



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICIA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"

**EVALUACIÓN DE LA SOBREVIDA Y MORBIMORTALIDAD DE LOS
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA
PROMIELOCÍTICA AGUDA CON EL PROTOCOLO PETHEMA 2005 EN
EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DE CENTRO MÉDICO
NACIONAL LA RAZA DEL AÑO 2013 AL 2017**

TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. PERLA VERÓNICA REYNOSO ARENAS

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

DRA. NORA NANCY NÚÑEZ VILLEGAS

CIUDAD DE MEXICO, 2018





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.

Dra. MariaTeresa Ramos Cervantes

Directora de la División de Educación e Investigación en Salud. UMAE “DR. Gaudencio González Garza CMN La Raza”

Dra. Silvia Graciela Moysen Ramírez

Profesora Titular del Curso en Pediatría UMAE “DR. Gaudencio González Garza CMN La Raza”

Dra. Nora Nancy Núñez Villegas

Asesor de Tesis Médico Adscrito al servicio de Hematología Pediátrica UMAE “DR. Gaudencio González Garza CMN La Raza”

Dra. Perla Verónica Reynoso Arenas

Alumno Curso de Especialización en Pediatría UMAE “DR. Gaudencio González Garza CMN La Raza”

IDENTIFICACION DE INVESTIGADORES

Investigador principal

Dra. Nora Nancy Núñez Villegas

Médico no familiar

Médico Adscrito al Servicio de Hematología Pediátrica

Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital General CMN La Raza

Tel: 5535700900

Domicilio: Avenida Vallejo y Avenida Jacarandas sin número, Colonia La Raza, Delegación

Azcapotzalco, Ciudad de México

nanuvi_2401@yahoo.com

Alumno

Dra. Reynoso Arenas Perla Verónica

Médico Residente de la Especialidad de Pediatría.

Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital General CMN La Raza

Domicilio: Avenida Vallejo y Avenida Jacarandas sin número, Colonia La Raza, Delegación

Azcapotzalco, Ciudad de México

Tel: 5584112448

reynosoarenasp@gmail.com

DEDICATORIAS

Para mi Familia, para ellos, por quienes fui, soy y seré, ellos mi motor y mi motivo en cada paso y en cada etapa.

Con eterno agradecimiento y admiración.

Un agradecimiento especial a quienes hacen posible la labor más noble, a quienes nos permiten entender la vida, a través de la muerte y la enfermedad, para aquellos pequeños que diariamente nos muestran lo grandes que pueden llegar a ser y libran las más cruentas batallas.

Finalmente un agradecimiento por el apoyo, el tiempo, la paciencia y la extenuante labor de docencia, a quienes hicieron posible la realización de este trabajo, a la investigadora principal y la Coordinación de enseñanza de este Hospital.

ÍNDICE

Resumen.....	7
Marco Teórico	8
Justificación	14
Planteamiento del problema	14
Pregunta de investigación	14
Objetivos	15
Objetivo General	15
Objetivo Específico	15
Materiales y Métodos	16
Tipo de estudio.....	16
Tamaño de la muestra	16
Universo de trabajo.....	16
Sujeto de estudio	16
Criterios de inclusión.....	16
Criterios de exclusión	16
Estrategia de Trabajo	16
Variables.....	17
Análisis estadístico	18
Aspectos éticos.....	19
RESULTADOS	20
Discusión	26
Conclusiones	27
Difusión	28
Financiamiento.....	28
Logística.....	28
Recursos Humanos.....	28
Recursos materiales	28
Calendario	28
Bibliografía	29
Anexos	31
Hoja de Recolección de Datos.....	31

Concentimiento informado.....	33
Carta de asentimiento.....	35

Resumen

Introducción

La leucemia promielocítica aguda corresponde al subtipo M3 de las leucemias mieloides agudas (LMA), según la FAB, y es caracterizada por la presencia de pro mielocitos anormales, representa del 5 al 8% de las leucemias mieloides agudas, sin embargo existen registros de hasta el 20% en población latinoamericana. La edad promedio de presentación en la etapa pediátrica es entre los 8 y 10 años de edad. Según la morfología se encuentran dos tipos de leucemias promielocítica: la clásica (75%) y la variante hipogranular (25%)

Desde la introducción de ácido tras-retinoico (ATRA) como tratamiento de primera línea se ha considerado a la LPA como el subtipo de LMA con más posibilidades de curación. En este estudio se valorará el protocolo PETHEMA 2005, del cual describe una tasa de supervivencia de 85-90%, este protocolo consta de una fase de inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento, en el cual el paciente no se encuentra exento de complicaciones entre las que destacan: hemorragia, coagulación intravascular diseminada, infección, fiebre, neutropenia, síndrome de ATRA, pseudotumor cerebri.

Objetivo

Determinar la sobrevida y morbimortalidad de los pacientes de 1 a 15.9 años con Leucemia promielocítica en quienes de administro tratamiento a base de protocolo PETHEMA 2005

Diseño

Se realizara un estudio: Cohorte Retrospectivo

Material y Métodos

Se incluirán los expedientes de pacientes menores entre 1 y 15.9 años de edad, con diagnóstico de LPA, diagnosticados y tratados en el área de hematología pediátrica del Hospital General de Centro Médico Nacional La Raza, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre del 2017.

Análisis estadístico

Se utilizará inicialmente estadística descriptiva. Posteriormente, se realizará un análisis de sobrevida por el método de Kaplan Meier, se comparará la supervivencia mediante la prueba de Log Rank considerando estadísticamente significativo un valor de p menor a 0.05. Se calcularán riesgos relativos (RR) e intervalos de confianza al 95% (IC 85%).

Resultados

Se encontraron 22 casos de Leucemia Promielocítica, 9 de ellos correspondientes al género masculino y 13 al género femenino. EN este estudio con una mayor tasa de prevalencia en pacientes mayores a 12 años al diagnóstico correspondiente al 55 %, mayor incidencia al diagnóstico en el grupo de riesgo intermedio. En cuanto a la morbilidad el 100% de los pacientes desarrollo hemorragia en algún momento del tratamiento. Por clasificación de la medula ósea el 100% correspondieron a la variedad clásica. Respecto a la respuesta al tratamiento el 63.6% de los pacientes se encuentra en remisión, 13.6% en vigilancia, y con 22.7%,

Conclusiones

La leucemia promielocítica aguda corresponde al subtipo M3 de las leucemias mieloides agudas, según la FAB. En este estudio se encontró que, en un periodo de 5 años, se cuenta con 22 casos, en donde predomina el género femenino, las principales manifestaciones clínicas destaca en el 100% de los pacientes la presencia de sangrado, seguida de neutropenia y fiebre. La mayor parte de las comorbilidades se presentaron al recibir la fase de inducción a la remisión. Las infecciones presentadas fueron el 100% secundarias a manipulación de catéter venoso central. La causa de muerte en el 100% de los pacientes fue secundaria a sangrado de sistema nervioso central y pulmón. El 80% de los fallecimientos corresponde pacientes clasificados como grupo de riesgo intermedio.

Marco Teórico

La leucemia promielocítica aguda, fue descrita por primera vez por Bernard en 1959 y por Hillestad de Leucemia Mieloblastica Aguda con mayor probabilidad de curación.¹

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

La leucemia promielocítica aguda corresponde al subtipo M3 de las leucemias mieloides agudas, según la FAB, y es caracterizada por la presencia de pro mielocitos anormales, representa del 5 al 8% de las leucemias mieloides agudas, sin embargo existen registros de hasta el 20% en población latinoamericana. La edad promedio de presentación en la etapa pediátrica es entre los 8 y 10 años de edad.^{1,2}

La LAP es poco frecuente, en países anglosajones, se reporta entre 5%-10% de todas las LMA. Sin embargo Douer y cols en 1996 describieron una elevada frecuencia de LAP entre latinos con LMA del Centro Médico del Sur de California (37.5%); posteriormente realizan un estudio incluyendo toda la población de los Angeles (24.3%). Los resultado anteriores son similares a lo reportado en varias series pequeñas en Nicaragua, Venezuela, Brazil e Italia, en pacientes pediátricos con LMA. Em la población pediátrica de CMN La Raza, se encuentra una frecuencia de 14%. Dentro de los factores involucrados en la etiopatogénesis de la LAP se encuentran: variación estacional, predisposición genética, factores nutricionales, ocupacionales y ambientales.³⁻⁸

En esta neoplasia existe maduración hasta la etapa de pro mielocitos, lo que sugiere que se origina a partir de las CFC GEMM. En 98% de los casos existe una translocación t(15;17) (q31;q22), los genes afectados son PML-RARa, la translocación fusiona el gen PML del brazo largo del cromosoma 15, con el gen alfa del ácido retinoico del brazo largo del cromosoma 17 y se produce un ARNm que codifica proteínas quiméricas y que es receptor de membrana para ácido transretinoico. Los promielocitos son anormales, tienen abundantes gránulos que no permiten ver con claridad las estructuras nucleares y citoplasma; es común encontrar múltiples cuerpos de Auer, los cuales son gránulos de origen lisosomal que contienen cristales de naturaleza proteica, por lo que son patognomónicos de la leucemia mieloides aguda. Los gránulos contienen una sustancia semejante al factor tisular, que cuando se libera y al ponerse en contacto con el factor VII del plasma, inicia la coagulopatía de consumo que en el peor de los casos termina en una coagulación intravascular diseminada, secundario a una prolongación del tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, con fibrinógeno bajo y trombocitopenia. Dentro de las leucemias mieloides existe una variante microgranular en la que los gránulos son tan pequeños que a veces no se ven, los lóbulos nucleares se superponen unos con otros y tienen cromatina fina, por lo que hay que establecer el diagnóstico diferencial con la leucemia M5b, en la que el panel de los marcadores tiene la siguiente imagen: CD13(+), CD33(+), CD11(+), CD15(+), HLA-DR(-), CD10(-) y CD20(-).⁹

Según la morfología se encuentran dos tipos de leucemias promielocíticas: la clásica y la variante hipogranular.

