

112406



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA UNICO DE ESPECIALIDADES MEDICAS
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRIA**



**SOBREVIDA Y PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD DE NIÑOS CON LEUCEMIA
MIELOBLASTICA AGUDA TRATADOS CON EL PROTOCOLO LMA HP 01/94
EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

Marina

**ALUMNA:
DRA. MARINA ROJO CHAVEZ
RESIDENTE HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

**TUTOR:
DR. ROBERTO BERNALDEZ RÍOS
MEDICO JEFE DE SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

**ASESOR METODOLOGICO:
DR. JUAN MANUEL MEJIA ARANGURE**



Bernales

[Handwritten signature]

*Dr. Marina Rojo Chavez
20 - Septiembre - 2005*

0348095



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Resumen	3
Antecedentes	4
Justificación	12
Planteamiento del problema	13
Objetivos	14
Material y métodos	14
Criterios de inclusión	16
Criterios de exclusión	16
Criterios de no inclusión	16
Plan de tratamiento y dosificación	17
Definición de variables	19
Tipo de variables	21
Descripción general del estudio	22
Metodología estadística	23
Requerimientos éticos	23
Recursos humanos y financieros	24
Resultados	25
Discusión	33
Conclusiones	34
Bibliografía	37
Anexos	41

Sobrevida y periodo libre de enfermedad de niños con leucemia mieloblástica aguda tratados con el protocolo LMA HP 01/94 en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Rojo-Chávez M, Bernáldez-Ríos R, Mejía-Aranguré JM.

Las leucemias son el cáncer más frecuente en la niñez, y la mieloide aguda (LMA) ocupa el segundo lugar en frecuencia. Se han propuesto distintos esquemas de tratamiento, teniendo como base el uso de arabinósido de citocina (ara-C) combinado con un antracíclico con sobrevida menor al 50%. La base del tratamiento actual en la quimioterapia de inducción a la remisión con ara-C combinado con un antracíclico, seguido de consolidación. En este hospital se han utilizado dos protocolos de manejo, el primero en 1989 con ara-C y daunorrubicina con un esquema " 7 y 3", con una sobrevida a 3 años del 35% (datos no publicados) y a partir de 1994 se utilizó como quimioterapia de inducción a la remisión ara-C, epirrubicina y VP-16, seguido de consolidación con ciclofosfamida, ara-C, vincristina, epirrubicina y prednisona, con mantenimiento hasta 30 meses de la remisión.

Objetivos: Evaluar la sobrevida y el periodo libre de enfermedad en los pacientes con LMA que recibieron el protocolo de quimioterapia LMA HP 01/94 del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Sujetos, material y métodos:

Estudio longitudinal, prospectivo, cuasi experimental, retrolectivo, descriptivo. Se incluyeron todos los pacientes menores de 16 años de edad, en un periodo de 3 años. Se obtuvo de los expedientes las características de los pacientes al diagnóstico, el número de ciclos para obtener remisión; la sobrevida global y en remisión, el periodo libre de enfermedad y el sitio de recaída.

Análisis estadístico: Se utilizaron tablas de frecuencia simples, promedios y mediana para describir a la población. La distribución de la RCC, SLE y SG se analizaron con curvas de Kaplan-Meier.

Resultados: Se revisaron 18 expedientes, 4 se excluyeron dos por no aceptar quimioterapia y 2 por cambio de tratamiento, solamente 9 obtuvieron remisión completa con la administración de uno a dos ciclos de inducción a la remisión, siendo obtenida la remisión en un 60% de la población. 6 pacientes recayeron, 5 a médula ósea y uno a testículo, la sobrevida global fue de 68% a 12 meses y 44% a 24 meses, el riesgo de recaída a 12 meses fue de 0.22, a los 2 años de 0.38 y 36 meses de 0.62. De los 5 pacientes que fallecieron 3 fueron por falla a la quimioterapia con sepsis, uno con hemorragia intracraneana y otro con coagulación intravascular diseminada.

Conclusiones: El incremento en el número de drogas en el tratamiento de la LMA mejoró la sobrevida al obtener mayor remisión y periodo libre de enfermedad, aunque la sobrevida global no se modificó por las muertes tempranas durante la inducción.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

ANTECEDENTES:

Las leucemias son el cáncer que más afecta a la niñez. Ocurre en el 31% de todos los cánceres entre niños menores de 15 años de edad, y de éstos el 15 a 20% corresponden a leucemia mieloblástica aguda (LMA) (1). En México, en un estudio multicéntrico en el Distrito Federal, las leucemias ocuparon el primer lugar en frecuencia y constituyeron un 34.4% de todas las neoplasias, y de estas el 15.9% son no linfoblásticas. Entre derechohabientes del IMSS de 1990 a 1994, las leucemias ocuparon el primer lugar en mortalidad correspondiendo al 52.6% de las defunciones por enfermedades malignas en menores de 15 años. (2,3 y 4).

La LMA es un desorden maligno de la médula ósea causado por la transformación clonal de una célula madre hematopoyética pluripotencial. Esta transformación ocurre por la adquisición de múltiples mutaciones y rearrreglos cromosómicos (1).

Se han descrito diversos factores que pueden influir en la respuesta al tratamiento, así como el pronóstico, como: Edad mayor de 14 años, alteraciones en la coagulación con fibrinógeno menor de 100mg/dl, tiempo de protrombina (Tp) mayor de 10 seg del testigo, esplenomegalia mayor de 16 cm, leucocitosis mayor o igual a $10 \times 10^9/L$, y de éstas el tener coagulopatía en mayores de 14 años, obteniendo menor remisión completa (RC) y menor sobrevida libre de eventos (SLE) (5). Algunas anomalías cromosómicas se consideran de buen pronóstico la t(8;21) y la inv (16), t(16;16), del (16q) o tener un cariotipo normal, y de acuerdo con un reporte de Chang y col (6) con una mejor SLE en

el sexo femenino de 38.1% a 4 años, y el resto de las anormalidades cromosómicas con 27% de SLE a 4 años y de ellos el sub tipo M5 con mayor mal pronóstico, así como – 5/del(5q), -7, inv(3q), del(9q), anormalidades en 17p, t(6;9), t(9;22), inv(3), y los cariotipos complejos, pero en cuanto al sexo, las conclusiones no han sido definitivas. Hay controversia en cuanto a la implicación del inmunofenotipo como factor de mal pronóstico, se ha descrito entre estos el CD7, CD9, CD11b, CD13, CD14, HLA-DR, CD34, y TdT; así como la presencia de CD15, CD65 y CD2 se han asociado con mejor pronóstico (3,6,7,8).

La presentación clínica de la LMA se debe a las citopenias causadas por infiltración leucémica en médula ósea. La infiltración leucémica de varios tejidos causa hepatomegalia y esplenomegalia, leucemia cutis puede ser una característica principalmente en los casos de leucemia congénita, linfadenomegalias, dolor óseo e infiltración a sistema nervioso central. La hiperleucocitosis ($>100,000$ cel/mm³) puede presentar síntomas de leucostasis como disfunción cerebrovascular, ocular o sangrado. También puede haber anormalidades metabólicas como hiperuricemia e hipocalcemia, aunque son raramente encontradas.

El diagnóstico se realiza por morfología de la médula ósea de acuerdo con los criterios de la clasificación de la Franco Americano Británica (FAB) para leucemia mieloblástica aguda (9, 10), y se complementa con las tinciones de inmunohistoquímica (anexo 2) y los métodos inmunológicos.

El objetivo del tratamiento del niño con LMA es producir una mielosupresión profunda y prolongada para erradicar la población leucémica con el empleo de agentes citotóxicos. Los más útiles han sido el arabinósido de citocina (ara-C) y un antraciclínico utilizados durante la inducción de remisión en un régimen de 7 x 3 (7 días de administración de ara-C y 3 días de daunorrubicina), seguido de quimioterapia de consolidación con ara C y un antraciclínico con el que se lograban remisiones de 55 a 85% y PLE a 3 años de 25 a 30%. Con modificaciones a este esquema se observó mejoría, con remisión completa (RC) de 75 a 90% en varias series y sobrevida a 3 años de 37 a 52% (11,12,13,14).

El trasplante de células madre hematopoyéticas (TMO) es una modalidad de tratamiento que ha mejorado la SLE en los pacientes con LMA, y está indicado en todos los pacientes con LMA al lograr RC, excepto para el sub tipo M3, con mejoría en la SLE de 52 a 70% a 3 años y en algunas series a 8 años, comparado con 44 A 48% de SLE solo con quimioterapia, con mejores resultados cuando es alogénico (13, 15 y 16).

