



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**

HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

**"RESULTADOS DEL PROTOCOLO BFM-98 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DEL SERVICIO DE
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DE 2009 A 2013"**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA SUBESPECIALIDAD DE:

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

DRA. CECILIA AIDA BUSTAMANTE REYES

ASESOR DE TESIS:

M. EN C. ELVA JIMÉNEZ HERNÁNDEZ



MÉXICO, D.F.

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 11/12/2015

M.C. ELVA JIMENEZ HERNANDEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

RESULTADOS DEL PROTOCOLO BFM-98 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DE 2009 A 2013

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3502-165

ATENTAMENTE


DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

AUTORIZACIÓN

DRA. MARÍA TERESA RAMOS CERVANTES
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CMN LA RAZA

DRA. ELVA JIMÉNEZ HERNÁNDEZ
PROFESORA TITULAR CURSO DE LA SUBESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CMN LA RAZA

DRA. CECILIA AIDA BUSTAMANTE REYES
RESIDENTE DE SEGUNDO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CMN LA RAZA

AGRADECIMIENTOS

A mi papá, mi héroe

A mi mamá, mi mejor ejemplo

A mis hermanos, mi mayor orgullo

A mi hermana, de grande quiero ser como tú

A Sam, Leo, Anili, Beto y Ceci, por llenar mi mundo de sonrisas

A Fede, por la compañía, cariño y cuidados

A Ale, mi hermana por elección

A mis amigos, compañeros de vida

A mi maestra, Dra. Elva Jiménez Hernández, por compartir sus conocimientos, consejos y apoyo en la realización de este trabajo

A mis maestros: Dra. Nora Nancy Núñez Villegas, Dra. Laura Eugenia Espinoza Hernández, Dra. Berenice Sánchez Jara, Dra. Guadalupe Ortiz Torres, Dr. Joaquín Martínez Amigón, Dra. María de los Ángeles del Campo Martínez, Dr. Ruy Xavier Pérez Casillas, Dra. Gabriela Fernández Castillo, Dr. Octavio Martínez Villegas, Dr. Ángel García Soto, Dra. Ana Lilia Hernández Moreno, por su enseñanza y ejemplo

A la Dra. María Teresa Ramos Cervantes por su apoyo durante la realización de este proyecto

A todos los niños, siempre

ÍNDICE

RESUMEN.....	7
MARCO TEORICO	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
JUSTIFICACIÓN.....	15
OBJETIVO GENERAL.....	15
HIPÓTESIS.....	15
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
DISEÑO DEL ESTUDIO	16
UNIVERSO DEL TRABAJO	16
TAMAÑO DE LA MUESTRA	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	16
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	17
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	17
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	17
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	17
IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES.....	18
VARIABLE INDEPENDIENTE.....	18
VARIABLES DEPENDIENTES.....	18
VARIABLES GENERALES.....	18
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	22
ASPECTOS ÉTICOS.....	23
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	31
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
ANEXOS.....	39

RESUMEN

Título: Resultados del protocolo BFM-98 en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia mieloide aguda del servicio de hematología pediátrica de 2009 a 2013.

Introducción: Las Leucemias Mieloides Agudas (LMA) son un grupo heterogéneo de neoplasias que se caracterizan por la proliferación de células inmaduras mieloides, que invaden la médula ósea y suprimen la hematopoyesis normal. Con la capacidad de infiltrar a cualquier órgano de la economía. El tratamiento de la LMA en niños ha mejorado sustancialmente en las últimas 3 décadas. Esto se ha logrado gracias al uso de quimioterapia (QT) intensiva y mejores cuidados de apoyo. Alcanzando remisión completa hasta el 90% y supervivencias a largo plazo de 60 a 65 % en países desarrollados. En nuestra población desde 1993, se ha utilizado el protocolo de QT del Grupo Alemán (BFM) adaptado a nuestras condiciones locales, los resultados se han evaluado por etapas. En el presente estudio se evaluó lo que corresponde 2009 a 2013.

Objetivo: Conocer los resultados del protocolo BFM-98 en pacientes pediátricos con LMA con QT sola.

Material y Métodos: Diseño de Cohorte retrospectivo analítico, se incluyeron pacientes menores de 16 años de edad, ambos géneros con diagnóstico de LMA de cualquier subtipo, excepto M3 que se tratan con otro protocolo de QT, entre 2009 a 2013 tratados con el protocolo BFM-98

Análisis estadístico Se realizó análisis descriptivo, las variables cualitativas se realizó análisis bivariado con Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher. El análisis de supervivencia entre los grupos mediante Kaplan-Meier y prueba de Log-Rank.

Resultados: Se incluyeron un total de 40 pacientes, predominó en masculinos 62.5% y femeninos 37.5%, la mediana de edad 6.7 años (mínimo 0.6 y máximo 15 años), por grupos de, fue más frecuente entre 8 y 11 años el 32.5%, seguido entre 1 y 3 años 27.5%. De las características de laboratorio al diagnóstico: La mediana de hemoglobina de 7.0gr/dl (mínimo 3.3, máximo 15.3gr/dl). La mediana de leucocitos de 15 500/ μ L (mínimo 231 y máximo 223 000/ μ L). La mediana de plaquetas de 28 000/ μ L (mínimo 1000, máximo 410 000/ μ L). En cuanto a la clasificación morfológica de acuerdo a los criterios de la FAB, Predominó la M2 en 14 pacientes (35.5%) seguida de la M4 en 13 pacientes (32.5%) y es de llamar la atención la elevada frecuencia de LMA-M7 (17.5%), y el subtipo M5 que no se documentó en ningún paciente. En lo que respecta a la respuesta al tratamiento, alcanzaron remisión completa 32 pacientes (80%), Fallas a la Inducción 4(10%). Muertes tempranas 4 (10%), Recaídas 5 (25%), Fallecieron 26 (65%) y permanecen Vivos 14 pacientes (35%) con una mediana de seguimiento de 751 días (mínimo 6 y Máximo 2611 días) que corresponde a 7.1 años en total. Entre las causas de muerte predominaron las infecciones en un 45.6%, seguido de Hemorragia en el 26.9% y de actividad leucémica en el 23.7%.

Conclusión: La supervivencia global a 7.1 años de seguimiento es de 35% muy por abajo a lo reportado en países desarrollados.

MARCO TEÓRICO

Las Leucemias Mieloides Agudas (LMA) son un grupo heterogéneo de neoplasias que se caracterizan por la proliferación de células inmaduras mieloides, que surgen de una clona de células precursoras hematopoyéticas, que invaden la médula ósea y suprimen la hematopoyesis normal, dando lugar a la granulocitopenia, anemia y trombocitopenia originando el cuadro clínico de la enfermedad. Con la capacidad de infiltrar a cualquier órgano de la economía (1, 2).

Las LMA se clasifican desde el punto de vista morfológico, citoquímico, inmunofenotipo y citogenética. La heterogeneidad de la enfermedad refleja la diversidad de precursores mieloides que son susceptibles a una variedad de eventos genéticos, que pueden conducir a transformación maligna. Los diferentes subtipos de la LMA provienen de subpoblaciones de células madre o de iniciación leucémicas, que tienen capacidad ilimitada de autorrenovación y organización jerárquica similar a las células madres hematopoyéticas normales (3).

La etiología de la LMA es desconocida. En la mayoría de los casos se cree que es el resultado de la interacción entre factores genéticos Y/o adquiridos y factores ambientales, entre estos tales como la exposición a radiaciones, químicos, exposición laboral. Se han estudiado síndromes constitucionales que se asocian con un incremento en la predisposición para LMA, por ejemplo Síndrome de Down, Anemia de Fanconi, Síndrome de Bloom, neurofibromatosis, síndrome de Noonan y formas congénitas de neutropenias (4, 5).

Se ha observado que la leucemogénesis es un proceso de varios pasos, en primer lugar, se requiere de la susceptibilidad de una célula progenitora hematopoyética a múltiples agentes inductivos. Los diferentes subtipos de LMA pueden tener mecanismos causales distintos, lo que sugiere un vínculo funcional entre una anomalía molecular en particular o de mutación y el agente causal. La mayoría de los casos de LMA surgen de novo (6, 7).

De las Leucemias Agudas, La LMA comprende solamente 15 a 20% de casos en pacientes menores de 15 años. El pico máximo de incidencia ocurre en el primer año de vida y este disminuye en forma constante hasta los cuatro años para incrementarse nuevamente en la adolescencia (4, 8).

Los requerimientos mínimos para el diagnóstico de LMA infantil son: morfología con citoquímica, inmunofenotipo, cariotipo, FISH y genética molecular específica en la médula ósea (9).

De acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se requiere para el diagnóstico de leucemia mieloides aguda por lo menos 20% o más de blastos en sangre periférica o en médula ósea cuando es de *novo* o cuando evoluciona a LMA de un síndrome mielodisplásico (SMD), o neoplasia mieloproliferativa o mielodisplásica o transformación blástica en una neoplasia mieloproliferativa (10).

La primera clasificación de la LMA fue propuesta por el grupo Franco Americano Británico (FAB) basada en criterios morfológicos y citoquímicos, identificando el equivalente leucémico de las células mieloides para cada estadio de diferenciación basado en el inmunofenotipo con los marcadores de superficie y se muestra en la Tabla 1 (11).

Cuadro 1. Clasificación de la FAB, de las LMA.

M0	LMA sin diferenciación.
M1	LMA con diferenciación mínima.
M2	LMA con diferenciación.
M3	Leucemia Promielocítica Aguda(LPA).
M3v	LPA variante microgranular.
M4	Leucemia Mielomonocítica Aguda (LMMA).
M4Eo	LMMA con eosinofilia.
M5	Leucemia Monocítica Aguda (LMoA).
M5a	LMoA sin diferenciación (monoblástica).
M5b	LMoA con diferenciación.
M6	Leucemia Eritroide Aguda.
M6a	Eritroleucemia.
M6b	Leucemia Eritroide Pura.
M6c	Presencia de Mieoloblastos y proeritroblastos.
M7	Leucemia Megacariocítica Aguda (LMCA).

