



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRIA

“SOBREVIDA Y PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD CON EL USO DE IDARRUBICINA EN LA
QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN E INTENSIFICACIÓN DE LEUCEMIA
MIELOIDE AGUDA DEL NIÑO EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO
NACIONAL SIGLO XXI DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL”

TESIS

Para obtener el título de

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

Presenta:

Dra. Eunice Gómez Gómez

Residente de Hematología pediátrica
HP CMN Siglo XXI

Tutor: Dr. Roberto Bernaldez Ríos
Jefe del Servicio de Hematología HP CMN Siglo XXI

Asesor: D en C Juan Manuel Mejía Aranguré
Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica HP CMN Siglo XXI

México, D. F., Marzo 2014.



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.

“SOBREVIDA Y PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD CON EL USO DE IDARRUBICINA EN LA QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN E INTENSIFICACIÓN DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DEL NIÑO EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL”

COMITÉ DE EXAMEN

PRESIDENTE

Dra. María del Carmen Rodríguez Zepeda
Médico Pediatra y Hematólogo adscrito a Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

SECRETARIO

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildosola
Directora de Educación e Investigación en Salud Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

VOCAL

Dra. Karina Anastasia Solís Labastida
Médico Pediatra y Hematólogo adscrito a Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

VOCAL

Dr. Jorge Alfonso Martín Trejo
Médico Pediatra y Hematólogo adscrito a Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

VOCAL

Dr. Arturo Fajardo Gutiérrez
Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

ASESOR METODOLÓGICO

D. en C. Juan Manuel Mejía Aranguré
Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ANTECEDENTES.....	6
JUSTIFICACIÓN.....	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
OBJETIVO	13
MATERIAL Y MÉTODOS	14
Tipo de estudio.....	14
Criterios de inclusión y exclusión	14
Plan de tratamiento y dosificación	15
Eventos posibles durante el tratamiento	17
Definición de variables	18
Variables de resultado	19
Metodología estadística	20
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIÓN	29
ANEXOS	30
Tablas	30
Curvas de sobrevida	35
Otros anexos	44
BIBLIOGRAFÍA.....	47

“SOBREVIDA Y PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD CON EL USO DE IDARRUBICINA EN LA
QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN E INTENSIFICACIÓN DE LEUCEMIA MIELOIDE
AGUDA DEL NIÑO EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI DEL
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL”

Gómez-Gómez Eunice¹ Bernáldez-Ríos Roberto² Mejía-Aranguré Juan Manuel³

¹ Residente de Hematología Pediátrica ² Jefe de Servicio de Hematología ³ Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica

RESUMEN

Antecedentes: Las leucemias son el cáncer que más afecta a los niños, representa el 32% de todos los cánceres en menores de 15 años. La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) corresponde al 15 a 20% de las leucemias en niños. La leucemia mieloide aguda es un grupo de leucemias que involucra células precursoras de linaje mieloide, eritroide, megacariocítico y monocítico, lo que la hace una enfermedad heterogénea.

En los últimos 40 años la sobrevida en pacientes pediátricos con LMA ha mejorado desde un 10% hasta 65%. La base de la quimioterapia de inducción moderna es una combinación de citarabina (arabinosido de citosina) y un antracíclico administrados en al menos 4 ciclos; con lo cual se obtiene remisión de 70 a 80%, con algunos esquemas hasta de 90%, con sobrevidas libres de enfermedad que varían de 40 hasta 63% a 5 años dependiendo del régimen que se administre. La idarrubicina es un antibiótico citotóxico, el cual se une al ADN al intercalarse entre los pares de bases, inhibiendo la síntesis de ADN y su función, por lo que es un quimioterapéutico ciclo específico al final de la fase S y fase G2 del ciclo celular. La diferencia con otras antraciclina es que inhibe la glicoproteína P a nivel celular, permitiendo mayor permanencia intracelular con lo que se disminuye el efecto de resistencia a multidroga; por lo que es más potente contra las células leucémicas y menos cardiotoxica. Con su introducción se alcanza sobrevida hasta 70% a 5 años en el tratamiento de LMA.

Objetivo: Evaluar la sobrevida de pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda que recibieron tratamiento con idarrubicina durante la fase de inducción a la remisión e intensificación comparada con los pacientes que recibieron idarrubicina en la fase de inducción y etopósido en intensificación en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI durante el periodo enero de 2001 a marzo de 2014.

Material y Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrolectivo, que incluyó a todos los pacientes menores de 16 años con diagnóstico de LMA que ingresaron al protocolo autorizado el 25 de junio de 1997 y que inició su aplicación en 2001 con título “Protocolo abierto, controlado, randomizado, multicéntrico, multinacional para el tratamiento de la Leucemia Mieloblástica Aguda sin tratamiento previo en la edad pediátrica”. De enero de 2001 a marzo de 2014. Fueron eliminados del estudio 19 pacientes debido a que no se contó con expediente. El diagnóstico se confirmó en 70 pacientes. Se clasificó al paciente por riesgo, en estándar los pacientes con LMA M1, M2, M3 y riesgo alto M4 y M5. De los pacientes que ingresaron a

protocolo se registraron datos generales, fecha de diagnóstico, clasificación de FAB de LMA, fecha de inicio de tratamiento, número de ciclos de quimioterapia necesarios para lograr remisión, periodo libre de enfermedad, infiltración a algún sitio extramedular al diagnóstico, periodo libre de enfermedad y sobrevida. Se revisó del expediente el plan de tratamiento recibido el cual consistió en inducción a la remisión con Ara C, idarrubicina y etopósido en todos los pacientes y posteriormente dos ciclos de consolidación. Al término de la consolidación se aleatorizó a los pacientes a recibir quimioterapia de intensificación, una rama Ara C + idarrubicina y una segunda rama Ara C + VP-16; los pacientes de alto riesgo recibieron dos ciclos de intensificación.

Análisis estadístico: se realizó con medidas de tendencia central, con mediana para edad, cuenta de leucocitos y tablas de frecuencia para la descripción de la población. Se realizó análisis univariado con Ji cuadrada para comparar las diferentes variables con remisión completa, recaídas y muerte. La estimación de la probabilidad de SLE y SG se analizó mediante el método de Kaplan-Meier. Para comparación de SLE y SG se utilizó log-rank para el análisis univariado.

Resultados: En el servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI se evaluaron 89 pacientes que ingresaron con diagnóstico de LMA durante el periodo de enero de 2001 a marzo de 2014. Con un promedio de 7 leucemias mieloides agudas de nuevo diagnóstico al año, principalmente del Distrito Federal. Existe predominio del género masculino con mediana de edad al diagnóstico de 60 meses. Predominó la variedad morfológica M2, así como la clasificación de riesgo estándar. Al momento del diagnóstico el 40.9% de los pacientes presentó algún sitio de infiltración extramedular, siendo el principal SNC. Con la administración de idarrubicina en la inducción a la remisión se logró remisión completa de 87.3%. La SLE fue de 41.1% a 5 años; al evaluar por grupo de riesgo la SLE para el grupo estándar fue de 38.3% y para el riesgo alto de 62.5% a 5 años ($p=0.342$). Al administrar quimioterapia de intensificación para el grupo que recibió Ara C + Idarrubicina la SLE fue 61% y para el grupo de Ara C + VP-16 fue de 43.7% a 5 años ($p=0.434$). Al analizar los grupos de riesgo por grupo de tratamiento de intensificación recibido la SLE para el riesgo estándar que recibió Ara C + Idarrubicina fue mayor que la que recibió Ara C + VP-16 con SLE de 64.3% y 38.1% a 5 años respectivamente ($p=0.458$). La SG fue de 43.7%. Por grupo de riesgo fue mayor en el riesgo alto que en el estándar de 45.9% y 41.1% a 5 años respectivamente ($p=0.971$). Por grupo de tratamiento Ara C + Idarrubicina presento SG de 64.3% mayor que con Ara C + VP-16 de 58.2% a 5 años ($p=0.641$)

Discusión: con la introducción de idarrubicina en la inducción a la remisión se logró incrementar la remisión completa. La muerte temprana, infiltración al momento del diagnóstico, recaídas y muerte se mantiene dentro de lo reportado a nivel internacional. Aún la SLE y SG se encuentran por debajo de grupos cooperativos de tratamiento internacional; sin embargo, con la administración de idarrubicina en intensificación se logró incrementar la SLE y SG a 5 años a 61% y 64.3% respectivamente en comparación con administración de VP-16 de 43.7% y 58.2% respectivamente. También se observó incremento en la SLE en el riesgo alto hasta 45.9% en comparación con 38.5% en riesgo estándar. Por lo anterior se concluye que los pacientes deben recibir intensificación con idarrubicina e incrementar la intensidad de tratamiento en pacientes de riesgo estándar para mejorar la sobrevida.

“SOBREVIDA Y PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD CON EL USO DE IDARRUBICINA EN LA QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN E INTENSIFICACIÓN DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DEL NIÑO EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL”

ANTECEDENTES

Las leucemias son el cáncer que más afecta a los niños, representa el 32% de todos los cánceres en menores de 15 años. De éstos, la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) corresponde al 73%, mientras que la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es de 15 a 20% y menos frecuente la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) solo en 4%.^{1,2} En México en niños derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, la leucemia ocupa el primer lugar por grupos de neoplasias con una distribución porcentual de 46.1%, seguida por los tumores a sistema nervioso central y los linfomas con 12 y 10.8% respectivamente. De las leucemias el 81.4% son leucemias linfoblásticas agudas, el 16.3% leucemias mieloides agudas y el 1.3% leucemias mieloides crónicas.³ En el servicio de hematología del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, la leucemia mieloide aguda corresponde al 17.5% de los casos de leucemia atendidos en el año.⁴

La leucemia mieloide aguda es un grupo de leucemias que involucra células precursoras de linaje mieloide, eritroide, megacariocítico y monocítico, lo que la hace una enfermedad heterogénea tanto en sus manifestaciones clínicas, biología molecular y respuesta a tratamiento.⁵ Resulta de la transformación clonal de células hematopoyéticas debido a rearrreglos cromosómicos y múltiples mutaciones genéticas que promueven la proliferación y supervivencia de la célula sin afectar su diferenciación (mutaciones clase I) como mutaciones de *FLT3*, *ALM*, oncogen *RAS* y *PTPN11*, la fusión de genes *BCR/ABL* y *TEL/PDGFR*; así como aquellas que alteran la diferenciación y apoptosis (mutaciones clase II) como fusión de *AML/ETO*, *PML/RAR α* , rearrreglo *MLL*, mutaciones de *CEBPA*, *CBF*, *HOX* y coactivación de *TIF1*. El descubrimiento de lo anterior ha permitido estratificar de acuerdo al riesgo y desarrollar terapias moleculares.^{1,2,5}

En los últimos 40 años la sobrevida en pacientes pediátricos con LMA ha mejorado desde un 10% hasta 65% debido a la intensidad de la quimioterapia, el trasplante de células hematopoyéticas y la mejora en las medidas de soporte durante el tratamiento. La quimioterapia se basa en una terapia de inducción a la remisión intensa seguida de quimioterapia de consolidación. Los regímenes de quimioterapia de inducción consisten en altas dosis de agentes mielosupresores citotóxicos que causan pancitopenia prolongada. La base de la quimioterapia de inducción actual es una combinación de citarabina (arabinósido de citosina) y un antracíclico administrados en al menos 4 ciclos. La combinación más común es el llamado 7 + 3, el cual consiste en administración de 7 días de infusión intravenosa de citarabina de 100 a 200 mg/m²/día y 3 días de infusión de bolos de daunorrubicina de 45 a 60 mg/m²/día; con lo cual se obtiene remisión de 70 a 80%, con algunos esquemas hasta de 90%.^{1,5,6} Los diferentes regímenes de tratamiento han variado en la dosis acumulativa de los fármacos, la elección de la antraciclina y en el número e intensidad de los bloques de tratamiento, así como en el uso de quimioterapia intratecal para la prevención de

infiltración a sistema nervioso central. Los diferentes grupos de trabajo han incrementado la intensidad de la dosis en cada estudio. Existen múltiples esquemas de diferentes grupos como el Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) que inició protocolos de investigación a partir de 1978 con el protocolo AML-BFM 78, los que utilizaron quimioterapia intensa con 7 fármacos y radiación a SNC obteniendo una sobrevida global de 40%. Posteriormente en el protocolo AML-BFM 83 se prolongó la administración de citarabina de 5 a 7 días lo que demostró que era superior además del beneficio de radiación a SNC como prevención de recaída a este nivel, la sobrevida libre de enfermedad (SLE) fue de 47%. En el AML-BFM 87 se inició la administración de ciclo de intensificación con dosis altas de citarabina y etopósido, se eliminó la radiación a SNC y se inició manejo profiláctico con quimioterapia intratecal; este protocolo estratificó por primera vez a los pacientes como riesgo habitual y riesgo alto. El siguiente protocolo AML-BFM 93 introdujo por primera vez el uso de idarrubicina durante la primera inducción con el fundamento de que éste antracíclico en estudios in vitro demostró un mayor beneficio con este fármaco, seguido de intensificación con altas dosis de citarabina y mitoxantrona (HAM). Con este último esquema se incrementó la sobrevida a 5 años a 57%, el período libre de eventos 50% y la sobrevida libre de enfermedad de 63%; sin embargo, las probabilidades de periodo libre de eventos a 5 años con idarrubicina y daunorrubicina fueron similares, 51 vs 50% respectivamente.^{2,7,8}

De igual forma el grupo NOPHO durante el periodo de 1984 a 2001 incluyó a los pacientes con LMA en tres protocolos, de los cuales el protocolo NOPHO-AML 84 de moderada intensidad incluyó tres ciclos de citarabina, 6 tioguanina y doxorubicina seguido de cuatro bloques de consolidación con altas dosis de citarabina con lo que se obtuvo un periodo libre de eventos (PLE) de 29%, una SLE de 37% y una sobrevida global de 38%; en el protocolo NOPHO-AML 88 se incrementó la intensidad con la introducción de etopósido y mitoxantrona en inducción y consolidación, los resultados fueron un PLE de 41%, una SLE de 48% y sobrevida global (SG) de 46%; y finalmente en el NOPHO-AML 93 se estratificó la intensidad de tratamiento de acuerdo a la respuesta a la inducción y en pacientes con médula ósea hipoplásica no leucémica, se esperó hasta la recuperación para continuar el siguiente ciclo con lo cual se obtuvo PLE 48%, una SLE de 52% y SG de 65%, mayores que el anterior.⁹

En Latinoamérica el Grupo Argentino para el tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA) ha creado siete protocolos consecutivos para el tratamiento de la LMA desde 1967 a 1997, en los primeros cinco protocolos alcanzó porcentajes de remisión completa de 50%, pero tan solo un 3% de PLE; en los siguientes dos se basó en el protocolo BFM 78 y 87, siendo los protocolos AML-GATLA 83 y AML-GATLA 90 respectivamente; en estos se administró inducción-consolidación prolongada de 8 semanas de duración, seguida por un mantenimiento no agresivo durante 2 años, con lo que se obtuvo un 73% de remisión completa, con 10% de fracasos debido a la terapia y un 17% de muertes en inducción; se logró una sobrevida libre de eventos de 35% con una duración media de 14 meses y una sobrevida de 37% con una media de duración de 28 meses; todas ellas con un cálculo actuarial de 48 meses. La incidencia de recaída en médula ósea fue del 28%, siendo baja la recaída a SNC de 1%, atribuible a la prevención con quimioterapia intratecal. En el LMA-GATLA 90 se reemplaza la daunorrubicina por idarrubicina con la cual se alcanzó un 87.6% de remisión

completa, el período libre de eventos fue $31\pm 4\%$ y sobrevida global de $43\pm 5\%$ a 5 años, con un índice de muerte temprana de 19.6%.^{10,11,12} Otros grupos como el St Jude reportan SLE de $45\pm 11\%$ y en Consejo de investigación médica (MRC) de Reino Unido en su protocolo AML-12 reporta PLE de 56%, SLE de 61% y sobrevida global de 66%.^{13,14}