Como se describe en el cuadro No 1, los esquemas de tratamiento para la LMA se han modificado, con diferencias en los resultados de remisión completa y sobrevida, siendo uno de ellos el grupo alemán, Berlín-Frankfurt-Münster (BFM), que desde la década de los 70 ha diseñado esquemas de tratamiento de quimioterapia con remisión entre 75 a 80%, y mejoría en la duración de la sobrevida libre de eventos a dos años del 48%. En el protocolo BFM-83 se reporta remisión completa en 83% de los pacientes y SLE a cinco años de 47%. Los mejores resultados han sido reportados con el uso de quimioterapia intensiva posterior a lograr remisión (RC) y la profilaxis a Sistema Nervioso Central (SNC) en la fase de consolidación. La inclusión de etopósido como un tercer

agente se basa en su utilidad en leucemias con componente monocitoide. En 1993, este grupo comparó la eficacia de la daunorrubicina e idarrubicina, asociados a ara-C, VP-16, intensificaron con altas dosis de ara-C seguido de irradiación a SNC, los pacientes de alto riesgo con ara-C a altas dosis y mitoxantrona, con más pronta reducción de blastos en la médula ósea en la rama de idarrubicina, en el periodo libre de eventos (PLE) a cinco años, sin diferencia entre ambos grupos (49 y 55% respectivamente), aunque en el grupo de idarrubicina se observó menor toxicidad (17 y 18).

El Southwest Oncology Group (SWOG 1986), comparó altas dosis de ara-C ($2\text{g}/\text{m}^2/\text{dosis}$) con dosis estándar ($200\text{mg}/\text{m}^2/\text{dosis}$), consolidaron en dos ramas con dosis altas y estándar de ara-C y ambas con daunorrubicina. 54% lograron remisión, la toxicidad fue mayor con altas dosis, sin encontrar diferencia entre ambos grupos en la sobrevida a 4 años ni en el PLE (19).

En Reino Unido, Medical Research Council, (MRC LMA10), evaluó el beneficio de la intensificación y consolidación, así como determinar si la terapia de mantenimiento es realmente necesaria; sin ventajas en la sobrevida. Posteriormente al utilizar uno o dos cursos de daunorrubicina, ara-C, 6-tioguanina o daunorrubicina, ara-C, y etopósido, seguidos de dos cursos de consolidación: con amsacrina, ara-C y etopósido con un ciclo incluyendo mitoxantrona y ara-C a altas dosis, con remisión de 92%. La sobrevida a 7 años en 56% y el periodo libre de enfermedad (PLE) de 38% (12,13).

En la experiencia de los grupos europeos, en Francia, (LAME 89/91), utilizaron en la fase de inducción una combinación de ara-C, mitoxantrona. Consolidaron en dos fases

con etopósido, ara-C y la segunda con dos ciclos de altas dosis de ara-C y L-asparaginasa y terapia de mantenimiento por 18 meses con dosis diarias de 6-mercaptopurina y pulsos subcutáneos de ara-C a 25mg/m² dos veces al día por 4 días al mes. Logrando remisión completa en 90% y un PLE a seis años de 48%, la sobrevida libre de enfermedad (SLE) de 53% a seis años y la sobrevida global (SG) de 60% a 6 años (14).

El Children's Cancer Group (CCG-2891), utilizó dexametasona, ara-C, 6-tioguanina, etopósido y daunorrubicina. Como quimioterapia de intensificación 4 ciclos de 3 diferentes regímenes de quimioterapia y una duración de 4 a 6 semanas. La SLE a 8 años fue de 60% (13).

El grupo Italiano (AIEOP-LAM 87), utilizó quimioterapia secuencial post remisión con dos cursos de daunorrubicina y citarabina a dosis estándar, posterior a la consolidación inicial con un curso de daunorrubicina, citarabina y tioguanina en seis ciclos. Obtuvieron remisión completa 79% de los pacientes, la SG fue de 42% a cinco años y el PLE a 5 años del 25%. (22).

En el cuadro No 1 podemos comparar los resultados en la sobrevida de algunos grupos que tratan LMA, en donde se observa que se logró remisión completa (RC) en 70 a 95% de los pacientes, y los protocolos LAME 89/91 y AML 97 fueron los que obtuvieron un mayor número de remisiones completas, con SLE de 53% a 3 años, y RC en 70% para el CCG-2891, con sobrevida a 3 años de 37%.

Cuadro 1.
Resultados de regímenes de quimioterapia en estudios recientes LMA

Estudio (no. De pacientes en el estudio)	Dosis (mg/m ²)			Terapia secuencial	No de cursos	% respuesta	
	DN R	MTZ	Amsa			RC	SLE
AIEOP- LMA 87 (n= 161)	500	0	0	No	12	79 (2)	31(5 ^a)
EORTC 58872 (n=108)	0	15 0	0	No	4	77 (1)	52 (3 ^a)
CCG-2891 (n=887)	350	0	0	Si/ R intensiva No/ R estándar	7	75 (2) 70 (2)	55 (3 ^a) 37 (3 ^a)
POG-8821 (n=649)	350	0	0	No	9	85 (2)	ND
NOPHO-88 (n=118)	150	60	0	No	7	85 (3)	56 (5 ^a)
MRC-AML10 (n=341)	300	50	500	No	4	92 (4)	52 (7 ^a)
BFM-93 (n=471)	180	20	0	No	4	82 (1)	62 (5 ^a)
LAME 89/91 (n=268)	160	60	450	Si	3	90 (1)	53 (6 ^a)
AMLCG (n=832)	60	10	0	Si	4	69 (2)	33 (3 ^a)
AML-97 (n=49)	30	0	0	Si	3	96 (2)	ND
AML HD-93 (n=223)	0	10	0	Si	4	74 (2)	62 (5 ^a)

DNR Daunorrubicina, MTZ Mitoxantrona, Amsa: amsacrina, RC remisión completa—(No de cursos para RC),

SLE sobrevida libre de eventos ---- (No de años de seguimiento). ND Información no disponible en el estudio.

No de referencias: POG (6), NOPHO (8), EORTC (11), MRC (12), CCG (13), AML 97 (14), BFM (18), LAME (21), AIEOP (22), AML CG (23), AML HD (24).

En el Servicio de Hematología del hospital de Pediatría se han ensayado dos protocolos para tratar niños con LMA. El primer protocolo LMA HP89 empleó el esquema tradicional de "7 X 3", empleando como antraciclínico la daunorrubicina ($45\text{mg}/\text{m}^2$) por tres dosis, más ara-C ($100\text{mg}/\text{m}^2$) por 7 días, seguido de quimioterapia de consolidación y un segundo curso de quimioterapia con una dosis de daunorrubicina y 5 días de ara-C, y posteriormente mantenimiento mensual con ara-C y daunorrubicina. En este protocolo el PLE fue de 35% a 5 años. Un segundo protocolo denominado LMA HP94 continuó con la administración de ara-C más epirubicina, como antracíclico y así disminuir la toxicidad comparado con la daunorrubicina. El ara-C se inició los primeros 3 días a $100\text{mg}/\text{m}^2$ y los siguientes tres días a $200\text{mg}/\text{m}^2$ y los días 6 y 7 del esquema etopósido (VP-16) $100\text{mg}/\text{m}^2$; seguido de un esquema de consolidación de 9 semanas de duración durante los cuales se administraron 4 dosis de epirubicina semanal ($40\text{mg}/\text{m}^2$), 4 dosis de vincristina a $1.4\text{mg}/\text{m}^2$, prednisona por 4 semanas $40\text{mg}/\text{m}^2$, y en la semana 6ª se administraban dos dosis de ciclofosfamida más 4 ciclos de ara C, administrados cada 24h por 4 días, cada 4 semanas. El mantenimiento se realizó con 6-mercaptopurina (6-MP) $40\text{mg}/\text{m}^2$ y ara C $40\text{mg}/\text{m}^2$ cada 24h por 4 días más una dosis de epirubicina a $40\text{mg}/\text{m}^2$, hasta completar 30 meses de tratamiento.

