



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Supervivencia en pacientes pediátricos con Leucemia
Promielocítica Aguda atendidos en el Hospital Infantil de México
"Federico Gómez" del año 2010 al 2019.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. PAULINA BERENICE GONZÁLEZ GALVÁN

TUTOR:

DR. MARCO ANTONIO MURILLO MALDONADO



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ**

AUTORIZACIONES

**DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**DRA. MARCO ANTONIO MURILLO MALDONADO
DIRECTOR DE TESIS Y ASESOR METODOLÓGICO
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

DEDICATORIAS

A mis Padres, por ser mi fuente de inspiración, por confiar plenamente en mi, y estar en cada momento de mi crecimiento profesional, porque con su apoyo y comprensión, hoy se consolida una meta más.

A mis Hermanos, Osiris y Luis Mario, por su cariño incondicional, por enseñarme el deseo de superación, por darme alegría cada vez que lo necesito.

A mis amigos, Rox y David, por apoyarme cuando más las necesite durante esta travesía, por extender su mano en momentos difíciles y por el amor brindado cada día.

A mi Woody, gracias por darme calma en los momentos de tormenta, juntos hasta el final...

A los adscritos al servicio de Oncología, por su tiempo, por enriquecer mi enseñanza todos los días durante mi estancia en este Hospital.

A mis compañeros residentes de mayor y menor grado, porque un día a la vez.... Por los buenos y malos momentos, por las enseñanzas adquiridas y transmitidas.

A los pacientes que ayudaron en mi formación como Oncologa Pediatra, por permitirme ser parte de su vida, de su tratamiento, por los buenos momentos que me brindaron en las guardias y días de cansancio, que sin saberlo, me motivaron a seguir luchando para cada día ser mejor persona y médico.

INDICE

TEMA	PAGINA
1. Resumen	5
2. Introducción	6
3. Antecedentes	7
4. Marco Teórico	8
5. Planteamiento del Problema	21
6. Pregunta de investigación	21
7. Justificación	21
8. Objetivos	21
9. Hipótesis	22
10. Material y métodos	23
11. Variables	24
12. Plan de análisis estadístico	27
13. Consideraciones éticas	28
14. Resultados	28
15. Discusión	35
16. Conclusión	36
17. Limitaciones del estudio	37
18. Referencia bibliográfica	38
19. Anexos	48

RESUMEN:

Introducción: La Leucemia Promielocítica Aguda corresponde a la M3 de las leucemias mieloides agudas, según la FAB, y se caracteriza por tener en promielocitos. Es poco frecuente, representa del 5 al 8%, sin embargo existe literatura en la cual se describe hasta el 20%, su principal característica es la coagulopatía por lo que puede tener una mortalidad elevada. Desde la introducción del ATRA a los esquemas de tratamiento se considera el subtipo de LMA con más posibilidades de curación, existen protocolos donde se describe una supervivencia global entre 85 al 95%.

Objetivo: Determinar la supervivencia global y libre de enfermedad en los pacientes pediátricos con Leucemia Promielocítica Aguda atendidos en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” del año 2010 al 2019

Material y Métodos: Se realizó un estudio observacional, transversal y analítico. Se revisaron expedientes de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda diagnosticados en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” del año 2010 al 2019. Se utilizó estadística descriptiva, posterior, se realizó un análisis de supervivencia por medio del método de Kaplan Meier.

Resultados: Se encontraron 21 expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda, de los cuales 11 eran hombres y 10 mujeres, con una media de edad de 8.4 años, 11 pacientes (52%) presentó coagulopatía, 6 (28.5%) pacientes que presentaron complicaciones por ATRA, 3 Pseudotumor Cerebri y otros 3 presentó síndrome de diferenciación, la supervivencia global, mediante el estimador Kaplan-Meier, fue del 95.15% a los 149.211 meses y la supervivencia libre de enfermedad, mediante el estimador Kaplan-Meier, se observa que con una media de seguimiento de 12 años la supervivencia libre de enfermedad es de 89%.

Conclusiones: La supervivencia global y libre de enfermedad es similar a la de los grandes grupos como PETHEMA y GIMEMA.

INTRODUCCIÓN:

El cáncer es un problema de Salud Pública ya que es una de las principales causas de mortalidad por enfermedad en este grupo de edad y tiene un gran impacto físico, social, psicológico y económico, tanto para el paciente como para sus familiares. Se calcula que cada año padecen cáncer unos 400 000 niños y adolescentes de entre 0 y 19 años. Los tipos de cáncer infantil más comunes son las leucemias, los cánceres cerebrales, los linfomas y tumores sólidos como el neuroblastoma y los tumores de Wilms. [1,2]

La leucemia representa un 25-30% de las neoplasias en menores de 14 años, siendo el cáncer más frecuente en la infancia.[3] y de ellas las leucemias mieloides agudas (LMA) son responsables de generar tasas de mortalidad elevadas comparadas con otros tipos de cáncer pediátrico.

La Leucemia se puede definir como “ La proliferación neoplásica de células hematopoyéticas, la cual surge producto de una mutación somática de una célula madre hematopoyética, a partir de la cual se origina un clon de células leucémicas; esta transformación puede ocurrir a nivel de una célula madre pluripotente mieloide o linfoide o a nivel de algunas de las células progenitoras comprometidas: unidad formadora de colonias de eritrocitos (CFU-E), unidad formadora de colonias granulomonocíticas (CFU-GM) y unidad formadora de colonias megacariocíticas (CFU-Mg).” (4)

El término leucemia mieloide aguda abarca un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas malignas originadas a partir de precursores mieloides, eritroide, megacariocítico y monocítico. Estas leucemias se deben a transformación clonal de precursores hematopoyéticos, a través de la adquisición de alteraciones cromosómicas y múltiples mutaciones genéticas [5].

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo de leucemia mieloide aguda (LMA). Se caracteriza por un comportamiento clínico agresivo cuyo curso, en ausencia de tratamiento, es fatal [6]. No obstante, con los avances en el tratamiento y en particular con la introducción de medicamentos diferenciadores como la tretinoína, también conocido como ácido todo transretinoico (ATRA) y, más recientemente, el trióxido de arsénico (ATO), el pronóstico de la enfermedad ha

mejorado de forma sustancial y hoy se considera una enfermedad curable con tasas de supervivencia superiores al 90 % a los 2 años de seguimiento [7].