En México se han administrado diferentes protocolos de tratamiento adaptados a la población pediátrica debido a la toxicidad que se presenta con regímenes de tratamiento internacional. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, iniciaron su experiencia desde 1990 con el esquema de tratamiento VAPA y en 2003 introdujeron tratamiento con el protocolo MRC-10 modificado, con el cual se presentó alta toxicidad y solo el 50% de los pacientes completó esquema de tratamiento. A partir de julio de 2007 se adoptó el protocolo NOPHO-AML 93 con la sustitución de tioguanina por 6 mercaptopurina durante la inducción a la remisión, seguido de cuatro ciclos de consolidación con dosis altas de Ara C y profilaxis a sistema nervioso central con quimioterapia intratecal con lo cual se obtuvo RC posterior al primer ciclo de inducción de 67.4% y una SG a 5 años de 56.5%.¹⁵ En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI se han administrado regímenes de tratamiento modificados del grupo cooperativo BFM con la utilización de arabinosido de citosina, daunorrubicina y etoposido, protocolo denominado LMA HP 01/94, en el cual en el año 2005 se obtuvo remisión completa de 66%, con SLE de 25% y SG de 44% ambas a 5 años.⁴

Hace 25 años el porcentaje de remisión oscilaba entre 35 y 75%, con una duración del periodo de remisión de alrededor de 12 meses. De acuerdo a los resultados publicados en los últimos años se llega a tener una sobrevida libre de eventos de 50% y la sobrevida global figura hasta 60 a 65%.² Esto debido a la generación de resistencia primaria a drogas. Un tipo de presentación es la resistencia multidrogas (RMD), la cual se puede desarrollar posterior a la exposición a ciertos agentes quimioterapéuticos naturales como antraciclinas, alcaloides de la vinca, dactinomicina y epipodofilinas. La resistencia a multidrogas se caracteriza por la presencia de una glicoproteína asociada a membrana de 170 kd llamada glicoproteína P (Pgp), la cual funciona como una bomba de salida. Ciertos agentes bloqueadores de canales de calcio, bloquean su función con lo cual se incrementa la acumulación intracelular de drogas¹⁶. Pacientes con LMA que expresan el gen de multirresistencia *mdr1* presentan resistencia clínica a drogas. Pacientes que alcanzan remisión completa el 53% expresa el gen *mdr1*, comparado con el 89% de remisión en pacientes que no presentan la expresión del gen, así como se observa una sobrevida global menor en pacientes con expresión del gen *mdr1*^{17,18}.

Los dos agentes quimioterapéuticos más importantes en la inducción de LMA son la combinación de una antraciclina y un antimetabolito. El ARA C (arabinosido de citosina) es una de las drogas con efecto citotóxico que resulta en la inhibición de la síntesis de ADN; este después de entrar a la célula es fosforilado a ARA-C-CTP cuya acumulación intracelular es letal para la célula por ser un inhibidor competitivo del dCTP (deoxicitidin trifosfato); este es el sustrato fisiológico del ADN polimerasa para la síntesis de ADN.¹⁹

Las antraciclina son antibióticos citotóxicos productos de la fermentación de varias especies de *Streptomyces*. Son compuestos orgánicos que tienen una estructura de tetrahidronaftacenediona en anillo unida por un enlace glucosídico al aminoglucósido daunosamina. La citotoxicidad actúa directamente sobre el ADN. Dependiendo de su estructura molecular pueden intercalarse entre pares de bases del ADN (doxorubicina, daunorrubicina, dactinomicina y bleomicina), pueden unirse al ADN (mitomicina C) o generar radicales libres de oxígeno tóxicos, que pueden causar escisión de una o ambas cadenas del ADN (doxorubicina, daunorrubicina); lo que se traduce en inhibición de la transcripción de ADN a ARN, inhibición de la síntesis de proteínas y síntesis de glutatión, lo que lleva a una alteración en la mitosis¹⁹.

La idarrubicina (4-demetoxidaunorrubicina) es una antraciclina semisintética, análogo de la daunorrubicina. Es un antracíclico que difiere de los compuestos de su grupo en la deleción del grupo metoxi en posición 4 del anillo cromóforo. Esta modificación estructural resulta en un compuesto más lipofílico con un metabolito único que tiene una vida media plasmática más prolongada²⁰; se une al ADN al intercalarse entre los pares de bases, inhibiendo la síntesis de ADN y su función, además forma un complejo escindible entre el ADN y la topoisomerasa II lo que inhibe la función de esta enzima; también forma radicales libres de oxígeno en presencia de hierro que causan ruptura de las cadenas de ADN, por lo que es un quimioterapéutico ciclo específico al final de la fase S y fase G2 del ciclo celular¹⁹.

La idarrubicina es más potente contra las células leucémicas que la daunorrubicina; entra a la célula más rápidamente, tiene mayor tiempo de tránsito intracelular, menor resistencia a múltiples drogas por inhibición de la glicoproteína P que le permite mayor permanencia intracelular y su metabolito activo, la 13-hidroxiidarrubicina (idarrubicinol) tiene una vida media más prolongada en plasma hasta 54 horas, lo que le confiere mayor penetración a SNC y sus efectos cardiotóxicos son menores^{16, 20}. Pero comparada con la daunorrubicina tiene mayor efecto mielosupresor y hepatotoxicidad.²⁰

En un estudio realizado por Berman y cols los pacientes que recibieron IDR/ARA C tuvieron una respuesta superior comparada con los que recibieron quimioterapia estándar: 48 de 60 pacientes (80%) alcanzando remisión completa comparados con 35 de 60 (58%) p 0.005. La sobrevida global en pacientes que recibieron IDR/ARA C fue de 19.5 meses comparados con 13.5 meses en la rama de DNR/ARA C (P 0.025) en una media de seguimiento de 2.5 años. Concluyen que la IDR/ARA C puede efectivamente reemplazar el tratamiento estándar con DNR/ARA C en pacientes adultos menores de 60 años con diagnóstico reciente de LMA²⁰.

El grupo médico del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI al administrar epirrubicina en lugar de daunorrubicina, logró remisión en el 73.9% de los casos; en un segundo protocolo en el cual nuestro servicio agregó etopósido (VP 16) logró remisión en el 87% de los casos.⁴

En estudios y metaanálisis realizados en adultos con LMA, la idarrubicina ha mostrado mayor eficacia que la daunorrubicina, principalmente en alcanzar remisión completa y alta sobrevida global²⁰. Hay limitada información publicada acerca de la eficacia de idarrubicina como agente de inducción a la remisión en el tratamiento de niños con LMA. Creutzinger y cols. encontraron que la

idarrubicina cuando se usó en inducción a la remisión en niños con LMA se asoció con mayor toxicidad a médula ósea, con un mayor número de días para recuperación de neutrófilos, que en pacientes tratados con daunorrubicina. La toxicidad gastrointestinal es relacionada a la dosis, sobre todo en pacientes que reciben idarrubicina. Se encontró índices de remisión completa de 95% y 91% en pacientes que recibieron daunorrubicina e idarrubicina respectivamente^{7,8}.

JUSTIFICACIÓN

La leucemia aguda es la primera causa de muerte en la edad pediátrica, en la actualidad la sobrevida de niños con LMA es del 70% a 2 años y de 35% a 5 años, comparada con la leucemia linfoblástica que alcanza sobrevida de 75% a 5 años. Se requiere de la introducción de fármacos y quimioterapia que permitan incrementar la sobrevida en LMA. La idarrubicina es un fármaco que ha mostrado aumentar la sobrevida en LMA del adulto. En niños aún no se conoce su utilidad, por lo que se evaluó su utilidad en la LMA en niños tratados en el servicio de hematología del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI que recibieron idarrubicina en la fase de inducción e intensificación y se determinó la sobrevida y periodo libre de enfermedad con este esquema de tratamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad la sobrevida de niños con LMA es del 70% a 2 años y de 35% a 5 años. La idarrubicina es un fármaco que ha mostrado aumentar la sobrevida en LMA del adulto, pero en niños aún no se conoce la sobrevida con el uso de éste medicamento. Desde hace 10 años se autorizó la administración de idarrubicina en niños con LMA en el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI durante la fase de tratamiento de inducción e intensificación, sin embargo no se había evaluado el efecto real en la sobrevida de la enfermedad, por lo que se realizó un análisis de los pacientes que recibieron este tratamiento durante el período de enero de 2001 a marzo de 2014.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la sobrevida en niños con Leucemia Mieloide Aguda que recibieron idarrubicina en la inducción a la remisión e intensificación comparada con aquellos que solo recibieron idarrubicina en la inducción a la remisión y etopósido en la intensificación, en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI?

OBJETIVO:

Evaluar la sobrevida de pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda que recibieron tratamiento con idarrubicina durante la fase de inducción a la remisión e intensificación comparada con los pacientes que recibieron idarrubicina en la fase de inducción y etopósido en intensificación en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI durante el periodo enero de 2001 a marzo de 2014.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, la aleatorización se realizó en la intensificación, que incluyó a todos los pacientes menores de 16 años con diagnóstico de LMA que ingresaron al protocolo autorizado el 25 de junio de 1997 y que inició su aplicación en 2001 con título “Protocolo abierto, controlado, randomizado, multicéntrico, multinacional para el tratamiento de la Leucemia Mieloblástica Aguda sin tratamiento previo en la edad pediátrica” con número de registro 97/718/13 aprobado por el Subcomité Local de Investigación del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI. **Criterios de inclusión:** pacientes menores de 16 años con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda, pacientes sin tratamiento previo, pacientes con LMA con blastos mieloperoxidasa y alfa-naftilestearasa positivo o blastos con cuerpos de Auer con expresión simultánea de antígenos linfoblásticos y que contaron con el consentimiento informado por los padres del paciente. **Criterios de exclusión:** pacientes con expediente clínico incompleto, pacientes con diagnóstico de LMA y síndrome de Down y pacientes con diagnóstico de LMA de alto riesgo que al final de la consolidación contaron con donador histocompatible e ingresaron a protocolo de Trasplante de células hematopoyéticas.

De enero de 2001 a marzo de 2014 ingresaron al Servicio de Hematología 89 pacientes menores de 16 años con diagnóstico de Leucemia mieloide aguda. Fueron eliminados del estudio 19 pacientes debido a que no se contó con expediente completo (en 7 pacientes no se encontró el expediente en archivo activo ni en archivo muerto, además de que no se encontraron notas en expediente electrónico debido a que eran pacientes con fecha de nacimiento previo a 1994; 10 expedientes no se localizaron debido a que no se contaba con fecha de nacimiento y agregado, así como tampoco se pudieron localizar en expediente electrónico como pacientes vigentes y dos expedientes fueron dados de baja debido a que los pacientes fueron contrarreferidos su HGZ de origen). El diagnóstico se confirmó en 70 pacientes por evaluación de historia clínica completa y exploración física, observación de frotis de sangre periférica y frotis de aspirado de médula ósea con tinción de Wright e histoquímica (mieloperoxidasa, PAS, Sudán Negro, alfa-naftilestearasa) con evidencia de blastos de aspecto mieloide en > 20% en una cuenta de 200 células, con blastos mieloperoxidasa y alfa-naftilestearasa positivo o blastos con cuerpos de Auer. Se realizó la clasificación morfológica según los criterios FAB (ver tabla 1). Así como se determinó inmunofenotipo en todos los pacientes. Se clasificó al paciente por riesgo, en estándar los pacientes con LMA M1, M2, M3 de la clasificación FAB o M4 con por lo menos 3% de eosinófilos en el frotis de aspirado de médula ósea y riesgo alto pacientes con LMA M4 con menos de 3% de eosinófilos y M5. Pacientes con variedad histológica M0, M6 y M7 se sometieron a consideración del grupo hematológico para su asignación del riesgo y plan de tratamiento.

De los pacientes que ingresaron a protocolo se registró nombre, folio, género, edad en meses, lugar de origen, fecha de diagnóstico, clasificación de la FAB de LMA, fecha de inicio de tratamiento, número de ciclos de quimioterapia necesarios para lograr remisión, periodo libre de enfermedad, infiltración a algún sitio extramedular al diagnóstico, tipo de profilaxis a SNC y tratamiento, tiempo de tratamiento y período libre de enfermedad al momento de la suspensión

electiva de tratamiento, así como el último registro de sobrevida documentado, período libre de enfermedad y sobrevida, incluyendo pérdidas durante la quimioterapia de inducción.

En 55 pacientes logró evaluar si alcanzaron remisión completa o no, en 15 pacientes no se documentó debido a que 6 pacientes fueron egresados a HGZ de lugar de procedencia previo a iniciar quimioterapia de inducción a la remisión o al término de la misma pero sin realizar aspirado de médula ósea al día 15; en 6 pacientes se documentó muerte en los registros diarios del servicio de hematología y en registros de trabajo social pero no se documentó en expediente, dos pacientes presentaron expediente incompleto sin presentar las fechas en que se alcanzó remisión completa y un paciente fue catalogado de inicio como LMA M2 pero se confirmó por estudio molecular variedad M3 saliendo de protocolo.

Para documentar fecha de última valoración y muerte en aquellos pacientes en que se contaba con expediente incompleto se revisaron los registros diarios de entrega de guardia de pacientes hospitalizados, así como los registros de trabajo social y registro de defunciones en jefatura de trabajo social.

Debido a que se trató de un estudio donde solo se revisaron expedientes clínicos, no se requirió consentimiento informado. Sin embargo, para la realización, aprobación y aplicación del protocolo de quimioterapia, se siguieron las recomendaciones que rigen la investigación biomédica en la declaración de Helsinki. Así como previo al ingreso a protocolo, a través de la Clínica de Leucemias se les proporcionó información verbal y completa a los padres acerca de la enfermedad, objetivo y procedimientos del estudio, con la aceptación a través de firma de consentimiento informado de ingreso al protocolo.

PLAN DE TRATAMIENTO Y DOSIFICACIÓN.

A los pacientes que en el momento del diagnóstico presentaron un recuento leucocitario mayor de $50 \times 10^9/L$ y/o hepatomegalia o esplenomegalia importante, se inició una prefase de quimioterapia con Ara C a dosis de 40 mg/m²sc/día intravenoso (IV) y 6 mercaptopurina 40 mg/m²sc/día vía oral hasta que el recuento descendió a $30 \times 10^9/L$ leucocitos.

Inducción a la remisión: Todos los pacientes recibieron quimioterapia de inducción a la remisión con Ara C durante 6 días, los primeros tres días en infusión continua y los siguientes tres días cada 12 h, idarrubicina los días 3 a 5 del ciclo y VP – 16 los días 6 y 7 del ciclo. En niños menores de 3 años de edad se ajustó la dosis de quimioterapia en base a su peso en kilogramos con la finalidad de evitar mayor toxicidad, como se muestra en la tabla 2. El día 1 se realizó punción lumbar con triple medicación intratecal de acuerdo a la edad ver Anexo 1.