LAP Clásica

Representa el 75% de los casos de LAM M3, los pacientes cursan con leucopenia, morfológicamente los promielocitos se encuentran con gránulos purpura, lateralizados, presencia de cuerpos de Auer y nucléolo pleomórfico.

LAP Hipogranular

Representa el 25% de los casos, leucocitosis (50,000 – 200,000/mm³), los pacientes tiene alto riesgo de coagulopatía y muerte por hemorragia, se observan a nivel morfológico promielocitos hipogranulares, con núcleo bilobulado, de aspecto monocitoide y/o reniforme.

Otras translocaciones (11/17)

DIAGNOSTICO

Características clínicas: Es una neoplasia de muy rápida evolución por lo tanto, en general, los pacientes no desarrollan visceromegalias ni otros signos de infiltración. La signo-sintomatología es dependiente de la diátesis hemorrágica e implica un alto riesgo de muerte por coagulación intravascular diseminada y/o fibrinólisis. A diferencia de otras LMA, cuando los pacientes se presentan con recuentos leucocitarios superiores a 10.000/mm³ son considerados “hiperleucocitarios”. En la variante microgranular, suelen presentar >50.000/mm³ y aún superar 100.000/mm³. Modo de presentación frecuente: leucopenia, trombocitopenia y diátesis hemorrágica. Las complicaciones trombóticas se pueden presentar al diagnóstico o durante la inducción pero son poco frecuentes, espontáneas o asociadas a catéteres y punciones.

Una característica clínica de la LAP al diagnóstico es la hemorragia; 80%-90% de los pacientes cursan con un síndrome hemorrágico grave, lo que condicionaba muerte por hemorragia cerebral con una frecuencia mayor al 20% antes de la introducción del ácido holo-trans retinoico (ATRA).^{10,11}

Exámenes complementarios:

Morfología celular: En general, los pacientes presentan leucopenia, por lo tanto la morfología típica podrá ser evaluada en los extendidos de médula ósea. Son blastos promielocitoides, cuyo núcleo de forma arriñonada o bilobulado, suele estar oculto por gránulos muy prominentes, es frecuente la presencia de bastones de Auer que pueden disponerse en manojos (células Faggot). La LPA variante es la forma microgranular con granulación pulverulenta en el límite de la visibilidad, que a veces se percibe como un cambio en las propiedades tintoriales, suelen coexistir con células características. La morfología es un elemento diagnóstico suficiente para iniciar inmediatamente el tratamiento citodiferenciador.

Inmunofenotipo: Evaluado por citometría de flujo multiparamétrica (CFM): HLA-DR (-/+), CD34 (-/+), CD13 (+/++) heterogéneo, CD33 (+++) homogéneo, CD117 (+/-), CD11b (-). A diferencia de los promielocitos normales, el CD15 será de baja expresión (-/+). En una proporción de casos puede existir expresión aberrante de CD2. La expresión de CD56 tiene impacto pronóstico, junto a CD34 se observa más frecuentemente en las M3.⁹

Estudios Citogenético y Molecular: Como mencionamos, la t(15;17) (q22;q21) produce la fusión de los genes PML y RAR α y el punto de ruptura en el gen PML puede variar dando lugar a 3 isoformas (bcr1, bcr2, bcr3) de discutido peso en la evolución y pronóstico. Destacamos que existe un bajo porcentaje de formas crípticas, no detectables con el estudio citogenético convencional pero que serán evidenciadas con PCR y/o FISH. Otras variantes citogenéticas son: t(11;17)(q23;q21) que

produce el transcrito PLZF-RAR α , resistente a los efectos del ATRA y otros de muy baja frecuencia incluyen: t(11;17)(q13;q21) con oncoproteína NuMA-RARA α y t(5;17)(q35;q21) con oncoproteína NPM1-RAR α . 152 Es indispensable demostrar la presencia de la alteración molecular específica de esta patología para confirmar el diagnóstico y posteriormente evaluar la respuesta terapéutica, permitiendo el seguimiento y detección de ERM o recaída molecular (Rec.M). Debemos mencionar que actualmente se está evaluando la sensibilidad y precocidad del estudio cuantitativo: RQ-PCR. En base a las evidencias actuales no es recomendable incluir el estudio de otras mutaciones. – Inmunofluorescencia indirecta: útil para evaluar el patrón de la proteína PML en células leucémicas, mediante el anticuerpo monoclonal PG-M3. Permitiría un diagnóstico precoz pero no reemplaza a la PCR en el seguimiento, la cual define la isoforma del rearrreglo para un adecuado monitoreo.⁹

GRUPOS DE RIESGO

El PETHEMA y el Grupo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (GIMEMA) definieron clásicamente 3 grupos de riesgo de recaída que han condicionado la conducta terapéutica.

GRUPO DE RIESGO		
CLASIFICACION DE RIESGO	LEUCOCITOS /MM3	PLAQUETAS/MM3
BAJO	<= 10,000 MM3	>40,000/MM3
INTERMEDIO	<= 10,000 MM3	<= 40,000 MM3
ALTO	>10,000 MM3	
La expresión de CD56 ($\geq 20\%$) en los en menores de 60 años blastos leucémicos al diagnóstico implicará tratar al paciente según el grupo de riesgo superior según leucocitos y plaquetas (intermedio si es bajo y alto si es intermedio).		
El número elevado de leucocitos al diagnóstico se relaciona con mayor posibilidad de Muerte en Inducción y Recaída		

ENFOQUE INICIAL DE TRATAMIENTO

Ante la sospecha diagnóstica citomorfológica de LPA, se impone iniciar el tratamiento con ATRA sin demora junto al sostén hemoterapéutico, que consiste en corregir la trombocitopenia y los factores de coagulación deficientes.

PROTOCOLO PETHEMA 2005

INDUCCION A LA REMISION

La quimioterapia de inducción es igual a todos los grupos de riesgo:

El ácido transretinoico (ATRA) se da por 60 días como máximo, o 90 días en aquellos pacientes que a los 60 días, siguen en aplasia, en mayores de 15 años 45mg/m²/día, si no es tolerado se disminuye a 25mg/m²

Complicaciones del ácido transretinoico

Síndrome de diferenciación o de ATRA, se caracteriza por fiebre sostenida inexplicable, disnea, diestres respiratorio, derrame pleural o pericárdico, infiltrado pulmonar intersticial, falla renal, hipotensión, ganancia de peso de más de 5Kg inexplicable se clasifica de la siguiente manera

Leve: cuando presenta uno de los síntomas o signos anteriores

Moderado: 2 o 3 síntomas o signos

Grave: 4 o más síntomas o signos

El manejo en caso de presentar esta complicación será la suspensión de ATRA y dar manejo con Dexametasona 10mg cada 12 hrs una vez que se remita, se reinicia manejo con ATRA

Pseudotumor cerebri: cefalea, náusea, vómito, papiledema, hemorragia retiniana, cambios visuales:
Manejo: si el paciente está recibiendo ATRA a dosis de 45mg/m² reducirlo a 25mg/m², en caso de estar recibiendo el tratamiento a 25mg/m², dar dexametasona a dosis de 10mg cada 12 hrs por 3 a 5 días.

VALORAR REMISION

Cuando el paciente tenga datos de recuperación en BH se realiza Aspirado de médula ósea, por lo regular ocurre del día 28 a 35 de ATRA si no hay recuperación se puede continuar hasta el día +60 como máximo o 90 días si a los 60 días la MO continua en aplasia, si no hay remisión sale de protocolo.

CONSOLIDACION

Se inicia una vez que se documentó la remisión completa con los siguientes parámetros: clínicamente sin datos de actividad leucémica ni infección, BH con Hb>10gr/dl sin transfusión, NT >1500/uL, plaquetas >100,000/uL sin transfusión, coagulación normal, aspirado de médula ósea con hematopoyesis normal y >5% de blastos o promielocitos neoplásicos.