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) fue descrita por el noruego Hillestad en 1957 quien describió la enfermedad en tres pacientes caracterizada por “un curso fatal muy rápido de solo unas pocas semanas de duración”, un cuadro leucocitario dominado por la presencia de promielocitos, y una tendencia al sangrado severo debido a fibrinólisis y trombocitopenia. Hillestad también observó una velocidad de sedimentación globular normal, probablemente causada por una baja concentración de fibrinógeno en plasma. Por lo tanto, su conclusión fue que “ la LPA parece ser la forma más maligna de leucemia aguda”. Tenía razón al referirse a la historia natural de esta enfermedad, ya que en ese momento faltaba cualquier forma de tratamiento eficaz. [8]. La historia natural de la LPA comenzaría a cambiar con los primeros éxitos terapéuticos comunicados por Bernard et al. En 1959 quien encontró una relación entre la proliferación promielocítica y un síndrome hemorrágico en pacientes con leucemia. Un par de años más tarde, este grupo describió con más detalle las características de la LPA en una serie de 20 pacientes. Confirmaron el curso hiperagudo de la LPA, con abundante hemorragia mucocutánea que condujo a la muerte por hemorragia cerebral en una alta proporción de pacientes. Las células malignas en la sangre y la médula ósea de pacientes con LPA tenían una morfología característica junto con fibrinólisis severa e hipofibrinogenemia. Por lo general, las células malignas eran mucho más abundantes en la médula ósea que en la sangre periférica, donde los recuentos de glóbulos blancos eran típicamente bajos. Estas células malignas se describieron como promielocitos anormales con un patrón característico de granulación intensa, a menudo núcleo inmaduro reniforme o bilobulado, y un citoplasma grande con granulación azurófila abundante, que a veces casi cubre el núcleo. Muchas de estas células contenían formaciones características en el citoplasma, llamadas bastoncillos de Auer, que a menudo formaban haces [9].

Varios años después, esta descripción morfológica fue adoptada y refinada en la primera clasificación franco-estadounidense-británica propuesta en 1976, asignando a esta entidad el subtipo M3 entre los ocho subtipos reconocidos de LMA [10].

La introducción de la quimioterapia para la LPA fue el primer punto de inflexión que cambió drásticamente el curso natural de la enfermedad. Desde el artículo histórico de Bernard et al. [8], cuando informaron los primeros resultados exitosos con dosis altas de daunorrubicina, la quimioterapia para esta leucemia se basaba esencialmente en dos enfoques principales: [11] quimioterapia similar a la LMA, generalmente basada en la combinación de una antraciclina y citarabina ; y [12] terapia personalizada para LPA, generalmente basada en monoterapia con dosis altas de antraciclina.

MARCO TEÓRICO

Epidemiología

Las leucemias agudas constituyen más del 40% del total del cáncer en la infancia, y de ellas, el 15-20% son Leucemias Agudas Mieloides (LMA), pero es responsable de un 30% de las muertes por leucemia aguda. La incidencia de LMA infantil en los Estados Unidos es de aproximadamente 7,7 casos por millón de niños de 0 a 14 años. Esta tasa de incidencia daría lugar a aproximadamente 700 nuevos pacientes pediátricos con LMA anualmente en los Estados Unidos. La incidencia varía sustancialmente según la edad: los niños menores de 1 año tienen la tasa más alta de 18,2 por millón, y los niños de 1 a 4 años y de 5 a 9 años tienen tasas progresivamente más bajas de 10,4 y 4,2 por millón, respectivamente. Posteriormente, la tasa comienza a aumentar con la edad, ya que los niños de 10 a 14 años tienen una tasa de 7,8 por millón y los niños de 15 a 19 años tienen una tasa de 9,6 por millón. [13]

Como una entidad especial, la Leucemia Promielocítica Aguda (LPA), es un tipo específico de Leucemia Mieloide, también denominada Leucemia Mieloide Aguda M3 (LMA – M3) de acuerdo a la clasificación Francesa- Americana – Británica (FAB), y se caracteriza por la presencia de promielocitos en la médula ósea. [10] Es

poco frecuente, afecta del 4 % al 11,5 % de los niños con leucemia mieloide aguda. La edad promedio de presentación en la etapa pediátrica es entre los 8 y 10 años de edad. [14] Existen estudios donde se reportan porcentajes mucho más altos en niños de regiones específicas como el norte de Italia, Nicaragua y Argentina, donde el 20-59 % de los pacientes pediátricos con LMA tenían LPA [15-18].

Fisiopatología de la LPA

La LPA se origina por una traslocación balanceada entre los cromosomas 15 y 17, esto involucra al gen que codifica para el receptor alfa del ácido retinoico (RARA) en el cromosoma 17 y al gen de la leucemia promielocítica (PML) en el cromosoma 15, dando origen a la traslocación t(15;17) (q24.1;q21.2) PML/RARA. La t(15;17) es la alteración citogenética más frecuente y está presente hasta en el 95 % de los casos [19].

El gen quimérico da origen a la proteína de fusión PML/RAR alfa que bloquea la diferenciación mieloide inducida por el ácido retinoico, dando lugar a la detención en la maduración de las células madre mieloides en el estadio de promielocito [20]. Las células tumorales de la LPA exhiben un aumento significativo en la expresión de ciertas proteínas como la anexina A2 y el activador del plasminógeno tisular, lo cual conduce a un estado hiperfibrinolítico. También hay coagulopatía por consumo, que sumada a la trombocitopenia aumenta el riesgo de sangrado[21]. Se ha demostrado que la proteína de fusión PML/RAR alfa activa de manera directa al factor tisular, lo que puede conducir a una coagulación intravascular diseminada y aumentar el riesgo de trombosis [22].

En la mayoría de los casos se detecta la t(15;17)30; sin embargo, recientemente se ha informado una serie de aberraciones cromosómicas alternativas, incluyendo t(11;17)(q23;q21), t(5;17)(q35;q12-21), t(11;17)(q13;q21), y der(17), donde RARA se fusiona con los Genes PLZF, NPM, NuMA y STAT5b, respectivamente. En común con LPA asociada a PML-RARa, pacientes con genes de fusión involucrando a NPM y NuMA parecen ser sensibles a ATRA. Por el contrario, la LPA asociada con un reordenamiento PLZF/RARa es tipificado por la falta de una respuesta de

diferenciación a los retinoides, y los pacientes con esta enfermedad tratados con ATRA tienen un pobre pronóstico. [23-30].