En el 2008 la OMS propuso un nuevo sistema de clasificación de las Neoplasias Mieloides donde incorporó además alteraciones citogenéticas que se correlacionan con el comportamiento biológico y el desenlace (2), como se muestra en el Cuadro 2.

Cuadro 2 Clasificación de la OMS de las Neoplasias Mieloides

<p>LMA con anomalías genéticas recidivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> LMA con t(8;21)(q22;q22), RUNX1-RUNX1T1(CBFA2-AML1-ETO). LMA con inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22), CBFβ-MYH11. LPA con t(15;17)(q24;q21), PML-RARA. LMA con t(9;11)(p22;q23), MLLT3 (AF9)-MLL. LMA con t(6;9)(p23;q34), DEK-NUP214. LMA con inv(3)(q21;q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2), RPN1-EVI1. LMA (megacarioblástico) con t(1;22)(p13;q13), RBM15-MKL1. LMA con NPM1 mutado. LMA con CEBPA mutado.
LMA con características relacionadas con la mielodisplasia.
Neoplasmas mieloides relacionados con el tratamiento.
<p>LMA no especificada de otra manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> LMA con diferenciación mínima. LMA sin maduración. LMA con maduración. Leucemia aguda mielomonocítica. Leucemia monoblástica y monocítica aguda.

Leucemia aguda eritroidea. Leucemia megacarioblástica aguda. Leucemia basofílica aguda. Panmielosis aguda con mielofibrosis.
Sarcoma mieloide.
Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down: Mielopoyesis anormal transitoria. Leucemia mieloide relacionada con el síndrome de Down.
Neoplasia celular dendrítica plasmacitoideblástica

Además de las clasificaciones mencionadas, también es importante la clasificación por grupos de riesgo. Es importante la determinación del riesgo ya que nos sirve para asignación del tratamiento, la probabilidad de respuesta al mismo y la posibilidad de recaída. La finalidad de asignar el tratamiento adaptado al riesgo, es para reducir la morbilidad y mortalidad, y complicaciones a largo plazo relacionadas al tratamiento (12).

Para la clasificación de riesgo se han considerado varios factores por diferentes grupos de estudio como el grupo BFM. Quienes consideran además de la morfología, alteraciones citogenéticas, es muy importante la respuesta temprana al tratamiento para catalogarlos de alto o de bajo riesgo (9). Sin embargo, la mayoría de los grupos para la clasificación de riesgo se basan en las características citogenéticas, moleculares, así como la determinación de enfermedad mínima residual por citometría de flujo. En el cuadro 3. Se muestra la clasificación de riesgo basado en las características citogenéticas y moleculares (13).

Cuadro 3: clasificación en grupos de riesgo de las LMA infantil

Pronóstico	Genética
Favorable	t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1. inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB-MYH11. t(15;17)(q22;q21)/PML-RARA. Molecular (en CN-AML). NPM1-mutatada MLA. CEBPA doble mutación. t(1;11)(q21;q23)/MLL-MLLT11(AF1Q). GATA1s.
Intermedio	Anormalidades citogenéticas no clasificadas como favorables o adversas.
Adverso	7, 5 o del(5q). inv(3)(q21q26.2). t(3;3)(q21;q26.2)/RPN1-MECOM(EVI1-MDS1-EAP). t(6;9)(p23;q34)/DEK-NUP214. t(7;12)(q36;p13)/ETV6(TEL)-HLXB9(MNX1). t(4;11)(q21;q23)/MLL-MLLT2(AF4). t(6;11)(q27;q23)/MLL-MLLT4(AF6). t(5;11)(q35;p15.5)/NUP98-NSD1. t(10;11)(p12;q23)/MLL-MLLT10(AF10). Cariotipo complejo (tres o más anormalidades cromosómicas en ausencia de una de las recurrentes traslocaciones o inversiones designadas por la

	OMS). WT1mut/FLT3-ITD. t(9;22)(q34;q11.2).
--	--

El éxito del tratamiento de niños con LMA ha mejorado considerablemente en las últimas 3 décadas. Esto se ha logrado gracias al uso de quimioterapia intensiva y mejores cuidados de apoyo. Actualmente hasta 90% de todos los pacientes logran remisión completa y entre 60 a 65% sobreviven a largo plazo (14,15).

La falla del tratamiento se puede deber al desarrollo de resistencia a los esquemas multidrogas desde el diagnóstico, durante el tratamiento o en el tiempo de la recaída. Otra de las razones de los pobres resultados es la elevada mortalidad relacionado al tratamiento por la mielosupresión profunda y prolongada, son las dos principales causas que se deben superar para mejorar los resultados (16).

El tratamiento de la LMA consiste en general de dos fases: inducción a la remisión (IR) y posterior a la remisión, consolidación (o intensificación), ambas fases incluyen terapia dirigida al Sistema Nervioso Central (SNC) y la consolidación también puede incluir trasplante de células tallo hematopoyéticas (5).

Para el tratamiento de las LMA desde el descubrimiento del uracilo de arabinosido llevó a la investigación de análogos de pirimidina, siendo el arabinosido de citosina la más prometedora de las drogas (17). Desde 1968 una gran variedad de dosis y esquemas han sido explorados, al inicio los porcentajes de remisión eran muy bajos y en 1969 se reportó por primera vez el uso combinado con daunorrubicina obteniendo remisiones hasta de 25% (18). En 1975 se informó el uso de una combinación de arabinosido de citosina y tioguanina logrando incrementar a 38% la remisión completa y 10% de respuesta parcial (19). Posteriormente con la combinación de ciclofosfamida, vincristina, arabinosido de citosina y prednisona (COAP) se aumentó hasta 53% de remisión (20). Subsecuentemente con varias combinaciones de daunorrubicina y arabinosido de citosina se lograron remisiones completas hasta de 60% (21). En 1980 se reportaron porcentajes entre 25 y 30% de niños con LMA sobrevivientes a largo plazo con alta probabilidad de curación (22). Durante los siguientes 30 años los resultados han mejorado con el incremento de la intensidad de las dosis y los límites de dosis acumuladas, así como mejores cuidados de apoyo (23).

En 1985 surge otro de los grandes avances en el tratamiento de las Leucemias mieloides, el uso del ácido transretinoico (ATRA), fue utilizado en una paciente de cinco años con Leucemia promielocítica, en la que había fallado la quimioterapia convencional, quien fue tratada además de quimioterapia convencional más ATRA durante un año. Alcanzó remisión completa y que ha permanecido por más de 26 años en remisión completa hasta el último reporte. En 1996 se describe el gen de la leucemia promielocítica y el gen del receptor- α del ácido retinoico el PML-RAR alfa que resulta de la t(15;17)(q24;q21), demostrándose el sitio blanco del ATRA. Los pacientes con LPA que reciben solo ATRA, alcanzan remisión hasta de 85%; pero generalmente recaen entre 3 y 6 meses. Sin embargo con la combinación de ATRA más quimioterapia,

particularmente con antraciclinas y terapia de mantenimiento, se ha alcanzado supervivencia libre de eventos en aproximadamente 75% (24).

Uno de los principales grupos de estudio de las LMA es el grupo Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) quien desde 1978 ha llevado a cabo ensayos clínicos con esquemas de tratamiento para la LMA (23). En el protocolo LMA-BFM 78 donde utilizaron 7 drogas, 8 semanas de inducción/consolidación, combinando en la segunda fase con irradiación a SNC, seguido de dos años de mantenimiento con citarabina más tioguanina. Reportaron probabilidad de supervivencia libre de evento (SLE) a cinco años de seguimiento de $38\pm 4\%$ (25). El siguiente ensayo fue con el protocolo LMA-BFM83: donde el ciclo de inducción de 8 días fue a base de citarabina, daunorrubicina y etoposido. Seguido de ocho semanas de inducción/consolidación como en el LMA-BFM 78 al igual que el mantenimiento. Obtienen SLE a cinco años de $47\pm 4\%$. (25). En 1990 emprenden el protocolo LMA-BFM 87: donde la Inducción a la remisión fue la misma a la anterior y las modificaciones fueron reducción de la consolidación a 6 semanas, agregaron dos ciclos después de la intensificación con altas dosis de citarabina y etoposido. La irradiación a SNC al comienzo del mantenimiento y solo en pacientes con infiltración. El mantenimiento se redujo a 12 meses, la doxorrubicina se retiró del mantenimiento. Se recomendó el trasplante de células madre en la primera remisión completa, solo en niños con LMA de alto riesgo y que disponía de donante familiar compatible. Con estas modificaciones se reportó SLE a cinco años de $49\pm 4\%$ y supervivencia libre de enfermedad (DFS) de $55\pm 4\%$ (26). El siguiente ensayo fue con el protocolo LMA-BFM 93: en este esquema los pacientes fueron aleatorizados para recibir en la inducción de ocho días, daunorrubicina o idarrubicina. Ofrecía mayor beneficio, debido a una mayor captación celular, vida media más larga, con actividad antileucémica en líquido cefalorraquídeo (27), así como menor cardiotoxicidad (28). Después de la inducción. El grupo de alto riesgo recibió intensificación temprana con altas dosis Citarabina y mitoxantrona, seguido de seis semanas de consolidación; los de riesgo estándar recibieron solamente consolidación. Y ambos grupos recibieron intensificación tardía con citarabina y etopósido. Con este esquema la probabilidad estimada para la SLE a los cinco años fue de $57\pm 2\%$ y DFS de $61\pm 3\%$. Los resultados de la inducción con idarrubicina fueron mejores en la reducción de blastos en la MO en el día 15 (17% de los pacientes con $>5\%$ de blastos comparado con 31% de los pacientes que recibieron daunorrubicina). Sin embargo, las probabilidades de SLE a cinco años con idarrubicina fue de $51\pm 4\%$ vs. daunorrubicina $50\pm 4\%$ y DFS fue con idarrubicina $60\pm 4\%$ vs. daunorrubicina $57\pm 4\%$.(29).