Este esquema de quimioterapia, denominado LMA HP 01/ 94, que se utilizó hasta el año 2000, diagnosticándose un promedio de 6 a 8 pacientes por año, aproximadamente de 18 a 24 pacientes recibieron el tratamiento en este periodo de revisión de 1998 a

2000. Un análisis inicial de este protocolo mostró una probabilidad de periodo libre de enfermedad a 2 años de 0.73 (datos no publicados).

En general, todos los protocolos de manejo coinciden en que la base del tratamiento de la LMA es el uso de ara-C asociado a una antracíclico, siendo la mielosupresión prolongada y profunda inicial, seguida de una fase de consolidación lo que ha llevado al incremento en el número de remisiones completas obtenidas de hasta el 90% o más reportada por algunos grupos, así como la mayor sobrevida libre de eventos alcanzada en algunos protocolos de tratamiento de hasta el 62% a cinco años y algunas otras drogas que se han combinado con estos esquemas como el etopósido (VP-16) y la intensificación con varios ciclos de quimioterapia han contribuido a mejorar la sobrevida y la duración de la remisión.

El objetivo del presente trabajo fue revisar la respuesta obtenida con el protocolo propuesto LMA HP 01/94, en el servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

JUSTIFICACION

El uso de quimioterapia de inducción intensa, seguida de una fase de consolidación han demostrado incremento en la sobrevida así como un periodo libre de enfermedad mayor. La mejoría se ha logrado asociando dosis intermedias de ara-C con un antraciclíco, seguido de quimioterapia de intensificación al obtener la remisión mejorando el PLE hasta en un 47%. El protocolo LMA HP 01/94 utiliza los criterios antes descritos incluyendo ara-C, epirrubicina y VP-16, siendo por ello necesario conocer si estos conceptos del tratamiento han logrado mejorar el periodo libre de enfermedad y sobrevida en el tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda del Hospital de Pediatría de CMN "Siglo XXI" del IMSS y basándose en esta experiencia nos permita diseñar esquemas de quimioterapia con mayor eficacia para el tratamiento de esta enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El desarrollo de los conceptos de la quimioterapia de inducción intensiva, y una fase de consolidación posterior con el uso de agentes como ara-C y antracíclicos, ha permitido incrementar el periodo libre de enfermedad de los pacientes en la mayor parte de protocolos al 50% y el resto fallece sin respuesta a la quimioterapia. Por ello es necesario evaluar los resultados obtenidos con el protocolo de tratamiento LMA HP 01/94 que no han sido revisados.

¿Cuál es el resultado en el periodo libre de enfermedad y sobrevida en niños con LMA tratados en el servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI con un esquema de inducción a la remisión con ara-C, epirrubicina y etopósido, y de la fase de consolidación-intensificación con vincristina, epirrubicina, ara-C, ciclofosfamida y prednisona?

OBJETIVOS

1. Evaluar la sobrevida en pacientes con LMA que recibieron el protocolo LMA HP 01/94 en un periodo de 3 años (de 1998 a 2000).
2. Evaluar el periodo libre de enfermedad en los pacientes con LMA, que recibieron el protocolo LMA 94 en un periodo de 3 años.
3. Definir el porcentaje de pacientes que obtuvieron remisión completa.
4. Definir el número de esquemas necesarios para obtener la remisión.

MATERIAL Y METODOS:

TIPO DE ESTUDIO:

Por tipo de maniobra: Cuasi experimental, descriptivo.

Por presencia de grupo control: No comparativo.

Por ceguedad: Abierto.

Por dirección del análisis: Retrospectivo.

Por la captación de los datos: Retrolectivo.

Por número de mediciones: Longitudinal

Lugar de estudio: Servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Periodo de inclusión de pacientes: De 1998 a 2000.

Periodo de seguimiento: De 1998 a 2000.

Duración del seguimiento: 5 años.

Universo de estudio: Niños y adolescentes con diagnóstico de LMA ingresados al servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI e incluidos en el protocolo LMA HP 01/94 y con seguimiento mínimo a 5 años.

Muestra: No se requirió debido a que no se realizaron inferencias de un universo. En este caso el universo lo constituyen todos los pacientes que ingresaron al protocolo de tratamiento.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Ingresaron a este estudio todos los pacientes menores de 16 años de edad, con diagnóstico morfológico (anexo 1, 2 y 3), histoquímico y por inmunofenotipo de leucemia mielobástica aguda y sin tratamiento previo de los años 1998 a 2000.
- Pacientes con LMA que muestren blastos, mieloperoxidasa y alfa naftil esterasa positivos (anexo 2 y 3) o cuerpos de Auer, pero que expresaron simultáneamente antígenos linfobásticos.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Leucemia mieloblástica aguda como segunda neoplasia
- Que no hayan completado los criterios de clasificación.
- Que hayan cambiado de protocolo de tratamiento.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

- Aquellos en los cuales no se cuente con el expediente con la información necesaria.
- Aquellos que iniciaron quimioterapia en otro hospital.

PLAN DE TRATAMIENTO Y DOSIFICACION PROTOCOLO LMA HP 01/94

QUIMIOTERAPIA DE INDUCCION A LA REMISION

Medicamento	Dosis	Vía	Días
Ara C	100mg/m ² SC/día en infusión continua	Intravascular	1,2, y 3 del ciclo
Ara C	200mg/m ² SC/día, infusión continua	Intravascular	4,5 Y 6 del ciclo
Epirubicina	60mg/m ² sc/día	Intravascular	1,2 y 3 del ciclo
VP-16	100mg/m ² sc/día	Intravascular	6 y 7 del ciclo

A los 21 días de iniciada la inducción a la remisión se realizó AMO: Si el AMO tenía > 5% de blastos se inició consolidación; si el AMO era aplásico con < 5% de blastos se esperó como máximo hasta el día 28 del ciclo para iniciar consolidación, se administró quimioterapia intratecal al inicio.

QUIMIOTERAPIA DE CONSOLIDACION.

Medicamento	Dosis	Vía	Semanas
Ciclofosfamida	500 mg/m ² SC/día	Intravascular	5 y 9
Ara- C	75 mg/m ² SC/día	Intravascular, en bolo	Por 4 días en la semanas 5, 6, 7 y 8
Epirubicina	40mg/m ² SC/día	Intravascular	1, 2, 3 y 4
Vincristina	1.4 mg/m ² SC/día	Intravascular	1, 2, 3 y 4
Prednisona	40mg/m ² SC/día	Vía oral	1 a la semana 5 y disminuir para suspender

Se administró por un ciclo de consolidación, y posteriormente inició la siguiente fase de tratamiento, con aplicación de quimioterapia intratecal al inicio del ciclo.

Fase de mantenimiento:

Quimioterapia de mantenimiento

Medicamento	Dosis	Vía	Días
Ara C	40mg/m ² SC/dosis	IV en cada 24h, en bolo	1, 2, 3 y 4 ^o días del ciclo
Epirubicina	40mg/m ² SC/día	IV	1, 5 y 9 semanas
6-mercaptopurina	40 mg/m ² SC/ día	Oral	1 a 9 ^a semana

Hasta completar 30 meses de tratamiento posterior a documentar la remisión completa, con administración de un ciclo cada 2 meses, con quimioterapia intratecal.

Quimioterapia intratecal, dosis de acuerdo a edad.

Metotrexate	
<1 año	6mg
1 a 2 años	8mg
3 a 4 años	10mg
>4 años	12mg
Adolescentes de >12 ^a	15mg
Ara-C	
<1año	15mg
1 a 2 años	20mg
3 a 9 años	25mg
>9 años	30mg
Hidrocortisona	
<1 año	12mg
1 a 3 años	16mg
>3 años	25mg

DEFINICION DE VARIABLES:

Edad: Variable cuantitativa discreta, se mide en meses, número de meses del paciente a partir de la fecha de nacimiento hasta la presentación de cada uno de los eventos.

Leucemia mieloblástica aguda: Variable cualitativa nominal binaria, "presente o ausente", se define como un desorden maligno de la médula ósea causado por la transformación clonal de una célula madre hematopoyética pluripotencial, se diagnostica de acuerdo a los criterios de la FAB (9,10) y a las tinciones de histoquímica, inmunofenotipo (anexo 1,2).

Sexo: Variable cualitativa nominal, binaria, "masculino o femenino", características fenotípicas presentes en los pacientes al momento de la inclusión en el estudio.

Leucemia del sistema nervioso central: Variable cualitativa nominal, binaria, "presente o ausente". Se define como la presencia de más de 5 células en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y presencia de blastos reconocidos por 3 observadores en LCR preparado por citocentrifugado, o bien evidencia clínica de infiltración leucémica en cerebro o nervios craneales.