Manifestaciones clínicas de la LPA.

Las principales características clínicas en el 80% de los pacientes es la presencia de una coagulopatía grave, que puede ser causa de una mortalidad temprana.

La coagulopatía en la LPA es de origen multifactorial, participan elementos tales como la trombocitopenia asociada con la infiltración medular, la coagulación intravascular diseminada asociada con niveles aumentados de factor tisular, y un estado de hiperfibrinólisis primaria. Por esta razón, las personas con LPA pueden cursar de manera temprana con sangrado grave que afecta, en especial, al sistema nervioso central (SNC), los pulmones y, en menor medida, al tracto gastrointestinal y las superficies mucosas [31-32].

A pesar de que la coagulopatía hemorrágica es el evento más frecuente y temido de la enfermedad al momento del diagnóstico, se pueden también presentar complicaciones tromboticas hasta en el 10 % de los casos [33]. Se han reportado algunos casos de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis portal, trombosis de venas hepáticas, accidente cerebrovascular e infarto agudo de miocardio. Lo llamativo es que dicha incidencia de trombosis es aún mayor en la LPA comparada con otros tipos de leucemia aguda [33-34].

Los individuos con LPA cursan con pancitopenia en la mayoría de los casos. Del 10 al 30 % pueden tener leucocitosis, con un conteo de leucocitos mayor a $10 \times 10^9/L$, lo cual se asocia con la variante microgranular y se relaciona con un alto riesgo de complicaciones y mortalidad temprana [35].

Como se mencionó, la coagulopatía es una manifestación cardinal de los pacientes con LPA, por lo cual todos deben tener análisis seriado del tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), dímero D y fibrinógeno. Tanto el TP como el TTPa suelen estar prolongados y el dímero D aumentado, mientras que los niveles de fibrinógeno suelen estar disminuidos. En la fase aguda de la enfermedad estos parámetros de laboratorio deben ser evaluados cada 6 a 12

horas con el objetivo de identificar alteraciones tempranas y realizar un soporte transfusional oportuno con productos sanguíneos [36].

Diagnóstico

El aspirado de médula ósea es el estudio diagnóstico fundamental para realizar el diagnóstico de las LPA.

Desde el punto de vista morfológico, se pueden identificar dos variantes de LPA, la forma hipergranular y la microgranular. En ambos casos suele haber un conteo de promielocitos anormales mayor al 20 % de las células mieloides equivalentes a blastos, lo que ayuda al diagnóstico de la enfermedad [37]. La forma hipergranular es la más frecuente y está presente hasta en el 75 % de los casos [38]; se caracteriza por la presencia de promielocitos patológicos que suelen ser de tamaño grande, con gránulos violeta intensos que son numerosos y pueden cubrir el núcleo. La relación núcleo/citoplasma está aumentada, la cromatina es inmadura y hay presencia de nucléolos prominentes [37]. Suele haber alteraciones en la configuración del núcleo, lo que permite diferenciarlos de los promielocitos normales, y en el citoplasma se puede identificar la presencia de bastones de Auer que, en ocasiones, forman cúmulos dando origen a las llamadas células Faggot [39,40]. Por otro lado, en la variante microgranular, presente en el 25 % de los casos [38], los gránulos son escasos, pero los núcleos suelen estar plegados o bilobulados en forma de reloj de arena que permite su identificación y a la vez ayuda a diferenciarlos de las células de origen monocítico [40].

El inmunofenotipo característico de los promielocitos leucémicos permite su identificación por estudios de citometría de flujo e inmunohistoquímica. Las células de la variante hipergranular son usualmente negativas para HLA-DR, CD34, CD11a, CD11b y CD18. Expresan el marcador mielóide temprano CD33 de manera fuerte. CD13 es heterogéneo y muchos casos expresan KIT (CD117). CD15 y CD65 suelen ser negativos o débiles y CD64 es comúnmente expresado. En la variante microgranular hay una frecuente expresión de CD34, CD2 y CD11c [37,38].

El cariotipo convencional en aspirado de médula ósea es altamente específico para identificar la t(15;17) y las otras traslocaciones relacionadas con la enfermedad, como la t(11;17) y t(5;17). Además, permite determinar la presencia de otras

alteraciones citogenéticas adicionales, lo cual no se logra por otros métodos y se puede asociar con un peor pronóstico en LPA [41]. Desventajas de esta técnica incluyen el tiempo de realización y los falsos negativos como resultados.

La hibridación in situ por fluorescencia (FISH) es una técnica más sensible que el cariotipo para identificar el gen de fusión PML/RARA, con la ventaja de que los resultados se obtienen de una manera más rápida [37]. No obstante, no permite cuantificar la isoforma del gen, por lo cual no es útil para la evaluación de la respuesta al tratamiento.

La reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa reversa (RT-PCR) es un método sensible y permite identificar y cuantificar las diferentes isoformas del gen de fusión PML/RARA, denominadas BCR1, BCR2 y BCR3 de acuerdo con la longitud del gen PML. Según el estudio latinoamericano IC-APL, la mayoría de los pacientes tienen la isoforma BCR1 (65 % de los casos), 31,4 % son BCR3 y solo 3,2 % son BCR2 [42]. Determinar el isotipo del gen por RT-PCR es clave no solo para el diagnóstico, sino también para evaluar la respuesta al tratamiento [36].

GRUPOS DE RIESGO

El PETHEMA y GIMEMA definen 3 grupos de riesgo de recaída que han condicionado la conducta terapéutica.