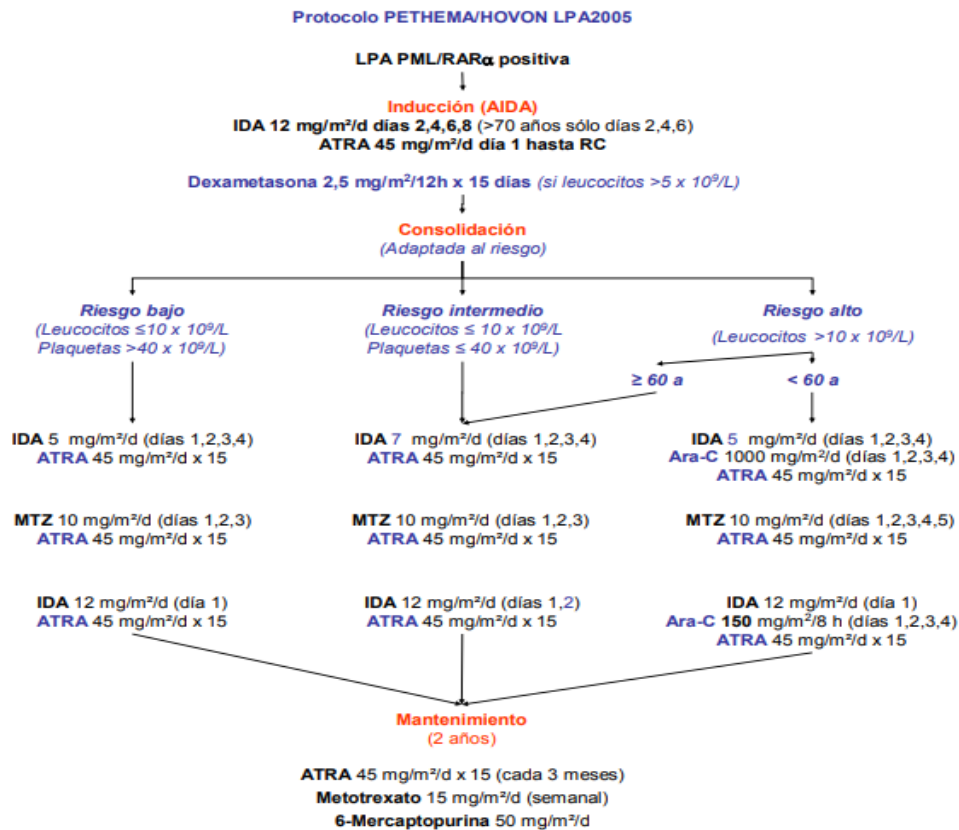
El inicio entre cada ciclo de consolidación debe tener BH con Hb>10gr/dl sin transfusión, NT >1500/uL, plaquetas >100,000/uL sin transfusión, clínicamente sin datos de infección.

El Ara-C la infusión es de 3hrs cada 24 hrs en el ciclo uno y en el ciclo 3 infusión de 8 has cada 24 has.

Al término de la consolidación se realizará aspirado de médula ósea para determinación de PML/RAR alfa.

MANTENIMIENTO

Es igual en todos los grupos de riesgo hasta completar 24 meses, el ATRA es a 45mg/m² cada 3meses, si no lo tolera de puede disminuir a 25mg/m².



SOBREVIDA

Se considera que el índice de supervivencia de la leucemia promielocítica aguda es de entre el 85 y 90% de los niños que reciben tratamiento.

Antes de la Introducción del ATRA para el manejo de la LAP, las hemorragias fatales debido a la coagulopatía fueron la principal causa de falla de la inducción a la remisión (IR); en un estudio retrospectivo multicéntrico de 268 casos de LAP el promedio de remisión fue de 62% y la prevalencia de muertes por hemorragia en la inducción fue de 14%; no se observó diferencia entre pacientes que recibieron heparina o antifibrinolítico o solamente terapia transfusional para controlar la coagulopatía. Con el uso del ATRA durante la IR el promedio de remisión completa (RC) aumentó a más de 90% secundario al control de la coagulopatía, ya que el ATRA rápidamente reduce o prácticamente desaparece la APC de las células leucémicas, aumenta la producción de inhibidores del activador del plasminógeno, reduce la expresión de anexina II disminuyendo la unión de activadores del plasminógeno y de esta forma reduce el potencial fibrinolítico de las células leucémicas; aumenta la producción de citocinas por las células leucémicas, pero a su vez protege al endotelio evitando su acción protrombótica de estos mediadores al disminuir la expresión de receptores en las CE de moléculas de adhesión para las células leucémicas³¹⁻³³. Con el control de la coagulopatía con el ATRA han disminuido las muertes tempranas por hemorragia de un 20% a 2.5-6%, así como el consumo de hemoderivados.¹²⁻¹⁴

La combinación de ATRA+QT reducen la incidencia de recaídas tempranas, sin reducir la posibilidad de recaídas tardías en comparación a QT sola.

Con respecto a la quimioterapia, en muchos estudios se han utilizado esquemas similares a los que se utilizan en los otros tipos de LMA, pero se ha visto que solamente con el empleo de monoterapia

a base de antraciclinas (daunorrubicina, idarrubicina), se obtienen los mismos resultados y se disminuye la morbimortalidad^{16,17}. El grupo cooperativo Italiano (GIMEMA) realizó un estudio comparativo aleatorizado en 257 pacientes con LAP de novo, 131 recibieron Idarubicina sola, 126 recibieron Idarubicina + Ara-C y la SLE fue más favorable para el grupo de Idarubicina sola ($P=.0352$) con un seguimiento a 7 años¹⁸. Con estas bases el mismo grupo GIMEMA emprende un estudio piloto que denomina AIDA para demostrar la eficacia del ATRA+Idarubicina sola en la IR y 3 cursos de consolidación a base de Idarubicina, Ara-C, mitoxantrone, etopósido (VP-16) y 6 tioguanina, 17/20 pacientes están libres de enfermedad a 31 meses¹⁹. El inconveniente de este estudio fue el tratamiento de consolidación que produce aplasia prolongada e incrementa el riesgo de morbimortalidad, Es por eso que el grupo español PETHEMA realizó un estudio en 123 pacientes con LAP de novo, que denominó AIDA modificado, utilizó el mismo esquema de IR y mantenimiento, pero la consolidación fue a base de antracíclico y demostraron que no es necesario el uso de los quimioterápicos que utilizó en la consolidación el AIDA, obtuvieron resultados similares, disminuyeron la toxicidad sin disminuir la eficacia²⁰. Es el esquema que se aplicará en el presente estudio. De acuerdo a las bases de ambos estudios GIMEMA y PETHEMA, ambos realizan un estudio comparativo en 217 pacientes con LAP y PML/RAR α positivo (GIMEMA $n=108$ PETHEMA $n=109$) con sus respectivos esquemas de cada grupo encontrando diferencias menores, en la SLE 90 % y 86% respectivamente y en su análisis multivariado de regresión encuentran que los factores pronóstico de riesgo bajo son cuenta de leucocitos $< 10 \times 10^9/l$ y cuenta de plaquetas $> 40 \times 10^9/l$, de riesgo intermedio cuenta de leucocitos $\leq 10 \times 10^9/l$ y plaquetas $\leq 40 \times 10^9/l$ y de riesgo alto cuenta de leucocitos $> 10 \times 10^9/l$ y plaquetas $< 40 \times 10^9/l$, con distintas curvas de SLE ($P < .0001$) ambos grupos concluyen que con la omisión de las drogas no antracíclicas del régimen AIDA, no se asocia a menor eficacia antileucémica y que un modelo predictivo simple puede ser utilizado para adaptar la terapia al riesgo en esta enfermedad²⁰. El otro factor pronóstico con valor predictivo de recaída es la desaparición temprana del rearreglo PML/RAR α , si no desaparece después de los 3 ciclos de consolidación el riesgo de recaída es muy elevado, la mayoría de los grupos no continúan el mantenimiento, los pacientes que continúan positivos y cuentan con donador HLA compatible se someten a trasplante alogénico y los que no cuentan con donador pasan a regímenes de quimioterapia intensiva y posteriormente a trasplante autólogo^{21, 19, 22-25}. El otro factor predictivo de pobre pronóstico que se ha encontrado es la expresión del CD56 al diagnóstico que por lo general se encuentra combinado con los otros factores de mal pronóstico²⁶.

Justificación

En la actualidad la leucemia promielocítica aguda, es la leucemia de mejor pronóstico, siempre y cuando se reciba el tratamiento apropiado, con una tasa de sobre vida entre el 80 y 95%, con el protocolo PETHEMA 2005, sin embargo en el servicio de Hematología Pediátrica, no se cuentan con cifras actualizadas de la sobrevida, así como morbilidad de estos pacientes, por lo que se propone llevar a cabo el estudio de todos los pacientes de 1 a 15.9 años con Leucemia Promielocítica tratados en esta unidad, valorar grupos de riesgo, complicaciones, e identificar causas de morbimortalidad prevenibles que puedan ser aplicables dentro del servicio de hematología pediátrica.

Planteamiento del problema

No se cuenta al momento con cifras actualizadas de supervivencia en pacientes pediátricos con el Diagnóstico de Leucemia promielocítica en tratamiento con el protocolo PETHEMA 2005, en pacientes de 1 a 15.9 años del servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza, se desconocen además las causas de morbimortalidad durante las fases de tratamiento del mismo, por lo que se llevara a cabo un estudio retrospectivo, observacional, longitudinal transversal de 5 años, con el fin de conocer las causas de morbimortalidad y si estas influyen en la supervivencia de los pacientes tratados con protocolo PETHEMA 2005, con ello se busca identificar factores que puedan ser prevenibles y disminuir complicaciones en el grupo de pacientes estudiados durante la administración de tratamiento, con el fin de incrementar la supervivencia del grupo etario ya mencionado.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la sobrevida y morbimortalidad de los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda con el protocolo PETHEMA 2005 en el servicio de hematología pediátrica de Centro Médico Nacional la Raza del año 2013 al 2017?