Remisión completa (RC): Variable cualitativa, nominal binaria, "sí o no". Se define como la desaparición total de cualquier signo clínico o de la enfermedad, sin evidencia de leucemia extramedular, con una médula ósea con infiltración menor del 5% de blastos (M1) presencia de una hematopoyesis normal con un recuento de sangre periférica (simultáneo o dentro de la semana de la toma del aspirado de médula ósea) de más de

1,000 neutrófilos por mm^3 y un hematócrito mayor del 30% sin transfusión de eritrocitos, en paciente asintomático en el día 49 del inicio = 0 de la consolidación.

Recaída en médula ósea: Variable cualitativa nominal binaria "sí o no". Se define como la presencia de más de 25% de blastos en AMO (AMO en M3), en cualquier momento posterior a haber logrado remisión completa.

Recaída en sistema nervioso central: Variable cualitativa nominal binaria, "si o no". Se define con la presencia de más de 5 células en el LCR y presencia de blastos reconocidos por 3 observadores en LCR preparado en citocentrifugado, o bien evidencia clínica de infiltración leucémica en cerebro o nervios craneales.

Recaída leucémica extramedular: Variable cualitativa nominal binaria "sí o no". Se define como la presencia de blastos confirmada por biopsia en tejidos extramedulares como testículos, ganglios, piel, etc.

Sobrevida global (SG): Variable cuantitativa discreta. Se mide en meses. Se define como el periodo que ocurre entre el diagnóstico y el fallecimiento del paciente debido a la enfermedad, o a otra causa hasta la fecha última de actualización del expediente, independientemente del tipo de respuesta al tratamiento.

Periodo libre de eventos (PLE): Variable cuantitativa discreta. Se mide en meses. Se define como el tiempo transcurrido desde la remisión completa hasta la aparición de

algún evento como muerte, falta de respuesta a la terapia, o durante la remisión, recaída medular o extramedular o hasta la última fecha con sobrevida documentada.

Fracaso en la inducción a la remisión: Variable cualitativa binaria "sí o no". Se considera a todo aquel paciente que no logra remisión completa al término de la quimioterapia de inducción, valorado a través un AMO, se denominó en M2 con remisión parcial si presentó blastos de 5 a 25% en AMO; o en M3 sin respuesta a quimioterapia, si presentó más de 25% de blastos .

VARIABLES:

- Independientes: Tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda, morfología celular.
- De antecedentes: edad, sexo, cuenta de leucocitos, infiltración al SNC.
- De resultado: Falla terapéutica, falla en la inducción, sobrevida global, sobrevida libre de eventos, remisión completa, recaída hematológica, duración de la remisión completa, recaída extramedular a SNC y/u otro tejido extramedular.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:

Se realizó una revisión de los registros de los pacientes con diagnóstico de LMA enviados a esta unidad durante el periodo de 1998 a 2000 que recibieron el protocolo LMA HP 01/94.

De los expedientes clínicos se registraron los siguientes datos: Nombre, folio, género, edad en meses, fecha del diagnóstico, clasificación de la FAB de LMA. Inmunofenotipo, histoquímica de LMA. Fecha de inicio del tratamiento, número de ciclos de quimioterapia necesarios para lograr remisión, periodo libre de enfermedad. Infiltración en algún sitio extramedular al diagnóstico, tipo de profilaxis a SNC y tratamiento. Tiempo de tratamiento y PLE al momento de la suspensión electiva, y del último registro de sobrevida documentado. Periodo libre de enfermedad y sobrevida, incluyendo pérdidas durante la quimioterapia de inducción. Se recabaron los datos en una hoja de registro (anexo 3). No requirió cálculo de muestra debido a que todos los pacientes con diagnóstico de LMA que recibieron el protocolo de tratamiento LMA HP/01 durante este periodo se incluyeron. El análisis estadístico se realizó con medidas de tendencia central: para edad, y tablas de frecuencia para la descripción de la población promedio y mediana. Las variables de resultado sobrevida, periodo libre de enfermedad, duración de la remisión completa con las curvas de Kaplan-Meier. Aquellos casos que durante el seguimiento se pierdan por fallecimiento o abandono de tratamiento se consideraron como pérdidas censuradas hasta la última fecha de valoración del paciente.

METODOLOGIA ESTADISTICA.

El análisis estadístico se realizó con medidas de tendencia central: media aritmética y mediana para edad, cuenta de leucocitos y tablas de frecuencia para la descripción de la población. Las variables de resultado sobrevida, periodo libre de enfermedad, duración de la remisión completa con las curvas de sobrevida de Kaplan-Meier.

REQUERIMIENTOS ETICOS:

DECLARACION DE HELSINKI: El investigador se aseguró que este estudio fuera llevado a cabo con las recomendaciones que guían a los médicos en la investigación biomédica que involucra a sujetos humanos adoptada por la décima octava Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia 1983 y la Cuadragésima de Hong Kong, 1989. Este protocolo fue aceptado con el número de registro 2005-3603-31.

INFORMACION AL SUJETO Y CONVENCIMIENTO: Fue responsabilidad del investigador a través de la Clínica de Leucemias el dar a cada sujeto, a sus padres o tutor, antes de la inclusión en el proyecto, información verbal completa y adecuada acerca de la enfermedad, del objetivo y procedimientos del estudio y de los posibles riesgos que implicaron.

Los sujetos fueron advertidos acerca de su derecho de salir del estudio en cualquier momento. La información para el paciente se dio por parte de los médicos del servicio de Hematología y Salud Mental previo a la aplicación del presente esquema de tratamiento, habiendo firmado un consentimiento informado por parte de los padres del paciente. Debido a que el motivo del presente análisis fue evaluar la respuesta obtenida con este

protocolo de tratamiento y a que la información se obtuvo a partir de los registros en los expedientes, no requiere de una carta de consentimiento informado para llevarse a cabo.

RECURSOS HUMANOS Y FISICOS

Se contó con expedientes clínicos para obtener la información necesaria, así como personal médico: Investigador, tutor para realizar el trabajo, además de la infraestructura necesaria para desarrollarlo.

RECURSOS FINANCIEROS

El financiamiento fue cubierto por los investigadores y no requirió de financiamiento externo.

RESULTADOS

PACIENTES

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que ingresaron al Servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del C.M.N. Siglo XXI, con diagnóstico de leucemia aguda del período 1998 al 2000. 18 llenaron los criterios para el diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda, se excluyeron cuatro pacientes, dos por cambiar de modalidad de tratamiento a TMO, uno LMA M1, transplantado en tercera recaída hematológica y con PLE de 3 meses post trasplante falleció con actividad leucémica por sangrado pulmonar, el otro paciente con LMA M4, que actualmente tiene un PLE de 58 meses post TMO; dos por no aceptar el tratamiento con quimioterapia. Las características clínicas y de laboratorio de estos pacientes se resumen en la tabla 1, en la cual podemos observar que la LMA ocurre en todos los grupos pediátricos, con una edad mínima de 14 hasta 189 meses, con una mediana de 88 meses. Cinco casos ocurrieron en el sexo masculino y once en el femenino. Por lo que respecta a la clasificación de FAB, se encontró que LMA M2 fue la más frecuente con siete casos, seguida de M4 en cinco casos y el resto fueron M3 en dos casos, M1 y M5 en un caso respectivamente.

Tabla 1.

Características hematológicas de los pacientes al diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda de 1998 al 2000.