Riesgo	Leucocitos	Plaquetas
Bajo	< 10 ,000 / mm ³	>40,000/mm ³
Intermedio	<10,000/mm ³	<40,000/mm ³
Alto	>10,000/mm ³	
El número elevado de leucocitos al diagnóstico se relaciona con mayor posibilidad de: Muerte en inducción y Recaída		

Tratamiento

El primer análisis retrospectivo completo de un ensayo de grupo cooperativo para LPA pediátrica fue publicado en 2001 por un grupo alemán-suizo-austríaco [43]. Usando el ensayo BFM-93, donde los pacientes con LPA fueron tratados con ATRA desde 1994 en adelante, identificaron a 22 pacientes pediátricos. Si bien la dosis inicial de ATRA utilizada fue de 45 mg/m² como en adultos, debido a la toxicidad

observada en los primeros niños tratados que incluía dolor de cabeza, fiebre, dolor óseo, articular y muscular, la dosis de ATRA se redujo a 25 mg/ m². Curiosamente, con esta experiencia inicial, esta dosis se ha utilizado para casos pediátricos de LPA en todos los ensayos clínicos posteriores sin evidencia de disminución de la eficacia. ATRA se administró solo en la inducción y se administró quimioterapia multifarmacológica durante la inducción, la consolidación, la intensificación y el mantenimiento. De los 22 pacientes tratados con ATRA durante la inducción, 21 lograron una remisión completa (RC) y 1 paciente murió por hemorragia. En una mediana de seguimiento de 34 meses, 20 de los 22 pacientes estaban vivos. Aparte de la muerte hemorrágica temprana, 1 paciente murió por enfermedad progresiva. El 50% de los pacientes tratados experimentaron cambios fisiológicos compatibles con el síndrome de diferenciación, todos los cuales fueron tratados con esteroides y se resolvieron.

El grupo Europeo realizó el ensayo APL93, un ensayo aleatorio que planteó dos preguntas fundamentales. En primer lugar, si es necesario administrar ATRA al mismo tiempo que la quimioterapia o si la quimioterapia puede administrarse secuencialmente con ATRA y, en segundo lugar, el papel del ATRA de mantenimiento y/o la quimioterapia en el tratamiento de la LPA [44]. De los 576 pacientes inscritos en el ensayo, 31 (5 %) de los pacientes tenían menos de 31 años y se incluyeron en el análisis. Cabe destacar que ATRA se dosificó a 45 mg/m² con reducciones de dosis a 25 mg/m² en niños, cuando estaban presentes dolores de cabeza intensos u otros signos que sugerían hipertensión intracraneal benigna. Debido al pequeño número de pacientes pediátricos en cada brazo del ensayo, los resultados de cada brazo del estudio se combinaron en el análisis final del resultado. De los 31 pacientes tratados, 30 lograron una RC y 1 falleció el día 2 de la inducción por hemorragia del sistema nervioso central y pulmonar. La tasa de recaída a los 5 años fue del 27 % y la supervivencia global a los 5 años fue del 90 %. Debido al pequeño número de pacientes asignados a las diversas terapias de mantenimiento, no se pudieron realizar comparaciones entre grupos entre ATRA de mantenimiento, quimioterapia o una combinación de ATRA y quimioterapia. Las toxicidades relacionadas con la terapia incluyeron síndrome ATRA en el 13% de los niños

tratados, dolor de cabeza en el 39% de los pacientes, de los cuales el 16% tenía signos y síntomas compatibles con hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebral).

Los resultados del ensayo europeo APL93 se combinaron con el ensayo europeo APL2000 y se actualizaron en 2012 [45]. Mientras que el ensayo APL93 estableció que la terapia combinada, en lugar de secuencial, era el paradigma de tratamiento preferido en la inducción, el ensayo APL2000 preguntó si se podía omitir la citarabina en la consolidación para pacientes de riesgo bajo e intermedio. A diferencia del informe anterior, esta mirada retrospectiva a los pacientes pediátricos dividió el análisis entre niños menores de 12 años y adolescentes que tenían entre 13 y 18 años. Al igual que el análisis anterior, todos los pacientes pediátricos (menores de 18 años) se analizaron juntos debido a los números pequeños en lugar de estratificar en función de la aleatorización.

En el análisis final, 84 pacientes pediátricos fueron tratados en el ensayo APL93: 26 niños y 58 adolescentes. La tasa de RC fue del 92 y 100%, respectivamente, en niños y adolescentes. La incidencia acumulada de recaídas fue del 28% en niños y del 20% en adolescentes, mientras que la tasa de supervivencia global a los 5 años fue del 80,4% en niños y del 93,6% en adolescentes. Las toxicidades fueron similares a las observadas en otros ensayos, incluido el dolor de cabeza, el pseudotumor cerebral y el síndrome de diferenciación.

El grupo PETHEMA analizó los resultados de los pacientes pediátricos tratados en los ensayos LPA96 y LPA99 de un solo grupo e informó los resultados en 2005 [46]. Ambos ensayos tenían el mismo régimen de inducción de idarrubicina a una dosis de 12 mg/m² administrada los días 2, 4, 6 y 8 y ATRA a una dosis de 25 mg/m² administrada dos veces al día hasta lograr el control hematológico. CR o 90 días, lo que ocurra primero. Se administraron tres ciclos de consolidación en el ensayo LPA96: el primero con idarrubicina, el segundo con mitoxantrona y el tercero con idarrubicina. No se administró ATRA. El grupo PETHEMA analizó los resultados de los pacientes pediátricos tratados en los ensayos LPA96 y LPA99 de un solo grupo e informó los resultados en 2005 [46]. Ambos ensayos tenían el mismo régimen de inducción de idarubicina a una dosis de 12 mg/m² administrada los días 2, 4, 6 y 8

y ATRA a una dosis de 25 mg/m² administrada dos veces al día hasta lograr la RC hematológica o 90 días, lo que ocurra primero. Se administraron tres ciclos de consolidación en el ensayo LPA96: el primero con idarrubicina, el segundo con mitoxantrona y el tercero con idarrubicina. No se administró ATRA. El North American Intergroup realizó un ensayo aleatorizado de quimioterapia de inducción con ATRA solo versus tratamiento estándar con quimioterapia [47]. Este ensayo, publicado en 1997 en el New England Journal of Medicine, fue uno de los primeros grandes ensayos aleatorios que demostraron la superioridad de ATRA sobre la quimioterapia estándar en el tratamiento de la LPA. Cincuenta y tres pacientes pediátricos se inscribieron en el estudio y FISH confirmó que tenían una translocación 15;17. De estos, 27 pacientes fueron aleatorizados para recibir monoterapia con ATRA y 26 fueron aleatorizados para recibir quimioterapia sola. La tasa de RC fue del 81 y 65 %, respectivamente, para aquellos pacientes asignados a ATRA o quimioterapia, un resultado que no fue estadísticamente significativo. Al igual que en otros estudios, la principal causa de muerte prematura fue la hemorragia. El pseudotumor cerebral ocurrió en el 11% de los pacientes tratados. El Grupo de Estudio Cooperativo de LMA Infantil Japonés realizó un estudio prospectivo dedicado al uso de 58 niños con LMA de novo, entre las edades de 11 meses y 16 años entre 1997 y 2004 [48]. En la inducción, se combinó ATRA a una dosis de 45 mg/m² con daunorrubicina y citarabina. La consolidación consistió en 3 ciclos de quimioterapia multifarmacológica en combinación con ATRA, y el mantenimiento consistió en monoterapia con ATRA, administrada durante 15 días cada 3 meses durante un año.