A los 15 días de inicio de inducción a la remisión, se efectuó punción aspiración de médula ósea con el objeto de determinar remisión completa; si se encontró más de 5% de blastos mieloides se administró un segundo ciclo de inducción a la remisión, si hubo menos de 5% de blastos mieloides se inició la consolidación entre los días 15 a 21. Si la médula ósea fue aplásica con menos de 5%

de blastos mieloides se esperó como máximo hasta el día 28 para tomar nueva médula ósea para documentar remisión completa (menos de 5% de blastos mieloides) para iniciar consolidación.

A todos los pacientes de riesgo alto y hermanos se les realizó estudio de HLA como potenciales donadores para Trasplante de Células Hematopoyéticas (TCH).

Consolidación fase 1: Se administró quimioterapia de consolidación a todos los pacientes independientemente del riesgo, en una primera fase que incluyó vincristina por cuatro dosis en total administradas cada 7 días e iniciando el primer día del ciclo (días 1, 8, 15 y 22 del ciclo), Ara C durante cuatro días por semana durante cuatro semanas iniciando el día 3 del ciclo, prednisona durante 28 días y 6 mercaptopurina por 28 días, como se muestra en la Tabla 3. Los días 1 y 15 del ciclo se administró quimioterapia intratecal. Se realizó aspirado de médula ósea el día 1 de la consolidación y al final de esta fase para determinar remisión completa, en caso de hipoplasia sin blastos mieloides se difirió de 7 a 14 días el inicio de la segunda fase de consolidación.

Consolidación fase 2: La segunda fase de consolidación consistió en administración de ciclofosfamida los días 29 y 43, 6 mercaptopurina los días 29 al 43, Ara C durante cuatro días a la semana por dos semanas y quimioterapia intratecal los días 29 y 43, como se muestra en la tabla 4. Al terminar esta fase de quimioterapia los pacientes con LMA de alto riesgo que contaron con donador histocompatible salieron del protocolo y pasaron a protocolo de Trasplante de células Hematopoyéticas. De no contar con donador histocompatible continuaron en protocolo de quimioterapia de intensificación

Intensificación: La etapa de intensificación se inició entre la 2 a 3ª semana después de finalizada la etapa de consolidación. Se aleatorizó a los pacientes a recibir en un grupo Ara C 1 gr/m²sc en infusión de 3 horas cada 12 horas por tres días más idarrubicina 10 mg/m²sc/día en infusión de 30 minutos por dos días. El segundo grupo recibió Ara C a misma dosis y días que en el grupo previo y VP – 16 a 125 mg/m²sc/día por tres días como se muestra en la Tabla 5. Para el riesgo estándar se administró un solo ciclo y en el riesgo alto se repitió a los 28 días (total dos ciclos), con las mismas drogas e idénticos seguimientos iniciales.

Mantenimiento: Una vez terminada la etapa de intensificación, se continuó con el mantenimiento con 6 mercaptopurina 60 mg/m²sc/día cada 24 horas vía oral sin suspender y Ara C 40mg/m²sc/día IV durante 4 días cada 4 semanas más quimioterapia intratecal de acuerdo a la edad cada 2 meses durante el primer año de mantenimiento. Durante el resto del tratamiento de mantenimiento se realizó la punción lumbar cada 3 meses, sin medicación intratecal con objeto de analizar el LCR. El aspirado de médula ósea se efectuó cuando existieron datos clínicos o de laboratorio sugestivos de actividad leucémica o de acuerdo al criterio del médico tratante. La duración total del tratamiento de mantenimiento fue de 18 meses.

Si al momento del diagnóstico se documentó infiltración a Sistema Nervioso Central (SNC) el paciente recibió 6 punciones lumbares con quimioterapia intratecal, con dosis de acuerdo a la edad en forma semanal desde el inicio de la inducción Anexo 1. Si al finalizar las punciones intratecales el LCR estuvo libre de blastos mieloides, se administró una dosis más de quimioterapia

intratecal y posteriormente se continuó con la quimioterapia intratecal de acuerdo al protocolo. Si el LCR presentó persistencia de blastos mieloides se continuó con quimioterapia triple intratecal semanal hasta un máximo de 6 dosis y se envió a valoración por radioterapia. En los pacientes mayores de 2 años se envió a radioterapia craneal (2400 cGy) durante la fase de mantenimiento. En menores de 2 años de edad, cuyo LCR no se normalizó posterior a la administración de quimioterapia intratecal, se efectuó la radioterapia craneal hasta llegar a la edad de 2 años. Una vez finalizada la radioterapia, las sucesivas punciones lumbares se realizaron sin quimioterapia intratecal, exclusivamente con finalidad diagnóstica.

Eventos posibles durante el tratamiento.

Recaída a médula ósea: presencia de más de 5% de blastos mieloides en frotis de aspirado de médula ósea posterior a que previamente se obtuvo remisión completa (menos de 5% de blastos mieloides en aspirado de médula ósea)

Recaída a SNC: los pacientes que presentaron recaída a SNC (recuento de más de 5/mm³ leucocitos en estudio citológico, con identificación de blastos mieloides en citocentrifugado de LCR o evidencia radiológica de infiltración a cerebro o pares craneales) permanecieron en el estudio. Su tratamiento consistió en realizar 6 punciones lumbares con triple medicamentos en dosis de acuerdo a la edad administradas con una frecuencia de cada tercer día. Se inició la radioterapia craneal concomitante con la 5ª punción lumbar.

Infiltración a testículos: es excepcional como forma de presentación al diagnóstico. Se realizó biopsia en pacientes con datos clínicos de infiltración y se envió a patología. Si el diagnóstico fue positivo para infiltración, por presencia de blastos mieloides, se envió a radioterapia previa valoración por este servicio.

Sarcoma granulocítico (cloroma) más frecuente en el subtipo FAB M2 y M5; su presencia no afecta la respuesta al tratamiento. Los pacientes que presentaron sintomatología, fueron valorados para radioterapia local.

DEFINICION DE VARIABLES.

Leucemia Mieloide Aguda: desorden maligno de la médula ósea causado por la transformación clonal de una célula madre hematopoyética pluripotencial. Definida por la presencia de 20% o más blastos mieloides en médula ósea o presencia de traslocaciones características como t(8;21), t(15;17), t(16;16) o inv (16).

Leucemia Mieloide Aguda de riesgo estándar: Paciente con LMA M1, M2, M3 de la clasificación FAB o pacientes con FAB M4 con por lo menos 3% de eosinófilos en el aspirado de MO.

Leucemia Mieloide Aguda de riesgo alto: Pacientes con LMA M4 con menos de 3% de eosinófilos, M0, M5, M6 y M7.

Leucemia del Sistema Nervioso central: presencia de más de 5/mm³ leucocitos en estudio citológico de LCR e identificación de blastos mieloides reconocidos por tres observadores en LCR preparado por citocentrifugación o bien evidencia clínica o radiológica de infiltración leucémica de cerebro o pares craneales.

Remisión completa: médula ósea con infiltración menor del 5% de blastos (M1) posterior a recibir quimioterapia de inducción a la remisión, presencia de hematopoyesis normal con un recuento en sangre periférica (simultáneo o dentro de la semana del aspirado de la médula ósea) de más de 1×10^9 /L neutrófilos, plaquetas de 100×10^9 /L y un hematocrito mayor del 30% sin transfusión de eritrocitos, en paciente asintomático y sin evidencia de leucemia extramedular al finalizar el periodo de inducción (día 49 del inicio = 28 de consolidación).

Remisión parcial: médula ósea con infiltración entre 5 a 20% de blastos mieloides (M2) al finalizar el periodo de inducción (día 49 del inicio = 28 de consolidación).

Falla terapéutica: médula ósea con más del 20% de blastos mieloides (M3) al finalizar el periodo de inducción (día 49 del inicio = 28 de consolidación).

Recaída de Sistema Nervioso Central: recuento de más de 5/mm³ leucocitos en estudio citológico con identificación de blastos mieloides en examen de citocentrifugado de LCR o bien evidencia clínica o radiológica de infiltración leucémica de cerebro o pares craneales.

Recaída leucémica extramedular: presencia de blastos mieloides en tejidos fuera de la médula ósea, confirmada por biopsia (testículos, ganglios, piel, etc)

Sobrevida global: periodo que ocurre en meses entre el diagnóstico y el fallecimiento del paciente debido a la enfermedad u otra causa, o a la fecha de última actualización del expediente, independientemente del tipo de respuesta al tratamiento.

Sobrevida o periodo libre de eventos: tiempo en meses desde que el paciente alcanza remisión completa, hasta todos aquellos eventos producidos durante la inducción (muerte, falla de respuesta a la terapia) o durante la remisión (muerte, primera recaída) o hasta la última actualización.

Sobrevida libre de enfermedad: tiempo en meses desde que el paciente alcanza remisión completa, hasta la recaída de la leucemia a médula ósea o extramedular.

Fracaso en la inducción de remisión: se considera a todo aquel paciente que no logra remisión completa al término de la quimioterapia de consolidación (valorado a través de una médula ósea M2 o M3).

Suspensión electiva de tratamiento: detención de administración de quimioterapia en forma definitiva posterior a completar 18 meses de tratamiento, sin evidencia clínica ni por aspirado de médula ósea de actividad leucémica.

Muerte temprana: muerte ocurrida desde el momento del diagnóstico hasta los 42 días de haber iniciado tratamiento. La muerte temprana puede deberse a complicaciones asociadas a la enfermedad como sangrado, leucostasis, síndrome de lisis tumoral, coagulación intravascular diseminada, la cual suele presentarse antes del término de la quimioterapia inicial; o presentarse muerte temprana en aplasia la cual se presenta entre los 7 o más días después de haber completado quimioterapia inicial hasta los 42 días.

Definición de variables de resultado.

Sobrevida libre de eventos o periodo libre de eventos (PLE). Se midió el tiempo en meses desde el comienzo del tratamiento hasta la fecha de aparición de un evento: en inducción (muerte temprana o falla terapéutica); en remisión completa (muerte o recaída), o hasta la fecha del último contacto con el paciente.

Sobrevida libre de enfermedad (SLE): se midió el tiempo en meses desde que el paciente alcanzó remisión completa, hasta la recaída de la leucemia a médula ósea o extramedular.

Sobrevida global (SG). Se midió el tiempo en meses desde el ingreso al protocolo hasta la muerte o fecha de último contacto con el paciente.

TIPO DE VARIABLES.

Variable dependiente:

- Sobrevida global.
- Sobrevida libre de enfermedad.

Variable independiente:

- Tratamiento con Idarrubicina

METODOLOGIA ESTADÍSTICA

El análisis estadístico se realizó con medidas de tendencia central, con mediana para edad, cuenta de leucocitos y tablas de frecuencia para la descripción de la población. Se realizó análisis univariado con Ji cuadrada para comparar las diferentes variables con remisión completa, recaídas y muerte. La estimación de la probabilidad de SLE y SG se analizó mediante el método de Kaplan-Meier. Para comparación de SLE y SG se utilizó log-rank para el análisis bivariado.

RESULTADOS

Durante el periodo de enero de 2001 a marzo de 2014 ingresaron al Servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI 89 niños con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda, de los cuales en 19 pacientes no se contó con ningún dato debido a que no se encontró el expediente (ya que fueron depurados los expedientes con agregado previo a 1994). Se analizaron 70 pacientes de los cuales se obtuvieron datos epidemiológicos, características de la población, clasificación morfológica de la leucemia y manifestaciones clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico. De los datos obtenidos se registró la entidad federativa de procedencia en 67 niños; de Chiapas el 7.4% (5), Chihuahua 2.9% (2), Distrito Federal 50% (34), Estado de México 2.9% (2), Guerrero 13.4% (9), Michoacán 1.4% (1), Morelos 11.9% (8), Querétaro 7.4% (5) y Veracruz 1.4% (1). Destacando que la mayor parte de la población estudiada procedía del Distrito Federal seguido del Estado de Guerrero. De acuerdo a la fecha de diagnóstico se presentaron 7 leucemias mieloides agudas por año. La mediana de edad al diagnóstico fue de 60 meses. De acuerdo al género hubo un predominio del sexo masculino con 54% (razón hombre mujer 1.17:1). En relación a la variedad morfológica según la clasificación FAB, la principal variedad fue la M2, seguida de la variedad M4 y M5; solo el 4.2% correspondió a la variedad M3. De acuerdo a la variedad morfológica el 58% se clasificó como riesgo estándar. La cuenta de leucocitos al momento del diagnóstico tuvo una mediana de $31 \times 10^9/L$. Se documentó infiltración extramedular en el 40.9% de los pacientes; hubo un predominio en Sistema Nervioso central con el 13.1%, el resto de los sitios de infiltración se muestra en la Tabla 6.

Posterior a administración de quimioterapia de inducción a la remisión en 55 pacientes se evaluó remisión, el 87.3% alcanzó remisión completa. En 7 niños no se logró RC debido a que 5 pacientes fallecieron posterior a la administración de quimioterapia de inducción a la remisión asociado a choque séptico secundario a toxicidad hematológica considerándose muerte temprana, 1 por alta voluntaria antes de poder documentar la remisión y 1 se dio de alta definitiva a HGZ de lugar de procedencia previo a documentar la remisión completa. De los 5 pacientes que fallecieron posterior a la inducción, el evento ocurrió entre las 8 a 10 semanas de inicio de inducción, con una cifra de leucocitos al momento del diagnóstico entre 0.5 a $117 \times 10^9/L$, el primero con variedad morfológica M2 con infiltración a SNC al diagnóstico, el segundo variedad M0 y 3 variedad M4.

Según el grupo de quimioterapia de intensificación recibido, el 47% recibió Ara C + Idarrubicina y 53% Ara C + VP-16. Hubo retraso en administración de quimioterapia de mantenimiento en 7 pacientes los motivos fueron 2 eventos de fiebre asociado a neutropenia, 1 neumonía, 2 recaídas y 2 infecciones por varicela zoster. El 21% de los niños logró suspensión electiva de tratamiento.

Durante el seguimiento se presentaron 54% de recaídas; los dos principales sitios de recaída fueron médula ósea 31.8% (14) y SNC 15.9% (7), el resto de los sitios de recaída se muestra en la tabla No. 6. El 34% de los pacientes en recaída logró segunda remisión completa. Del total de los pacientes que ingresaron se logró tener conocimiento del estado actual en 62 pacientes de los cuales el 39.3% falleció. La mediana de supervivencia global fue de 36 meses (rango un mes a 163 meses). La supervivencia global fue de 43.7% a 5 años (Figura 1), encontrando que en los pacientes

que no alcanzaron remisión completa la sobrevida fue de 3 meses (Figura 2). La SLE fue 41.1% a 5 años (Figura 3). La SG por grupo de riesgo fue para el riesgo estándar de 41.1% y para riesgo alto de 45.9% ($p=0.971$) (Figura 4). La SLE para el riesgo estándar de 38.3% y para riesgo alto de 62.5% ($p=0.342$) (Figura 5). En relación al grupo de quimioterapia administrada la SG para el grupo Ara C + Idarrubicina fue de 64.3% a 5 años y para Ara C + VP-16 58.2% ($p= 0.641$) (Figura 6). La SLE para el grupo de Ara C + Idarrubicina de 61% y para el grupo de Ara C + VP-16 de 43.7% ($p=0.434$) (Figura 7). La SLE para el grupo de riesgo estándar que recibieron Ara C + Idarrubicina fue de 64.3% y para los que recibieron Ara C + VP-16 fue de 38.1% ($p=0.458$) (Figura 8). Para el riesgo alto la SLE en el grupo Ara C + Idarrubicina 50% y para el grupo Ara C + VP-16 de 60%, sin embargo fueron pocos los pacientes ingresados a estos grupo de tratamiento (Figura 8).