De acuerdo a los resultados anteriores el siguiente ensayo clínico fue el LMA-BFM 98, en el cual se utilizó en la IR Idarrubicina, y en ambos grupos tanto los de riesgo estándar como de alto riesgo recibieron intensificación temprana con dosis altas de citarabina y mitoxantrona (HAM). Debido que se ha demostrado que con la intensificación temprana se mejora la supervivencia a largo plazo (30). En este ensayo los pacientes recibieron un total de 5 cursos de quimioterapia intensiva, radiación craneal y un año de terapia de mantenimiento. Alcanzando RC el 88%, comparado con el LMA- 93 de 83%, y las muertes tempranas disminuyeron de 7.4 a 3.2%. La SLE incremento de 58% a 62%. En cuanto a la consolidación temprana en ambos grupos se obtuvieron los mismos resultados de SLE 51 vs 50%, por lo que en los ensayos subsecuentes todos los pacientes recibían consolidación temprana con HAM (31).

En la siguiente tabla se muestran la comparación de los resultados de los diferentes grupos internacionales en el tratamiento de la LMA en niños con seguimiento a largo plazo.

Cuadro 4 Comparación de Resultados de los grupos de LMA

Grupo de Estudio, años y Referencia	Total de pacientes	Muerte temprana (%)	RC (%)	SLE a 5 años (%)	SG a 5 años (%)	Tasa de Muerte en RC (%)	Total de pacientes que recibieron TCTH alogénico (%)
AIEOP2002/01(2002-2011)(32)	482	3	87	63	68	10	29/21
AML-BFM98 (1998-2003)(31)	473	3	88	50	62	4	7
CCG2961 (2000-2002)(33)	901	6	88	52	53	12	18
DCOG-ANLL97/MRC (2001-2004) (34)	94	2	82	68	73	2	5
EORTC-CLG 58921 (1992-2000) (35)	166	1	81	48	62	6	20
GATLA-AML90 (1990-1997) (36)	179	2	97	31	41	7	3
LAME91 (1991-1998)	247	3	91	48	63	6	30
NOPHO-AML2004 (2004-2009)(37)	151	2	92	57	69	4	21
PINDA-92 (1992-1998)	151	26	68	36	36	4	-
POG8821 (1988-1993)(38)	615	4	77	31	42	10	14
PPLSG98 (1998-2002)	104	8	80	47	50	10	-
St. Jude-AML02 (2002-2008) (39)	216	3	94	73	71	-	No reportado
UK-MRC AML12 (1995-2002) (40)	455	4	92	56	66	6	35

RC Remisión Completa, SLE Sobrevida Libre de Enfermedad, SG Sobrevida Global, TCTH Trasplante de Células Tallo Hematopoyéticas

La quimioterapia sola administrada en pacientes con LMA ha mejorado la probabilidad de SLE, sin embargo en las mejores series publicadas se reportan supervivencia global entre 36 y 66% (41,42)

El valor del TCPH sigue siendo controversial debido a los buenos resultados con quimioterapia sola para el grupo de riesgo estándar. Debido a esto el grupo europeo de trasplante prefiere trasplantarlos hasta la segunda Remisión completa, y solo trasplanta a los de Riesgo intermedio y

alto riesgo en primera remisión completa. A diferencia del grupo Americano que trasplanta a todos en primera remisión si cuentan con un donador relacionado compatible (43-47).

Cuando la quimioterapia se combina con trasplante autólogo, se obtienen resultados similares, sin embargo la ventaja que se ha observado es la disminución del riesgo de recaída. A partir del uso de Células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica y el uso de QT de intensificación temprana como purga in vivo. Además de que no requiere un donador HLA compatible y evita la presentación de enfermedad de injerto contra huésped que conlleva a mayor morbimortalidad (42, 45, 47,48, 49)

Tenemos como experiencia en nuestra población el uso combinado de quimioterapia y trasplante autólogo, y el empleo de intensificación temprana seguido por un curso de consolidación y dos cursos de intensificación tardía antes de la cosecha de células troncales hematopoyéticas, demostrando disminución de la probabilidad de recaída a solo 10%, comparado con el grupo que no recibió la intensificación temprana (47).

En pacientes de alto riesgo o en segunda remisión completa con LMA sin donador compatible, el trasplante autólogo de células progenitoras de sangre periférica pudiera ser una opción de tratamiento por su baja mortalidad relacionada al trasplante y por su bajo costo, especialmente en países menos privilegiados, donde los resultados con quimioterapia sola siguen siendo pobres (15, 36). En nuestra población desde 1993, se ha utilizado el protocolo de quimioterapia del Grupo Alemán (BFM) adaptado a nuestras condiciones locales, con buenos resultados, y se han evaluado por etapas. A partir del 2009 se inició la última etapa que no se cuenta con los resultados, es por eso que planteamos el presente estudio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los resultados del protocolo BFM-98 en pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda con quimioterapia sola?

JUSTIFICACIÓN

El tratamiento de la LMA ha mejorado sustancialmente en las últimas tres décadas con la aplicación de diversos esquemas de quimioterapia intensiva, blancos terapéuticos y más recientemente el uso de anticuerpos monoclonales e inhibidores de FLT-3. Actualmente se reporta en niños remisiones completas hasta de 90% y supervivencia a largo plazo entre 60 y 65% en países de mayores ingresos. Entre estos los del grupo Alemán BFM-98. En nuestro servicio desde hace varios años se ha venido empleando esquemas de quimioterapia basados en los protocolos del grupo BFM con modificaciones de acuerdo a nuestras condiciones. Desde el 2009 se inició el esquema de quimioterapia LMA-BFM 98 sola ya sin Trasplante autólogo, hasta ahora no contamos con resultados que comparen el esquema de quimioterapia sola con el grupo control histórico. En el presente estudio evaluaremos los resultados con dicho esquema, comparado con un grupo control histórico que además de quimioterapia recibieron trasplante autólogo. Es necesario, por tanto, realizar la evaluación de los resultados en los pacientes pediátricos con LMA, diagnosticados y tratados en nuestra Institución del 2009 al 2013, con la finalidad de conocer la efectividad de los diferentes esquemas y poder realizar modificaciones con adecuaciones a nuestro medio, que permitan mejorar los resultados en el futuro y ofrecer una mayor supervivencia con mejor calidad de vida a nuestros derechohabientes en este grupo de pacientes, así mismo comparar nuestros resultados con otros grupos nacionales e internacionales.

OBJETIVO GENERAL

Conocer los resultados del protocolo BFM-98 en pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda con quimioterapia sola

HIPÓTESIS

No requiere hipótesis por ser un estudio descriptivo

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Cohorte retrospectiva analítica

UNIVERSO DE TRABAJO

Grupo A: Pacientes menores de 16 años de edad, ambos géneros con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda de cualquier subtipo, excepto M3 diagnosticados entre 2009 a 2013 y que fueron tratados con el protocolo BFM-98 y un grupo control

(Grupo B: pacientes menores de 16 años de edad, ambos géneros con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda que se diagnosticaron entre 2005 y 2008 tratados con el protocolo BFM-98+trasplante hematopoyético autólogo.

TAMAÑO DE MUESTRA

No se calcula tamaño de muestra ya que la LMA su frecuencia en niños es muy baja de tan solo 15 a 20 % de las Leucemias agudas por lo que se incluyó a todos los pacientes que se diagnosticaron en el período mencionado.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis descriptivo, las variables cualitativas se expresaron en números absolutos y en porcentajes, las variables cualitativas binomiales se analizaron con Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher, El análisis de supervivencia entre los grupos mediante curva de Kaplan-Meier. Las diferencias entre grupos se analizaron con la prueba de Long-rank, análisis multivariado para riesgo de recaída con riesgo proporcional de Cox. Se utilizaron los programas Excel xp y SPSS versión 20.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes menores de 16 años
2. Ambos géneros
3. Con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda de cualquier subtipo de la FAB de novo, excepto M3, diagnosticados entre 2009 y 2013
4. Que se trataron con quimioterapia sola del protocolo BFM 98

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes que no cumplieron con el tratamiento
2. Pacientes que no cuenten con la información completa
3. Pacientes con síndrome de Down

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

No aplica se incluyó todos en el análisis en el grupo original

IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES:

VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE INDEPENDIENTE

PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA BFM 98:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Protocolo de quimioterapia para pacientes con Leucemia mieloide aguda, diseñado por el grupo Alemán BFM en 1998, que consiste en 4 fases de tratamiento: fase de Inducción a la remisión, Fase de intensificación temprana, consolidación e intensificación tardía y que fue adaptado de acuerdo a las condiciones de nuestro medio.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se verificó en el expediente clínico su aplicación y la fecha del mismo

TIPO DE VARIABLE: cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: nominal dicotómica

INDICADOR: se aplicó/no se aplicó

VARIABLES DEPENDIENTES

SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Es el tiempo que transcurre desde el diagnóstico hasta que suceda un evento que son: falla a la inducción, muerte temprana, recaída, supervivencia libre de enfermedad, muerte por cualquier causa y segunda neoplasia

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se buscó en el expediente clínico o en la base de datos que lleva prospectivamente en el Servicio.

TIPO DE VARIABLE: cuantitativa

ESCALA DE MEDICION: Discreta

INDICADOR: Días

FALLA A LA INDUCCIÓN

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Leucemia persistente > 15% de blastos al día 28, 35 o 42. Leucemia persistente a nivel del SNC en los días 28, 35 ó 42. Presencia de leucemia extramedular. Médula ósea hipoplásica en el día 49 o falla para alcanzar conteos de sangre periférica normales.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se verificó de los expedientes clínicos el reporte del aspirado de médula ósea al día 28, 35 ó 42 del primer ciclo de la Inducción a la Remisión para corroborar la presencia y el porcentaje de blastos.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal, dicotómica

INDICADOR: Si / no

MUERTE TEMPRANA

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Aquella muerte que se presenta antes o durante el tratamiento de Inducción a la Remisión independientemente de la causa y antes de documentarse remisión.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se verificó de los expedientes clínicos la presencia de muerte antes o durante la quimioterapia de Inducción a la Remisión y la causa de la misma.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: nominal, dicotómica.

