano de ATRA, evitar procedimientos invasivos, soporte transfusional y la citorreducción son estrategias que pueden ayudar a disminuir dicho riesgo. (31)

La coagulación intravascular diseminada es una condición en la que ocurre una depleción de plaquetas y factores de coagulación por consumo, los cuales son

necesitados para controlar el sangrado, esto supone un desafío para mantener la hemostasia, con un subsecuente sangrado excesivo. (22)

Los principales órganos afectados por la hemorragia son el cerebro y los pulmonares, aunque también pueden ocurrir manifestaciones hemorrágicas en la mucosa gastrointestinal, las cuales suelen tener un desenlace mortal. (22)

Síndrome de diferenciación

El síndrome de diferenciación, o síndrome de ATRA, se da en pacientes con LPA que han iniciado tratamiento con ATRA y se caracteriza por la presencia de disnea, fiebre, ganancia de peso mayor a 5 kg, hipotensión repentina, falla renal aguda y radiografía de tórax con evidencia infiltrados pulmonares, y efusión pleural o pericárdica. (32)

La patogénesis del síndrome de diferenciación no ha sido muy descrita, existen hipótesis que sugieren que se trata de una respuesta inflamatoria sistémica producida por la liberación de citoquinas pro inflamatorias, asociadas a daño endotelial, fuga capilar y alteraciones en la expresión de moléculas de adhesión celular, lo cual lleva a la infiltración del tejido por células leucémicas y oclusión de la microcirculación. Algunos estudios señalan que el incremento en el número de leucocitos maduros puede exacerbar el proceso inflamatorio. El ATRA podría incrementar los niveles de expresión de moléculas de adhesión celular y promover una respuesta inflamatoria sistémico excesiva. (22)

El tratamiento inmediato debe realizarse con corticoides y suspender la administración de ATRA al aparecer la sospecha clínica. De no ser tratado a tiempo, el síndrome de diferenciación puede llevar a complicaciones severas que llegarían a amenazar la vida del paciente. (32)

Infecciones

La neutropenia inducida por quimioterapia contribuye de forma importante a la mortalidad secundaria a procesos infecciosos. Con los nuevos tratamientos en los que se omite la quimioterapia se ha visto que se han obtenido un menos porcentaje de pacientes con neutropenia, hecho que se ha visto reflejado en una menor tasa de muerte por infecciones, particularmente en adultos mayores. (33)

2.2 Definición de términos básicos

Mortalidad temprana: Muerte del paciente dentro de los primeros 30 días de haber sido diagnosticado. (12).

Factores de riesgo para mortalidad: Factor, ya sea genético, clínico, laboratorial, que incrementa la probabilidad de fallecer (16).

Sangrado intracraneal: Hemorragia que se presenta a nivel cerebral o cerebelar desencadenado por coagulopatías o plaquetopenia en el contexto de un paciente con LPA. (9)

Terapia de inducción: Tratamiento sistémico con quimioterapia que busca inducir al paciente a la remisión morfológica y genética de la enfermedad (Shein)

Acrónimos de esquemas de tratamiento:

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Hipótesis

Al ser un estudio descriptivo, no contamos con una hipótesis.