Se analizaron diferentes variables como morfología de la LMA según clasificación FAB, la edad, el género, infiltración a sitios santuarios (SNC y testículo), así como infiltración extramedular, el riesgo según tipo histológico de la leucemia y el grupo de quimioterapia de intensificación recibido sobre el resultado en la obtención de remisión completa, recaídas y muerte. La remisión completa se obtuvo en el 100% de los pacientes con variedad M1 y M7, sin embargo, solo hubo un paciente con estas variedades morfológicas; la siguiente variedad con mayor porcentaje de remisión fue la M2, como se muestra en la Tabla 7. Se consideró falla terapéutica al no alcanzar remisión completa en 100% de M0, seguido de la variedad M4 y M5. El mayor porcentaje de recaídas lo presentó la variedad M7, seguida de M2 y M4 ($p=0.921$). En relación a muerte el 100% de los niños con diagnóstico de LMA M0 y M7 falleció, seguido de M2 ($p=0.544$). El género, riesgo y grupo de intensificación no fue significativo, solo la infiltración extramedular al diagnóstico fue no favorable para alcanzar la remisión completa con una $p= 0.043$, no así para la presencia de recaídas y muerte.

Se analizó por separado la variedad morfológica M3 debido a que para su tratamiento no recibe el mismo protocolo de quimioterapia, así como el pronóstico es mejor en este tipo de leucemia mieloide aguda. La LMA M3 correspondió al 4.2% de las leucemias mieloides agudas diagnosticadas en el periodo de enero de 2001 a marzo de 2014. De las cuales el 66.7% (2) procedía del Estado de México y el 33.3% (1) de Morelos. La edad al momento del diagnóstico fue de 51 meses en dos niños y 108 meses en un niño. Los tres pacientes del sexo masculino. En relación a la cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico solo se obtuvo el dato en dos pacientes con $1.9 \times 10^9/L$ y $14.29 \times 10^9/L$ respectivamente, en el tercer paciente no se contó con expediente. Solo un paciente presentó infiltración extramedular al momento del diagnóstico a nivel de huesos de la cara (maxilar superior e inferior, malar bilateral y bifrontal) y meninges por lo que fue enviado a radioterapia. Por la variedad morfológica el 100% fue catalogado de riesgo estándar. En dos pacientes se tiene el registro de la presencia de la traslocación $t(15:17)$ PLM/RARa, en un paciente no se pudo contar con el estudio citogenético; la presencia de la traslocación también lo cataloga como de pronóstico favorable. En el 100% de los pacientes se documentó remisión completa. Actualmente dos pacientes se encuentran en suspensión electiva de tratamiento y un paciente en quimioterapia de mantenimiento. El 100% de los pacientes no ha presentado recaídas y se encuentran vivos.

DISCUSIÓN

En el servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI se reciben por año 7 leucemias mieloides agudas de nuevo diagnóstico, principalmente del Distrito Federal. Existe predominio del género masculino con mediana de edad al diagnóstico es de 60 meses. Predomina la variedad morfológica M2, así como la clasificación de riesgo estándar. Al momento del diagnóstico casi la mitad de los pacientes presentan algún sitio de infiltración extramedular, siendo el principal SNC. Con la administración de idarrubicina en la inducción a la remisión se logró remisión completa de 87.3%. La SLE fue de 41.1% a 5 años; al evaluar por grupo de riesgo la SLE para el grupo estándar fue de 38.3% y para el riesgo alto de 62.5% a 5 años. Al administrar quimioterapia de intensificación para el grupo que recibió Ara C + Idarrubicina la SLE fue 61% y para el grupo de Ara C + VP-16 fue de 43.7% a 5 años. Al analizar los grupos de riesgo por grupo de tratamiento de intensificación recibido la SLE para el riesgo estándar que recibió Ara C + Idarrubicina fue mayor que la que recibió Ara C + VP-16 con SLE de 64.3% y 38.1% a 5 años respectivamente. La SG fue de 43.7%, por grupo de riesgo fue mayor en el riesgo alto que en el estándar de 45.9% y 41.1% a 5 años respectivamente. Por grupo de tratamiento Ara C + Idarrubicina presento SG de 64.3% mayor que con Ara C + VP-16 de 58.2% a 5 años.

En la población valorada en el Servicio de Hematología ingresan por año un promedio de 38 leucemias agudas, de las cuales el 83% (31) corresponde a Leucemia Linfoblástica Aguda y 17% (7) a Leucemia Mieloide Aguda, lo cual se relaciona con lo reportado en la literatura con un porcentaje de presentación entre 15 a 18% de las leucemias agudas^{1, 21, 22}. Así como por lo reportado en estudios previos realizados por Fajardo y cols donde se incluyó un total de 1460 niños con diagnóstico de leucemia aguda, evaluados entre de 1996 a 2007 en pacientes derechohabientes de Instituto Mexicano del Seguro Social residentes de cinco estados del país; donde se informó que el 83.3% correspondió a Leucemia Linfoblástica Aguda y el 16.7% a Leucemia Mieloide Aguda³. Promedio que se ha mantenido constante en el servicio en los últimos 15 años, reportado de 17% en la última revisión realizada en el año 2002⁴. Así como la incidencia se ha mantenido sin cambios para LMA de 9.2 casos por 1 000 000 de niños al año, en comparación con la Leucemia Linfoblástica Aguda la cual si ha mostrado un incremento en los últimos años^{3,22}.

En relación a la edad de presentación informada por el programa de Sobrevida, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) y por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI), esta no ha variado desde 1975, la cual se caracteriza por dos picos de presentación, en menores de 2 años y mayores de 10 años, con una disminución de frecuencia entre los 5 a 9 años de edad^{1,22}. Sin embargo, este patrón no se observa en nuestra población estudiada, donde se presenta una mediana de edad al momento del diagnóstico de 60 meses (5 años), mismo patrón que se observa en la población tratada en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIM) con una mediana de edad de 6.3 años (periodo 2007 – 2012)¹⁵ y el Instituto Nacional de Pediatría (INP) de 8.5 años (periodo de 1995 – 2009).²³ Lo anterior nos muestra que en México ha cambiado el pico de edad de presentación, no teniendo la presentación bimodal y siendo más frecuente en las edades de

menor riesgo entre los 5 a 9 años de edad. Esto resulta interesante ya que se observa el mismo patrón en las Leucemias Linfoblásticas Agudas en nuestra población^{3,22,24,25}.

Los subtipos morfológicos de Leucemia Mieloide Aguda de acuerdo a la clasificación FAB en los pacientes de este estudio, tienen un porcentaje de presentación igual que los reportados por otros grupos de trabajo, donde al igual que en el grupo St. Jude en su protocolo AML 02 predomina la presentación de la variedad M2 sobre las demás variedades, seguida de la variedad M4 y M5, sin presentar variaciones significativas en el porcentaje en nuestros niños.²² Con los porcentajes más bajos M1, M0 y M7 en orden decreciente, donde la variedad M6 es muy rara con una presentación en menos de 1% de las LMA en niños, no así en pacientes adultos; sin embargo, guarda con el resto de las variedades morfológicas la misma relación, según Walter y cols en la revisión reportada en 2013 donde se valoran las diferentes variedades morfológicas de la clasificación FAB con la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud para las neoplasias mieloides^{22,26}. Comparando estos resultados con una población similar en niños mexicanos de igual manera hay predominio de la variedad M2 seguida de M4 en reportes del HIM y el INP, sin embargo difiere en que presentan un mayor porcentaje de variedad M1 y M7 entre 10 a 20% en cada una de estas variedades morfológicas.^{15,23} Esto tiene importancia clínica, ya que al haber un predominio de la variedad M2 en nuestra población, el grupo de riesgo que se presenta con mayor frecuencia es el riesgo estándar, atribuyendo con esto un mejor pronóstico.

La Leucemia Mieloide Aguda es un grupo heterogéneo tanto en sus alteraciones genéticas, variedad morfológica y presentación clínica reportándose que más del 50% de los niños presentan algún grado de infiltración²². En los niños analizados en este estudio, el 40.9% de los pacientes presentó un sitio de infiltración extramedular al momento del diagnóstico. La infiltración a SNC al momento del diagnóstico reportado por la literatura se informa de 11% en niños con LMA²² y en niños mexicanos de 10.3 a 10.8%.^{15,23} En los pacientes pediátricos evaluados en nuestra unidad se presentó al momento del diagnóstico en el 13.1% de los pacientes la infiltración a SNC. La infiltración a hueso como sarcoma granulocítico y a nivel de piel son manifestaciones de infiltración en LMA aunque no frecuentes.^{1,22} La infiltración extramedular se relaciona con incremento de actividad leucémica y se asocia también a hiperleucocitosis al momento del diagnóstico, la cual se relaciona con falta de respuesta a la inducción, así como con una mayor frecuencia de recaídas.

Para el grupo cooperativo LMA-Berlin Frankfurt Münster (BFM) la edad no debe utilizarse como factor pronóstico independiente, no así para otros grupos que reflejan dependencia a tratamiento con la edad tanto en lactantes como en adolescentes. Así como una cuenta de leucocitos elevada al momento del diagnóstico se asocia con incremento de muerte temprana o falla terapéutica, pero no así con la supervivencia libre de enfermedad^{27,28}. Ching Hong-Pui y cols refieren que una cuenta leucocitaria mayor de $50 \times 10^9/L$ se asocia con falla en lograr la remisión completa en pacientes que recibieron daunorrubicina en comparación con pacientes tratados con idarrubicina, con RC de 32% y 68% respectivamente; de igual forma Berman y cols reportan adecuada remisión completa en el grupo de idarrubicina independientemente de la cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico, no así con daunorrubicina que presenta disminución en la respuesta conforme

incrementa el número de leucocitos^{20,22,28}. Sin embargo, en otros reportes como por Ohtake y cols se reporta igual porcentaje de remisión en ambos grupos independientemente de la cuenta inicial de leucocitos²⁷. En los niños analizados en el presente estudio la cuenta de leucocitos tuvo una media $31 \times 10^9/L$ (rango $0.5 - 1\ 000 \times 10^9/L$) al momento del diagnóstico. Sin embargo, la cifra de leucocitos sobre la remisión completa no se pudo analizar en este estudio debido al tamaño de la muestra.

Actualmente el pronóstico de la leucemia se evalúa por estudio citogenético donde de acuerdo a la alteración genética o molecular que presenta el paciente se puede catalogar en pronóstico favorable, intermedio o adverso y de acuerdo a ello valorar la intensidad de quimioterapia a administrar.^{28,29} Sin embargo, en el servicio de hematología del hospital no se cuenta con laboratorio de citogenética por lo que no se puede realizar este estudio y no se puede individualizar el tratamiento por el grupo pronóstico; en cambio se continúa estratificando el riesgo de la leucemia por variedad morfológica de la FAB en riesgo estándar y riesgo alto y de acuerdo a ello se incrementa la intensidad de quimioterapia en la fase de intensificación.²⁸

A pesar de que la sobrevida en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda ha mejorado en las últimas décadas, aún continúa siendo una enfermedad maligna con alto índice de mortalidad, a pesar de que en países desarrollados la terapia intensiva y los cuidados de soporte han permitido alcanzar sobrevidas hasta de 70%.²

Los resultados obtenidos por varios grupos pediátricos en los últimos años, han mejorado la sobrevida de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda presentando para diferentes grupos como el St. Jude AML 02 RC de 94%, SLE a 3 años de 63% y SG de 71%, el grupo AML-BFM 98 RC 88%, SLE 49% y SG 63%, el MRC AML 12 una RC de 92%, SLE 54% a 10 años y SG 64%, el grupo japonés TCSG RC de 89%, SLE de 54% y SG de 60% y el grupo nórdico NOPHO-AML 04 RC 92%, SLE 57% y SG 69% a 3 años^{7,8,9,13,22}. La mejor sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global la obtuvo el grupo St. Jude AML 02 con el uso de quimioterapia adaptada al riesgo basada en biología molecular y enfermedad mínima residual; sin embargo, cabe mencionar que es un reporte monoinstitucional, además de que se reporta la sobrevida a tres años a diferencia de los otros grupos donde se informan resultados de grupos cooperativos con un mayor número de pacientes y con sobrevidas reportadas a 5 y 10 años.²²

Ohtake y cols en un estudio multicéntrico evaluaron la sobrevida en pacientes que recibieron idarrubicina durante la fase de inducción a la remisión a dosis $12\text{ mg}/\text{m}^2\text{sc}$ por 3 días, al igual que la introducida por el grupo BFM AML-93; misma dosis y días de administración del protocolo de tratamiento LMA HP 01 vigente en esta unidad, con lo cual se logró remisión completa en 78.2% (416 de 532 pacientes), con una sobrevida global de 48% y una sobrevida libre de recaídas de 41% a 5 años^{8,28}. En el presente estudio se obtuvo remisión completa de 87.3% mayor que en el estudio previamente descrito, y similar a la descrita por los diferentes grupos pediátricos internacionales, así como lo reportado por otras instituciones mexicanas como la informada por el Hospital Infantil de México (HIM) con el protocolo MRC-10 modificado (2003 – 2007) con RC de 94% y posteriormente con el protocolo NOPHO-AML 93 (2007 – 2012) RC posterior al primer ciclo

de inducción de 67.4% .¹⁵ Por lo que el porcentaje de remisión completa de nuestros pacientes está dentro de lo reportado por regímenes de tratamiento internacionales, así como en poblaciones similares en niños mexicanos. Al comparar con el protocolo anterior del Servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del CMN siglo XXI denominado LMA HP 01/94 con la administración de quimioterapia de inducción a la remisión con Ara C, VP-16 y como antracíclico epirrubicina y sin administrar una fase de quimioterapia de intensificación, se obtuvo remisión completa de 66%; porcentaje de remisión completa que incrementó significativamente llegando a alcanzar los resultados internacionales; sin embargo, en la experiencia anterior solo fueron evaluados 8 niños.⁴ Lo anterior confirma lo ya comentado por otros grupos que la introducción de idarrubicina en la quimioterapia de inducción a la remisión mejora el porcentaje de remisión completa en los pacientes que reciben este fármaco^{8,27,28}.

En relación a la sobrevida con el protocolo LMA HP 01 en nuestro hospital se obtuvo sobrevida libre de enfermedad de 41.1% y sobrevida global de 43.7%, aún por debajo de lo reportado por grupos cooperativos internacionales; sin embargo, hay que comentar que nuestra población difiere genéticamente de los grupos europeos y asiáticos, así como norteamericanos; el estado socioeconómico al que pertenecen los niños, el nivel académico de los padres, el estado nutricional y el apego al tratamiento pueden influir en los porcentajes de sobrevida, siendo estos mayores en países de primer mundo. A esto se suma el mejor tratamiento de soporte durante las complicaciones. Dichas variables no fueron analizadas en este estudio, quedando como interrogantes para nuevas investigaciones. Comparando los resultados con una población similar, el HIM con el protocolo MRC-10 modificado obtuvo SLE de 51% a 3 años y con el protocolo NOPHO-AML 93 SG de 56.5% a 5 años, un poco mayor^{15,30} y en INP una SLE de 45% similar a la nuestra²³; sin embargo, comparando a niños del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI del protocolo previo LMA HP 01/94 en el cual se reportó SLE de 25% y SG de 44% a 5%, el incremento en la SLE ha sido significativo.

El tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda en el niño debe ser adaptado al riesgo para evitar el sobretratamiento y con ello las muertes relacionadas al tratamiento por toxicidad en pacientes con pronóstico favorable y para mejorar la sobrevida en aquellos con pronóstico no favorable. En el presente estudio como ya se ha mencionado se clasificó el riesgo por morfología de la leucemia de igual manera que lo hacen los diferentes regímenes de tratamiento del grupo cooperativo BFM; presentando una sobrevida global para el riesgo estándar de 41.1% y para el riesgo alto de 45.9% a 5 años, comparada con la SG informada por HIM para riesgo estándar de 67% y para el riesgo alto de 39% a tres años, esta última mostrando respuesta relacionada con el riesgo de la leucemia³⁰. Posterior a quimioterapia de intensificación la sobrevida libre de enfermedad para el riesgo estándar de 38.3% y para el riesgo alto de 62.5% a 5 años. En ambos grupos hubo una sobrevida mejor en los pacientes con riesgo alto, lo cual no es esperado de acuerdo a la clasificación del riesgo de la enfermedad; sin embargo, en los pacientes del grupo de riesgo alto se incrementó la intensidad de la quimioterapia administrando dos ciclos de quimioterapia de intensificación a diferencia de los del grupo de riesgo estándar que solo recibieron un ciclo de quimioterapia de intensificación, pudiendo ser la causa de la mejor sobrevida en el riesgo alto una quimioterapia

más intensa sobre las clonas residuales no identificadas morfológicamente y que pudieran ser identificadas por determinación de enfermedad mínima residual para monitorizar la respuesta a tratamiento, como lo recomienda el panel internacional de expertos del grupo BFM para el diagnóstico y manejo de la Leucemia Mieloide Aguda en niños y adolescentes²⁸. Varios estudios clínicos sugieren que el incremento en la intensidad de quimioterapia se asocia con un mejor resultado en todos los subtipos de LMA, a excepción de la Leucemia Promielocítica Aguda (M3) y pacientes con inv(16) que se asocian con buen pronóstico^{28,29,31,32}.

De acuerdo al grupo de intensificación administrado la sobrevida libre de eventos para el grupo de Ara C + idarrubicina fue de 61% y para el grupo de Ara C + VP-16 fue de 43.7%, con SG de 64.3% y 58.2% a 5 años en respectivamente. El grupo BFM en su protocolo AML-BFM 93 en el que se introdujo la administración de idarrubicina durante la inducción reportó una sobrevida global de 57% a 5 años, sobrevida libre de enfermedad de 50% y sobrevida libre de recaídas de 63%⁸. En cambio el LMA-GATLA 90 con el uso de idarrubicina obtuvo SLE de 31% y SG de 43% a 5 años¹².

Comparando ambos grupos de riesgo con la quimioterapia de intensificación administrada, para el grupo de riesgo estándar tratado con idarrubicina en la intensificación la SLE fue de 64.3% contra 38.1% en el grupo de VP-16, siendo evidentemente la mejor sobrevida para pacientes tratados con idarrubicina. Para los pacientes de riesgo alto tratados con idarrubicina fue de 50% en comparación con el grupo de VP-16 que presentó una sobrevida de 60%, sin embargo en este grupo de riesgo no es valorable la sobrevida por el número pequeño de pacientes en este grupo. Si bien los resultados obtenidos en pacientes a quienes se administró idarrubicina presentaron sobrevidas libres de enfermedad y sobrevida global mayor, estos resultados no mostraron niveles de significancia ($p < 0.05$) lo que hace que estos resultados puedan estar dados por el azar, por lo que sería útil realizar protocolos de investigación con un mayor número de muestra; sin embargo, debido al porcentaje de presentación de la leucemia esto no es posible en una sola institución, haciendo necesario crear grupos de tratamiento cooperativos de las diferentes instituciones de salud en México, con la finalidad de mejorar la sobrevida en niños mexicanos.

En el 12.7% de los pacientes no se logró determinar remisión completa, debido a la imposibilidad de documentarla en 5 pacientes por muerte temprana y 2 que fueron egresados previo a su evaluación. En las diferentes revisiones se refiere que un 10 a 20% de los pacientes no alcanzan remisión completa debido a muerte temprana, hemorragia, complicaciones relacionadas a leucostasis, procesos infecciosos o enfermedad resistente²². Evaluando solo los pacientes que presentaron muerte temprana, la falta de remisión completa se presentó por esta causa en el 9% de los pacientes. Similar a lo reportado por Pession y cols en su estudio multicéntrico en niños italianos con LMA donde reportan muerte temprana entre 3 a 14% dependiendo del régimen de tratamiento administrado³¹, al igual que en el HIM por Murillo y cols donde refieren un porcentaje de muerte temprana de 13%.¹⁵ El 80% de las muertes en estos pacientes fue en variedad de alto riesgo (M4 y M0) y el 20% en variedad morfológica de riesgo estándar (M2), sin embargo este paciente presentó infiltración a SNC desde el momento del diagnóstico, lo que habla de la actividad leucémica en este paciente haciendo que el pronóstico empeorara y probablemente debió haber sido tratado desde el ingreso como riesgo alto, aunque cabe aclarar que la infiltración

a SNC no influye en el pronóstico de la LMA. Además de presentarse la muerte en pacientes de riesgo alto, la muerte temprana en estos se asocia a efectos de quimioterapia administrada, ya que se comenta en la literatura que las muertes ocurridas en las primeras 4 semanas se deben a complicaciones asociadas a la propia leucemia y las que ocurren entre la semana 4 a 8 semanas son secundarias a efectos tóxicos de quimioterapia.

Durante el seguimiento el 54% de los pacientes presentó recaída a diferencia de lo reportado por Ching-Hon Pui y cols de 30% y por el HIM de 21.7%.^{15,22} El porcentaje de pacientes que alcanzan una segunda remisión completa varía de 50 a 75% dependiendo del tiempo de aparición de la recaída; es decir si esta es temprana antes del año de diagnóstico o tardía después del año del diagnóstico.²² En nuestros pacientes fue solo de 34%, menor a lo referido por los diferentes grupos de tratamiento. Con una disminución de la sobrevida global de 10 – 15% hasta 37% en aquellos pacientes que logran una segunda remisión completa²².

En el análisis de variables como la variedad histológica, la edad, el género y grupo de intensificación sobre la remisión completa, recaídas y muerte. Solo la variedad morfológica tuvo relación con remisión completa, encontrando con falla terapéutica la variedad M0, M4 y M5. Igualmente otros estudios al evaluar la variedad morfológica FAB reportan que el tipo M0 y M7 se asocian a porcentajes bajos de remisión²⁶. Por lo anterior, debería agregarse al grupo de riesgo alto los pacientes de variedad M0 al igual que en otros grupos cooperativos como en el grupo BFM-04. Se considera de pronóstico no favorable la variedad M7, sin embargo, debido a que solo fue un paciente no es valorable en este estudio.

En relación a los pacientes variedad M3 analizados podemos comentar que no fueron incluidos en el mismo protocolo de tratamiento, ya que es la única variedad morfológica en la que se cuenta con terapia molecular específica. Es una variedad que se relaciona con buen pronóstico, con sobrevidas altas. Se reportan diversos resultados por diferentes grupos, como en pacientes tratados en el servicio de hematología que reciben régimen de tratamiento del Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna (PETHEMA) LPA 96 con el cual se reporta remisión completa de 83.6% con sobrevida global a 3 años de 80.8%, sin el uso de Ara C en consolidación; sin embargo para otros grupos como el APL 2000 (Francia-Belgica-Suiza) con el uso de Ara C en consolidación en pacientes con cuentas leucocitarias mayores de $10 \times 10^9/L$ RC de 95.1% y sobrevida global a 3 años de 91.5%. En nuestros pacientes con LMA M3 se presentó remisión completa en el 100% de los pacientes y continúan vivos el mismo porcentaje, sin embargo en una muestra muy pequeña y poco representativa^{33,34,35}.

CONCLUSIÓN

A pesar de que en los últimos años el resultado en el tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda ha mejorado hasta obtener remisión aproximada en 90% de los pacientes, con sobrevividas libres de enfermedad de 70% a 5 años². El índice de curación continúa siendo bajo a comparación de la Leucemia Linfoblástica Aguda en los niños; siendo las causas más frecuentes de falla al tratamiento, las recaídas y la mortalidad relacionada a tratamiento. Por lo anterior, los cambios realizados en las estrategias de tratamiento en los últimos años se han enfocado en disminuir la resistencia a drogas, reducir recaídas y controlar los efectos adversos a corto y largo plazo del tratamiento. Uno de los fármacos que ha mostrado disminuir la resistencia a drogas y reducir las recaídas con una menor toxicidad que otras antraciclínicas es la idarrubicina, debido a que in vitro y en análisis preclínicos ha mostrado una mayor entrada a la célula, incremento en la retención celular y una baja susceptibilidad a la resistencia dependiente de glicoproteína P, así como es menos cardiotoxica que otras antraciclínicas; por lo cual se introdujo en el régimen de tratamiento para Leucemias Mieloides Agudas y desde hace 13 años se ha administrado para el tratamiento de niños con LMA en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI. Con lo cual se logró mejorar la sobrevida libre de eventos y la sobrevida global, con porcentajes de muerte temprana, recaída y muerte similares a lo reportado por otros grupos. Sin embargo, a pesar de la mejora en la sobrevida, aún continúa siendo menor a lo reportado por otros protocolos de manejo, lo que hace pensar que la clasificación del riesgo en nuestros pacientes para la administración de un tratamiento dirigido al riesgo y al pronóstico de acuerdo a la morfología no es suficiente, por lo que se requiere que se realice estudio molecular a todos los pacientes para poder clasificar el riesgo de acuerdo a la OMS asociándolo a las alteraciones moleculares de mal pronóstico. También se deben realizar estudios en los cuales se evalúe la influencia de variables como nivel socioeconómico, estado nutricional y apego al tratamiento que pueden influir en las diferencias de la sobrevida en nuestra población en comparación con niños norteamericanos, europeos y asiáticos.

Se observó una mejor sobrevida libre de eventos y sobrevida global con el uso de idarrubicina en quimioterapia de intensificación, lo que apoya el uso de este fármaco en esta etapa de tratamiento. Se observó mejores sobrevividas en pacientes de alto riesgo, lo que sugiere que nuestros pacientes deben recibir esquemas de tratamiento más intensos, debido a que muchos de los que son catalogados como riesgo bajo probablemente sean portadores de alguna alteración molecular que les confiere mal pronóstico, con la necesidad de un esquema de quimioterapia más agresivo. Sin embargo, deben tomarse con reserva estos resultados, ya que se requiere tener una muestra mayor para que el estudio tenga mayor significancia clínica, lo cual se logrará con la realización de grupos de tratamiento cooperativos a nivel nacional.

Al evaluar los resultados en forma interna con el protocolo de tratamiento para LMA previo, se presentó incremento significativo tanto en el porcentaje de RC y SG, que apoya el uso de idarrubicina en inducción a la remisión e intensificación en nuestros pacientes.

ANEXOS

TABLAS.

Tabla 1. Clasificación morfológica FAB

Tipo	Nombre	Morfología	Histoquímica
M0	Indiferenciada	Blastos grandes, agranulares, indiferenciados. >90% blastos	MP- SN B - ^b
M1	Mieloblástica aguda sin maduración	Indiferenciada, >90% blastos, < 10% promielocitos/monocitos	MP+, SN+, PAS -
M2	Mieloblástica aguda con maduración	> 30% y < 89% blastos; >10% promielocitos, mielocitos ; < 20% monocitos	MP+, SN+, PAS-
M3	Aguda promielocítica hipergranular	>20% de promielocitos anormales hipergranulares, Cuerpos de Auer presentes	MP+, SN+, PAS-
M3v	Aguda promielocítica variante microgranular	Fina granularidad del citoplasma en los promielocitos, núcleos bilobulados.	MP+, SN+, PAS-
M4	Aguda mielomonocítica	>30% blastos en serie no eritroide, >20% pero <80% monolitos. Monocitos en sangre periférica >5x10 ⁹ /L; lisozima >3v lo normal.	MP+, NASDA +
M4Eo	Aguda mielomonocítica con eosinofilia	>5% eosinófilos anormales con gránulos basófilos.	MP+, NASDA+ eosinófilos, PAS+
M5a	Monocítica aguda	>80% células monocíticas son monoblastos, resto son promonocitos/monocitos	MP+, NASDA+
M5b	Monocítica aguda con diferenciación	<80% células monolíticas son monoblastos, el resto son promonocitos/ monocitos.	MP+,NASDA+
M6	Eritroleucemia	>30% de la serie no eritroide son blastos; >50% de la médula ósea son eritroblastos	PAS+, sideroblastos con tinción de Fe ²⁺
M7	Megacarioblástica Aguda	>30% de la serie no eritroide son megacarioblastos;	MP-, SN-, NASDA plaquetaria +, MP+

MP: mieloperoxidasa, PAS: ácido peryodico de Schiff, NASDA: alfa-naftilestearasa, SN: sudán negro.

Tabla 2. QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Días de administración
Ara C	100 mg/m ² sc/día en infusión continua de 24 horas (total 72 h). Menores de 3 años 3.3 mg/kg/día	Intravenoso	1, 2 y 3 del ciclo
Ara C	100 mg/m ² sc/día en infusión de 30 minutos cada 12h Menores de 3 años 3.3 mg/kg/dosis	Intravenoso	4, 5 y 6 del ciclo
Idarrubicina	12 mg/m ² sc/día en infusión de 30 minutos Menores de 3 años 0.35 mg/kg/día	Intravenoso	3, 4 y 5 del ciclo
Etopósido (VP-16)	150 mg/m ² sc/día en infusión de 2 horas. Administrar 6 horas después de infusión de Ara C Menores de 3 años 4.9 mg/kg/día	Intravenoso	6 y 7 del ciclo

Tabla 3. QUIMIOTERAPIA DE CONSOLIDACION FASE 1

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Días de administración
Vincristina	1.5 mg/m ² sc/día en bolo	Intravenoso	1, 8, 15 y 22 del ciclo
Ara C	75 mg/m ² sc/día	Intravenoso	3, 4, 5 y 6 10, 11, 12 y 13 17, 18, 19 y 20 24, 25, 26 y 27
Prednisona	40 mg/m ² sc/día	Vía oral	1 al 28 del ciclo
6 Mercaptopurina	60 mg/m ² sc/día	Vía oral	1 al 28 del ciclo

Tabla 4. QUIMIOTERAPIA DE CONSOLIDACION FASE 2

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Días de administración
Ciclofosfamida	500 mg/m ² sc/día	Intravenoso	29 y 43 del ciclo
6 Mercaptopurina	60 mg/m ² sc/día	Vía oral	29 al 43 del ciclo
Ara C	75 mg/m ² sc/día	Intravenoso	31, 32, 33 y 34 38, 39, 40 y 41

Tabla 5. QUIMIOTERAPIA DE INTENSIFICACION

Grupo de intensificación (aleatorizar)	Medicamento	Dosis	Vía de administración	Días de administración
Ara C + Idarrubicina	Ara C	1 gr/m ² sc/dosis en infusión de 3 horas cada 12 h	Intravenoso	1, 2 y 3 del ciclo
	Idarrubicina	10 mg/m ² sc/día en infusión de 30 minutos	Intravenoso	4 y 5 del ciclo
Ara C + Etopósido (VP-16)	Ara C	1 gr/m ² sc/dosis en infusión de 3 horas cada 12 h	Intravenoso	1, 2 y 3 del ciclo
	VP-16	125 mg/m ² sc/día en infusión de 2 horas. Administrar 6 horas antes de Ara C	Intravenoso	2, 3 y 4 del ciclo

Tabla 6. Características generales de la población.