INDICADOR: Si / no

RECAÍDA

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Después de haber alcanzado remisión completa, presenta blastos en la Sangre periférica y más de 25% de blastos en médula ósea o presencia de células leucémicas en cualquier sitio extramedular.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se verificó en los expedientes clínicos si posterior a la remisión completa, presenta blastos en los sitios mencionados

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: nominal, dicotómica

INDICADOR: Si / no

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: tiempo transcurrido desde que se documentó remisión completa hasta que se detecta recaída de la enfermedad.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se verificó en los expedientes clínicos si posterior a la remisión completa se detectó recaída de la enfermedad

TIPO DE VARIABLE; cuantitativa de razón

ESCALA DE MEDICIÓN: discreta

INDICADOR: días

MUERTE POR CUALQUIER CAUSA

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Muerte que ocurre en cualquier momento a partir del diagnóstico que puede ser por la enfermedad, el tratamiento o por cualquier otra causa.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se verificó en el expediente clínico o en la base de datos que se lleva prospectivamente en el servicio.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: nominal, dicotómica

INDICADOR: si / no

SEGUNDA NEOPLASIA

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Crecimiento anormal de tejido que sigue a una neoplasia previa pero sin ser metástasis de la primera. La segunda neoplasia puede tener el mismo o diferente tipo histológico y puede ocurrir en los mismos órganos o diferentes órganos que la neoplasia previa pero en todos los casos surgen a partir de un evento oncogénico independiente. El desarrollo de la segunda neoplasia puede o no relacionarse con el tratamiento para la neoplasia previa ya que el riesgo genético o los factores predisponentes pueden ser en realidad la causa.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se verificó en el expediente clínico si posterior a la remisión completa se documentó el desarrollo de otra neoplasia.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: nominal, dicotómica

INDICADOR: Sí / no

REMISIÓN COMPLETA

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Cuando hay ausencia de signos y síntomas de leucemia. Citometría hemática con Hb mayor a 10gr/dl sin transfusión, NT mayor de 1500/ μ L plaquetas $>100,000/\mu$ L sin transfusión, médula ósea con restauración completa de la hematopoyesis y linfoblastos $<5\%$, sin evidencia de leucemia en Sistema Nervioso Central ni otro sitio extramedular.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se verificó de los expedientes clínicos la ausencia de blastos en sangre periférica o en líquido cefalorraquídeo así como el reporte del aspirado de médula ósea el día 28 de la Inducción a la Remisión.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: nominal, dicotómica.

INDICADOR: Sí / no

SUPERVIVENCIA GLOBAL

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Es el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la última evaluación del paciente ya sea en hospitalización o en consulta externa o hasta la muerte por cualquier causa.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se verificó en los expedientes clínicos cuántos días permaneció vivo el paciente posterior al diagnóstico de LLA.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: de Razón, discreta

INDICADOR: días

VARIABLES GENERALES

EDAD

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta el diagnóstico de la leucemia.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se verificó la edad en años desde el nacimiento hasta el diagnóstico de LEUCEMIA registrada en el expediente del paciente y se registrará en la hoja de recolección de datos.

TIPO DE VARIABLE. Cuantitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: discreta

INDICADOR: Años

GENERO

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Condición biológica que distingue entre hombre y mujer

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se verificó en el expediente clínico que se consignó durante el examen físico

TIPO DE VARIABLE: cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: nominal dicotómica

INDICADOR: hombre / mujer

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

El estudio se realizó en el Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, previo registro y aprobación del protocolo por el Comité Local de Investigación en Salud. Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes con fueron diagnosticados entre Enero de 2009 al 31 de Diciembre de 2013 de Leucemia Mieloide Aguda de Novo de cualquier subtipo excepto M3, menores de 16 años, de ambos géneros.

Los datos se recabaron del expediente clínico y de la base de datos que se registran prospectivamente en el servicio que incluyen: nombre del paciente, edad, género, fecha de diagnóstico, tipo de leucemia, fenotipo, riesgo, fecha de la remisión o de la falla, recaída, fecha de defunción, causa de la defunción, etapa del tratamiento que ocurrió la defunción, recaída, fecha de la recaída, sitio de la recaída, registro de segunda neoplasia, fecha del ultimo seguimiento en hospitalización o en la consulta externa.

Los datos se vaciaron en hoja de recolección de datos expreso en Anexo (2), y posteriormente se vaciadas en hoja de cálculo de Excel y se analizaron con programa SPSS versión 20.

El estudio sirve como trabajo de tesis para el investigador asociado para obtener el título de la especialidad en Hematología Pediátrica. Se presentará en congresos de hematología, y se publicará de preferencia en revista indizada.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se realizó con base a lo establecido en la ley General de investigación, de acuerdo a la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; Artículo 4to, publicado en el Diario Oficial de la Federación, el día 6 de Abril de 1990 y a la declaración de Helsinki (1964) y sus modificaciones en Tokio (1995), Venecia (1983) y Hong Kong (1989). Los datos obtenidos mantendrán la confidencialidad de los pacientes y por tratarse de un estudio observacional no requiere consentimiento informado.

Resultados

Se incluyeron un total de 40 pacientes, con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda y que recibieron tratamiento con el protocolo de quimioterapia BFM98; se excluyeron del análisis a los pacientes con leucemia promielocítica aguda (M3 de la FAB) por ser un subtipo diferente y se tratan con otro protocolo de quimioterapia.

De los 40 pacientes analizados, La mediana de edad fue de 6.7 años (mínimo 0.6 y máximo 15 años). Por grupos de edad fue más frecuente entre 8 y 11 años (32.5%), seguido del grupo entre 1 y 3 años (27.5%) Gráfica 2 , En cuanto al género fue más frecuente en masculinos 62.5% y femeninos 37.5% Gráfica 1. Como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Características Generales de la Población de estudio

N=40	Frecuencia (%)	Mediana	Mínimo	Máximo
Edad (años)		6.7	0.6	15
Edad agrupada				
<1	2 (5.0)			
1-3	11 (27.5)			
4-7	7 (17.5)			
8-11	13 (32.5)			
12-15	7 (17.5)			
Sexo				
Femenino	15 (37.5)			
Masculino	25 (62.5)			

De las características de laboratorio al diagnóstico:

El valor de la mediana de hemoglobina al momento del diagnóstico fue de 7.0gr/dl (mínimo 3.3, máximo 15.3gr/dl). Se registró en siete casos (17.5%) con ≤ 5 g/dl; entre 5 y 7 g/dl 29 casos (72.5%), y con ≥ 10 g/dl cuatro casos (10%) Gráfica 3. La mediana de leucocitos fue de 15 500/ μ L (mínimo 231 y máximo 223 000/ μ L). Se reportaron con $\leq 10,000$ en 18 pacientes (45%); en el rango de 10,001 a 50,000 catorce pacientes (35%); de 50,001 a 100,000 cinco casos (12.5%), y con $\geq 100,000$ tres pacientes (7.5%) Gráfica 4. La mediana de plaquetas fue de 28 000/ μ L (mínimo 1000, máximo 410 000/ μ L). El conteo de plaquetas al momento del diagnóstico correspondió a $\leq 10,000$ tres casos (7.5%); entre 10,001 y 50,001 veintiocho casos (70%); tres casos (7.5%) entre 50,001 y 100,000, y seis casos (15%) a $\geq 100,000$ Gráfica 5, como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2 Características de laboratorio al diagnóstico

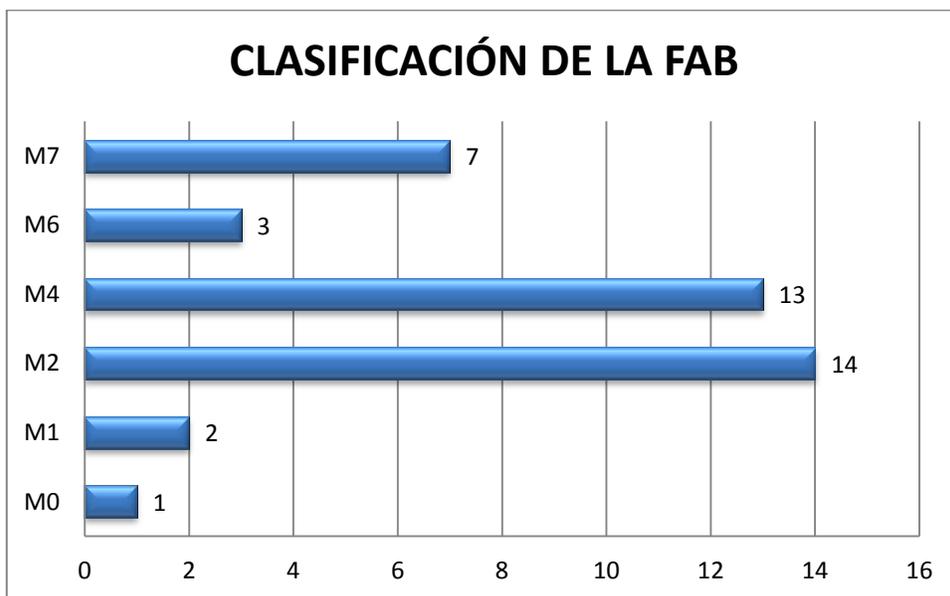
N=40	Mediana	Mínimo	Máximo	Frecuencia	%
Hemoglobina gr/dl	7.0	3.3	15.3		
<5				3	7.5
5-7				16	40.0
7.1-10				17	42.5
>10				4	10.0
Leucocitos (μL)	15 500	231	223 000		
<10 000				16	40.0
10 000 a 50 000				17	42.5
50 001 a 100 000				3	7.5
>100 000				4	10.0
Plaquetas (μL)	28 000	1 000	410 000		
<10 000				2	5.7
10 000 a 20 000				8	22.9
20 001 a 50 000				16	45.7
50 001 a 100 000				3	7.5
>100 000				6	17.1