Edad meses	Sexo	Tipo LMA	Hb g/dL	Leucocitos cel/ mm ³	Neutrofilos cel/ mm ³	Blastos cel/ mm ³	Plaquetas cel/ mm ³
25	F	M2	8.5	35900	12	6462	41000
28	M	M2	8.7	24500	12740	5145	17000
91	F	M2	6.3	8800	1800	2728	12000
164	M	M3	7.4	63500	10900	38100	21000
117	F	M4	3.8	19200	5184	4992	13000
64	M	M4	7.9	8800	1500	2995	114000
86	F	M2	9.3	50800	4960	15748	19000
53	F	M5	10.0	8400	504	4116	25000
150	F	M2	8.0	15300	2600	2295	9100
25	F	M4	4.6	7300	146	584	54000
124	F	M3	8.6	1700	200	459	1000
14	F	M2	8.4	174	1	149	135000
132	M	M2	9.2	3480	1044	1218	17200
146	F	M4	6.3	7700	3452	847	1480
189	M	M4	9.9	116500	1970	9905	3700
27	F	M1	8.6	1800	100	270	130000

En relación con los aspectos de laboratorio, la cifra de hemoglobina varió de 3.8 a 10g/dL, con una mediana de 8.4g/dL, la cuenta de leucocitos de 174 a 116,000cel/mm³ con una mediana de 8,800 cel/mm³, los neutrófilos de 1 a 12,740 cel/mm³ con una mediana de 1,650 cel/mm³, la cuenta de blastos de 149 a 99,025 cel/mm³ con una mediana de 2,861 cel/mm³, la cuenta plaquetaria de 10,000 a 148,000cel/mm³ con una mediana de 23,000 cel/mm³; no se encontraron diferencias en cuanto a la cuenta de leucocitos, neutrófilos absolutos, cuenta de plaquetas ni hemoglobina de los pacientes, a excepción de 3 casos en los cuales se observó leucocitosis mayor de 50,000/mm³.

De los 14 pacientes que fueron tratados bajo los criterios del protocolo LMA HP 94/01. 5 fallecieron durante la quimioterapia de inducción a la remisión. Se obtuvo remisión en el 66% de los casos que recibieron tratamiento. Las características clínicas, de laboratorio y causas de muerte en estos pacientes se describen en la tabla 2.

Tabla 2.

Características clínicas y de laboratorio de los pacientes que murieron durante el inicio de la quimioterapia.

Tipo LMA	Leucocitos al diagnóstico cel/ mm ³	Hepato megalia	Espleno megalia	Tp seg	Ttpa seg	TT seg	Fibrinó geno mg/dL	Causa de muerte (tiempo a partir del ingreso) m=meses	d=días,
M3	63500	SI	SI	20.1	33	44.5	90	CID (STDA)	(2d)
M5	8400	NO	NO	11.7	28.9	ND	ND	SEPSIS	(8m)
M4	7300	NO	NO	11.8	24.9	18.9	392	SEPSIS	(1m)
M4	7700	NO	NO	10.8	30.2	ND	ND	SEPSIS	(2m)
M4	116500	NO	NO	26.4	27.2	45.1	67	CID(HIC)	(5d)

ND = Dato no disponible. STDA = sangrado de tubo digestivo alto. HIC = hemorragia intracraneana.

Entre las características de estos pacientes que ingresaron a tratamiento pero no lograron remisión se observaron dos casos que cursaron con tiempos de coagulación prolongados y fibrinógeno bajo, que presentaron eventos hemorrágicos graves tempranos: uno hemorragia cerebral y otro sangrado de tubo digestivo. Los restantes 3 pacientes mostraron fracaso terapéutico a la quimioterapia, a pesar de los varios ciclos administrados y muerte por sepsis.

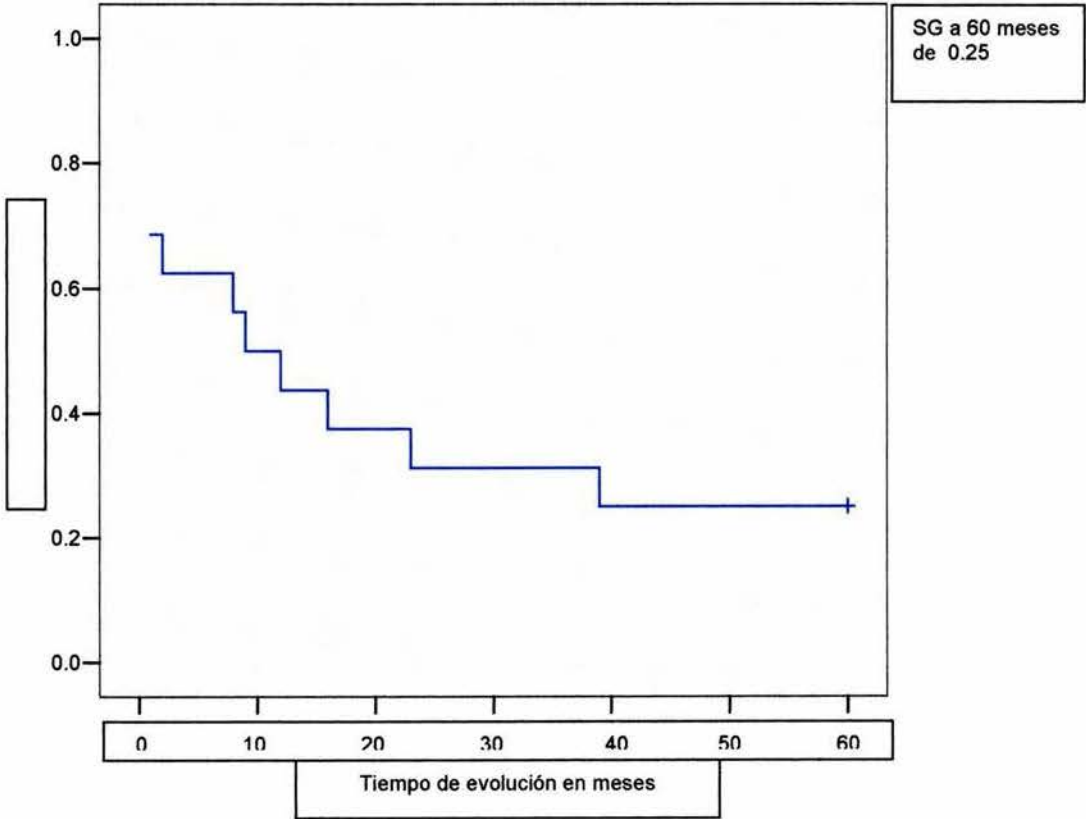
Tabla 3.

Aspectos generales de la población diagnosticada con LMA y tratada con el protocolo de quimioterapia LMA HP 01/94 de 1998 a 2000.

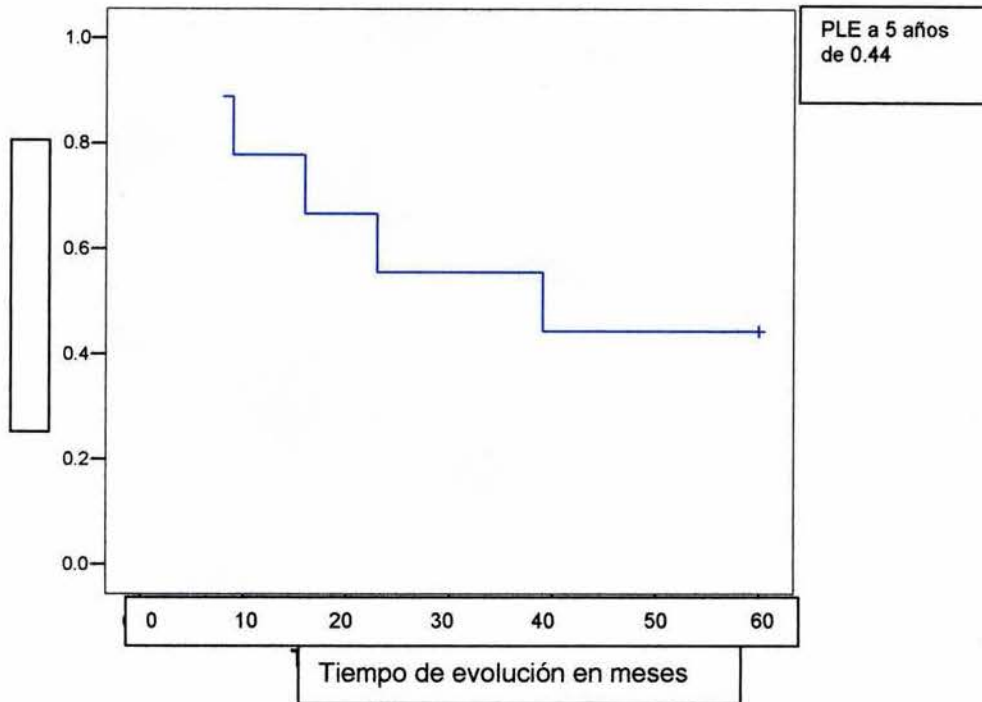
Tabla general de resultados	
Pacientes	18
Cambiaron de tratamiento a TMO	2
No aceptaron tratamiento	2
Iniciaron tratamiento	14
Muertes al inicio del tratamiento	2
Fracaso a quimioterapia por resistencia a la quimioterapia	3
Obtuvieron remisión	9
Infiltración a sistema nervioso central	3
Recaídas total	6
Médula ósea	5
Testículo	1
Periodo libre de enfermedad a 2 años	55 %
Periodo libre de enfermedad a 5 años	44 %
Promedio de seguimiento	37 meses

El análisis de la sobrevida global para esta población estudiada muestra en la curva de Kaplan-Meier No 1, en la cual se observa que al mes del diagnóstico la probabilidad de sobrevida es de 0.68, a los 12 meses de 0.44 y a los 39 meses del diagnóstico de 0.25, permaneciendo constante esta probabilidad hasta los 60 meses. En la curva de Kaplan-Meier No 2, se muestra la probabilidad de permanecer libre de enfermedad, que a los 12 meses fue de 0.66, a los 24 meses del diagnóstico de 0.53 y a partir de los 36 meses permanece estable de 0.44.