Objetivos

Objetivo General

Determinar la sobrevida y morbimortalidad de los pacientes de 1 a 15.9 años con Leucemia promielocítica en quienes se administra tratamiento a base de protocolo PETHEMA 2005

Objetivo Específico

Identificar sobrevida en pacientes con Leucemia promielocítica aguda de riesgo alto

Identificar sobrevida en pacientes con Leucemia promielocítica aguda de riesgo intermedio

Identificar sobrevida en pacientes con Leucemia promielocítica aguda de riesgo bajo

Identificar la morbi-mortalidad en pacientes con leucemia promielocítica aguda en tratamiento con protocolo PETHEMA 2005 en fase de inducción

Identificar la morbi-mortalidad en pacientes con leucemia promielocítica aguda en tratamiento con protocolo PETHEMA 2005 en fase de consolidación

Identificar la morbi-mortalidad en pacientes con leucemia promielocítica aguda en tratamiento con protocolo PETHEMA 2005 en fase de mantenimiento.

Materiales y Métodos

Tipo de estudio

Cohorte retrospectivo, longitudinal y analítico.

Tamaño de la muestra

Por conveniencia. Tipo de muestreo no probabilístico de casos consecutivos

Universo de trabajo

Todos los pacientes con diagnóstico de Leucemia Promielocítica del área de hematología pediátrica del Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza

Sujeto de estudio

Pacientes entre 1 y 15.9 años de edad, con Leucemia Promielocítica Aguda, en quien se haya utilizado el protocolo PETHEMA 2005

Criterios de inclusión

Pacientes de 1 a 15.9 años, con Diagnóstico de Leucemia Promielocítica, tratados con protocolo PETHEMA 2005, del año 2013 a 2017.

Pacientes con expedientes completos

Criterios de exclusión

Pacientes con el Diagnóstico de Leucemia Promielocítica aguda, que no cuenten con expediente físico ni electrónico.

Estrategia de Trabajo

El estudio se llevará a cabo en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México en el área de hematología pediátrica. Una vez aceptado el protocolo por el comité local de investigación se revisarán los expedientes de todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome Leucemia Promielocítica Aguda y se incluirán a los que en quien se haya dado tratamiento con el protocolo PETHEMA 2005. Se tomarán datos como edad, sexo, lugar de origen, estatificación de riesgo, resultado de aspirado de medula ósea, inmunofenotipo, complicaciones durante el tratamiento, estancia intrahospitalaria.

Variables

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA	INSTRUMENTO DE MEDICION	VALOR
Leucemia Promielocítica Aguda	Es un subtipo de leucemia mieloide aguda (LAM) en la cual predominan los pro mielocitos anormales	Nominal	Cualitativa	Alto Intermedio Bajo
Variedad	Cada una de estas distintas formas bajo las que se presenta una determinada cosa	Nominal	Expediente	Clásica Hipogranular
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde el nacimiento hasta el día actual	Numérica	Expediente	Años
Género	Clase o tipo a que pertenecen personas o cosas. Masculino/Femenino.	Nominal	Expediente	Hombre Mujer
Hemorragia	Salida de sangre desde el espacio vascular (vasos sanguíneos) hacia espacio no vascular.	Nominal	Expediente	Presente Ausente
Coagulación intravascular diseminada	síndrome caracterizado por la activación sistémica de la coagulación que genera la formación de fibrina extravascular con trombosis de los vasos de pequeño y mediano calibre.	Nominal	Expediente	Presente Ausente
Infección	es el proceso de multiplicación de organismos patógenos mediante la colonización y/o invasión previa en el huésped, con o sin manifestaciones	Nominal	Expediente	Presente Ausente
Neutropenia	es una reducción del recuento de neutrófilos sanguíneos menor a 1500 células.	Nominal	Expediente	Presente Ausente
Fiebre	elevación de la temperatura por arriba de la variación normal diaria, >38°C.	Nominal	Expediente	Presente Ausente
Síndrome de diferenciación	es una reacción entre el fármaco y la leucemia, y produce fiebre, dificultad para respirar, aumento de		Expediente	Presente Ausente

	peso y problemas pulmonares y cardíacos.			
Pseudotumor cerebri	condición en la cual hay un aumento de la presión intracraneana sin evidencias de anomalías en el estudio del líquido cefalorraquídeo y en la ausencia de agrandamiento ventricular en las neuroimágenes	Nominal	Expediente	Presente Ausente
Sobrevida libre de evento	El tiempo que se mide después del tratamiento durante el que no se detecta ningún signo del cáncer.	Cuantitativa	Expediente	Meses Años
Sobrevida global	Corresponde al número de pacientes vivos al término del período de observación, con enfermedad o sin ella	Cuantitativa	Expediente	Meses Años

Análisis estadístico

Se utilizará el programa SPSS versión 23. Inicialmente, se realizará estadística descriptiva con cálculo de frecuencias y porcentajes, medias, medianas, desviaciones estándar, y rangos intercuartílicos dependiendo de la distribución de las mismas. Posteriormente se realizará un análisis de supervivencia por el método de Kaplan Meier y se compararán los grupos mediante la prueba de Log Rank. Se calcularán riesgos relativos (RR) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Se considerará estadísticamente significativo un valor de p menor a 0.05.

Aspectos éticos

Este trabajo de investigación se realizará a través de la revisión de expedientes clínicos de los pacientes, la información e identidad de pacientes será conservada bajo confidencialidad.

Confidencialidad:

A cada paciente le será asignado un número de identificación y con éste será capturado en una base de datos. La base de datos sólo estará a disposición de los investigadores o de las instancias legalmente autorizadas en caso de así requerirlo. Los investigadores se comprometen a mantener de manera confidencial la identidad y los datos de los pacientes participantes y a hacer un buen uso de las bases de datos que resulten de la investigación omitiendo los datos como nombre y número de seguridad social de cada uno de los pacientes.

Consentimiento informado:

De acuerdo a lo dispuesto en el Artículo 17.I, del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, el presente trabajo de investigación se clasifica sin riesgo, tratándose de investigación documental retrospectiva, donde no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

Este protocolo de investigación cumple con las consideraciones emitidas en el Código Núremberg, la Declaración de Helsinki, promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones incluyendo la actualización de Fortaleza, Brasil 2013, así como las pautas internacionales para la investigación médica con seres humanos, adoptadas por la OMS y el Consejo de Organizaciones Internacionales para Investigación con Seres Humanos; en México, cumple con lo establecido por la Ley General de Salud y el IFAI, en materia de investigación para la salud y protección de datos personales.

RESULTADOS

Características generales.

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal y analítico. Se revisaron los expedientes del servicio de hematología pediátrica de la consulta externa del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, con el diagnóstico de Leucemia Promielocítica en un lapso comprendido de enero 2013 a diciembre 2017, se encontraron 24 pacientes. Se valoró el expediente clínico de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, y se concluyó que solo 22 pacientes eran aptos para el estudio. De los 22 pacientes se obtuvo: 13 (59%) corresponden al género femenino y 9 (41%) al género masculino. Ver gráfica 1. En el grupo de adolescentes con la misma prevalencia de género masculino y femenino, y en escolares y lactantes mayor prevalencia de género femenino. Ver gráfica 2. Con mayor prevalencia en la adolescencia con 51%. Ver gráfica 3.

En lo que respecta el género femenino, 1 paciente corresponde a la edad pediátrica de lactantes, 6 a escolares y 6 al grupo de los adolescentes, con mayor incidencia en el grupo de bajo riesgo en adolescentes, riesgo intermedio misma incidencia en escolares y adolescentes, riesgo alto mayor incidencia en escolares. Ver gráfica 4

En el género masculino, ningún paciente corresponde al grupo de lactantes, 3 al grupo de escolares y 6 al grupo de los adolescentes, ninguno de ellos clasificado como bajo riesgo, sin diferencias de presentación entre los grupos de riesgo intermedio y alto en escolares y adolescentes. Ver gráfica 5

En cuanto a la prevalencia general, sin casos de bajo riesgo en el grupo de lactantes, mayor incidencia en el grupo de adolescentes, con mayor número de casos de riesgo intermedio en el grupo de adolescentes, y misma incidencia en escolares y adolescentes. Ver gráfica 6. Sin embargo, por número de pacientes por genero con mayor incidencia de grupo de alto riesgo en escolares. Ver tabla 1.