De los 58 pacientes incluidos en el protocolo clínico, 56 lograron una RC y 2 tuvieron muerte hemorrágica temprana. La incidencia acumulada de recaída fue del 3,6% y la supervivencia global a los 7 años fue del 93,1%. El síndrome de diferenciación, el dolor de cabeza severo y el pseudotumor cerebral fueron complicaciones observadas con la terapia. En 1993, el GIMEMA (Gruppo Italiano per le Malattie Ematologiche dell'Adulto) diseñó un estudio tanto en adultos como en niños que utilizó ATRA diario a una dosis de 25 mg/m² en combinación con idarubicina los días 2, 4, 6 y 8 para inducción, seguida de consolidación con 3 ciclos de

quimioterapia de consolidación con quimioterapia sola [49]. Además, como lo habían hecho otros grupos, se preguntaron si la terapia de mantenimiento con ATRA solo, quimioterapia, ATRA más quimioterapia o ningún mantenimiento era el enfoque preferido para mantener una remisión y lograr la curación. El estudio fue publicado en 2005.

De los 107 pacientes evaluables, 4 fallecieron durante la terapia de inducción y 3 de esas muertes fueron por hemorragia intracerebral. Todos los demás pacientes lograron una RC. La supervivencia global de todos los pacientes evaluables fue del 89% tanto a los 5 como a los 10 años de seguimiento. Diez pacientes desarrollaron pseudotumor cerebral y 8 pacientes tenían síndrome ATRA definitivo o posible.

Aparte de las conocidas complicaciones del pseudotumor cerebri y del síndrome de diferenciación observado, sigue existiendo preocupación acerca de la toxicidad cardíaca temprana y tardía en niños tratados por LPA.

El esquema de tratamiento propuesto para el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, se basa en el protocolo IC- APL 2006, que incluye una fase de inducción con Daunorubicina 60mgm² día en los días 2, 4, 6 y 8, ATRA 45mgm² día del día 1 hasta la remisión completa por citogenética, y si existe una cuenta de leucocitos totales mayor a 5 x10⁹/L se iniciara dexametasona a 2.5mgm² cada 12 horas por 15 días con revaloración por medio de Aspirado de médula ósea y citogenética previo al inicio de la terapia de la consolidación. La consolidación dependera del riesgo en el que se clasifica al paciente, alto, intermedio o bajo riesgo, los pacientes con bajo riesgo recibirán Daunorubicina a una dosis de 25mgm² día los días 1,2,3 y 4 y ATRA 45mgm² día por 15 días, posterior segunda consolidación con mitoxantrona 10mgm² día en el día 1,2 y 3 y ATRA 45mgm² día por 15 días y la tercera consolidación Daunorubicina 60mgm² día en el día 1 y ATRA 45mgm² día por 15 días, los pacientes con riesgo intermedio recibirán la primera consolidación con daunorubicina 35mgm² día en los días 1, 2, 3 y 4, ATRA 45mgm² día por 15 días, la segunda consolidación con Mitoxantrona 10mgm² día en los días 1, 2 y 3, ATRA 45mgm² día por 15 días y la tercera consolidación con Daunorubicina 60mgm² día en los días 1 y 2 y ATRA 45mgm² día por 15 días. Los pacientes de alto riesgo recibirán en la primera consolidación Daunorubicina 25mgm² día en los días

1,2,3,4, así como citarabina 1grm2dia en los días 1,2,3 y 4, ATRA 45mgm2dia por 15 días, en la segunda consolidación Mitoxantrona 10mgm2dia en los días 1,2,3,4 y 5, ATRA 45mgm2dia por 15 días, y en la tercera consolidación Daunorubicina 60mgm2dia en el día 1, citarabina 150mgm2 cada 8 horas en los días 1,2,3 y 4, ATRA 45mgm2dia por 15 días, y posterior la fase de mantenimiento en todos los pacientes durante 2 años con ATRA 45mgm2dia por 15 días cada 3 meses, metotrexate 15mgm2dia semanal y 6- mercaptopurina 50mgm2dia, La supervivencia general de este grupo tuvo éxito, alcanzando el 90 por ciento con un seguimiento promedio de 33,6 meses. [50].

Recaídas

La mayoría de los pacientes con LPA alcanzarán una respuesta completa con el tratamiento y permanecerán libres de enfermedad en el tiempo, especialmente, si se incorpora ATO a la terapia. No obstante, del 5-10 % de los casos pueden recaer. En estas situaciones está indicado realizar una terapia de rescate que dependerá del esquema de tratamiento usado en la primera línea [51]. En general, los pacientes que no recibieron ATO en la primera línea deben recibirlo en la recaída [52,53] y, aquellos que recayeron después de ATO, pueden ser rescatados con la adición de una antraciclina o el anticuerpo monoclonal anti CD33 gemtuzumab ozogamicina [54]. En cualquier caso, una vez alcanzada la remisión, el paciente debe proceder con trasplante de precursores hematopoyéticos si es candidato para esta terapia [55]. El tipo de trasplante depende de la respuesta molecular alcanzada. En general, para los pacientes que alcanzan una respuesta molecular completa se prefiere un trasplante autólogo, dada su menor toxicidad y la buena respuesta a largo plazo [55]. Por su parte, en los pacientes que no alcanzan una respuesta molecular completa con el tratamiento de la recaída, se prefiere realizar un trasplante alogénico [56].

Complicaciones cardiovasculares.