Curva Kaplan-Meier No 1. Sobrevida global en pacientes con LMA



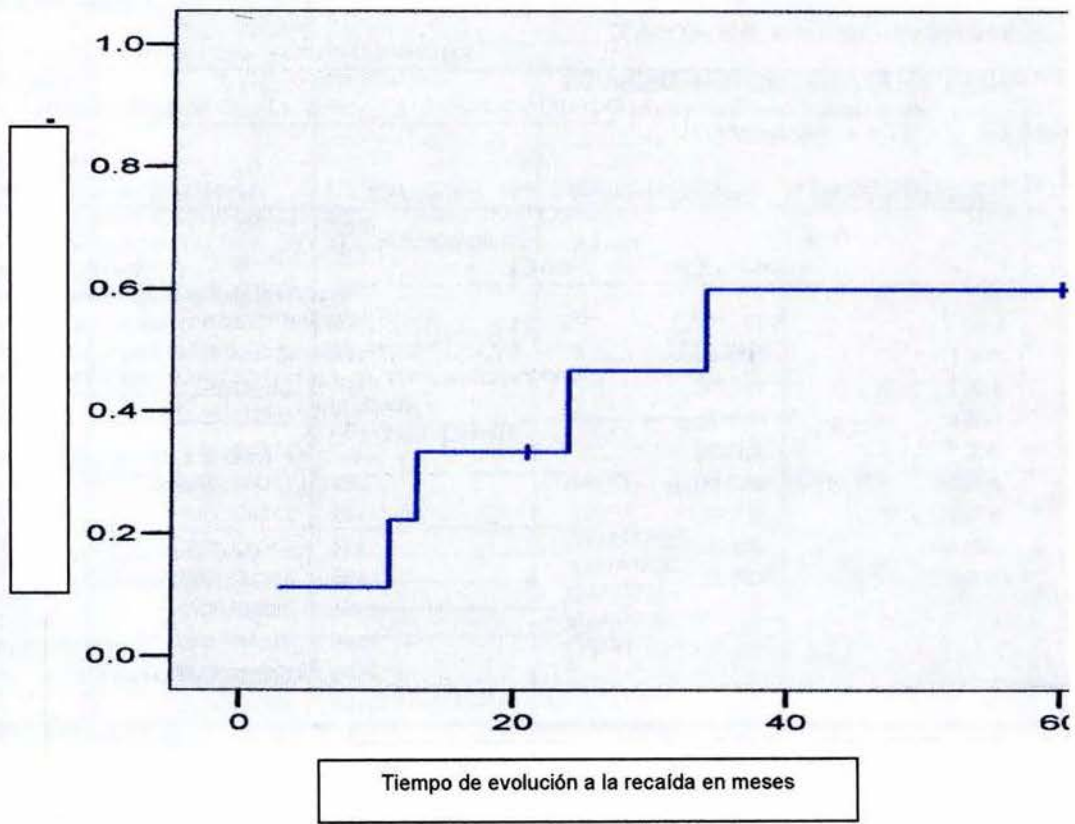
Curva de Kaplan-Meier No 2. SLE a 60 meses de RC



Los restantes 9 pacientes que obtuvieron remisión se siguieron por un periodo máximo de 60 meses. La duración de la remisión se muestra en la curva de Kaplan-Meier No 2, en la que se analizan los 9 casos, en los cuales se observa que la probabilidad de duración de la remisión a 5 años para este grupo fue de 0.44; en la curva de Kaplan-Meier No 3 muestra que el riesgo de recaída es al año de 0.22, a los 24 meses la probabilidad de recaída es de 0.38, a los 60 meses es de 0.62. El número de ciclos administrados para obtener la remisión fue de 1 a 3 en toda la población; de los nueve pacientes que obtuvieron remisión, en seis de los pacientes se administró un ciclo y dos ciclos en tres de los pacientes que obtuvieron remisión.

Los pacientes que recayeron fueron seis, cinco a médula ósea y uno a testículo; éste último recibió reinducción a la remisión y se encuentra en remisión completa hasta la fecha. Estos datos se muestran en la tabla No 3, en donde se presenta un resumen de los resultados del estudio.

Curva de Kaplan-Meier No 3. Riesgo de recaída en pacientes con LMA a 60 meses.



DISCUSION

La LMA es una enfermedad neoplásica que continúa reportando altos índices de mortalidad, tanto por la enfermedad como por las complicaciones de la quimioterapia. En la población estudiada por nosotros en un periodo de 3 años (1998-2000) encontramos 18 casos que llenaron los criterios, aproximadamente 6 casos por año nuevos de LMA. La distribución de esta patología se observó desde el año y dos meses hasta los 16 años de edad. En cuanto al sexo, para esta población predominó en el femenino, como ha sido reportado por Lie S y col (8), en este aspecto no existe suficiente evidencia para asegurar que el sexo es un factor que pueda influir en el pronóstico de esta enfermedad.

En lo que respecta a la sub variedad, se encontró que la más frecuente correspondió a la M2 con 7 casos, seguido de la LMA M4 con 5 casos lo cual concuerda con los reportes de otros grupos que estudian LMA en Pediatría, pero por el número de pacientes encontrado, no fue posible obtener alguna diferencia significativa entre los diferentes sub tipos de LMA respecto a la SG y PLE. No encontramos diferencias en cuanto a la cuenta de leucocitos, neutrófilos absolutos, plaquetas ni hemoglobina, a excepción de 3 casos en los cuales se encontraron leucocitosis por arriba de 50,000/mm³.

La RC se ha reportado desde 90 hasta 69% en comparación con lo obtenido en este estudio de 66% que se encontró un resultado similar a lo descrito por otros grupos de tratamiento (21,23). El periodo libre de enfermedad reportado en varios trabajos que emplean quimioterapia mielosupresora basado en agentes como la citarabina y los antracíclicos, han reportado una SLE de 33 a 55% a 3 años, y a 5 años de 31 a 62%

(18,23), similar a lo encontrado en este estudio de 44% desde los 36 hasta los 60 meses. En la mayor parte de estos esquemas el índice de muertes tempranas y fracaso a la quimioterapia ocurre hasta en el 10 al 20%, los principales factores asociados la presencia de infecciones micóticas, bacterianas y los trastornos en la coagulación como CID (25), de manera similar en nuestra población, de las cinco defunciones registradas durante el inicio de la quimioterapia, las principales causas en la primera semana del diagnóstico e inicio de tratamiento por trastornos en la coagulación y, los otros tres casos por infecciones graves, sin germen aislado, solamente en un paciente ocurrió la defunción a los 8 meses del inicio del tratamiento, sin respuesta a la quimioterapia.

El promedio de recaída ocurre en el 60 a 75% en los pacientes a 5 años de RC, se menciona en algunos reportes un mejor pronóstico para los pacientes que se benefician con quimioterapia intensiva y TMO, sin demostrar una diferencia entre el uso de quimioterapia de mantenimiento con las fases de inducción e intensificación (13,15,16,20) y en nuestra población la RC a 5 años fue de 44% siendo similar a lo reportado por otros grupos (8,22), pero no se incluyeron los casos de TMO, por no haber completado el esquema de quimioterapia y ser un grupo muy pequeño. De lo que se concluye que a pesar del avance en el tratamiento de esta entidad continúa siendo una de las neoplasias con mayor mortalidad en la edad pediátrica.