3.2 Variables y su definición operacional

Variable	Definición	Tipo	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Cualitativo	Grupo etéreo	Ordinal	1: 14 – 20 años 2: 20 – 30 años 3: 30 – 50 años 4: > 50 años	Historia clínica
Género	Características biológicas de la persona.	Cualitativo	Género	Nominal	1: Femenino 2: Masculino	Historia clínica
Tiempo de diagnóstico	Tiempo transcurrido desde que se tiene el diagnóstico definitivo de la enfermedad hasta el fallecimiento.	Cuantitativo	Días	De razón	1: <7 días 2: 7-14 días 3: 14-30 días	Historia clínica
Tipo de tratamiento de inducción.	Prescripciones que permiten tratar la LPA en la inducción.	Cualitativo	Tratamiento antineoplásico recibido en inducción.	Nominal	1: ATRA 2: ATRA + DAUNORRUBICINA 3: DEXAMETASONA 4: SIN TRATAMIENTO	Historia clínica
Tiempo de tratamiento de inducción.	Cantidad de días que el paciente ha recibido tratamiento	Cuantitativo	Días.	De razón	1: <7 días 2: 7-14 días 3: 14-30 días	Historia clínica
Mutación genética	Variante genética del gen BCR, que puede ser BCR1, BCR2 o BCR3.	Cualitativo	Mutación de PML/RARa	Nominal	1: BCR1 2: BCR2 3: BCR3 4: No determinado	Historia clínica
Complicación	Intercurrencia durante el manejo de la inducción.	Cualitativo	Intercurrencias descritas.	Nominal	1: Hemorragia. 2: Infección 3: Síndrome de diferenciación. 4: Otros	Historia clínica
Sitio de sangrado	Lugar anatómico en el que se presentó el sangrado	Cualitativo	Órgano afectado	Nominal	1: Cerebral (SNC) 2: Pulmonar. 3: Tracto digestivo 4: Vía aérea alta 5: Otros	Historia clínica
Clasificación de riesgo	Clasificación de la leucemia promielocítica aguda según valores de leucocitos y plaquetas al diagnóstico	Cualitativo	Escala de Sanz	Nominal	1: Bajo 2: Intermedio 3: Alto	Historia clínica
Comorbilidades	Paciente con diagnóstico de enfermedad no oncológica	Cualitativo	Presencia de comorbilidad.	Nominal	1: Diabetes Mellitus 2: Hipertensión arterial 3: Enfermedad renal crónica. 4: Patologías neurológicas	Historia clínica

					5: Otros.	
Ingreso a UCI	Requirió manejo en unidad de cuidados intensivos	Cualitativo	Transferencia al servicio de UCI.	Nominal	1: Sí 2: No	Historia clínica
Lugar de fallecimiento	Lugar en el que se produce el deceso del paciente.	Cualitativo	Nota de defunción.	Nominal	1: UCI pisos 2: UCI emergencia 3: Piso de hospitalización 4: Emergencia	Historia clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

Se trata de un estudio Observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

Según la intervención del investigador, es un estudio observacional porque se colectarán los datos sin necesidad de intervención del investigador.

Según el alcance se trata de un estudio descriptivo ya que mencionaremos características clínicas a mortalidad temprana.

Según el número de mediciones, será un estudio transversal por que la toma de datos se realizará en una oportunidad.

Según el momento de recolección de datos, será un estudio retrospectivo, ya que se utilizarán datos consignados en las historias clínicas.

4.2 Diseño muestral

Población del universo

Pacientes con Leucemia promielocítica aguda diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Población de estudio

Pacientes con Leucemia promielocítica aguda mayores de 14 años, diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre junio del 2016 y junio del 2020, que recibieron tratamiento de inducción en la institución y fallecieron durante su permanencia en los servicios de emergencia, UCI, UTI, Unidad de cuidados críticos de emergencia o salas de hospitalización.

Criterios de elegibilidad

- Criterios de inclusión

- Paciente con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda mediante citomorfología y/o citometría de flujo en médula ósea y/o frotis de sangre periférica.
- Paciente con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda mayor de 14 años

- Paciente con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda que inició QT de inducción en el periodo de tiempo especificado en el INEN.
 - Paciente con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda que falleció en la institución.
 - Paciente con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda que falleció durante los primeros 30 días de iniciado el tratamiento en el INEN.
- **Criterios de exclusión**
- Pacientes que solicitaron alta voluntaria antes de los 30 días de iniciado el tratamiento.

Tamaño de la muestra

Se tratará de una muestra censal, ya que todas las unidades en investigación serán consideradas como muestra.

Muestreo o selección de la muestra

Se trabajará con toda la población en estudios.