En cuanto a la clasificación morfológica de las Leucemias Mieloides de acuerdo a los criterios de la FAB, Predominó la M2 en 14 pacientes (35.5%) seguida de la M4 en 13 pacientes (32.5%) y es de llamar la atención la elevada frecuencia de LMA-M7 (17.5%), y el subtipo M5 que no registro en ningún paciente (0%), Gráfica 1, como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Clasificación morfológica

Subtipo	Frecuencia	Porcentaje
M0	1	2.5
M1	2	5.0
M2	14	35.0
M4	13	32.5
M5	0	0.0
M6	3	7.5
M7	7	17.5

Gráfica 1



En lo que respecta a la Respuesta al Tratamiento con el protocolo de quimioterapia BFM 98, alcanzaron remisión completa 32 pacientes (80%), Fallas a la Inducción 4(10%). Muertes tempranas 4 (10%), Recaídas 5 (25%), Fallecieron 26 (65%) y permanecen Vivos 14 pacientes (35%) Gráfica 7, con una mediana de seguimiento de 751 días (mínimo 6 y Máximo 2611 días) que corresponde a 7.1 años en total, como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4. Respuesta al tratamiento (seguimiento 7.1 años)

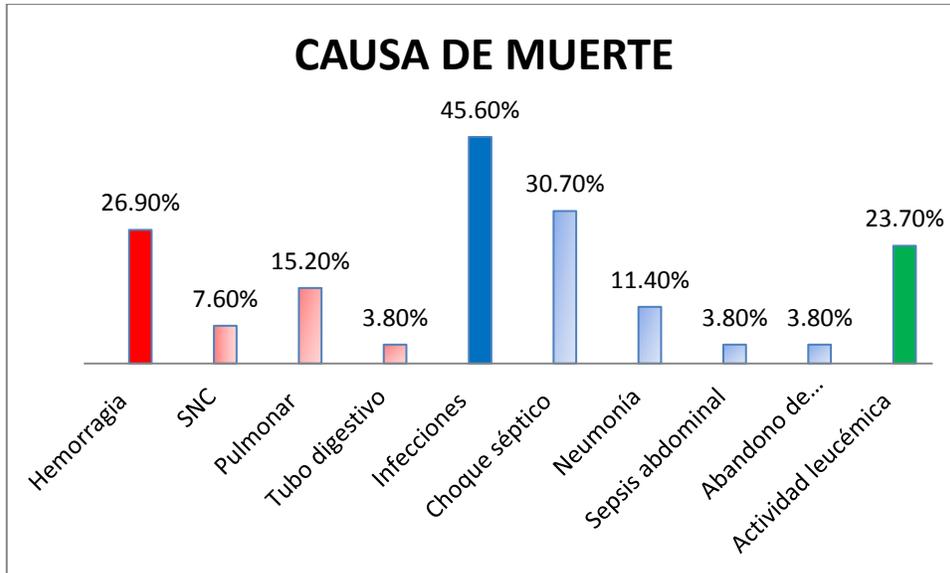
N=40	Frecuencia	%	Seguimiento
Remisión completa	32	80.0	
Fallas	4	10.0	
Muertes tempranas	4	10.0	
Recaídas	8	25.0	
Vivos	14	35.0	
Muertos	26	65.0	
Mediana (días)			751 (6-2611)

En la tabla 5 se muestran las causas de muerte Predominando las infecciones en un 45.6%, seguido de Hemorragia en el 26.9% y de actividad leucémica en el 23.7%. Grafica 2

Tabla 5. Causas de Muerte

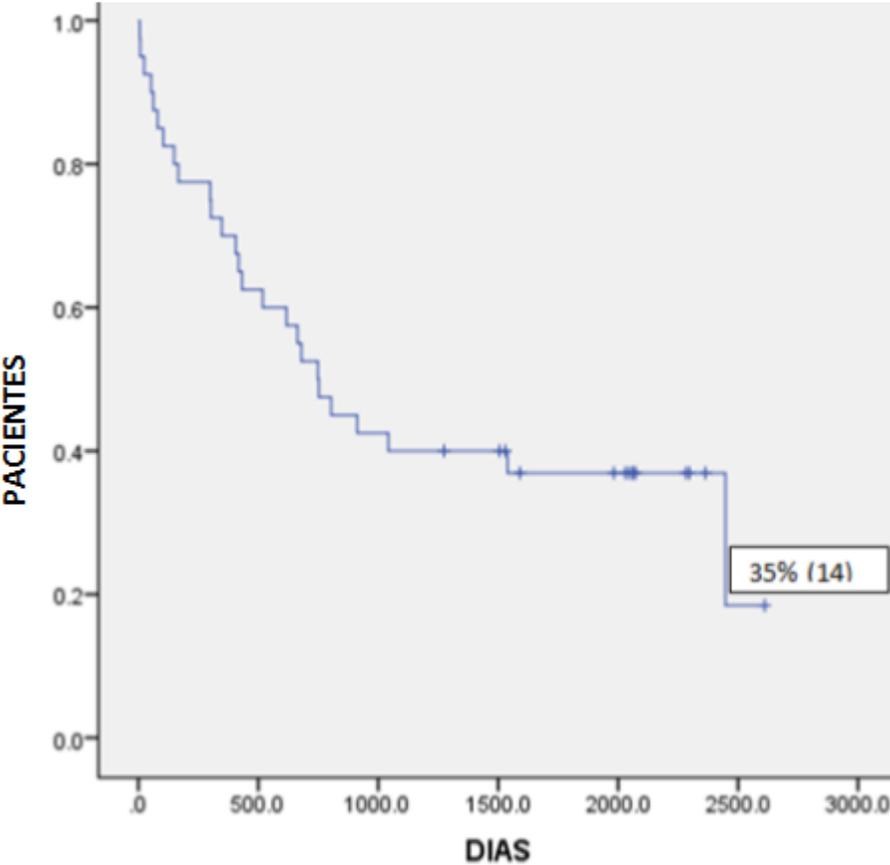
Causa	n=26	Frecuencia	Porcentaje
Hemorragia		7	26.9
SNC		2	7.6
Pulmonar		4	15.2
Tubo digestivo		1	3.8
Infecciones		12	45.6
Choque séptico		8	30.7
Neumonía		3	11.4
Sepsis abdominal		1	3.8
Abandono de Tratamiento		1	3.8
Actividad leucémica		6	23.7

Gráfica 2



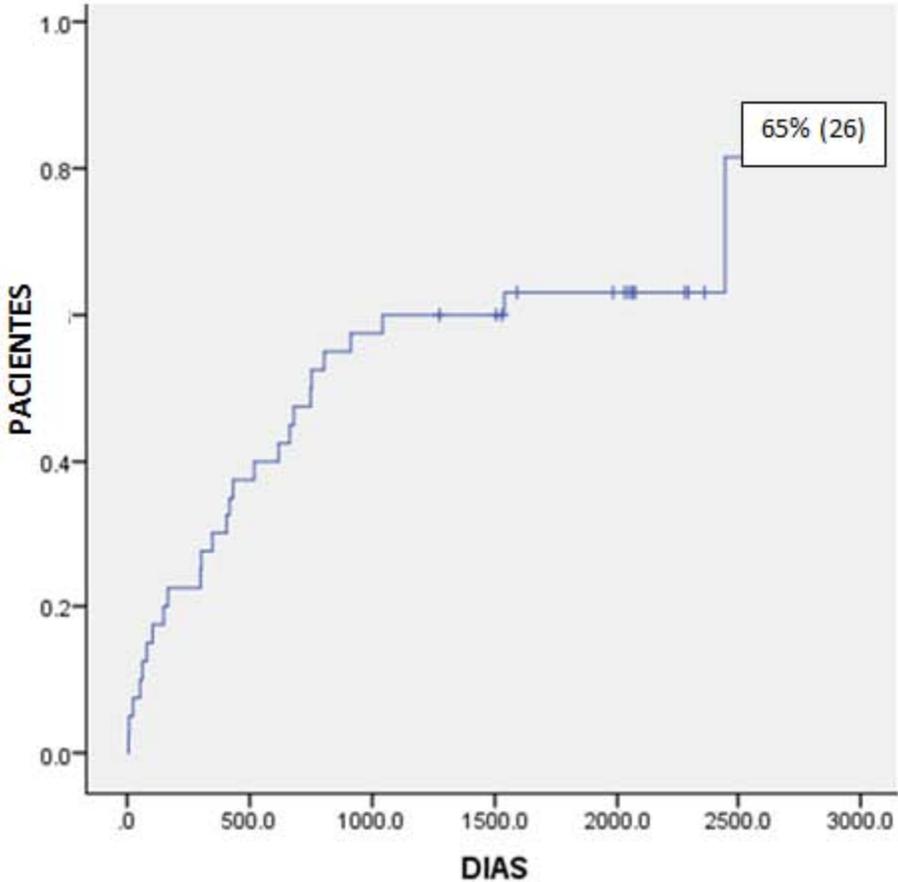
A continuación se muestra la curva de supervivencia global a 7.1 años de seguimiento donde permanecen vivos 14 pacientes 35%, y fallecieron 26 pacientes que corresponde al 65%. Como se muestra en la Figura 1.

Supervivencia Global



La Figura 2 muestra la curva de riesgo de mortalidad del 65%. A 7.1 años de seguimiento.