Conclusiones:

De los resultados obtenidos podemos decir que al obtener RC en 9 casos, que corresponden al 66% de la población estudiada, se logró mejorar la sobrevida y el periodo libre de enfermedad de este grupo de pacientes, como se observa en la curva de duración de remisión de Kaplan-Meier, con la probabilidad de permanecer con PLE a 2 años fue de 0.53, a 3 años de 0.44 y no se modificó hasta los 60 meses de seguimiento. Si comparamos estos resultados con el protocolo anterior, en el cual los pacientes fueron tratados con citarabina y daunorrubicina únicamente con una consolidación que se limitaba a repetir el ciclo de 7 x 3 por un mes con los cuales se obtuvo una sobrevida a 3 años de 35%, y podemos inferir que, haber modificado la quimioterapia de inducción a remisión, duplicando la dosis de citarabina de 100 a 200mg/m² y haber agregado epirubicina y VP-16 y una consolidación con ciclofosfamida, citarabina, vincristina, epirubicina y prednisona permitió mejorar los resultados al incrementar el PLE a 0.44 a los 36 meses de RC.

Sin embargo la SG a 60 meses de seguimiento no mejoró, siendo de 0.25, muy probablemente como consecuencia de las complicaciones propias de la quimioterapia y recaídas. A este respecto, se debe mencionar que el número de muertes tempranas durante la inducción de remisión ocurrió en un número elevado de pacientes, en dos de ellos se puede considerar a la propia enfermedad como causante, ya que se trató de dos pacientes que ingresaron con coagulación intravascular diseminada asociada a sangrado severo de tubo digestivo en uno y a hemorragia cerebral en el otro, quienes fallecieron en los primeros días de tratamiento, sin tener oportunidad de recibir quimioterapia completa.

Tres de ellos con leucemias con componente monocitoide fracasaron a la inducción a la remisión y fallecieron por sepsis durante el periodo de aplasia medular. En estos últimos 3 casos consideramos como causa de muerte resistencia al tratamiento más que muerte por toxicidad, sin embargo por el tamaño de la población, no estamos en condiciones de valorar la severidad de la toxicidad en la quimioterapia administrada.

Por lo que respecta a la evolución de los 9 pacientes que obtuvieron remisión, es importante observar (curva de Kaplan-Meier No 3) que el riesgo de recaída para este grupo de pacientes a los 2 años de seguimiento fue del 53% y a los 60 meses de vigilancia habían recaído 6 pacientes que corresponden al 66%. Estos resultados nos indican que en los primeros 24 meses el 50% de los pacientes pierden el control de la enfermedad, pero que es probable que si alcanzan 3 años de remisión ya no ocurran más recaídas y permanezca estable la curva hasta los 5 años.

Consideramos que se logró mejorar el periodo libre de enfermedad a través del empleo de un mayor número de drogas durante la quimioterapia de inducción y consolidación. Esto de acuerdo con lo reportado por otros grupos en los cuales el PLE es de 40% a 3 años y permitió prolongar la duración de la RC. Desde luego se requiere de un mayor número de observaciones para asegurar que esquemas de quimioterapia como el aquí analizado mejoran el periodo de remisión. El mayor número de recaídas ocurre en los primeros 2 años de la RC. Es probable que el TMO alogénico pueda mejorar la sobrevida de los pacientes con LMA, ya que se ha reportado un mayor PLE en pacientes con algunas características al diagnóstico como la t(8;21), inv 16, así como en otras, consideradas de mal pronóstico; por lo que es necesario que dentro de la clasificación inicial del paciente que incluya el estudio

citogenético. La terapia de apoyo podría mejorar la sobrevida de estos pacientes, principalmente al diagnóstico para disminuir las pérdidas por complicaciones propias de la enfermedad así como durante los periodos de mielosupresión prolongada y profunda obtenidos con estos esquemas de quimioterapia.

Bibliografía:

1. Bennett C, Hsu K, Look T. Myeloid leukemia, myelodisplasia and myeloproliferative disease in children, En Nathan DG, Orkin SH. Hematology of infancy and childhood. 6a ed. Filadelfia: WB Saunders, 2003: vol: 2: 1167-1209.
2. Fajardo-Gutiérrez A, Mendoza-Sánchez H, Valdez-Martínez E y col. Frecuencia de neoplasias malignas en niños atendidos en hospitales del Distrito Federal. Estudio multicéntrico. Bol Med Hosp Inf Méx. 1996;53: 57-66.
3. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R y col. Incidence trends of acute leukemia among the children of México City. 1982-1991. Arch Med Res 1996; 27: 223-27.
4. Fajardo-Gutiérrez A, Hernández-Cruz L, Juárez-Ocaña S. Epidemiología de las neoplasias malignas en niños residentes del Distrito Federal y mortalidad por cáncer en niños derechohabientes, En Cáncer en el niño. Epidemiología descriptiva. México: Cuellar: 2002: 55 -78.
5. Hurwitz C, Schell M, Pui Ch y col. Adverse prognostic features in 251 children treated for acute myeloid leukemia. Med Ped Oncol 1993; 21: 1-7.
6. Chang M, Raimondi SC, Ravindranath Y y col. Prognostic factors in children and adolescent with acute myeloid leukemia (excluding children with Down syndrome and acute promyelocytic leukemia): univariate and recursive partitioning analysis of patients treated on Pediatric Oncology Group (POG) study 8821. Leukemia 2000; 14:1201-1207.
7. Ludwig W, Haferlach T, Schoch C. Classification of acute leukemias, en Treatment of acute leukemia. 1ª ed. Humana Press Totowa New Jersey, 2003: 3 - 41.

8. Lie S, Jonmundsson G, Mellander L, Siimes M, Yssing M, Gustafsson G. A population-based study of 272 children with acute myeloid leukaemia and treated on two consecutive protocols with different intensity: best outcome in girls, infants and children with Down's syndrome. *Br J Haematol* 1996; 94: 82-88.
9. Bennett J, Catovsky D, Daniel M y col. Proposals for the clasification of the acute leukaemias. *Br J Haematol* 1976; 33: 451- 458.
10. Bennett J, Catovsky D, Daniel M y col. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. *Ann Int Med* 1985;103: 626 – 629.
11. Béhar C, Suciú S, Benoit S y col. Mitoxantrone-containing regimen dor treatment of childhood acute leukemia, (AML) and analysis of prognostic factors: results of the EORTC children leukemia cooperative study 58872. *Med Ped Oncol* 1996; 26: 173-179.
12. Burnett A, Goldstone A, Stevens R, Mann I, Rees J, Gray R. Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. *Lancet* 1998; 351: 700-708.
13. Woods W, Neudorf S, Gold S y col. A comparison of allogenic bone marrow transplantation, autolgous bone marrow transplantation and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 2001; 97:56-62.
14. Crews K, Gandhi V, Srivastava D y col. Interim comparison of a continuos infusion versus a short daily infusion of cytarabine given in combination with cladribine for pediatric acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4217 – 4224.

15. Ravindranath Y, Yeager A, Chang M y col. Autologous bone marrow transplantation versus intensive consolidation chemotherapy for acute myeloid leukemia in childhood. *N Eng J Med* 1996; 22: 1428-1434.
16. Alonzo T, Wells R, Woods W y col. Postremission therapy for children with acute myeloid leukemia: the children's cancer group experience in the transplant era. *Leukemia* 2005; 19: 965-70.
17. Sartori P, Taylor M, Stevens M, Darbyshire P, Mann J. Treatment of childhood myeloid leukemia using the BFM-83 protocol. *Med Ped Oncol* 1993; 21: 8-13.
18. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann J, y col. Idarubicin improves blast cell clearance during induction therapy in children with AML: results of study AML-BFM 93. *Leukemia* 2001; 15: 348-354.
19. Weick J, Kopecky K, Appelbaum F y col. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1996; 88:2841-2851.
20. Stevens R, Hann I, Wheatley K, Gray R. Marked improvements in outcome with chemotherapy alone in paediatric acute leukemia: results of the United Kingdom Medical Research Council's 10th AML trial. *Br J Haematol* 1998; 101: 130-140.
21. Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T y col. Impact of addition of maintenance therapy to intensive induction and consolidation chemotherapy for childhood acute myeloblastic leukemia: results of a prospective randomized trial, LAME 89/91. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2774-2782.
22. Amadori S, Testi A, Arico M y col. Prospective comparative study of bone marrow transplantation and postremission chemotherapy for childhood acute myelogenous

leukemia. The Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1046-1054.