4.3 Técnicas de recolección de datos

Se identificará a los pacientes con leucemia promielocítica aguda diagnosticada entre los años 2016 y 2020 a partir de una base de datos específica la cual será solicitada a la oficina de epidemiología de la institución, la cual será depurada según los criterios de inclusión del estudio. A partir de esa base de datos depurada se revisarán las historias clínicas de los pacientes diagnosticados en el periodo de tiempo y se identificarán las variables.

Instrumentos de recolección y medición de variables

Los datos serán obtenidos de las historias clínicas y se organizarán mediante una ficha de recolección de datos elaborada por el autor. Serán recolectados por el investigador en la institución en el mes de octubre 2023

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Se presentarán los resultados obtenidos mediante tablas, y gráficos de barras y se analizarán mediante el software estadístico SPSS.

Se usarán medidas de tendencia central como media, mediana y moda para las variables cuantitativas y chi cuadrado para las cualitativas.

4.5 Aspectos éticos

No será necesaria la aplicación de consentimiento informado debido a que los pacientes objeto de estudio ya han fallecido y se usará solo la historia clínica para el análisis retrospectivo de los datos. Se brindarán las medidas de confidencialidad y protección de datos, por lo que no existe ningún conflicto de intereses para la realización del presente estudio.

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	250.00
Soporte especializado	500.00
Impresiones	200.00
Logística	300.00
Traslado y refrigerio	200.00
TOTAL	1450.00

FUENTES DE INFORMACIÓN:

1. Chen C, Huang X, Wang K, Chen K, Gao D, Qian S. Early mortality in acute promyelocytic leukemia: Potential predictors (Review). *Oncology Letters*. 2018;15(4):4061 - 4069.
2. NCCN. ACUTE MYELOID LEUKEMIA. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 3.2020
3. Jillella A, Kota V. The global problem of early deaths in acute promyelocytic leukemia: A strategy to decrease induction mortality in the most curable leukemia. *Blood Reviews*. 2018;32(2):89-95
4. Jillella A, Arellano M. Comanagement Strategy Between Academic Institutions and Community Practices to Reduce Induction Mortality in Acute Promyelocytic Leukemia. *JCO Oncology Practice*. 2021;17(4):e497-e505.)
5. Mejía L, Torres J, Vásquez G. Leucemia promielocítica aguda. *Estado del arte. Iatreia*. 2021;34(1):42-53
6. Castro-Mujica MC, Sulcahuamán-Allende Y. Subtipos moleculares de PML/RAR α en pacientes con leucemia promielocítica aguda. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013;30(1):37-40.
7. Stahl M, Tallman M. Acute promyelocytic leukemia (APL): remaining challenges towards a cure for all. *Leukemia & Lymphoma*. 2019;60(13):3107-3115.
8. Yilmaz M, Kantarjian H, Ravandi F. Acute promyelocytic leukemia current treatment algorithms. *Blood Cancer Journal*. 2021;11(6)
9. Lou Y, Ma Y. Effectivity of a modified Sanz risk model for early death prediction in patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Annals of Hematology*. 2017;96(11):1793-1800.
10. Xu F, Wang C. Analysis of early death in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia patients. *Medicine*. 2017;96(51):e9324.
11. Ho G, Li Q, Brunson A. Complications and early mortality in patients with acute promyelocytic leukemia treated in California. *American Journal of Hematology*. 2018;93(11):E370-E372.
12. Sun J, Zhu J. Factors Affecting Early Death and Survival of Patients With Acute Promyelocytic Leukemia Treated With ATRA-Based Therapy Regimens. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2019;19(1):e63-e70.
13. Silva W, Rosa L, Marquez G, Bassolli L. Real-life Outcomes on Acute Promyelocytic Leukemia in Brazil – Early Deaths Are Still a Problem. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2019;19(2):e116-e122.
14. de Azevedo A, Matsuda E, Cervellini J. Early Mortality in Children and Adolescents with Acute Promyelocytic Leukemia: Experience of the Boldrini Children's Center. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2019;42(7):e641-e646.