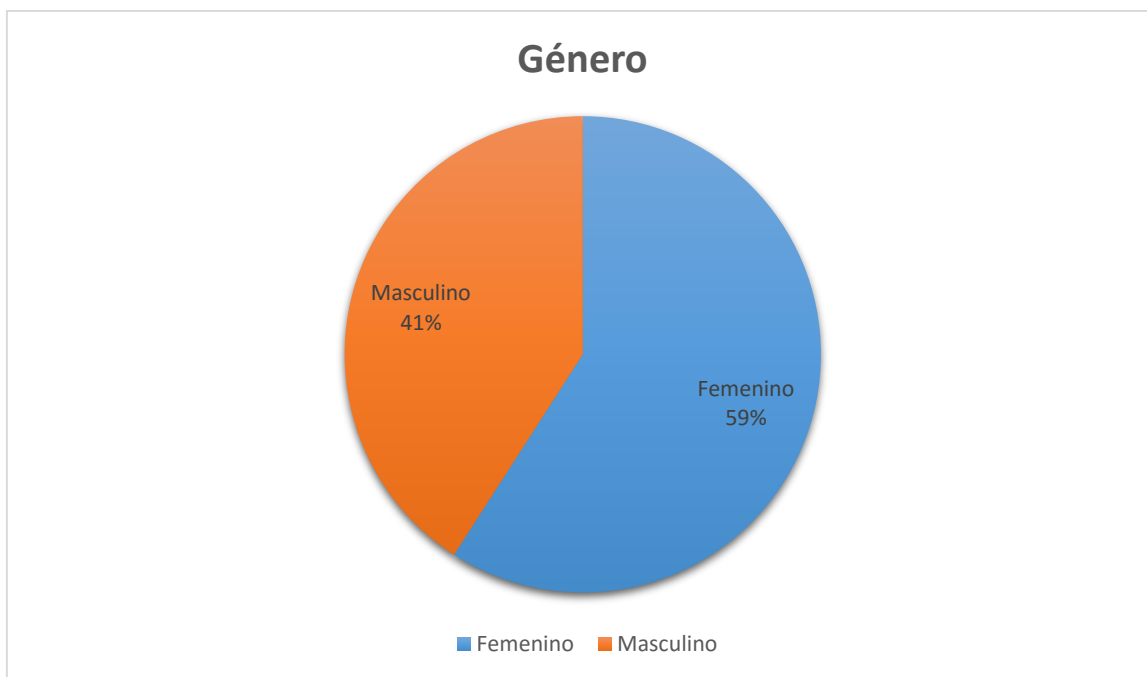
En lo que respecta a la morbilidad se observó que la mayor tasa de complicaciones se presenta en la inducción a la remisión, con predominio de hemorragias seguidas de neutropenia y fiebre respectivamente, y con menores complicaciones en la fase mantenimiento. Ver gráfica 7 y Tabla 2.

El 100% de los pacientes desarrollo hemorragia en algún momento del tratamiento, sin embargo con predominio al sistema nervioso central en el 54.5%, seguido de mucosas en el 36% y pulmonar 18%. El 93% de los pacientes presento neutropenia durante el tratamiento, fiebre 81.5%, infecciones en el 50% de los casos, de los cuales el 62.5% se asoció a manipulación de catéter venoso central, colon neutropenico 12.5%, solo se documentó 1 caso de síndrome de ATRA correspondiente del 6.25%.

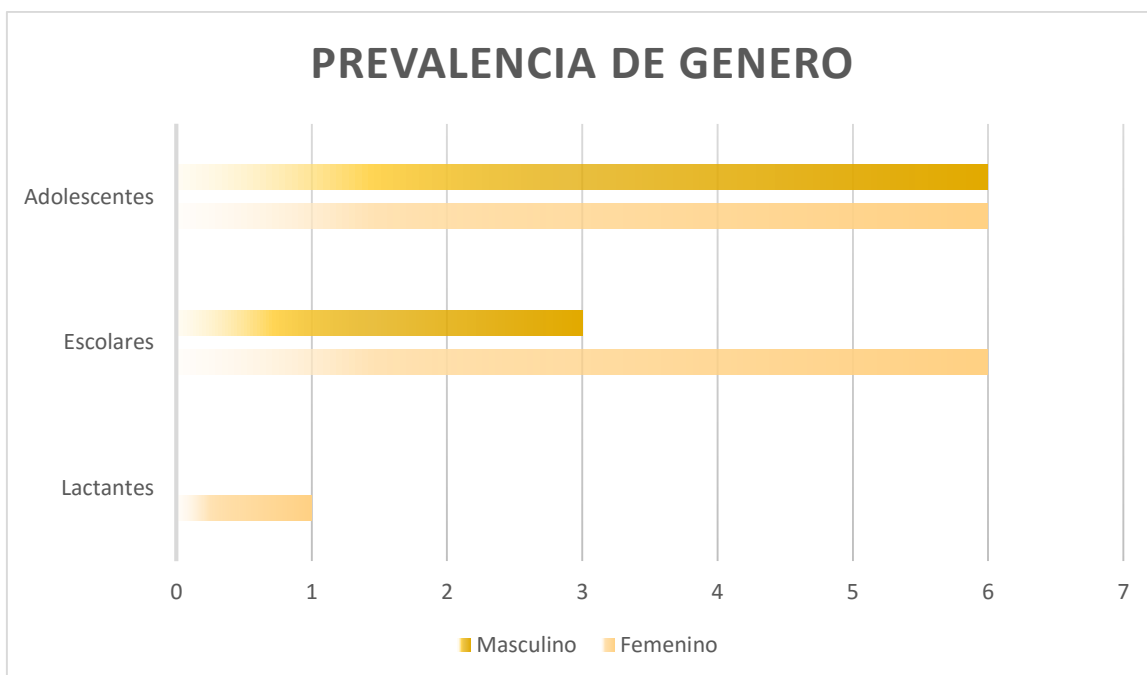
Por clasificación de la medula ósea el 100% correspondieron a la variedad clásica.

Respecto a la respuesta al tratamiento el 63.6% de los pacientes se encuentra en remisión, 13.6% en vigilancia, y con 22.7%, siendo esta última cifra mayor a la reportada en la bibliografía internacional, no se reportaron casos de recaída durante el periodo de estudio.

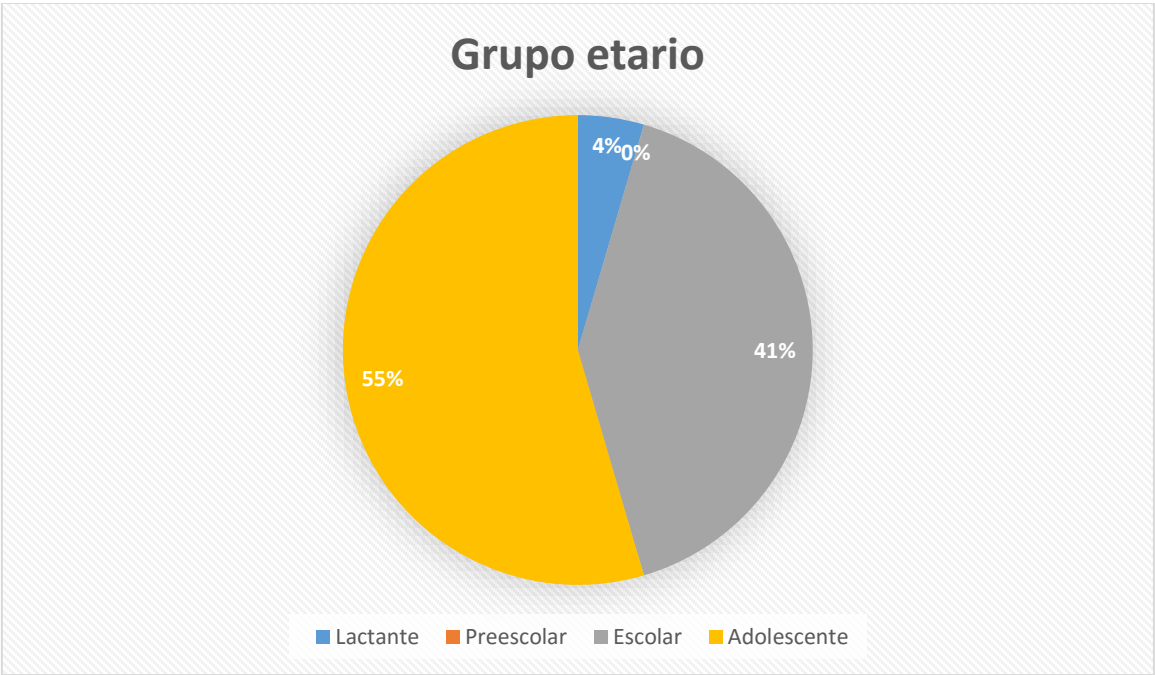
Del 22.7% de fallecidos el 100% fue secundario a hemorragia con predominio en sistema nervioso central seguida de pulmonar