Riesgo de Mortalidad



Discusión

Se incluyeron 40 pacientes, predominando pacientes del sexo masculino 62.5%, y femeninos solo el 37.5%, similar a lo reportado por Mejía-Aranguré y cols, en un estudio multicéntrico de la Ciudad de México en el periodo 2010 al 2014, en menores de 15 años con LMA de novo, 57.1.% del sexo masculino y femeninos 42.9%, (50). A diferencia del estudio de Pérez-Saldívar y cols, 13 (46%) eran del sexo masculino y 15 (53%) del femenino (51). Asimismo, en otros estudios internacionales se reporta predominio del sexo masculino, con una razón hombre-mujer de 1.3:1 y 1.4:1 (52,53). Otro estudio epidemiológico de leucemias en Bolivia, realizado entre 1999 y 2012, la frecuencia entre hombres y mujeres fue del 50% en población pediátrica (54).

En nuestro grupo la mediana de edad al diagnóstico fue de 6.7 años (<1 año a 15 años), en cuanto a los grupos de edad predominio entre los 8 y 11 años de edad (32.5%), seguido del grupo entre 1 a 3 años con 27.5%. A diferencia de lo reportado por Mejía-Aranguré y cols, con la mayor frecuencia entre 1 y 4 años de edad (11.55%) seguido en menores de un año de 7.4%. y en nuestro estudio en los menores de 1 año sólo son el 5%. (50)

De las características de laboratorio al diagnóstico, la cuenta de leucocitos la mediana fue de $15.5 \times 10^9/L$ (mínimo $0.2 \times 10^9/L$ -, máximo $223 \times 10^9/L$), lo cual difiere de lo reportado por Creutzig y cols, en 2013 (55), en donde se refiere una media de $15\ 010 \times 10^9/L$ ($4785 \times 10^9/L$ a $61700 \times 10^9/L$), lo que pudiera explicarse en parte nuestros resultados tan desfavorables.

En lo referente a la clasificación de la FAB se encuentra la M2 con un porcentaje de 35% y M4 de 32.5%, siendo estas las más frecuentes en nuestra población, similar a lo reportado por Mejía-Aranguré y Cols. (50); los tipos más comunes también corresponden a los mencionados previamente. Sin embargo, en estudios realizados en países europeos como Alemania, Suiza y Austria entre otros, la frecuencia varía, encontrando un porcentaje de M2 de 26.0%, M4 de 19.9% y M5 de 20.5%. En un ensayo referido por Ching Hon Pui con población estadounidense se reporta una incidencia de 37% para M2, 33% para M4 y para M5 54% (5) lo que llama la atención con respecto a nuestro estudio, probablemente la M5 sea subdiagnosticada y por el contrario una elevada frecuencia de LMA-M7 comparado a lo reportado.

Indudablemente el progreso obtenido en los últimos 40 años en el tratamiento de la LMA en niños se han observado grandes avances. En los años 70 había una supervivencia de menos del 20%, mientras que en los años 80 era del 31%; en los 90, 42%; y hasta 55% ya en los años 2000 al 2008. Esto puede explicarse por la intensificación de la quimioterapia, el trasplante de células troncales hematopoyéticas, la mejora en los cuidados de apoyo y con el uso de la determinación de la enfermedad mínima residual para monitorización de la respuesta al tratamiento (60).

En la tabla 1 se muestran comparativamente los resultados de estudios clínicos sobre LMA realizados por diversos grupos internacionales, en donde sobresale el Hospital St. Jude por tener la tasa más alta de remisión completa y supervivencia global con el protocolo St. Jude-AML02; seguido de lo reportado en estudios del grupo nórdico con el protocolo NOPHO-AML 2004 (12), del grupo italiano con el protocolo AIPOR2002/01, así como del grupo alemán BFM con el protocolo BFM98, que es el protocolo que aplicamos en nuestra población (39). Además, los

resultados de grupos latinoamericanos como el PINDA y el GATLA en los que se aprecian resultados levemente mejores que el nuestro.

En México Gallegos- Castorena y cols, reportan resultados de su protocolo MCR AML 10 en población mexicana, con respuesta más favorable que la obtenida por nosotros. (62)

Estudios previos realizados de 1999 a 2004 en nuestra institución con el protocolo BFM 93, se reportan resultados con remisión completa en porcentajes similares, con una supervivencia global a 5 años de 60 % con QT+ Trasplante hematopoyético autólogo y en el siguiente grupo se agregó QT+ intensificación temprana + trasplante autólogo y se logró supervivencia hasta del 90%. En el presente estudio fue solo quimioterapia con Intensificación temprana y la supervivencia global es de apenas de 35% lo cual debe ser motivo de discusión con el grupo para retomar esquemas anteriores, para mejorar la supervivencia ya que aún países con las mismas características que el nuestro sus resultados son superiores.

	Total de pacientes	RC %	Fallas	Muerte temprana (%)	Recaídas	SLE a 5 años (%)	SG a 5 años
AML-BFM98 (1998-2003)(31)	482	88.4	8.5	3.2	33.9	49	62
St Jude AML-97 (1980—2000)(56)	40	90	7.5	2.5	-	45	47.5
St Jude-AML02 (2002-2008)(39)	216	94	2.1	0.9	17	63*	71*
AIEOP2002/01(2002-2011)(32)	482	87	10	3	24	63	68
NOPHO-AML 2004 (2004-2009)(37)	151	92	6.6	1.3	27	57*	69*
CCG2961 (2000-2002)(33)	901	88	6	6	6	42	52
PINDA ((1992-1998)(61)	151	74	5	21	32	35.9	36.6
AML-GATLA 90 (36)	179	69.8	10.6	19.6	30.9	31	41
MRC AML 10 (2003-2005) (62)	39	92	-	-	35	43.5	51.2
LMA-CMNR (1999—2003) (59)	62**	72.5	26	-	19	53**	50**
LMA-CMNR Grupo A/B † (2005-2007) Grupo B (1999-2004) (47)	20-20	90-60	-	-	10-40	-	90-60
LMA CMR (2009-2013) BFM 98	40	80	10	10	35	35	35

* SLE y SG a 3 años, ** incluye 37% de pacientes que recibieron TCTH, † Grupo A con intensificación temprana y Grupo B sin intensificación temprana.

En nuestra población las causas principales de mortalidad se encuentran asociadas principalmente a infecciones y eventos hemorrágicos, predominantemente a nivel pulmonar y sistema nervioso.

En un estudio realizado por Gupta y cols (63) en poblaciones latinoamericanas de Guatemala, El Salvador y Honduras con niños con LMA, se reporta que la mortalidad se asocia de manera estrecha con los bajos ingresos de la población y las carencias institucionales, como la escasa disponibilidad de soporte en unidades de cuidado intensivo, de antibióticos y de hemocomponentes, lo cual se traduce en una limitación para dar el soporte efectivo. Dicho estudio refiere muerte temprana en 23% de la población estudiada (276 pacientes), comparado con la muerte temprana reportada por Creutzig y cols (31) que es de 3.2% con el protocolo BFM98 y Lange y cols (59) con el protocolo CCG2961, 12%. En los estudios de los grupos PINDA y GATLA es de 21 y 19.6 % respectivamente, (18,19) y en el presente estudio se reportó una muerte temprana del 10%, diferencias por demás representativas de la asociación con el desarrollo de los países.

Cabe mencionar que Gupta y cols, identificaron como factor predictivo de mortalidad temprana el conteo plaquetario una mediana de 41 000(20000-86000) y comparado con nuestro estudio la mediana de plaquetas fue de 28 000 (1000-410000). Sin embargo nuestra mortalidad temprana fue menor) 10% comparado con los países de América Central que fue de 23%. Sin embargo llama la atención que nuestra mortalidad es más alta en pacientes en remisión completa, debido principalmente a infecciones y hemorragias a pesar de contar con mayor recursos que los países como Guatemala, honduras y el Salvador quien en este último describe que no cuentan con hemocomponentes hasta después de 24 a 48 hr de haberlos solicitados. Por lo que es necesario identificar los factores que están determinado nuestros resultados desfavorables, para establecer estrategias de mejoras.

Asimismo, otros estudios reportan como principales causas de muerte hemorragias, infecciones y leucoestasis, las cuales se encuentran también dentro de los principales eventos letales de nuestro estudio, siendo de manera predominante la causa relacionada a infecciones 45.6%, porcentaje menor a la causa referida en los artículos, ya que esta va del 60% al 80%; y en el caso de hemorragias, en la presente investigación, es de 26.9%. En otros estudios se menciona un porcentaje menor de 10 a 20% (31).

Conclusiones: Nuestra supervivencia global a 7.1 años de seguimiento es de 35% más bajo que lo reportado en otros países.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Löwenberg B, Downing J R, Burnett A. Acute Myeloid Leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 1999; 341(14) 1051-1062
2. Orkin S, Clark JJ, Berman JN, Look T. *Oncology of infancy and childhood. Myeloid Leukemia Myelodisplasia, and Myeloproliferative Disease in Children*. First edition. Philadelphia Saunders Elsevier 2009, 331.402
3. Rubnitz J, How I treat pediatric acute myeloid leukemia, *Blood*, 2012, 119(25): 5980-5988
4. Deschler B, Lübbert M. Acute Myeloid Leukemia: Epidemiology and Etiology. *Cancer*. 2006. 107; 9: 2099-2117
5. PuiCh, *Childhood Leukemias*, Cambridge University Press, 3ª. Ed, 2012
6. Crane M, Strom S, Halabi S, Berman E, Fueger J, et al, Correlation between Selected Environmental Exposures and Kariotype in Acute Myelocytic Leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996; 5: 639-644
7. Huntly BJP, Gilliland GD. Leukaemia stem cells and the evolution of cancer-stem-cell research. *Nature Reviews*. 2005; 5: 311-321
8. Fajardo-Gutiérrez A, Rendón-Macías ME, Mejía-AranguréJM. Epidemiología del cáncer en niños mexicanos. Resultados globales. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011;49(Supl 1): S43-S70
9. Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin J-P, Dworzak M, Fleischhack G, Graf N, et al, Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel ,*Blood*, 2013, 122(11): 37-43
10. Vardiman J, Thiele J, Arber D, Brunning R, Borowitz M, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*, 2009, 114(5) 937-951
11. Bennett J, Catovsky D, Daniel MT, Flandring G, Galton DA et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976; 33(4) 451-458 (abstract)
12. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Henze G, Graf N, et al. Definition of a standard-risk group in children with AML. *B J of Haematology*. 1999; 104: 630-639
13. PuiCh, Carroll W, Meshinchi S, Arceci R, *Biology, Risk Stratification, and Therapy of Pediatric Acute Leukemias: An Update*, *J Clin Oncol*, 2011; 29:551-565
14. Niewerth D, Creutzig U, Bierings MB, Kaspers GJ. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010; 116(13):2205-2214
15. Kaspers GJ, Creutzig U. Pediatric acute myeloid leukemia: international progress and future directions. *Leukemia*. 2005; 19(12):2025-2029.
16. Pizzo P ,Golub T, Arceci R, *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, Lippincott & Wilkins Publishers, 4a ed. 2001