15. Hou W, Zhang Y, Jin B, Cao W, Lu M, Yan L et al. Factors affecting thrombohemorrhagic early death in patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide alone. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2019;79:102351.
16. Yoon J, Kim H, Min G, Park S, Jeon Y, Lee S et al. Progressive hyperleukocytosis is a relevant predictive marker for differentiation syndrome, early death, and subsequent relapse in acute promyelocytic leukemia. *Scientific Reports*. 2019;9(1):11935.
17. Steffenello-Durigon G, Bigolin A, Moraes A, Rudolf-Oliveira R, Moral J, Santos-Silva M. Follow-up and outcome of the twelve-year experience in adult patients with acute promyelocytic leukemia. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2021;43(1):21-27.
18. Gurnari C, Breccia M, Di Giuliano F, Scalzulli E, Divona M, Piciocchi A et al. Early intracranial haemorrhages in acute promyelocytic leukaemia: analysis of neuroradiological and clinico-biological parameters. *British Journal of Haematology*. 2020;193(1):129-132.
19. Usman, M., Ali, N. and Karim, F., Improved outcome in early induction deaths in patients with acute promyelocytic leukemia after therapeutic and supportive interventions: a follow up study of seven-years' experience at a tertiary care center. *Am J Blood Res*. 2020;10(4):82 – 89)
20. Minamiguchi H, Fujita H, Atsuta Y, Asou N, Sakura T, Ueda Y et al. Predictors of early death, serious hemorrhage, and differentiation syndrome in Japanese patients with acute promyelocytic leukemia. *Annals of Hematology*. 2020;99(12):2787-2800.
21. Jimenez J, Chale R, Abad A, Schally A. Acute promyelocytic leukemia (APL): a review of the literature. *Oncotarget*. 2020;11(11):992-1003.
22. de Almeida TD, Evangelista FCG, Sabino A de P. Acute Promyelocytic Leukemia (APL): A Review of the Classic and Emerging Target Therapies towards Molecular Heterogeneity. *Future Pharmacology* 2023;3:162–79.
23. Golamari, Krishna Reddy; Mikkilineni, Anupama¹; Chappidi, Sitalatha¹. Early death in acute promyelocytic leukemia: Evidence from a rural cancer center. *Indian Journal of Cancer* 57(4):p 451-456, Oct–Dec 2020. | DOI: 10.4103/ijc.IJC_177_19
24. Österroos A, Maia T, Eriksson A, Jädersten M, Lazarevic V, Wennström L, Antunovic P, Cammenga J, Deneberg S, Lorenz F, Möllgård L, Uggla B, Ölander E, Aguiar E, Trigo F, Höglund M, Juliusson G, Lehmann S. A risk score based on real-world data to predict early death in acute promyelocytic leukemia. *haematol [Internet]*. 2022Jan.27;107(7):1528-37
25. Adams J, Nassiri M. Acute Promyelocytic Leukemia: A Review and Discussion of Variant Translocations. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2015;139(10):1308-1313.
26. Ryan M. Acute Promyelocytic Leukemia: A Summary. *J Adv Pract Oncol*. 2018;9(2):178-87

27. Paulson K, Serebrin A, Lambert P, Bergeron J, Everett J, Kew A, et al. Acute promyelocytic leukaemia is characterized by stable incidence and improved survival that is restricted to patients managed in leukaemia referral centres: A pan-Canadian epidemiological study *Br J Haematol*. 2014; 166:660–6
28. Lehmann S, Ravn A, Carlsson L, et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*. 2011; 25 (7): 1128-1134. doi: 10.1038/leu.2011.78
29. Shein R, Mashigo N, du Toit C, Oosthuizen J, Seftel M, Louw V et al. Outcomes for Patients With Acute Promyelocytic Leukemia in South Africa. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2021;21(4):e348-e352.
30. Sastre López A., Gago Gonzalez E., Baños Gallardo M., Gómez-Huertas E., Ortega Suárez F.. Síndrome del ácido transretinoico y necrosis cortical renal. *An. Med. Interna (Madrid)* [Internet]. 2007 Nov
31. Naymagon L, Mascarenhas J. Hemorrhage in acute promyelocytic leukemia: Can it be predicted and prevented?. *Leukemia Research*. 2020;94:106356.
32. Stahl M, Tallman M. Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2019;187(2):157-162
33. Abedin S, Altman JK. Acute promyelocytic leukemia: preventing early complications and late toxicities. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):10-15. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.10