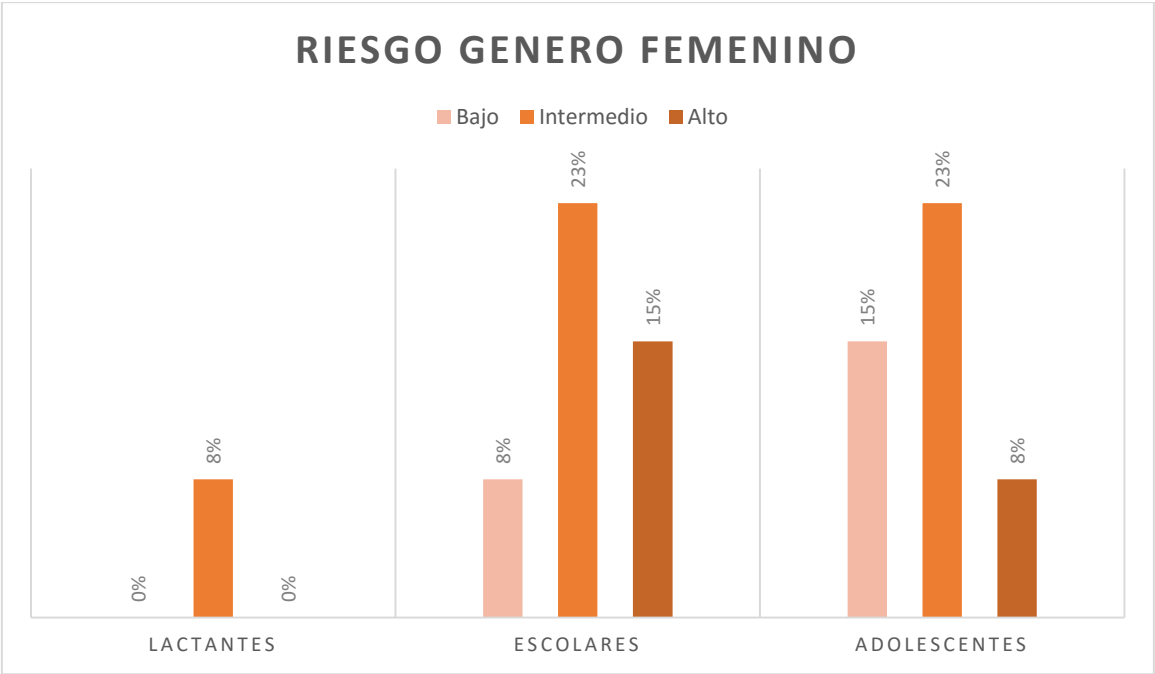
Grafica 1: prevalencia de género



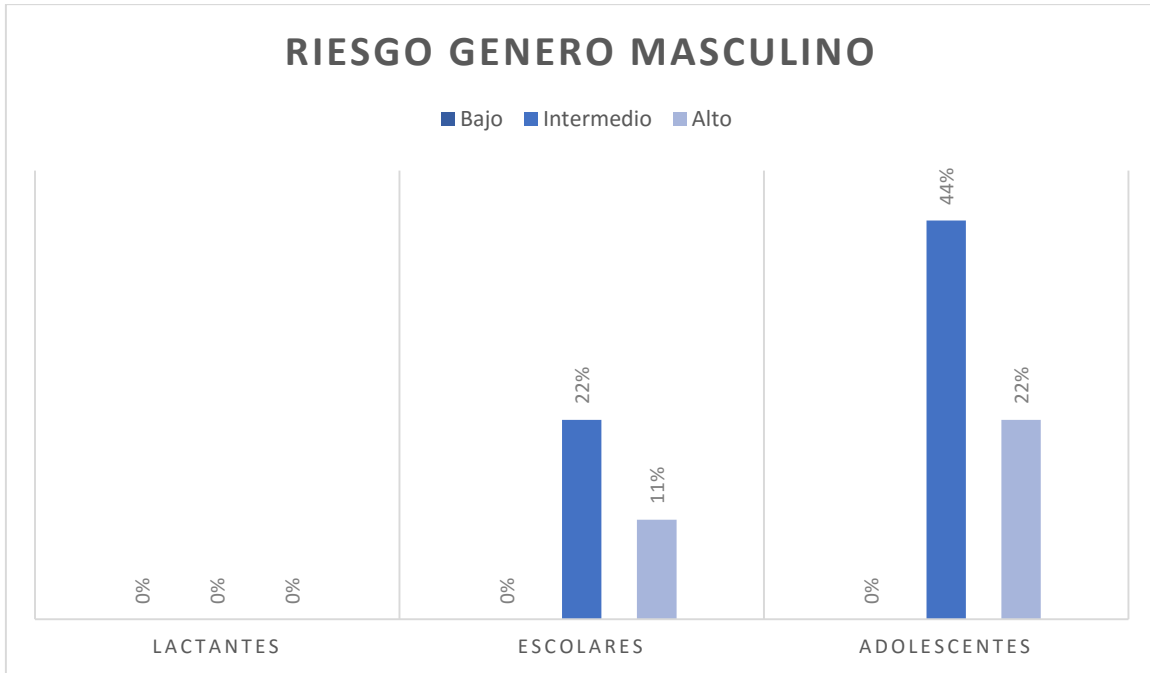
Gráfica 2: prevalencia de género por grupo etario.



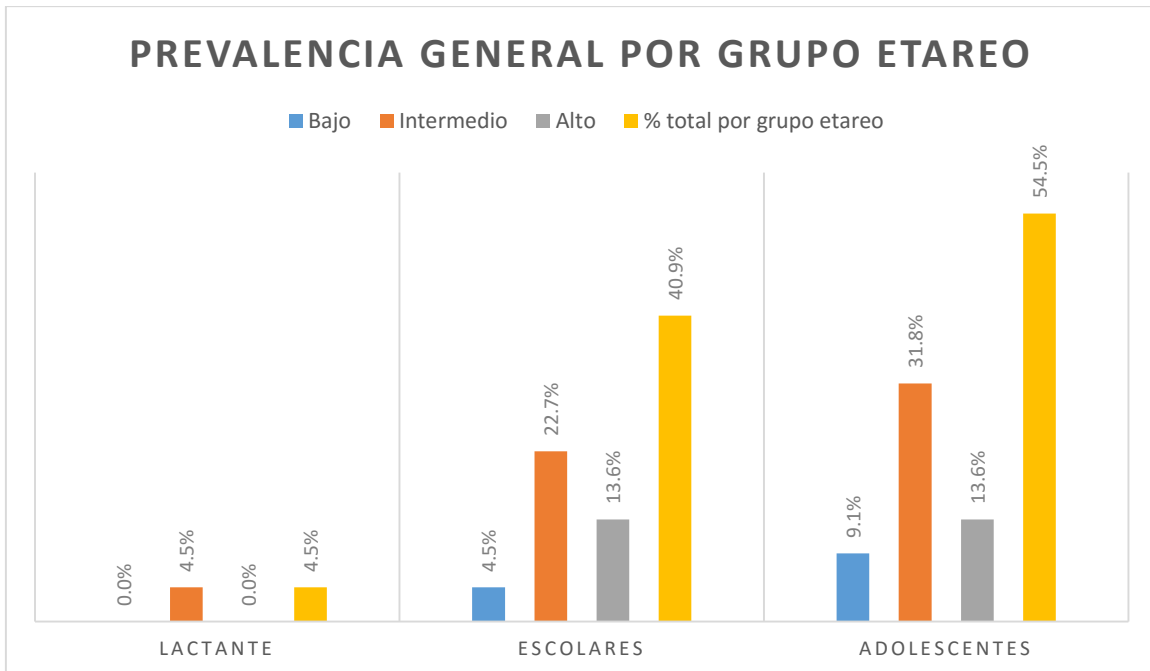
Gráfica 3: prevalencia por grupo etario



Gráfica 4: incidencia de riesgo por grupo etario en género femenino



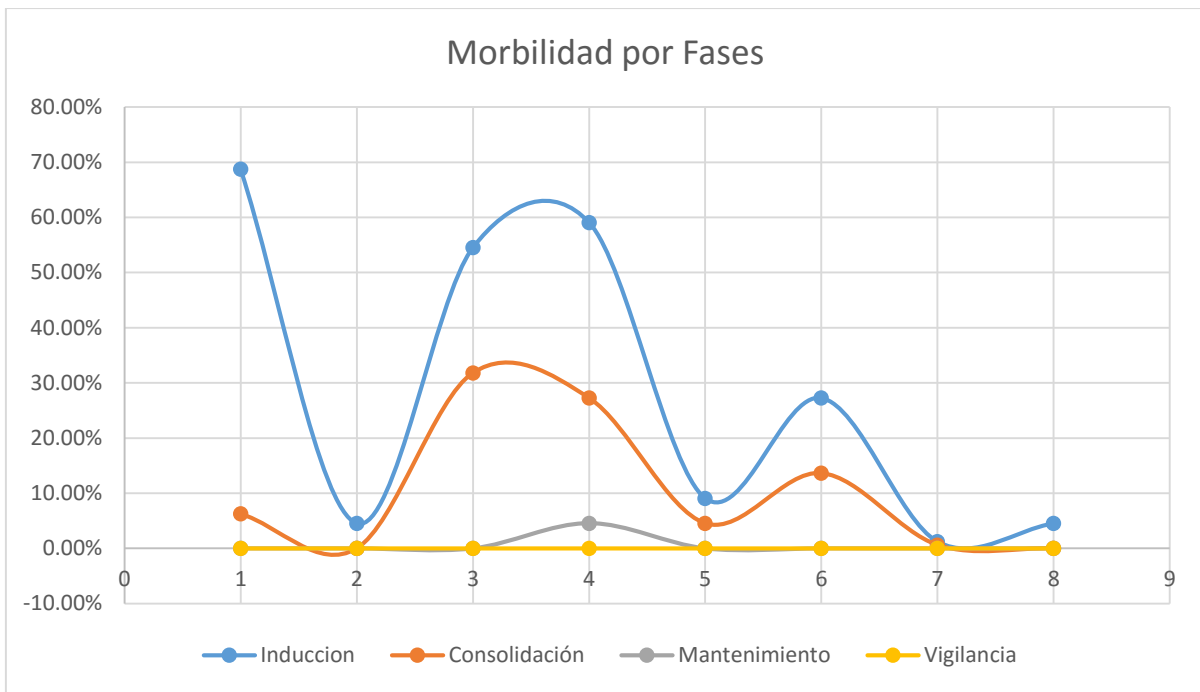
Gráfica 5: incidencia de riesgo por grupo etario en género masculino