	N (rango)
Edad (mediana y rango)	60 meses (8 – 185)
Género	
Femenino	41 (46%)
Masculino	48 (54%)
Cuenta de leucocitos x 10⁹/L (rango)	31 x 10 ⁹ /L (0.5 – 1 000)
Clasificación FAB	
M0	1 (1.4%)
M1	3 (4.2%)
M2	33 (46.4%)
M4	21 (29.5%)
M5	9 (12.6%)
M6	0 (0%)
M7	1 (1.4%)
Grupo de riesgo	
Riesgo estándar	40 (58%)
Riesgo Alto	30 (42%)
Infiltración	
Sistema nervioso central	8 (12.3%)
Infiltración ocular	3 (4.9%)
Tumoración espinal a nivel L1	1 (1.6%)
Esplenomegalia	3 (4.9%)
Hepatomegalia	5 (8.1%)
Piel	1 (1.6%)
Riñón	2 (3.2%)
Pulmón	1 (1.6%)
Celdillas etmoidales	2 (3.2%)
Testicular	1 (1.6%)
Ganglionar	2 (3.2%)
Remisión completa	
Si	48 (87.3%)
No	7 (12.7%)
Grupo de intensificación	
Ara C + Idarrubicina	16 (47%)
Ara C + VP-16	18 (53%)
Recaídas	
Médula ósea	14 (31.8%)
Sistema nervioso central	7 (15.9%)
Nervio óptico	1 (2.2%)
Testículo	1 (2.2%)
Sarcoma granulocítico	1 (2.2%)
Muerte	35 (56%)

Tabla 7. Comparación de variables sobre remisión completa, recaída y muerte

Variable	Remisión completa			Recaída			Muerte		
	No	Si	P*	No	Si	P*	No	Si	P*
Morfología									
M0	1 (100%)	0 (0%)	0.049	0 (0%)	0 (0%)	0.921	0 (0%)	1 (100%)	0.544
M1	0 (0%)	3 (100%)		1 (50%)	1 (50%)		2 (66.7%)	1 (33.3%)	
M2	1 (4%)	24 (96%)		9 (40.9%)	13 (59.1)		9 (31%)	20 (69%)	
M4	4 (25%)	12 (75%)		6 (46.2%)	7 (53.8%)		8 (50%)	8 (50%)	
M5	1 (12.5%)	7 (87.5%)		1 (50%)	1 (50%)		2 (50%)	2 (50%)	
M6	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
M7	0 (0%)	1 (100%)		0 (0%)	1 (100%)		0 (0%)	1 (100%)	
Sexo									
Femenino	4 (15.4%)	22 (84.6%)	0.610	10 (58.8%)	7 (41.2%)	0.073	10 (43.5%)	13 (56.5%)	0.551
Masculino	3 (10.7%)	25 (89.3%)		7 (30.4%)	16 (69.6)		11 (35.5%)	20 (64.5%)	
Infiltración									
Esplenomegalia	1 (100%)	0 (0%)	0.043	0 (0%)	0 (0%)	0.023	0 (0%)	1 (100%)	0.282
Hepatomegalia	1 (25%)	3 (75%)		4 (80%)	1 (20%)		2 (40%)	3 (60%)	
Nervio óptico	0 (0%)	7 (100%)		3 (60%)	2 (40%)		4 (80%)	1 (20%)	
Piel	0 (0%)	1 (100%)		0 (0%)	1 (100%)		0 (0%)	1 (100%)	
Testículo									
SNC	0 (0%)	1 (100%)	0.605	0 (0%)	0 (0%)	0.336	0 (0%)	0 (0%)	0.370
	1 (20%)	4 (80%)		1 (25%)	3 (75%)		1 (25%)	3 (75%)	
Riesgo									
Estándar	2 (6.9%)	27 (93.1%)	0.299	10 (41.7%)	14 (58.3%)	0.653	11 (33.3%)	22 (66.7%)	0.349
Alto	5 (20.8%)	19 (79.2%)		7 (46.7%)	8 (53.3%)		10 (50%)	10 (50%)	
Intensificación									
Ara C + Idarrubicina				8 (66.7%)	4 (33.3%)	0.225	8 (61.5%)	5 (38.5%)	0.431
Ara C + VP-16				6 (42.9%)	8 (57.1%)		8 (47.1%)	9 (52.9%)	

* Análisis de ji cuadrada

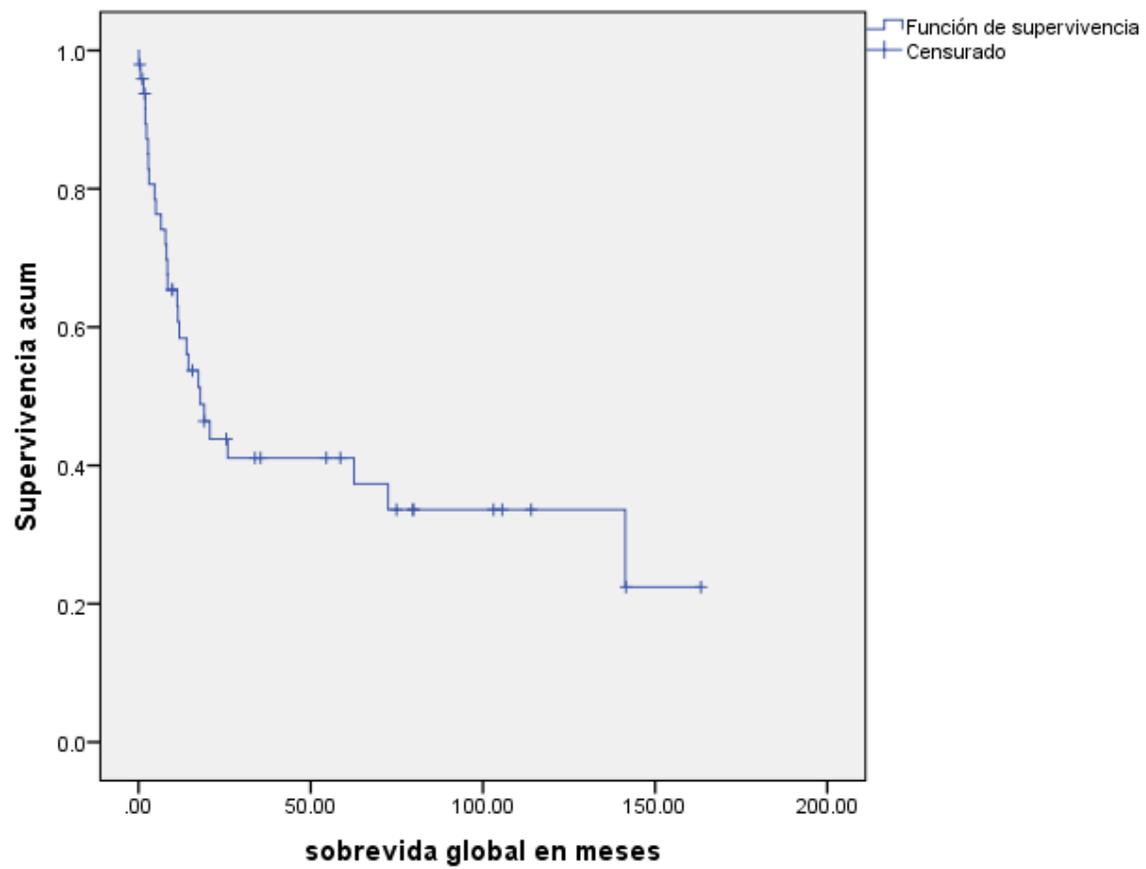


Figura 1. Sobrevida global.

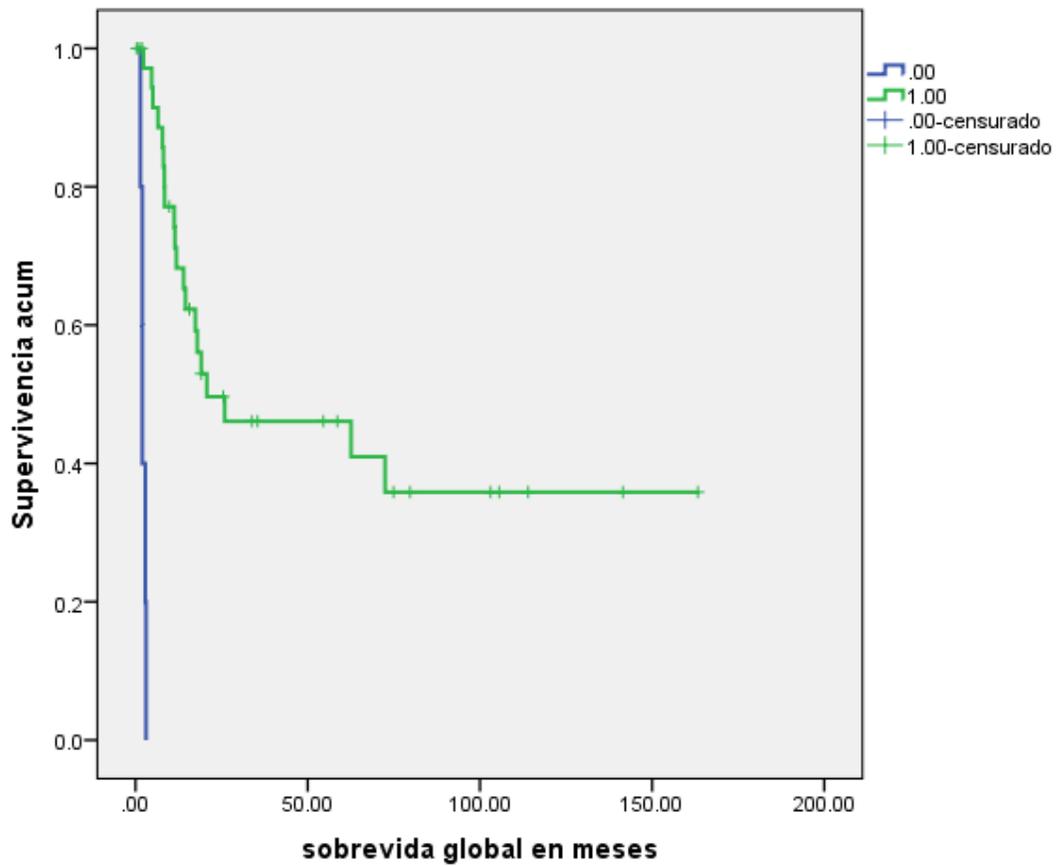


Figura 2. Sobrevida global en pacientes con remisión completa y sin remisión.

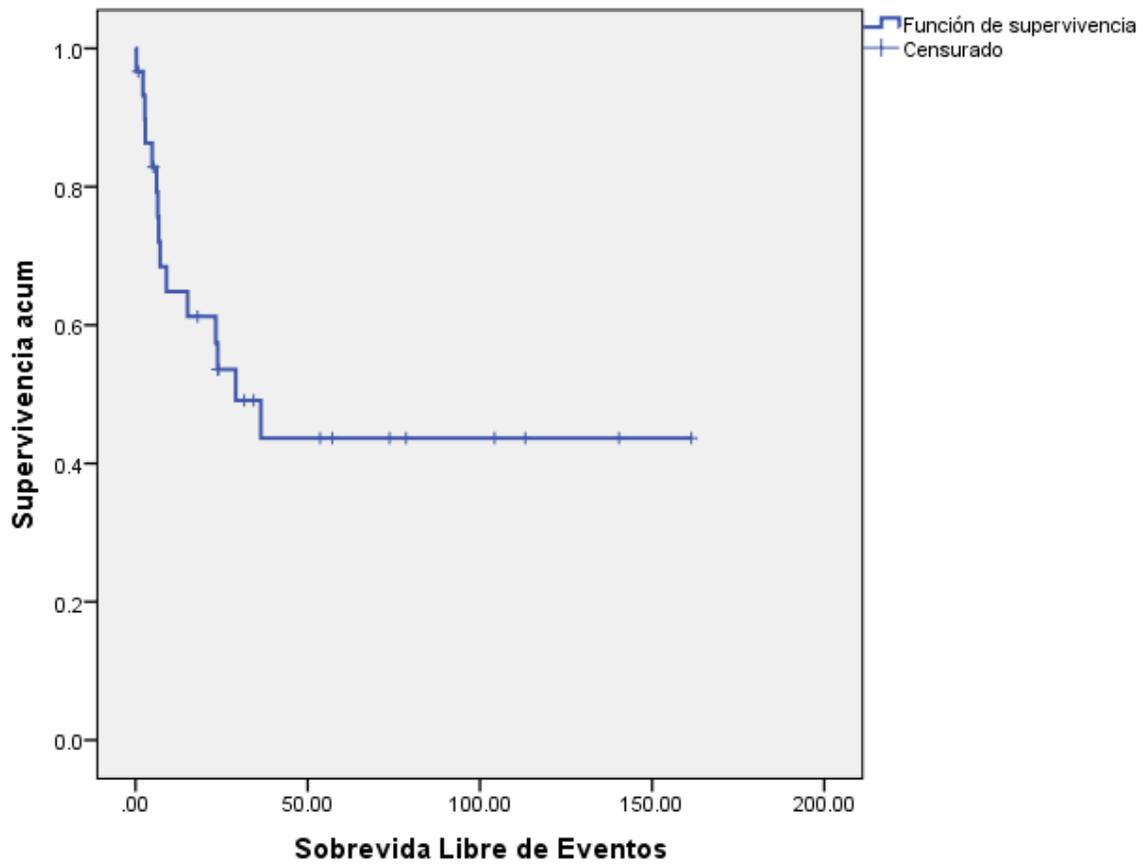


Figura 3. Sobrevida Libre de eventos.