Actualmente se estima que existe una tasa de curación superior al 80% de niños con padecimientos oncohematológicos, lo que aumenta la expectativa de vida libre de enfermedad, pero incrementa la toxicidad multiorgánica, incluyendo la cardíaca, lo que genera la necesidad de detección y manejo temprano de las complicaciones,

con la finalidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes[57,59]. Cerca del 60% de los pacientes en edad pediátrica con enfermedades oncohematológicas reciben antracíclicos [59]. Se estima que hasta el 65% de los sobrevivientes de cáncer infantil tratados con antraciclina podrían cursar con disfunción miocárdica subclínica [60]. en este grupo de pacientes la enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad por cardiotoxicidad, después de la recurrencia del cáncer y malignidades secundarias [57,60,61]. La incidencia de insuficiencia cardíaca clínica se ha reportado hasta del 16%, 0.9 a 4.8 años después de la quimioterapia[57].

Cardiotoxicidad

Se puede definir con base en el deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) como grado I: reducción de la FEVI del 10 al 20% con respecto a la basal; grado II: reducción > 20% o caída por debajo de lo normal, y grado III: aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva[62,63]. La Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular utilizan el 53% como límite normal de FEVI [64,65].

Todos los pacientes que serán tratados con fármacos oncológicos potencialmente cardiotoxicos deben tener un examen clínico minucioso en el que se evalúe la presencia de antecedentes cardiovasculares como cardiopatías congénitas, valvulopatías, miocardiopatías, antecedente de disfunción de VI aún asintomática, antecedente de tratamiento previo con antineoplásicos o la irradiación torácica previa. Se recomienda la monitorización frecuente de los signos vitales durante la infusión de los agentes quimioterapéuticos[62].

Ecocardiograma

Se debe obtener una evaluación basal de la FEVI al inicio del tratamiento para la comparación con estudios posteriores. Una FEVI < 53% es un factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca, si esta es $\leq 50\%$ no se recomienda iniciar un esquema de tratamiento con fármacos de alto potencial cardiotoxico, debiendo evaluarse en conjunto con el oncólogo la posibilidad de un esquema alternativo. Si bien la FEVI es el parámetro universalmente utilizado para la toma de decisiones, no es sensible para la detección precoz del compromiso cardíaco subclínico y

depende de los cambios de precarga y poscarga que conducen a cambios transitorios en ella. Se ha observado que la determinación de las velocidades miocárdicas con Doppler tisular a nivel del anillo mitral puede ser más sensible para la detección de disfunción ventricular incipiente[62,65]. En situación basal, el *strain* longitudinal global (SLG) mejora la estratificación del riesgo de disfunción ventricular por cardiotoxicidad frente a la FEVI-2D. Durante el tratamiento antitumoral, el SLG detecta daño miocárdico precozmente y con menos variabilidad que la FEVI. El uso combinado de SLG y troponina I mejora el valor predictivo negativo para disfunción ventricular. El método actualmente preferido para la estimación de la FEVI es mediante ecocardiografía tridimensional, la cual tiene menos variabilidad con respecto al método bidimensional[64].

Medicina Nuclear

Tiene alta reproducibilidad en el cálculo de la FEVI con baja variabilidad interobservador. Como desventajas están la exposición a radiación ionizante y la imposibilidad de valorar las válvulas y el pericardio[67].

Biomarcadores

Los biomarcadores plasmáticos específicos de lesión miocárdica son una herramienta útil para la detección y la evaluación precoz de la cardiotoxicidad[68].

Troponinas

Son marcadores de lesión miocárdica por excelencia[69]. En pacientes que han recibido diversos quimioterápicos se han detectado niveles elevados tanto de troponina T como de troponina I al ser determinados precozmente en relación con el momento de recibir el tratamiento antineoplásico. Esto se correlaciona con mayor incidencia y gravedad de disfunción del VI en el seguimiento[68].

Péptidos natriuréticos

El péptido natriurético cerebral (BNP) y la fracción amino terminal de propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) son biomarcadores de valor pronóstico y posible guía del tratamiento de los pacientes en este contexto [71,74]. En el ámbito de la disfunción ventricular izquierda y la insuficiencia cardiaca asociadas con cardiotoxicidad por quimioterápicos hay suficiente evidencia de que elevaciones

persistentes de estos marcadores se asocian con mayor riesgo de desarrollo de disfunción ventricular (tanto sistólica como diastólica) [75,77].

Tratamiento

Los fármacos frecuentemente estudiados y utilizados para tratar la cardiotoxicidad son los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), sin embargo los efectos beneficiosos de estos fármacos y su capacidad para reducir la morbimortalidad asociada a la antraciclina en los supervivientes de cáncer infantil parece ser transitoria [78]. El carvedilol proporciona cardioprotección mediante la inhibición de especies reactivas de oxígeno, la eliminación de radicales libres, la prevención de la peroxidación lipídica y el aumento de las concentraciones de vitamina E [79]. La insuficiencia cardíaca aguda y crónica deben ser tratadas de acuerdo con el momento de su presentación.

Recomendaciones de evaluación y seguimiento cardiovascular

No existe un consenso internacional actual de seguimiento de los pacientes pediátricos sometidos a tratamientos oncohematológicos. Algunas guías realizadas por grupos de expertos recomiendan la evaluación de pacientes pediátricos previa a la quimioterapia mediante la valoración de la función sistólica y diastólica del VI (FEVI inicial permisible > 50%). Se recomienda otra evaluación después de la mitad de la dosis acumulativa total prescrita en el protocolo de tratamiento o al alcanzar 200 mg/m² de doxorubicina, luego cada 100 mg/m² en adelante. En el caso de pacientes con una FEVI inicial < 30%, se debe estudiar la relación entre riesgo y beneficio respecto al tratamiento antitumoral, desaconsejándose el uso de fármacos cardiotoxicos, especialmente antraciclinas. En pacientes con una FEVI basal entre el 30 y el 50%, la evaluación ecocardiográfica debe realizarse antes de cada ciclo de quimioterapia[80]. Los pacientes que reciben dosis más altas de antraciclinas y los que reciben terapias combinadas deben contar con evaluaciones más frecuente de la función sistólica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Determinar la supervivencia en pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda atendidos en el Hospital Infantil de México “ Federico Gómez” del año 2010 al 2019.

En nuestra población existen muy pocos estudios acerca de la supervivencia y características y de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda.