Gráfica 6: Prevalencias de riesgo y grupo etareo

	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto	Número de Pacientes	% total
Lactantes	0	1	0	1	4.5%
% parcial	0%	100%	0%		
Escolares	1	5	3	9	41%
% parcial	11%	55%	33%		
Adolescentes	2	7	3	12	54.5%
% parcial	16%	58%	25%		
% población total	13.6%	59%	27.5%	22	100%

Tabla 1: prevalencias de riesgo por grupo etareo



Gráfica 6: Morbilidad por fases

MORBILIDAD POR FASES								
Fase del Tratamiento	Hemorragia	CID	Fiebre	Neutropenia	Colon Neutropénico	Infección	Hepatopatía	Sx de ATRA
Induccion	68.75%	4.55%	54.55%	59.09%	9.09%	27.27%	1.24%	4.55%
Consolidación	6.25%	0.00%	31.82%	27.27%	4.55%	13.64%	0.62%	0.00%
Mantenimiento	0.00%	0.00%	0.00%	4.55%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Vigilancia	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%

Tabla 2: Morbilidad por fases

Discusión

En el periodo comprendido de enero 2013 a diciembre 2017 se encontraron 22 casos de Leucemia Promielocítica, 9 de ellos correspondientes al género masculino y 13 al género femenino, el lugar de origen de los 22 pacientes fue el Estado de México por lo que se tomó como variable en nuestro estudio. La literatura internacional refiere una edad de presentación entre los 8 y 10 años de edad, sin embargo, en este estudio con una mayor tasa de prevalencia en pacientes mayores a 12 años al diagnóstico correspondiente al 55 %, seguida de la edad escolar con el 41%, una media de 10.7 años y mediana de 12 años, no se encontró ningún paciente preescolar con este diagnóstico.

Para llevar a cabo la estatificación de riesgo se tomó en cuenta el valor de leucocitos y plaquetas al momento del diagnóstico, encontrándose mayor incidencia al diagnóstico en el grupo de riesgo intermedio. Y mayor incidencia en escolares para riesgo alto.

Al momento del diagnóstico el 40.9% presentaron afectación a otros órganos con predominio a nivel ocular e hígado, seguido de bazo y riñón.

En cuanto a la morbilidad el 100% de los pacientes desarrollo hemorragia en algún momento del tratamiento, sin embargo con predominio al sistema nervioso central en el 54.5%, seguido de mucosas en el 36% y pulmonar 18%. El 93% de los pacientes presento neutropenia durante el tratamiento, fiebre 81.5%, infecciones en el 50% de los casos, de los cuales el 62.5% se asoció a manipulación de catéter venoso central, colon neutropenico 12.5%, solo se documentó 1 caso de síndrome de ATRA correspondiente del 6.25%.

Por clasificación de la medula ósea el 100% correspondieron a la variedad clásica.

Respecto a la respuesta al tratamiento el 63.6% de los pacientes se encuentra en remisión, 13.6% en vigilancia, y con 22.7% de mortalidad, siendo esta última cifra mayor a la reportada en la bibliografía internacional, no se reportaron casos de recaída durante el periodo de estudio.

Del 22.7% de fallecidos el 100% fue secundario a hemorragia con predominio en sistema nervioso central seguida de pulmonar.

Sobrevida libre de evento de 5 años.

Sobrevida global de 17 pacientes.

Conclusiones

La leucemia promielocítica aguda corresponde al subtipo M3 de las leucemias mieloides agudas, según la FAB, y es caracterizada por la presencia de pro mielocitos anormales, representa del 5 al 8% de las leucemias mieloides agudas

En la población pediátrica de CMN La Raza, se encuentra una frecuencia de 14%. Dentro de los factores involucrados en la etiopatogénesis de la LAP se encuentran: variación estacional, predisposición genética, factores nutricionales, ocupacionales y ambientales

En este estudio se encontró que, en un periodo de 5 años, se cuenta con 22 casos, en donde predomina el género femenino, todos los casos estudiados fueron originarios del Estado de México, en las principales manifestaciones clínicas destaca en el 100% de los pacientes la presencia de sangrado, seguida de neutropenia y fiebre, el grupo de riesgo predominante es el intermedio representando el 59% de los casos.

La mayor parte de las comorbilidades se presentaron al recibir la fase de inducción a la remisión, caracterizada como sangrado con predominio en sistema nervioso central y mucosas, seguida de neutropenia y fiebre, y solo 1 caso con síndrome de ATRA.

Las infecciones presentadas fueron el 100% secundarias a manipulación de catéter venoso central.

La causa de muerte en el 100% de los pacientes fue secundaria a sangrado de sistema nervioso central y pulmón, el 60% de ellas en la fase de inducción a la remisión y el 40% en la fase de consolidación. El 80% de los fallecimientos corresponde pacientes clasificados como grupo de riesgo intermedio.

Cabe destacar que durante el estudio no se encontró ningún paciente en la edad de preescolar, por lo que no se incluye este grupo etario dentro de las gráficas presentadas.

En el texto se describió una patología cuyo retraso en el diagnóstico oportuno impacta en la supervivencia y pronóstico de los pacientes, y como consecuencia la demora en el tratamiento lo cual resulta en un aumento en la progresión de la enfermedad y un costo extra en los sistemas de Salud en atención a las complicaciones derivadas, por lo tanto es una entidad que debe ser conocida por el pediatra para un diagnóstico temprano e iniciar una terapéutica oportuna.

Finalmente debemos mencionar que la importancia de la realización de programas de Salud con promoción del tamizaje y capacitación del médico pediatra para la identificación de pacientes con sospecha de patología hematológica.

Difusión

Esta investigación sirvió para fines de titulación, a manera de tesis de posgrado de la especialidad de Pediatría Médica. Se espera sea susceptible de publicación como un artículo médico en revista médica.

Financiamiento

Todos los insumos utilizados, forman parte del tratamiento de estos pacientes, por lo que no hubo costo extra. El resto del material fue cubierto con recursos propios del investigador.

Logística

Recursos Humanos

Hematóloga: Dra. Nora Nancy Núñez Villegas

Residente de Pediatría: Dra. Perla Verónica Reynoso Arenas

Recursos materiales

Área física del servicio de Hematología pediátrica en el 9no piso ala "A" de la UMAE del Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del CMN La Raza

Archivo electrónico IMSS/físico de los pacientes seleccionados

Equipo de cómputo con Windows 7, que cuente con Word/ Excel lapo

Impresora HP, 1 cartucho de tinta color y 1 cartucho de tinta negra

500 hojas de papel bond tamaño carta

3 lápices número 2, goma, sacapuntas

5 bolígrafos tinta negra, 2 bolígrafos tinta azul, 1 bolígrafo tinta roja

Calendario

Actividad	Año 2018					
	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre
Búsqueda de antecedentes						
Realización de Protocolo de investigación						
Solicitud y registro de protocolo de Investigación						
Recolección de información e interpretación, análisis e interpretación de resultados						
Presentación de Proyecto						

Bibliografía

1. Degos L. Acute Promyelocytic Leukemia. A First Model for Multiple Processes. *Seminars in Hematology* 2001; 38: 1
2. Hillestad L. Acute promyelocytic leukemia. *Acta Med Scand* 1957; 159: 189
3. Douer D, Preston-Martin S, Chang E, et al. High frequency of acute promyelocytic leukemia among latinos with acute myeloid leukemia. *Blood* 1996; 87: 308
4. Malta-Corea A, Pacheco-Espinoza C, Cantú-Rajnoldi A, et al. Childhood acute promyelocytic leukemia in Nicaragua. *Am, Oncol* 1993; 4: 892
5. De Salvo L, Weir-Medina, Gómez-Sánchez O, et al. Leucemia promielocítica aguda en el Occidente de Venezuela. *Sangre* 1989; 34: 329
6. Biondi A, Rovelli A, Cantú-Rajnoldi A. Acute promyelocytic leukemia in children: Experience of the Italian Pediatric Hematology in Oncology Group (AIEOP). *Leukemia* 1994;8: 1264
7. Mele A, Stazi MA, Pulsoni A, et al. Epidemiology of acute promyelocytic leukemia, *Haematológica* 1995; 80: 405
8. Jiménez E, Dueñas G, Torres J. Alta Frecuencia de Leucemia aguda promielocítica en pacientes Pediátricos con leucemia mieloblástica aguda del Hospital General CMN "La Raza" XLIII Congreso Anual de la AMEH 2002
9. O'Donnell M, Martin S. T, Abboud C, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:926-957
10. Avvisati G, Lo Coco F and Mandelli F. Acute Promyelocytic Leukemia: Clinical and Morfologic Features and Pronostic Factors. *Seminars in Hematology* 2001; 38: 4
11. Tallman M, Kwaan H. Reassessing the hemostatic disorder associated with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1992; 79: 543
12. Fenaux P: Management of acute promyelocytic leukemia. *Eur J Haematol* 1993; 50: 65
13. Rodegheiro F, Avvisati G, Castman G, et al. Early deaths and anti-hemorrhagic treatment in acute promyelocytic leukemia. A GIMEMA retrospective study in 268 consecutive patients. *Blood* 1990; 75: 2112
14. Barbui T, Finazzi G and Falanga A. The Impact of all-trans-retinoic acid on the coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1998; 91: 3093