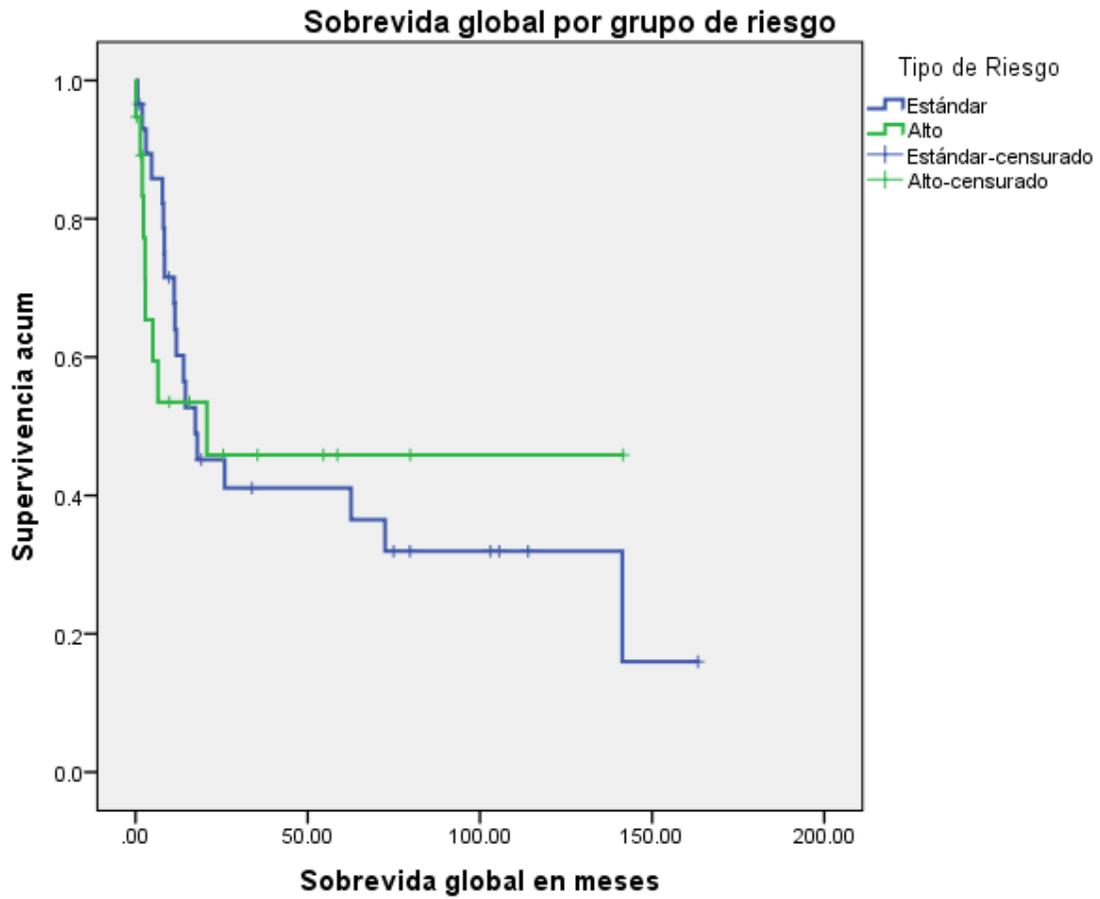


Figura 4. Sobrevida global por grupo de riesgo.

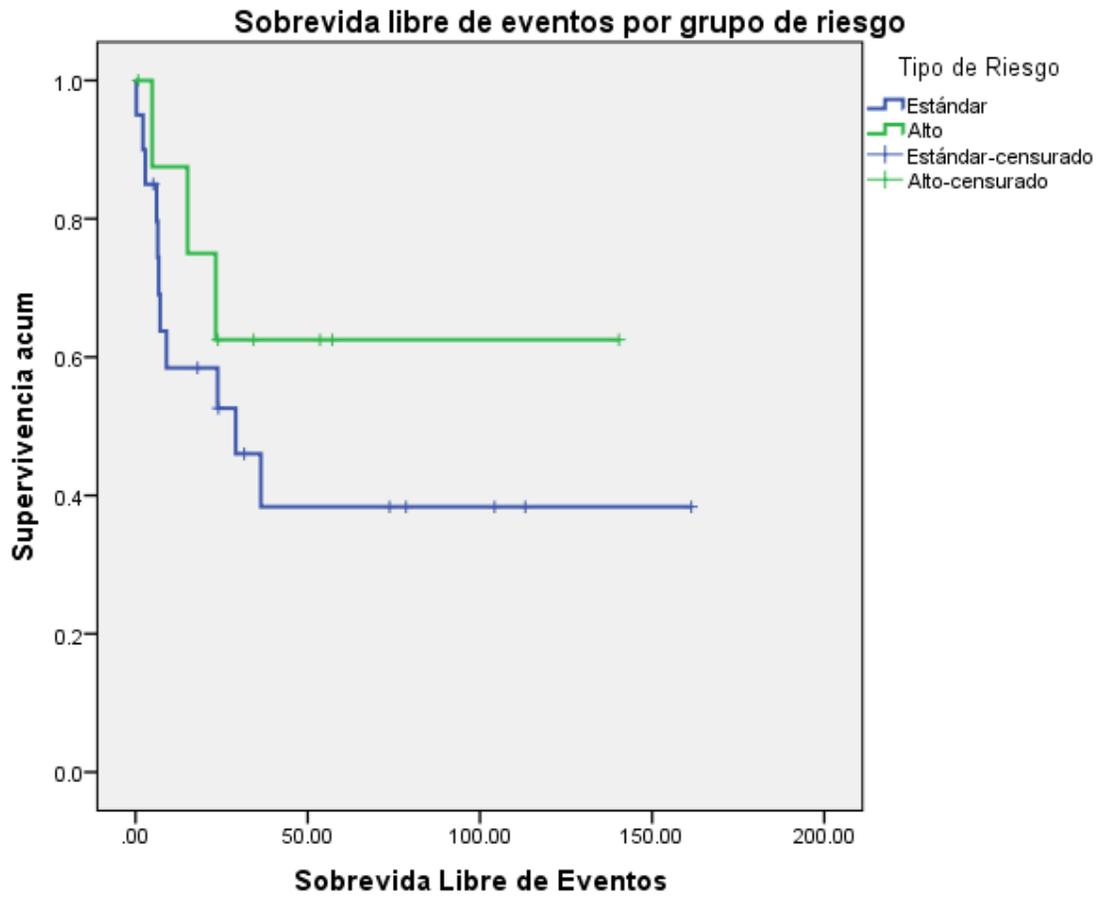


Figura 5. Sobrevida libre de eventos por grupo de riesgo.

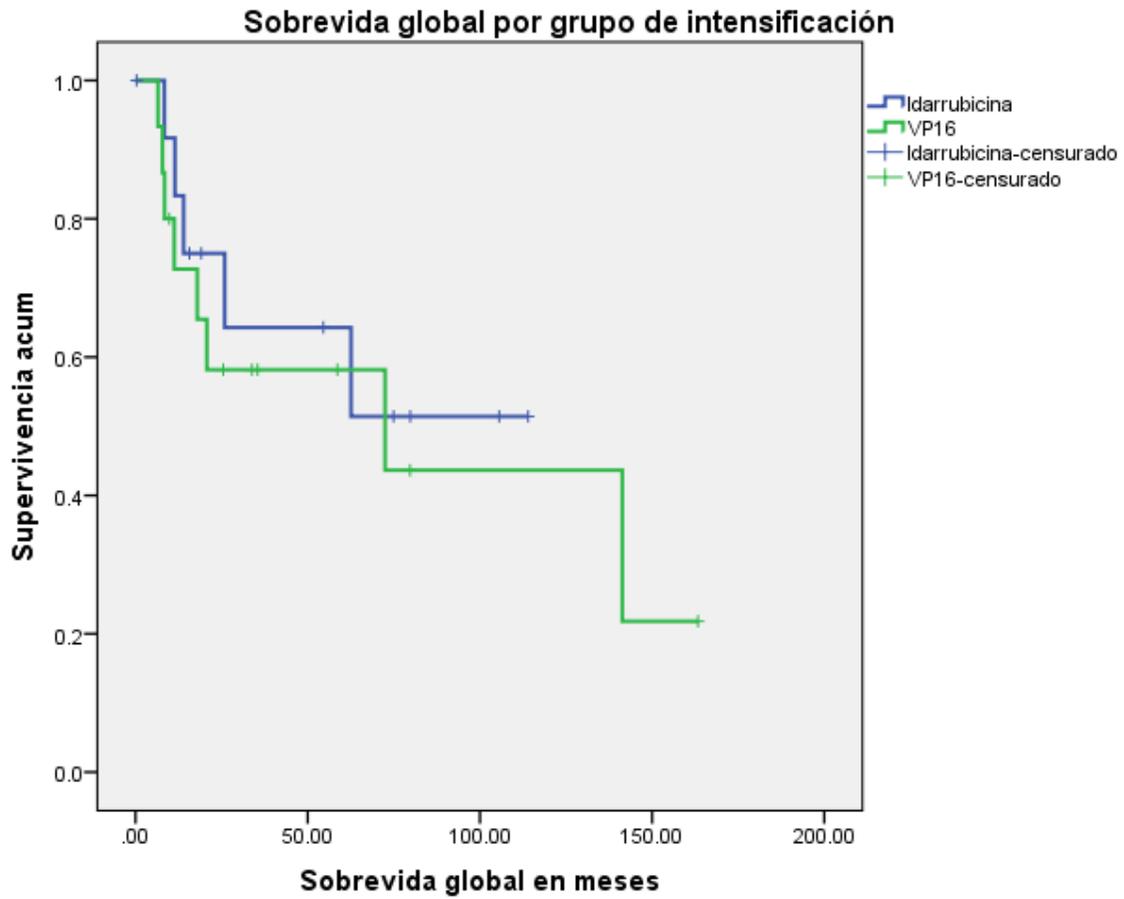


Figura 6. Sobrevida global por grupo de intensificación.