ANEXOS

1 Matriz de consistencia

Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección de datos
¿Cuáles son las características clínicas presentes en la mortalidad temprana en pacientes portadores de leucemia promielocítica aguda que iniciaron quimioterapia de inducción en el INEN en el periodo 2016-2020?	<p>Objetivo general: Describir las características clínicas asociadas a la mortalidad temprana en pacientes portadores de leucemia promielocítica aguda que iniciaron quimioterapia de inducción en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo 2016-2020.</p> <p>Objetivos específicos Describir las principales características clínicas de mortalidad temprana en la población en estudio. Describir la relación entre el tipo de riesgo de la leucemia (Bajo, intermedio, alto) y la mortalidad temprana. Describir los factores genéticos más comúnmente asociados a la mortalidad temprana (BCR1, BCR2, BCR3) Describir los factores clínicos más comúnmente asociados a la mortalidad temprana (grupo étnico, género, falla orgánica, presencia de infecciones) Describir la presencia de comorbilidades</p>	No se cuenta con hipótesis por tratarse de un estudio descriptivo.	Se trata de un estudio Observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Según la intervención del investigador, es un estudio observacional porque se colectarán los datos sin necesidad de intervención del investigador. Según el alcance se trata de un estudio descriptivo ya que mencionaremos los factores asociados a mortalidad temprana. Según el número de mediciones, será un estudio transversal por que la toma de datos se realizará en una oportunidad. Según el momento de recolección de datos, será un estudio retrospectivo, ya que se utilizarán datos consignados en las historias clínicas.	Pacientes con Leucemia promielocítica aguda mayores de 14 años, diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre junio del 2016 y junio del 2020, que recibieron tratamiento de inducción en la institución y fallecieron durante su permanencia en los servicios de emergencia, UCI, UTI, Unidad de cuidados críticos de emergencia o salas de hospitalización. Procesamiento de datos: Se presentarán los resultados obtenidos mediante tablas, y gráficos de barras y se analizarán mediante el software estadístico SPSS.	Ficha de recolección de datos realizada por el investigador.

	presentes en pacientes con mortalidad temprana. Describir la causa básica de mortalidad (Hemorragia, infecciones, síndrome de diferenciación). Medir el porcentaje de pacientes que requirieron manejo en unidad de cuidados intensivos.				
--	--	--	--	--	--

2 Instrumento de recolección de datos.

Tabla de operacionalización de variables:

Variable	Categorías	Código para base de datos
Edad	14 – 20 años 20 – 30 años 30 – 50 años > 50 años	1 2 3 4
Género	Femenino Masculino	1 2
Tiempo de diagnóstico	<7 días 7-14 días 14-30 días	1 2 3
Tipo de tratamiento	ATRA ATRA + DAUNORRUBICINA DEXAMETASONA SIN TRATAMIENTO	1 2 3 4
Tiempo de tratamiento	<7 días 7-14 días 14-30 días	1 2 3
Mutación genética	BCR1 BCR2 BCR3 No determinado	1 2 3 4
Complicación	Hemorragia. Infección Síndrome de diferenciación. Otros	1 2 3 4
Sitio de sangrado	Cerebral (SNC) Pulmonar. Tracto digestivo Vía aérea alta Otros	1 2 3 4 5
Riesgo	Bajo Intermedio Alto	1 2 3
Comorbilidades	Diabetes Mellitus Hipertensión arterial Enfermedad renal crónica. Patologías neurológicas Otros.	1 2 3 4 5
Ingreso a UCI	Sí No	1 2
Lugar de fallecimiento	UCI pisos UCI emergencia Piso de hospitalización Emergencia	1 2 3 4