15. Tallman M, Anderson J, Cshiffer C, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*; 337: 1021
16. Fenaux P, Chastang C, Chevret S, et al. A randomized comparison of all- trans retinoic acid (ATRA) Followed by Chemotherapy and ATRA plus Chemotherapy and role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999; 94: 1992
17. Estey E, Thall P, Pierce S, et al: Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia without cytarabine. *J Clin Oncol* 1997; 15: 448
18. .Avvisati G, Petti M, Lo Coco F, et al. Induction Therapy with idarubicin alone significantly influences event- free survival duration in patients with newly diagnosed hypergranular acute promyelocytic leukemia: Final results of GIMEMA randomized study LAP 0389 with 7 years of minimal follow up. *Blood* 2002; 100: 3141
19. Avvisati G, Lo Coco F, Diverio D, et al. AIDA (All-Trans Retinoic Acid + Idarubicin) in Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia: A Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell' Adulto (GIMEMA) Pilot Study. *Blood* 1996; 88: 1390
20. Sanz M, Martín G, Rayón C, et al. A modified AIDA Protocol with Anthracycline-Based Consolidation Result in High Antileukemic Efficacy and Reduced Toxicity in Newly Diagnosed PML/RAR α - Positive Acute Promyelocytic Leukemia. *Blood* 1999; 94: 3015
21. Tallman M, Anderson J, Cshiffer C, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*; 337: 1021
22. Sanz M, Lo Coco F, Martin G, Avvisati G, et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 2000; 96: 1247
23. Mandelli F, Diverio D, Avvisati G, et al. Molecular Remission in PML/RAR α -Positive Acute Promyelocytic Leukemia by Combined All-trans Retinoic Acid and Idarubicin (AIDA) Therapy. *Blood* 1997; 90:1014
24. Tobal K Moore H, Macheta M and Liu Yin JA. Monitoring minimal residual disease and predicting relapse in APL PML-RAR α transcripts with a sensitive competitive RT-PCR method. *Leukemia* 2001; 15: 1060
25. Tallman M, Nabhan Ch, Feusner J And Rowe J. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood* 2002; 99: 759
26. Ferrara F, Marabito F, Martino B, et al. CD56 Expression Is an Indicator of Poor Clinical Outcome in Patients With Acute promyelocytic Leukemia Treated With Simultaneous All-Trans- Retinoic Acid and Chemotherapy.

Anexos

Hoja de Recolección de Datos

<<Instituto Mexicano del Seguro Social			
Unidad Médica de Alta Especialidad Centro Médico Nacional "La Raza"			
Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza"			
Hematología Pediátrica			
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS			
Nombre:			
NSS:			
Edad:	Genero	F ()	M ()
Fecha de Diagnostico:	Fecha de inicio de Tratamiento:		
GRADO DE RIESGO	Bajo ()	Intermedio ()	Alto ()
CARACTERISTICAS CLINICAS			
Hemorragia (especifique sitios)			
Fase de tratamiento:			
Coagulacion Intravascular Diseminada:			
Fase de tratamiento:			
Fiebre:			
Fase de tratamiento:			
Neutropenia			
Fase de tratamiento:			
CARACTERISTICAS BIOLOGICAS			
Hb	Leucocitos	Plaquetas	
Tiempos de coagulación			

Fibrinógeno	D- D	AT	PC	PS
ASPIRADO DE MEDULA OSEA				
Celularidad		Megacaricitos	% de blastos	
% de promielocitos		hipergranular	hipogranular	basófilico
CARIOTIPO				
t (15:17)		t (17:11)	Otras:	
RESPUESTA AL TRATAMIENTO				
Remisión:	si ())	no ())	Día del tratamiento:	
Recaída:	si ())	no ())	Día de recaída y etapa de tratamiento:	
Supervivencia libre de evento (días)				
Supervivencia global:				
En caso de fallecimiento anotar fecha, fase de tratamiento y causa:				
Complicaciones presentadas durante el tratamiento, especificar fase de tratamiento				
Infecciones (sitio y germen aislado):				
Síndrome de ATRA				
Pseudotumor cerebri:				
Otras:				



Concentimiento informado



**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:	Evaluación de la sobrevida y morbilidad de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda con el protocolo PETHEMA 2005 en el servicio de hematología pediátrica de Centro Médico Nacional La Raza del año 2013 al 2017
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica.
Lugar y fecha:	Azcapotzalco, Ciudad de México, julio 2018.
Número de registro:	En trámite
Justificación y objetivo del estudio:	Nos gustaría contar con los datos de los pacientes de la enfermedad que tienen el mismo diagnóstico de su hijo (a), y estudiar las complicaciones de la enfermedad que tienen sobre todo cuando se encuentran hospitalizados.
Procedimientos:	Únicamente se consultara el expediente clínico físico y electrónico de su hijo (a), obteniendo información como resultados de laboratorio durante su hospitalización y complicaciones como fiebre, infecciones adquiridas dentro del hospital, sangrado, alteraciones en el intestino, disminución de las defensas de su cuerpo durante la administración de los medicamentos contra el tipo de cáncer que tiene su familiar. Y posteriormente evaluar la respuesta a los medicamentos empleados.
Posibles riesgos y molestias:	Esta investigación es sin riesgo ya que solo se revisará los expedientes.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Le ofrezco la garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de su hijo (a).
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	En este estudio no serán evaluadas alternativas de tratamiento, Y la información sobre los resultados es confidencial. Si usted desea conocer los resultados de la revisión del expediente de su hijo (a), el equipo de investigación está en la mejor disposición de proporcionárselos.
Participación o retiro:	La participación es voluntaria, es libre de retirarse del estudio cuando usted así lo decida, sin tener repercusiones en la atención médica.
Privacidad y confidencialidad:	<p>CONFIDENCIALIDAD</p> <p>La información que se obtenga de su participación en el estudio se mantendrá en forma confidencial y su identidad no será revelada. Los resultados del estudio, pueden ser publicados con propósitos científicos sin que su identidad sea revelada.</p> <p>CONSENTIMIENTO</p> <p>He leído o me han leído este documento llamado consentimiento informado, el cual describe el propósito de este estudio. He tenido tiempo para revisar esta información y se me ha brindado la oportunidad para hacer preguntas. He recibido respuestas que satisfacen plenamente mis preguntas. Entiendo que mi participación en este estudio es completamente voluntaria.</p> <p>Sus datos personales serán protegidos en todo momento. No se identificaran por nombre ni imágenes. Asegurando confidencialidad de datos personales.</p>

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

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

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:

A futuro se conocerá mejor la enfermedad de su hijo (a).

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dra. Nora Nancy Núñez Villegas Hematóloga Pediatra

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 y/o al Comité de Etica en Investigación en Salud de UMAE Hospital General Dr. Gaudencio Gonzalez Garza, CMN La Raza. Av. Jacarandas s/n, col La Raza. Delegación Azcapotzalco, CdMx. Y a la Dirección de Educación e Investigación en Salud. Tel 57245900 ext 24428

Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

Testigo 2

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

Carta de asentimiento

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL GENERAL DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA**

CARTA DE ASENTIMIENTO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Lugar: Azcapotzalco, Ciudad de México, México.

Fecha: julio 2017

Título de la Investigación: Evaluación de la sobrevida y morbimortalidad de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda con el protocolo PETHEMA 2005 en el servicio de hematología pediátrica de Centro Médico Nacional La Raza del año 2013 al 2017.

Quiero informarte que tus padres han autorizado tu participación en este estudio, previo a ello se les ha explicado cómo se llevará a cabo y que tu no corres ningún riesgo, pero nos interesa saber si tú estás de acuerdo, por lo que te informamos en que consiste.

Esta investigación requiere de revisar la información de tu expediente, incluyendo los resultados de estudios de sangre, imagen, medula ósea, que se te hayan realizado, no será necesario tomar nuevas pruebas.

Tu participación en este estudio no te causará ninguna molestia y ayudará a tener más información sobre tu enfermedad llama "Leucemia Promielocítica Aguda" y de esta manera ayudarte a ti y otros niños.

¿Te gustaría Participar?

Sí () No ()

Si aceptas participar, por favor escribe en la siguiente línea tu nombre completo y edad

Nombre: _____

Edad: _____

☺ Agradecemos tu atención.