23. Büchner T, Hiddeman W, Berdel W y col. 6-Thioguanine, cytarabine and daunorubicin (TAD) and high dose cytarabine and mitoxantrone (HAM) for induction, TAD for consolidation, and either prolonged maintenance by reduced monthly TAD or TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia (AML): a randomised trial of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4496 – 4504.

24. Schlenk R, Benner A, Hartman F y col. Risk-adapted postremisión therapy in acute myeloid leukemia: results of the german multicenter AML HD93 treatment trial. *Leukemia* 2003; 17: 1521-1528.

25. Rubnitz J, Lensing S, Zhou Y y col. Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood. *Cáncer* 2004; 101: 1677- 1684.

26. Löwenberg B, James D, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341: 1051-1062.

Anexo 1. Clasificación de la leucemia mieloide aguda de la FAB

M 0 diferen ciación mínima	a) Sin diferenciación morfológica, blastos grandes, agranulares (se puede confundir con LLA L2, raramente L1), MPO negativo o <3% positivo; marcadores de linaje B y T negativos, CD13 y/o CD 33 positivos, MPO positiva por inmunohistoquímica o microscopía electrónica, TdT puede ser positivo
M1 sin maduración	a) Blastos $\geq 90\%$ de células no eritroides de la médula b) $\geq 3\%$ de blastos positivos para peroxidasa o sudán negro c) Componente monocítico de la médula ósea en maduración (promonocitos a monocitos) $\leq 10\%$ de células no eritroides d) MO con componente granulocítico en maduración (promielocitos a leucocitos polimorfonucleares)
M2 con maduración	a) Blastos de 30 –89% de células no eritroides de médula ósea b) Componente granulocítico de la médula ósea en maduración (promielocitos a leucocitos polimorfonucleares) c) Componente monocítico de la médula (monoblastos a monocitos) <20% de células no eritroides
M3 promielocítica hipergranular	a) Promielocitos anormales, blastos 30% de las células nucleadas de la MO b) Cuerpos de Aür en 50% de los casos c) Células monocitoides, < 20% d) Granulocitos de promielocitos a polimorfonucleares maduros, >10%
M3 Promielocítica	La mayoría de las células son promielocitos anormales con escasas granulaciones Cuerpos de Aür invariablemente presentes También puede ocurrir una variante microgranular
M4 mielomonocítica	a) Blastos $\geq 30\%$ de células no eritroides en médula ósea b) Componente granulocítico de la médula ósea (mieloblastos a polimorfonucleares) $\geq 20\%$ de las células no eritroides c) Significativo componente monocítico (monoblastos a monocitos) • MO con componente monocítico (monoblastos a monocitos) $\geq 20\%$ de células no eritroides y sangre periférica con componente monocítico $\geq 5 \times 10^9/L$ • MO con componente monocítico (monoblastos a monocitos) $\geq 20\%$ de las células no eritroides y confirmado por citoquímica o incremento de la concentración de lisozima urinaria
M5 Monoblástica (a)/monocítica (b)	80% de las células no eritroides son monoblastos, promonocitos o monocitos M5a: 80% de los monocíticas son monoblastos M5b: <80% de las células monocíticas son monoblastos, el resto son predominantemente promonocitos y monocitos
M6 Eritroleucemia	El componente eritroide de la médula excede el 50% de todas las células nucleadas 30% del resto de células no eritroides son blastos granulares o agranulares (tipo I y II) Nota: Si >50% son células eritroides, pero <30% blastos, el diagnóstico es un síndrome mielodisplásico CD 71 y glucoforinas, CD 45 negativo.
M7 Megacarioblástica	30% al menos de las células nucleadas son blastos Blastos identificados por peroxidasa plaquetaria en microscopía electrónica o por anticuerpos monoclonales CD 61 y CD 41 Es común el incremento en la reticulina

Anexo 2. Descripción Histoquímica LMA

	LMA M1-M3	M4-M5	M6-M7
Mieloperoxidasa	+ / ++	+	-
Sudán negro	+ / ++	+	-
Esterasas no específicas	-	++	+ (focal)
Ácido periódico de Schiff (PAS)	-	+	+ (fino)
Fosfatasa Ácida	-	+ Difuso	+ (focal)

Anexo 3. Clasificación Morfológica de acuerdo a la FAB y citogenética de la LMA.

FAB	NOMBRE COMUN	RESULTADO DE TINCIONES			TRANSLOCACION ASOCIADA	GENES INVOLUCRADOS
		MIELOPEROXIDASA	SUDAN NEGRO	ESTERASAS NO ESPECIFICAS		
M0	LMA con diferenciación mínima	-	-	-*	Inv(3q26) y t(3;3) (1%)	EV II
M1	LMA sin maduración	+	+	-		
M2	LMA con maduración	+	+	-	T(8;21) (40%) T(6;9) (1%)	AML1-ETO, DEK-CAN,
M3	Leucemia aguda Promielocítica	+	+	-	T(15;17) (98%) T(11;17) (1%) T(5;17) (1%)	PML-RARa, PLZF-RARa, NPM RARa
M4	Leucemia aguda mielomonocítica	+	+	+	11q23 (20%) inv(3q26) y t(3;3) (3%)	
M4Eo	Leucemia aguda mielomonocítica con eosinófilos anormales	+	+	+	Inv(16), t(16;16) (80%)	CBFβ-MYH11
M5	Leucemia aguda monocítica	-	-	+	11q23 (20%) t(8;16) (2%)	MLL, MOZ-CBP
M6	Eritroleucemia	+	+	-		
M7	Leucemia aguda megacarioblástica	-	-	+**	T(1;22) (5%)	Desconocido

Ref (26) Lowenberg B, Drowning J. N Eng J Med 1999; 14: 1051-62

ANEXO 3.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS PROTOCOLO LMA 01/94

Nombre _____ Cédula _____

Edad: _____ (al dx meses)

Género: 1) Masculino 2) Femenino

Fecha del diagnóstico: _____

Tratamiento previo 1) si 2) no No. de días _____

Medicamentos _____

Diagnóstico: _____

a) Morfológico: (M0) (M1) (M2) (M3) (M4) (M5) (M6) (M7)

b) Inmunohistoquímica: 1) Positivo 2) Negativo 3) No se realizó

PAS () Sudán negro () Fosfatasa ácida () Mieloperoxidasa ()
Esterasas ()

c) Inmunofenotipo: 1) Positivo 2) Negativo 3) No se realizó

CD 11 _____ CD 13 _____ CD 10 _____ CD 22 _____

CD 14 _____ CD 34 _____ CD 19 _____ CD 33 _____

CD 41 _____ CD 61 _____ CD 20 _____

CD MPO _____

d) Estudio citogénético _____

Infiltración al SNC: 1) Positivo 2) negativo

LCR () Imagenología ()

Biometría hemática inicial:

Hemoglobina _____ g/dl Plaquetas _____ /mm³Leucocitos _____ /mm³ Blastos _____ /mm³Neutrófilos _____ /mm³

Coagulación:

Tp _____ seg Ttpa _____ seg TT _____ seg Fibrinógeno _____ mg/dl

Pruebas de función hepática:

Fosfatasa alcalina _____ U/L DHL _____ U/L Ac. Úrico _____ mg/dl

Quimioterapia de inducción a la remisión:

Fecha de inicio _____

Recibió quimioterapia completa: 1) si 2) no

Se logró remisión completa: 1) si 2) no

Fecha de remisión completa _____ No de ciclos para remisión completa _____

Quimioterapia incompleta motivo _____

Remisión parcial: 1) si 2) no

Falla a la quimioterapia de inducción: 1) si 2) no

Si no hubo remisión, qué se realizó:

1) Sale del protocolo 2) Cambió de protocolo 3) Repitió esquema de QT

Fecha Remisión completa _____

Consolidación:

Fecha de inicio _____ Completa 1) Si 2) No

Causa _____

QT mantenimiento

Fecha de inicio _____ Duración _____

Motivo de administración de QT incompleta ()

1) Toxicidad 2) Defunción 3) Abandono del tratamiento

Fecha de abandono de tratamiento _____ PLE _____ (meses)

RECAIDA

Fecha de recaída _____ PLE _____ (meses)

Sitio de recaída () 1) MO 2) SNC 3) Otros sitios _____

Suspensión electiva de tratamiento: 1) si 2) no Fecha _____ PLE _____ (meses)

Fecha última consulta _____ PLE _____ (meses)

Fecha de defunción: _____ Causa _____

Fase de Quimioterapia al momento de la defunción _____