17. Cohen S, Sponges, cancer chemotherapy, and Cellular Aging, *Perspect Biol Med*, 1963; 6:215-227
18. Boiron M, Weil M, Jacquilla C, et al, Arabinosyl cytosine a useful agent in treatment of acute myelocytic leukaemia, 1969; *Lancet*, 1:330-333
19. Gee T S, Yu K P, Clarkson B D, Treatment of adult acute leukemia with arabinosylcytosine and thioguanine, *Cancer*, 1969; 23:59-66
20. Whitecar J P Jr, Bodey G P, Freireich E J, McCredie K B, Hart JS, Cyclophosphamide (NSC-26271), vincristine (NSC-67574), cytosine arabinoside (NSC-63878), and prednisone (NSC-10023) (COAP) combination chemotherapy for acute leukemia in adults, *Cancer Chemother Rep*, 1972; 56: 543-550
21. Wiernik P H, Glidewell O J, Hoagland H C, et al. A comparative trial of daunorubicin, cytosine arabinoside, and thioguanine, and a combination of the three agents for the treatment of acute myelocytic leukemia, *Med Pediatr Oncol*, 1979; 6:261-77
22. Dahl G V, Kalwinsky D K, Mirro J, Look A T, A Comparison of Cytokinetically Based Versus Intensive Chemotherapy for Childhood Acute Myelogenous Leukemia, *Haematol Blood Transfus*, 1987; 30:83-87
23. Creutzig A, Zimmermann M, Ritter J, Reinhardt D, Hermann J, et al. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials, *Leukemia*, 2005; 19, 2030-2042
24. de Thé H, Chen Z, Acute promyelocytic leukaemia: novel insights into the mechanisms of cure., *Nat Rev Cancer*, 2011; 10: 775-783
25. Creutzig U, Ritter J, Riehm H, Langermann HJ, Henze G, 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
26. Creutzig U, Ritter J, Schellong G. Identification of two risk groups in childhood acute myelogenous leukemia after therapy intensification in study AML-BFM-83 as compared with study AML-BFM-78. AML-BFM Study Group, *Blood*, 1990; 75: 1931-1940
27. Creutzig U, Hofmann J, Ritter J, Schellong G. Therapierealisierung und Komplikationen in der Therapie studie BFM-83 für die akute myeloische Leukämie. *Klin Pädiatr* 1988; 200: 190–199
28. Berman E, McBride M. Comparative cellular pharmacology of daunorubicin and idarubicin in human multidrug-resistant leukemia cells. *Blood*, 1992; 79: 3267-3273
29. Hollingshead LM, Faulds D, Idarubicin. A review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in the chemotherapy of cancer. *Drugs*, 1991; 42: 690-719
30. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, Lehrner T, Early Deaths and Treatment-Related Mortality in Children Undergoing Therapy for Acute Myeloid Leukemia: Analysis of the Multicenter Clinical Trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98, *J Clin Oncol*, 2004; 22:4384-4393
31. Creutzig U, Zimmermann M, Lahrnbecher T, Graf N, Hermann J et al, Less Toxicity by Optimizing Chemotherapy, but Not by Addition of Granulocyte Colony-Stimulating

- Factor in Children and Adolescents With Acute Myeloid Leukemia: Results of AML-BFM 98, *Jl of Clin Oncol*, 2006; 24:4499-4506
32. Pession A, Masetti R, Rizzari C, Putti M C, Casale F, et al, Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia, *Blood*, 2013; 122:170-178
 33. Lange B, Smith F O, Feusner J, Barnard D R, Dinndorf P, et al, Outcomes in CCG-2961, a Children's Oncology Group Phase 3 Trial for untreated pediatric acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group, *Blood*, 2008; 111:1044-1053
 34. Van der Velden VHJ, van der Sluijs-Geling A, Gibson B, te Marvelde JG, Hoogeveen PG, Clinical significance of flowcytometric minimal residual disease detection in pediatric acute myeloid leukemia patients treated according to the DCOG ANLL97/MRC AML12 protocol, *Leukemia*, 2010; 24:1599-1606
 35. Entz-Werle N, Suci S, van der werff ten Bosh j, Vilmer E, Bertrand Y, et al, Results of 58872 and 58921 trials in acute myeloblastic leukemia and relative value of chemotherapy vs allogeneic bone marrow transplantation in first complete remission: the EORTC Children Leukemia Group report, 2005; 19:2072-2082
 36. Armendariz H, Fernández M, Barbieri M A, Freigeiro D, Lastiri F, Felice M S, Dibar D, Treatment strategy and longterm results in pediatric patients treated in two consecutive AML- GATLA trials, *Leukemia*, 2005; 19, 2139–2142
 37. Abrahamsson J, Forestier E, Heldrup J, Jahnukainen K, Jónsson ÓG, et al, Response-Guided Induction Therapy in Pediatric Acute Myeloid Leukemia With Excellent Remission Rate, *J Clin Oncol*, 2010; 29:310-315
 38. Ravindranath Y, Chang M, Steuber CP, Becton D, Dahl G, et al, Pediatric Oncology Group (POG) studies of acute myeloid leukemia (AML): a review of four consecutive childhood AML trials conducted between 1981 and 2000, *Leukemia*, 2005; 19:2101-2116
 39. Rubnitz J, Inaba H, Dahl G, Ribeiro C, Bowman P, et al, Minimal Residual Disease-Directed Therapy for Childhood Acute Myeloid Leukemia: Results of the AML02 Multicenter Trial, *Lancet Oncol*, 2010; 11(6):543-552
 40. Gibson B E, Wheatley K, Hann I M, Stevens R F, Hill R K, Treatment strategy and long-term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials, *Leukemia*, 2005; 19:2130-2138,
 41. Woods W, Neudorf S, Gold S, Sanders J, Buckley J, et al, A Comparision of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission: a report from the Children's Cancer Group, *Blood*, 2001; 97: 56-62 41
 42. Bitan M, He W, Zhang M-J, Abdel-Azim H, Ayas MF, et al, Transplantation for children with acute myeloid leukemia: a comparison of outcomes with reduced intensity and myeloablative regimens, *Blood*, 2014; 123(10): 1615-1620
 43. Creutzig U, Current controversies: Which patients with acute myeloid leukaemia should receive a bone marrow transplantation? – a European view, *British Journal of Haematology*, 2002; 118: 365–377

44. Smith B D, Jones R J, Lee S M, Piantadosi S, Vala m S, et al, Autologous bone marrow transplantation with 4-hydroperoxycyclophosphamide purging for acute myeloid leukaemia beyond first remission: a 10-year experience, *Br J Haematol*, 2002; 117:907-913
45. Chen AR, Arceci RJ, Current controversies: which patients with acute myeloid leukaemia should receive a bone marrow transplantation? – an American view, *British Journal of Haematology*, 2002; 118, 378–384
46. Majhail N S, Bajorunaite R, Lazarus H M, Wang Z, Klein J P, et al., High probability of long-term survival in 2-year survivors of autologous hematopoietic cell transplantation for AML in first or second complete remission, *Bone Marrow Transplant*, 2011; 46:385–392
47. Jiménez-Hernández E, Dueñas-González M T, Arellano-Galindo J, Medrano-Ortiz-De-Zarate M E, Bekker-Méndez V C, et al, Survival of Mexican Children with Acute Myeloid Leukaemia Who Received Early Intensification Chemotherapy and an Autologous Transplant, *BioMed Research International*, 2014; : 1-10
48. Anak S, Saribeyoglu E T, Bilgen H, Unuvar A, Karakas Z, et al, Allogeneic versus autologous versus peripheral stem cell transplantation in CR1 pediatric AML patients: a single center experience (abstract), *Pediatric Blood and Cancer*, 2005, 44, 7: 654–659
49. Martin C, Torres A, León A, Rubio V, Álvarez M A, et al, Autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) mobilized with G-CSF in AML in first complete remission. Role of intensification therapy in outcome, *Bone Marrow Transplantation*, 1998; 21: 375-382
50. Mejía-Arangurú JM, Núñez-Enríquez JC, Fajardo-Gutiérrez A, Et al, Epidemiología descriptiva de la leucemia mieloide aguda (LMA) en niños residentes de la Ciudad de México: reporte del Grupo Mexicano Interinstitucional para la Identificación de las Causas de la Leucemia en Niños, *Gaceta Médica de México*. 2016:152.
51. Pérez-Saldivar MA, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Et al, Childhood acute leukemias are frequent in México City: descriptive epidemiology, *BMC Cancer* 2011, 11:355.
52. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Et al, *Cancer Statics*, 2001, *CA Cancer J Clin* 2001:51:15-36.
53. Cancer Research UK. Acute myeloid leukaemia (AML) incidence statistics. Leukaemia (AML) incidence by sex and UK region. London.
54. Amaru R, Torres G, Peñaloza R, Et al, Epidemiología de las leucemias en Bolivia, *Rev Med a Paz*, 2012; 18(1): 9-19.
55. Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004, *BLOOD*, 2013, 122(1) 37-43.
56. Ribeiro RC, Razzouk BI Pounds S, Et al, Successive clinical trials for childhood acute myeloid leukemia at St Jude Children’s Research Hospital, from 1980 to 2000, *Leukemia* (2005) 19, 2125–2129.