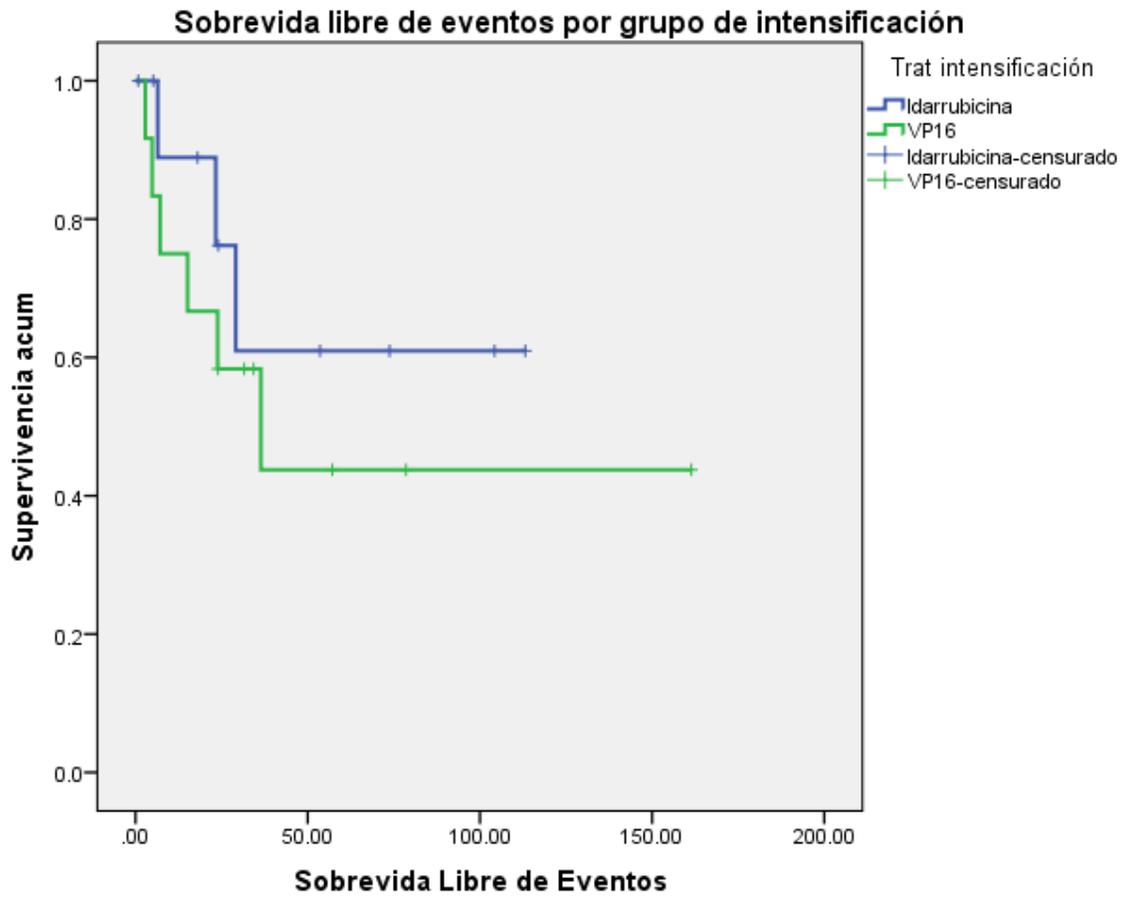


Figura 7. Sobrevida libre de eventos por grupo de intensificación

Sobrevida libre de eventos por grupo de intensificación

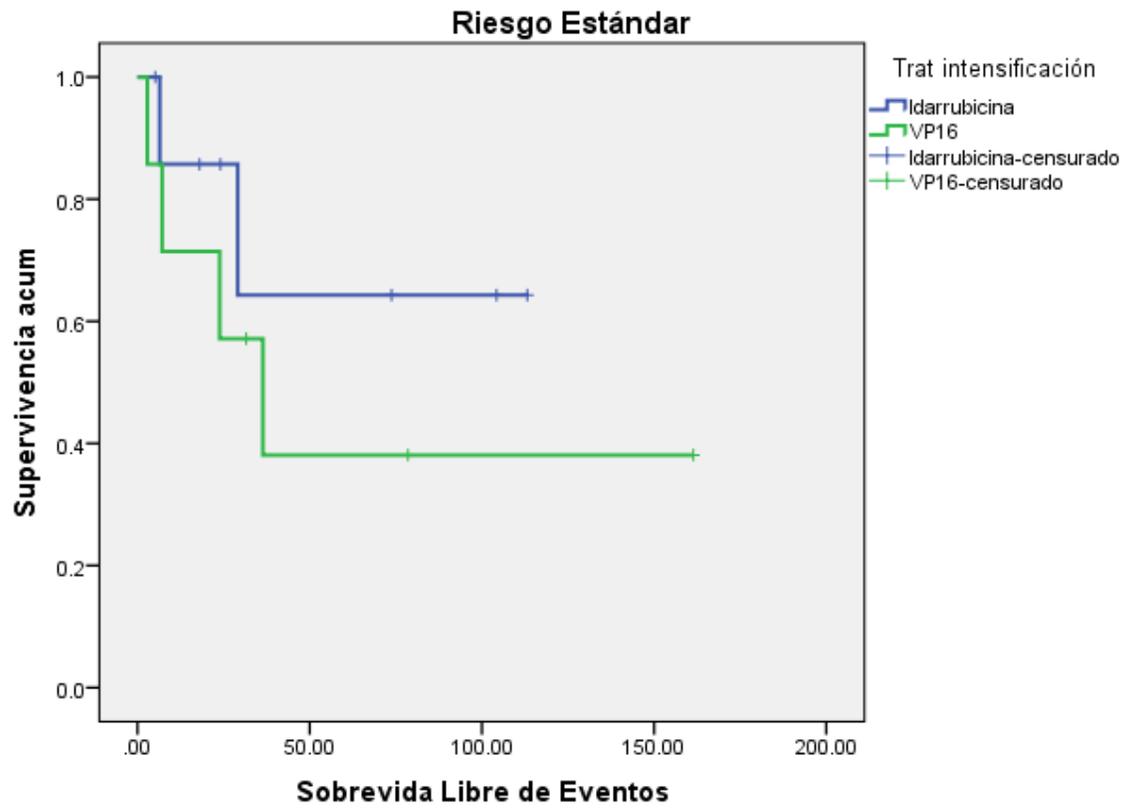


Figura 8. Sobrevida libre de eventos

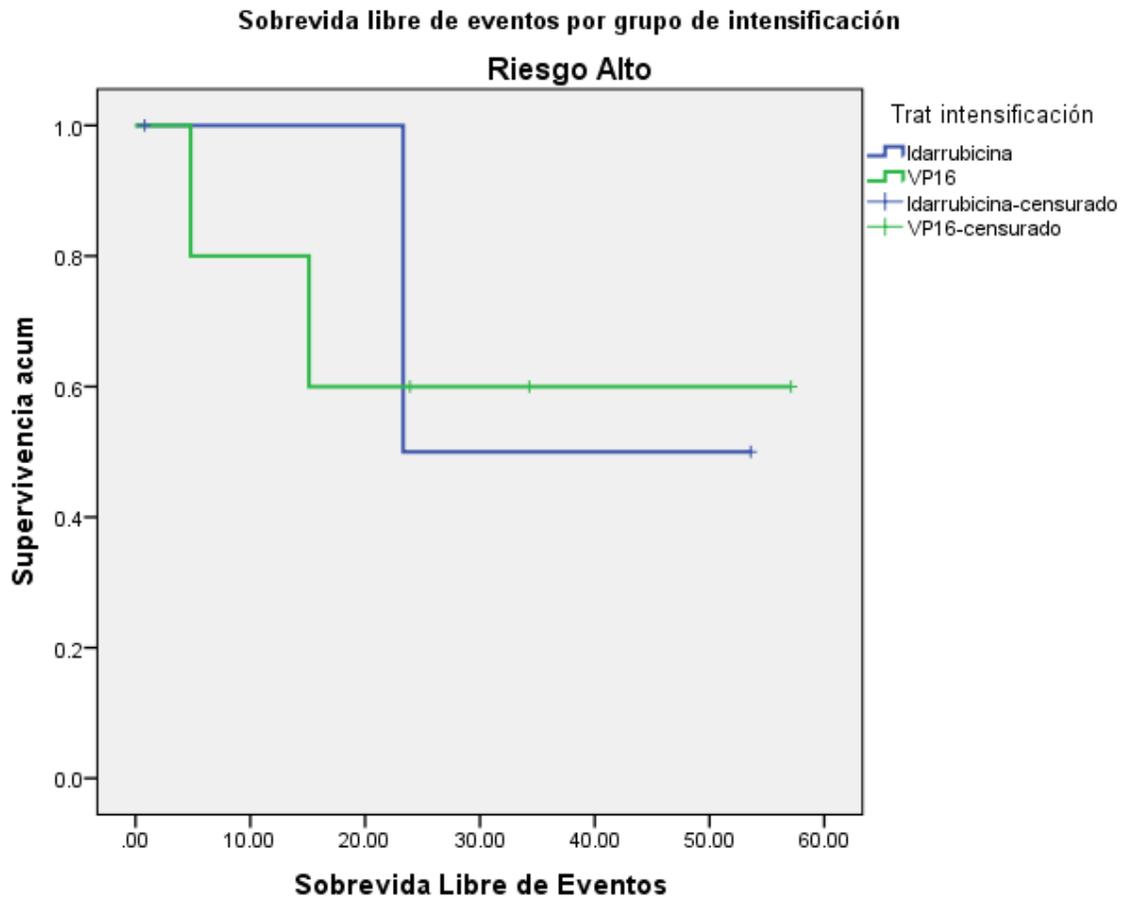


Figura 9. Sobrevida libre de eventos en pacientes de riesgo alto por grupo de intensificación

ANEXO 1. Dosis de quimioterapia intratecal por edad.

Metotrexate	Arabinosido de Citosina	Hidrocortisona
< 1 año 6 mg	<1 año 15 mg	<1 año 12 mg
1 a 2 años 8 mg	1 a 2 años 20 mg	1 a 3 años 16 mg
3 a 4 años 10 mg	3 a 9 años 25 mg	>3 años 25 mg
> 4 años 12 mg	>9 años 30 mg	
>12 años 15 mg		

ANEXO 2.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“SOBREVIDA Y PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD CON EL USO DE IDARRUBICINA EN LA QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN E INTENSIFICACIÓN DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DEL NIÑO EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL”

Fecha de revisión del expediente	día	mes	año				
A1	Ficha de identificación general						
01	Nombre del niño(a)	Apellido paterno		Apellido materno		Nombre (s)	
02	No de afiliación				Sexo	1) Masculino	2) Femenino
03	Fecha de Nacimiento	Día	mes	Año			
04	Lugar de nacimiento						

A2	Al diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda						
A2.1							
	Fecha diagnóstico de la LMA	Día	mes	Año			

A2.2	Signos clínicos al diagnóstico	Fecha	Día	mes	Año		
		1) Si	2) No	Tamaño DRC cm			
	Hepatomegalia						
	Esplenomegalia						
	Infiltración extramedular			Sitio			
	Adenomegalias			cm	Regiones:		

A2.3	Aspirado de Médula Ósea al diagnóstico						
	Fecha del diagnóstico por AMO	Día	mes	año			
	Clasificación FAB	1) M1 2) M2 3) M4 4) M5					
	% de blastos en MO						
	Clasificación por inmunofenotipo	1)					
	Clasificación del riesgo	1) Riesgo bajo 2) Riesgo alto					

A2.5	Infiltración a órganos al diagnóstico de LMA						
	¿Se describe en las notas si el paciente presentó infiltración al momento de su diagnóstico? 1)si 2)no						
	En caso de Si, anotar el sitio en el que se presentó la infiltración:	a) SNC b) Testículo/Ovario c) Ojo d) Mediastino e) Otro ¿Cuál?					
	a) En caso de que haya ocurrido Infiltración al SNC: 1) LCR con blastos 2) Parálisis Facial 3) Tomografía ó RMN 4) Otro. Nota: En caso de que se haya realizado Tomografía (TAC) o Resonancia Magnética (RMN) para determinar la infiltración a SNC, anotar los hallazgos y fecha del estudio:	b) En caso de que haya ocurrido Infiltración al Testículo/Ovario; Ojo; Mediastino y Otro (cloromas) Fuente de hallazgos: 1) USG 2) Notas médicas de hemato 3) Hoja de inicio de QT 4) Reporte de Tomografía ó RMN 5) Valoración por Oftalmólogo 6) Hoja de Rx 7) Reporte de Biopsia					
A2.6	Biología Molecular (Re-arreglos/translocaciones)						
	Cual:	1)si 2)no					

A3	Inicio del tratamiento de Quimioterapia					
A3.1		Fecha	Día	Mes	Año	
A3.2	Riesgo bajo					
	Inducción a la remisión	Fecha de inicio	Día	mes	Año	
	Consolidación primera fase	Fecha de inicio	Día	mes	Año	
	Consolidación segunda fase	Fecha de inicio	Día	mes	Año	
	Fase de intensificación	Fecha de inicio	Día	mes	Año	
A3.3	Riesgo alto					
	Inducción a la remisión	Fecha de inicio	Día	mes	Año	
	Consolidación primera fase	Fecha de inicio	Día	mes	Año	
	Consolidación segunda fase	Fecha de inicio				
	Fase de intensificación	Fecha de inicio	Día	mes	Año	
A3.4	Radioterapia 1) si 2) no	Fecha de inicio	Día	mes	Año	
	Sitio de administración de la RT:	1)SNC 2) otro cual:				

A5	Recaída					
	Presento recaída 1) si 2) no	Numero de recaída: 1)primera 2)segunda 3)tercera				
	Fecha de la recaída	Día	Mes	Año		
	En qué sitio ocurrió: a) SNC b) Hematológica ó MO c) Testículo u Ovario d) Ojo d) Otro ¿Cuál?					

A6	Defunción					
	Fecha de la defunción	Día	Mes	Año		
	Fuente de donde se obtuvo la información de la defunción del paciente 1)nota defunción 2)nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4)Llamada telefónica					
	Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)					
	Causa		Causa			
	1	4				
	2	5				
	3	6				

BIBLIOGRAFÍA

1. Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux SE, Ginsburg D., Nathan DG. Oncology of infancy and childhood. Epidemiology of leukemia in childhood. First edition. Philadelphia Saunders Elsevier 2009.
2. Rubnitz JE, Gibson B, Smith FO. Acute Myeloid leukemia. Hematol Oncol Clin N Am 2010;24:35-63
3. Fajardo-Gutiérrez A, Rendón-Macías ME, Mejía-Aranguré JM. Epidemiología del cáncer en niños mexicanos. Resultados globales. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2011;49(Supl 1): S43-S70
4. Rojo-Chávez M, Bernáldez-Ríos R, Mejía-Aranguré JM. 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. Tesis en especialización en Hematología Pediátrica. 2005
5. Tallman MS, Gilliland DG, Rowe J. Drug therapy for acute myeloid leukemia. Blood 2005;106:1154-1163
6. Evans D, Jones P, et al. Treatment of acute myeloid leukemia of childhood with cytosine arabinoside, daunorubicin, prednisolone and mercaptopurine or thioguanine. Cancer 1975;36:1547-1551
7. Creutzig U, Ritter J, et al. Improved treatment results in childhood acute myelogenous leukemia: A report of the German Cooperative Study AML-BFM 78. Blood 1985;65:298-304
8. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Reinhardt D, Hermann J, Henze G, et al. Treatment strategies and long-term results in pediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. Leukemia 2005;19:2030-2042
9. Lie SO, Abrahamsson J, Clausen N, Forestier E, Hasle H, Hovi L, et al. Long-term results in children with AML: NOPHO-AML Study Group – report of three consecutive trials. Leukemia 2005;19:2090-2100.
10. Scaglione C, Sackmann M, et al. A pilot study of combination chemotherapy in acute myeloblastic leukemia in children. Proc. ASCO 1986;5:154
11. Freigeiro D, Scaglione C, et al. Improved prognosis in children with acute myeloblastic leukemia (AML) with an intensive induction-consolidation program. Proc. ASCO 1988;7:193
12. Armendariz H, Barbieri MA, Freigeiro D, Lastiri F, Felice MS, Dibar E. Treatment strategy and long-term results in pediatric patients treated in two consecutive AML-GATLA trials. Leukemia 2005;19(12);2139-2142
13. Ribeiro RC, Razzouk BI, Pounds S, Hijiya N, Pui CH, Rubnitz HE. Successive clinical trials for childhood acute myeloid leukemia at St Jude Children's Research Hospital, from 1980 to 2000. Leukemia 2005;19;2125-2129.

14. Gibson B, Wheatley K, Hann I, Stevens R, Webb D, Hills R, et al. Treatment strategy and long-term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials. *Leukemia* 2005;19;2130-2138
15. Murillo-Maldonado MA, Dorantes-Acosta E. Experiencia del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el tratamiento de pacientes pediátricos con el diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda con el protocolo NOPHO modificado. Tesis para obtener el título de Oncología Pediátrica. Hospital Infantil de México. UNAM 2013
16. Berman E, McBride M. Comparative cellular pharmacology of daunorubicin and idarubicin in human multidrug-resistant leukemia cells. *Blood* 1992;79;3267-3273
17. Pinker R, Wallner J, Geissler K, Linkesch L, Haas OA, Bettelheim P, Hopfner M, Scherrer R, Valen P, Havelec L, Ludwig H, Lechner K. MDR1 gene expression and treatment outcome in acute myeloid leukemia. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:708
18. Marie JP, Zittoun R, Sikic BI. Multidrug resistance (mdr1) gene expression in adult acute leukemias: Correlation with treatment outcome and in vitro drug sensitivity. *Blood* 1991;76:586
19. Perry Michel C. The chemotherapy source book. Chemotherapeutic drugs. Fourth Edition. Lippincott Williams and Wilkins 2008.
20. Berman E, Heller G, Santorsa J, McKenzie S, Gee T, Kempin S, Gulati S, Andreeff M, Kolitz J, Gabriolove J. Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood* 1991;77:1666-1674
21. O'Brien T, Russel S, Vowels M, Oswald C, Tiedemann K, Shaw P. Results of consecutive trials for children newly diagnosed with acute myeloid leukemia from the Australian and New Zealand Children's Cancer Study Group. *Blood* 2002;100:2708-2716.
22. Ching-Hon P. Childhood leukemias. Third Edition. Cambridge 2012.
23. García-Mendez K, Paredes-Aguilera R, López-Santiago N, Díaz-García L. Curso clínico de pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, experiencia de 14 años: 1996 – 2009. Tesis para obtener el título de Hematología Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría. UNAM 2011
24. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Paredes-Aguilera R, Flores-Aguilar H, Martínez García MC. Incidencia de las leucemias agudas en niños de la ciudad de México, de 1982 a 1991. *Salud Publica Mex* 2000;42:431-437.
25. Quero-Hernández A, Coronado-Díaz R, Pérez-Bautista A, Reyes-Gómez U. Neoplasias malignas en niños en dos hospitales del estado de Oaxaca, México (1996-2002). *Acta Pediatr Mex*. 2006;27(4):183-189.
26. Walter RB, Othus M, Burnett AK, Löwenberg B, Kantarjian HM, Ossenkoppele GJ, Hills RK, van Montfort K, Rvandi F, Evans A, Pierce SR, Appelbaum F, Estey EH. Significance of FAB subclassification of "acute myeloid leukemia, NOS" in the 2008 WHO classification: analysis of 5848 newly diagnosed patients. *Blood*. 2013;121:2424-2431.
27. Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Okumura H, Miyamura K, Nakaseki C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R.

- Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. *Blood* 2011;117:2358-2365.
28. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink M, Gibson B, Döwzrak M, Adachi S, de Bont E, Harbott J, Hasle H, Johnston D, Kinoshita A, Lehrnbecher T, Leverger G, Mejstrikova E, Meshinchi S, Pession A, Rimondi S, Sung L, Stary J, Zwann C, Kaspers G, Reinhardt D. Diagnosis and management of acute myeloid in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012;120:3187-3205.
 29. Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin J, Dworzak M, Fleischhack G, Graf N, Klingebiel T, Kremens B, Lehrnbecher T, Neuhoﬀ C, Ritter J, Sander A, Schrauder A, Stackelberg A, Starý J, Reinhardt D. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. *Blood* 2013;122:37-43.
 30. Juárez-Caballero G, Cabrera-Muñoz ML, Gallegos-Castorena S, Muñiz-Ronquillo T. Niño con leucemia no Linfoblástica aguda e hiperleucocitosis. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2007;64:49-58.
 31. Pession A, Masetti R, Rizzari C, Putti MC, Casale F, Fagioli F, Luciani M, Nigro L, Menna G, Micalizzi C, Santoro N, Testi AM, Zecca M, Biondi A, Pigazzi M, Rutella S, Rondelli R, Basso G, Locatelli F. Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;122:170-178.
 32. Rubnitz JE. How I treat pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2012;119:5980-5988.
 33. Dorantes-Acosta E, Medina-Sanson a, Jaimes-García Y, López-Martínez B. Clinical features and treatment outcomes of pediatric acute promyelocytic leukemia in a Mexican pediatric hospital. *Rev Invest Clin* 2013;65(5):392-398.
 34. Sanz MA, Martín G, González M, León A, Rayón C, Rivas C, Colomer d, Amutio E, Capote F, Milone G, de la Serna J, Román J, Barragán E, Bergua J, Escoda L, Parody R, Negri S, Calasanz M, Bolufer P. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by de PETHEMA group. *Blood* 2004;103:1237-1244.
 35. Ades L, Sanz M, Chevret S, Montesinos P, Chevallier P, Raffoux E, Vellenga E, Guerci A, Pigneux A, Huguet F, Rayón C, Stoppa AM, de la Serna J, Cahn JY, Meyer-Monard S, Pabst T, Thomas X, Botton S, Parody R, Bergua J, Lamy T, Vekhoﬀ A, Negri S, Ifrah N, Dombret H, Ferrant A, Bron D, Degos L, Fenaux P. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood* 2008;111(3):1078-1084.