57. Pession A, Masetti R, Rizzari C, Putti M C, Casale F, Et al, Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia, *Blood*, 2013; 122:170-178.
58. Lange B, Smith F O, Feusner J, Barnard D R, Dinndorf P, Et al, Outcomes in CCG-2961, a Children's Oncology Group Phase 3 Trial for untreated pediatric acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group, *Blood*, 2008; 111:1044-1053.
59. Sibaja N. Leucemia Mieloblástica Aguda en niños: Resultados del tratamiento con el protocolo latinoamericano en el servicio de hematología pediátrica del CMN "La Raza". Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina; 2004.
60. Rubinitz J, Inaba H, Childhood Acute Myeloid Leukaemia, *Br J Haematol*, 2012; 159(3):259-27.
61. Quintana J, Advis P, Becker A, Et al, Acute myelogenous leukemia in Chile PINDA protocols 87 and 92 results, *Leukemia*, 2005; 19: 2143–2146.
62. Gallegos-Castorena S, Medina-Sanson A, González-Ramella O, Et al, Improved treatment results in Mexican children with acute myeloid leukemia using a Medical Research Council (MRC)-acute myeloid leukemia 10 modified protocol, *Leuk Lymphoma*, 2009; 50:1132-1137
63. Gupta S, Bonilla M, Valverde P, Et al, Treatment-related mortality in children with acute myeloid leukaemia in Central America: Incidence, timing and predictors, *European Journal of Cancer*, 2012; 48: 1363-1369.

ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA DE IDENTIFICACIÓN	
Nombre	
Número de Seguridad Social	
Edad	
Género	
Diagnóstico	
Tipo morfológico de la FAB	
Fecha de diagnóstico	
Conteo celular inicial	
Hb	
Leucocitos	
Plaquetas	
Respuesta Al Tratamiento	
Remisión completa	
Falla a la inducción	
Recaída	
Fecha de la recaída	
SNC	
MO	
Supervivencia Libre de Enfermedad	
Supervivencia global 3 años	
Supervivencia global 5 años	
Muerte	
Fecha de la muerte	
Causa de la Muerte	
Fecha de ultimo seguimiento	

ANEXO 2

PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA BFM-98 PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

A) PREINDUCCIÓN

Pacientes que al diagnóstico presentan un recuento leucocitario mayor de 50 000/ml y/o hepatoesplenomegalia importante se inicia con:

- Arabinosido de Citocina (Ara-C)** 40mg/m² de SC/día IV en infusión continua
- 6-mercaptopurina** 40 mg /m² de SC/día VO o hidroxiurea 1gr/m² de SC/día VO cada 6 horas, hasta que el recuento leucocitario descienda a 30 000/ml o un máximo de 14 días.

B) INDUCCIÓN A LA REMISION (AIE)

Si el paciente al diagnóstico tiene un recuento leucocitario menor a 50 000/ml sin hepatoesplenomegalia importante se inicia con:

- Ara-C** 100mg/m² de SC/día IV en infusión continua durante 48 horas (días 1 y 2, (niños menores de 3 años de edad 3.3mg/kg/día)
- Ara-C** 100 mg/m² de SC/día IV en infusión de 30 minutos c/12 horas total 12 dosis (días 3 al 8) (niños menores de 3 años de edad 3.3mg/kg/día)
- Idarubicina** 12mg/m² de SC/día IV en infusión de 60 minutos total 3 dosis (días 3 al 5) (en niños menores de 3 años de edad 0.35mg/kg/día)
- VP-16** 150 mg/m² de SC /día IV en infusión de 60 minutos total 3 dosis (días 6,7, 8)(en menores de 3 años de edad 4.9mg/kg/día). La infusión del VP-16 debe realizarse a la mitad de las dos dosis diarias de Ara-C

El día 1 de la Inducción a la remisión (IR) se efectuará punción lumbar con dos medicamentos intratecales, en dosis según edad

Años	<1	1-2	2.1-3	>3
Ara-C (mg)	20	30	50	70
Dexametasona (mg)	2	4	4	4

En el día 15 de la IR se realiza Aspirado de Médula ósea (AMO) si existen más de 5% de blastos se repite la IR, si la AMO es aplásica con menos del 5% de blastos se espera al día 28 o 35 como máximo para continuar.

C) QUIMIOTERAPIA DE INTENSIFICACIÓN TEMPRANA (haM)

Previo al inicio de la quimioterapia de intensificación temprana, se realiza punción lumbar con Quimioterapia (QT) Intratecal (IT) y AMO si tiene menos de 5% de blastos se continúa con esta fase si tiene más de 5% y ya recibió 2 ciclos de IR se declara como falla a la IR y sale del protocolo

-Arabinosido de citosina (Ara-C) 3 gr/m² de SC, IV en infusión de tres horas en solución glucosada al 5% en una concentración de 12 a 25 mg/ml, cada 12 horas (días 1, 2, 3) total 6 dosis

-Mitoxantrona 10 mg/m² de SC, IV en infusión de una hora en 100 ml de solución glucosada al 5% cada 24 horas (los días 4 y 5) total 2 dosis)

D) CONSOLIDACIÓN (DOS CICLOS CORTOS)

Ciclo 1 (AI)

Ara-C 500mg/m² de SC, IV en infusión continua de 24 hrs (días 1, 2, 3, 4) total 4 dosis

Idarubicina 7 mg/m² de SC, IV en infusión de una hora (día 3 y 5) total 2 dosis

AMO se realiza el día 1 de la consolidación y el día 28 para determinar la Remisión Completa) RC; en caso de hipoplasia sin blastos se podrá esperar 7-14 días para iniciar el siguiente ciclo
QT IT de acuerdo a la edad (días 0 y 6)

Ciclo 2 (haM)

Ara- C 1gr/m² de SC, IV pasar en 3 horas cada 12 horas (días 1, 2, 3) total 6 dosis

Mitoxantrona 10 mg/m² de SC, IV pasar en una hora (días 4 y 5) total 2 dosis

QT IT (días 6 y 15)

E) INTENSIFICACIÓN TARDÍA (UN CICLO)

Condiciones para iniciar la intensificación

El paciente debe estar en buenas condiciones clínicas sin sospecha de infección (incluso dentaria u ocular)

En RC de LMA con recuento leucocitario > de 2000/ml, neutrófilos absolutos >1500/ml y plaquetas > 100 000/ml.

Punción lumbar y AMO previo al inicio del ciclo (para verificar RC)

La intensificación tardía se inicia entre 2-4 semanas después de finalizar el 2º ciclo de consolidación

Ara-C 3 gr/m² de SC, IV en infusión de 3 horas cada 12 horas, total 6 dosis (días 1-3)

V-P16 125 mg/m² de SC/día IV en infusión de 60 minutos, cada 24 hrs total 4 dosis (días 2-5). El VP-16 se infunde 6 horas antes del Ara-C

F) MANTENIMIENTO

Los pacientes de alto riesgo que cuenten con donador relacionado HLA compatible serán sometidos a Trasplante de Células Troncales Hematopoyéticas (TCPH) alogénico al término de la Intensificación temprana

Los pacientes de alto riesgo que no cuentan con Donador familiar HLA compatible serán sometidos a TCTH autólogo al término del ciclo de intensificación tardía.

Los pacientes de riesgo estándar y todos aquellos pacientes de alto riesgo que no reúnan los criterios para trasplante o no acepten, continúan con quimioterapia de mantenimiento hasta completar 1 año con:

-6-mercaptopurina 40 mg/m² de SC/día VO a las 18 horas diariamente

-Ara-C 40 mg/m² de SC/día SC durante 4 días cada 4 semanas

-Previo al inicio del mantenimiento, recibirán radioterapia craneal profiláctica si nunca se detectó infiltración, o craneoespinal terapéutica si se detecta infiltración a sistema nervioso central (SNC)

-QT IT durante el mantenimiento ajustado a la edad uno cada semana por 4 semanas, posteriormente cada 3 meses punción lumbar sin medicamentos, solo para examinar el líquido cefalorraquídeo LCR.

La dosis de antraciclina es dada como la dosis de daunorubicina con el siguiente factor de conversión: Idarubicina: daunorubicina 1:5, mitoxantrona: daunorubicina 1:5

El estudio AML-BFM-98 demostró que el brazo de dos ciclos cortos, fue menos tóxico que el brazo de consolidación de 6 semanas, también resultó 15 días más corto de neutropenia ($p=.0001$), estas consideraciones fueron relevantes para la decisión de abandonar la consolidación de 6 semanas y continuar la consolidación de dos ciclos propuesta en el estudio AML-BFM 2004

* Abreviaturas:

mg = miligramo

gr = gramo

ml = mililitro

kg = kilogramo

m² de SC = metro cuadrado de superficie corporal

IV = intravenoso

VO = vía oral

> = mayor que

< = menor que

ANEXO 3

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

El presente estudio se realizó con base a lo establecido en la ley General de investigación, de acuerdo a la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; Artículo 4to, publicado en el Diario Oficial de la Federación, el día 6 de Abril de 1990 y a la declaración de Helsinki (1964) y sus modificaciones en Tokio (1995), Venecia (1983) y Hong Kong (1989). Los datos obtenidos mantendrán la confidencialidad de los pacientes.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: _____

Patrocinador externo (si aplica): _____

Lugar y fecha: _____

Número de registro: _____

Justificación y objetivo del estudio: _____

Procedimientos: _____

Posibles riesgos y molestias: _____

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: _____

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: _____

Participación o retiro: _____

Privacidad y confidencialidad: _____

En caso de colección de material biológico (si aplica):

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): _____

Beneficios al término del estudio: _____

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:
Investigador Responsable: _____
Colaboradores: _____

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013