El presente trabajo servirá de base para seguir realizando futuros estudios en nuestra población.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la supervivencia en pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda atendidos en el Hospital Infantil de México “ Federico Gómez” del año 2010 al 2019?.

JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

La leucemia promielocítica aguda, es una enfermedad con características clínicas y citogenéticas específicas, es la leucemia con mejor pronóstico, ya que tiene una terapia blanco, el ATRA que junto con las antraciclinas han mejorado notablemente la supervivencia de los pacientes, actualmente se tiene una tasa de supervivencia cerca del 95%, por lo que este estudio permitirá determinar la prevalencia, características morfológicas, citogenéticas y respuesta al tratamiento establecido para el manejo de la enfermedad, la tasa de curación y las principales complicaciones en la población estudiada, para poder brindar una base estadística de información para futuros estudios comparativos y como fuentes bibliográficas.

El analizar la prevalencia de la enfermedad, características morfológicas y citogenéticas así como respuesta al tratamiento, podremos conocer la supervivencia global y supervivencia libre de la enfermedad. El Hospital Infantil de México (HIMFG), utiliza protocolos de tratamiento para pacientes con LMA M3 derivados del protocolo ASH, por lo que es necesario conocer los resultados en salud derivados de la aplicación de estos protocolos internacionales.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la prevalencia en pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda atendidos en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” del año 2010 al 2019.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características morfológicas y citogenéticas en pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda atendidos en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” del año 2010 al 2019.
- Describir la presencia de coagulopatía en pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda atendidos en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” del año 2010 al 2019.
- Determinar la tasa de recaída en pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda atendidos en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” del año 2010 al 2019.
- Determinar las principales complicaciones por uso de ATRA en pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda atendidos en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” del año 2010 al 2019.
- Determinar alteraciones cardiovasculares secundario al uso de antraciclinas en pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda atendidos en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” del año 2010 al 2019.

HIPÓTESIS

La prevalencia, características morfológicas, citogenéticas, la respuesta al tratamiento, recaída y la supervivencia en pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda atendidos en el Hospital Infantil de México “

Federico Gómez” será similar a la reportada en estudios publicados nacionales e internacionales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio:

- A. Según el proceso de causalidad o tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información: **RETROSPECTIVO**.
- B. Según el número de una misma variable o el periodo y secuencia del estudio: **TRANSVERSAL**.
- C. Según la intención comparativa de los resultados de los grupos estudiados: **COMPARATIVO**.
- D. Según el control de las variables o el análisis y alcance de los resultados: **DESCRIPTIVO**
- E. De acuerdo con la inferencia del investigador en el fenómeno que se analiza: **OBSERVACIONAL**.

Lugar o sitio del estudio:

Se realizó en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”

Periodo de estudio:

1 de Enero 2010 a 31 de Diciembre de 2019.

Criterios de selección de la muestra

Criterios de inclusión:

- Todo paciente con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda que ingresó, fue diagnosticado y recibió tratamiento con quimioterapia en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” durante el periodo establecido.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no completaron tratamiento de acuerdo con el protocolo del Hospital Infantil de México Federico Gómez
- Pacientes con expediente clínico incompleto.

VARIABLES

Tabla 1. Definición conceptual y operacional de variables.

Variables	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo	Indicador	Escala de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde el nacimiento hasta el día actual.	Años del paciente documentado en el expediente al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Años	De razón
Género	Condición orgánica que distingue a dos personas de la misma especie.	Es el sexo del paciente registrado en el expediente.	Cualitativa	-Masculino -Femenino	Nominal
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.	Presencia de sangrado a cualquier nivel y/o alteración en perfil de coagulación registrado en el expediente.	Cualitativa	-Si -No	Dicotómica
Grupo de riesgo	Según el número de leucocitos y plaquetas al momento del diagnóstico. Se clasifican en tres grupos.	Recuento en el número de leucocitos y plaquetas.	Cualitativa	-Riesgo Alto -Riesgo intermedio -Riesgo bajo	Nominal
Subtipo morfológico	Morfología presente en el	Resultado del aspirado de	Cualitativa	-Hipergranular -Hipogranular	Nominal

	aspirado de médula ósea.	médula ósea documentado en el expediente.			
Translocación	Se define cuando un cromosoma se transfiere a otro cromosoma.	Resultado de citogenética con alguna translocación	Cualitativa	-Si -No	Dicotómica
Efectos Adversos por ATRA	Reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica.	Presencia de efectos adversos documentados por el uso de ATRA en el expediente clínico por medio de síntomas, exámenes radiológicos y de laboratorio.	Cualitativa	-Presente -Ausente	Dicotómica
FEVI Inicial	La fracción de eyección ventricular es una medida ecocardiográfica de la fuerza contráctil del corazón.	Valoración por el servicio de cardiología para definir la fracción de eyección ventricular previo al inicio de tratamiento con quimioterapia.	Cuantitativa	Porcentaje	De razón
FEVI al final del tratamiento.	La fracción de eyección ventricular es una medida ecocardiográfica de la fuerza contráctil del corazón.	Valoración por el servicio de cardiología para definir la fracción de eyección ventricular al término de tratamiento	Cuantitativa	Porcentaje	De razón

		con quimioterapia.			
Recaída de la enfermedad.	Evidencia de enfermedad según clínica o Presencia de traslocacion despues de un periodo de haber permanecido en remision completa	Presencia de datos clínicos de enfermedad, aspirado de médula ósea con blastos y/o translocación positiva	Culitativa	-Si -No	Dicotómica
Fecha de diagnóstico.	Momento en el que se identifica la enfermedad.	Dia, mes y año en el que se corrobora el diagnostico por medio de aspirado de médula ósea, citogénica.	Cualitativa	Dia, mes y año	De intervalo
Fecha de inicio de vigilancia.	Plan de seguimiento con observación minuciosa del estado del paciente sin administrar tratamiento, a menos que cambien los resultados de las pruebas que indiquen que el paciente tiene nuevamente la enfermedad.	Dia, mes y año en el que se concluye con el tratamiento medico y se realizan estudios para corrobora que los estudios se encuentran negativos para la enfermedad por medio de aspirado de médula ósea y citogénica.	Cualitativa	Dia, mes y año	De intervalo
Fecha de última consulta.	Momento en el que el paciente continua en observación minuciosa, sin recibir tratamiento médico.	Dia, mes y año en el que se valoró por última vez la paciente.	Cualitativa	Dia, mes y año	De intervalo

PROCEDIMIENTO

Se realizó una revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda que recibieron tratamiento en el Hospital Infantil de México durante el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2019 (10 años).

PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO

Se recabaron las variables en hoja de recolección de datos de Excel y el análisis estadístico se llevó a cabo a través del programa Statical Package for Social Science (SPSSV 22). Se realizó estadística descriptiva con calculo de frecuencias y porcentajes, medias, medianas y moda. Se calculó la supervivencia global y la supervivencia libre de evento (recaída) estimada a 5 años por medio de análisis de supervivencia y curvas de Kaplan-Meier.

RECURSOS

RECURSOS HUMANOS:

01 Investigador: Dra Paulina Berenice González Galván.
01 Recolector de datos: Dra Paulina Berenice González Galván.
01 asesor clínico: Dr. Marco Antonio Murillo Maldonado
01 asesor metodologico: Dr. Marco Antonio Murillo Maldonado

RECURSOS FÍSICOS Y MATERIALES

Expedientes clinicos del Archivo clínico del Hospital Infnatil de México “Federico Gómez”
01 computadora Mac Book Air
Programa SPSS v22 para el análisis estadístico
01 lapicero
01 calculadora

RECURSOS FINANCIEROS

- No se contó con financiamiento para este estudio.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio de investigación se realizó de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud en México.

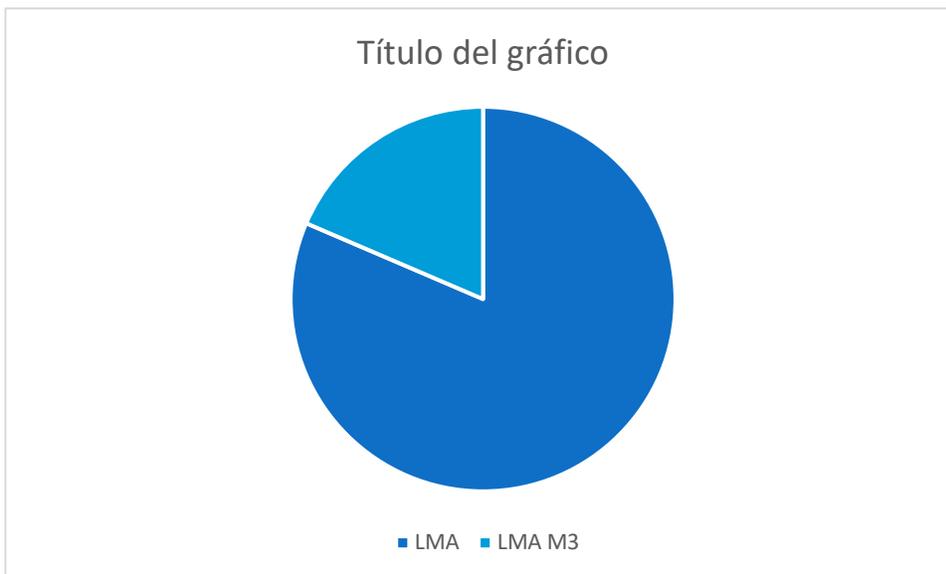
La investigación se apegó a las normas dictadas por el Hospital Infantil de México Federico Gómez en materia de investigación para la salud.

El presente estudio de investigación no requirió carta de consentimiento informado por ser un estudio retrospectivo en expedientes de pacientes donde sólo se realizará revisión de expedientes, sin riesgo para el paciente.

Se respetó la confidencialidad de la información obtenido en esta investigación.

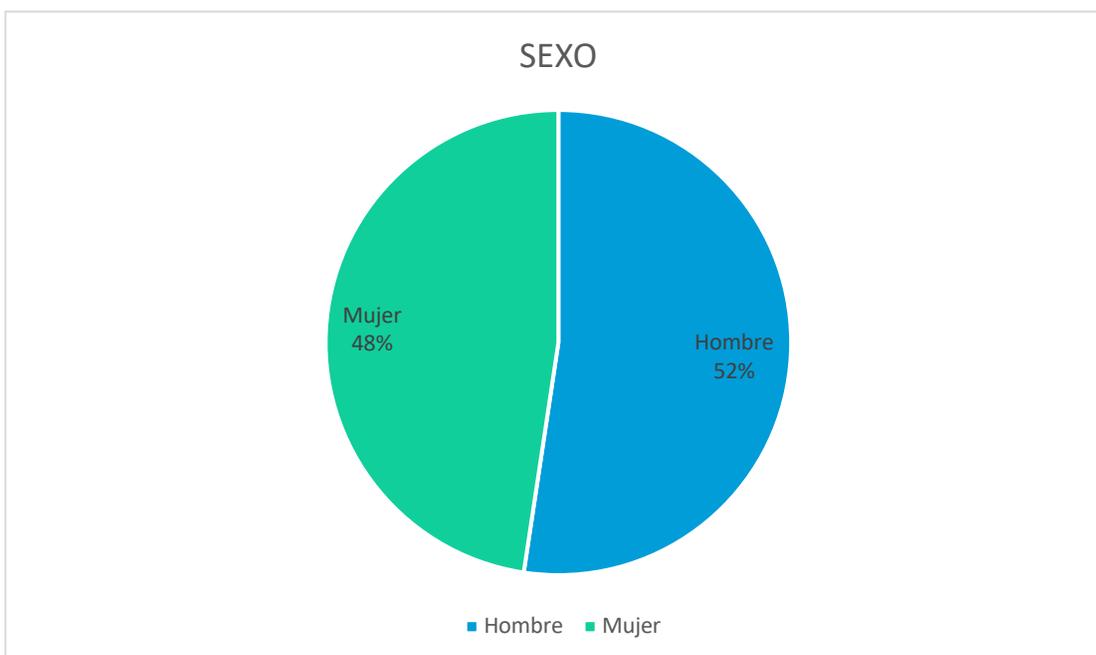
RESULTADOS

Del año 2010 al 2019 se diagnosticaron 101 Leucemias Mieloides Agudas, de las cuales 23 pacientes se clasificaban como Leucemia Promielocítica Aguda (M3 de la FAB) representando el 22.7% (Gráfica 1).



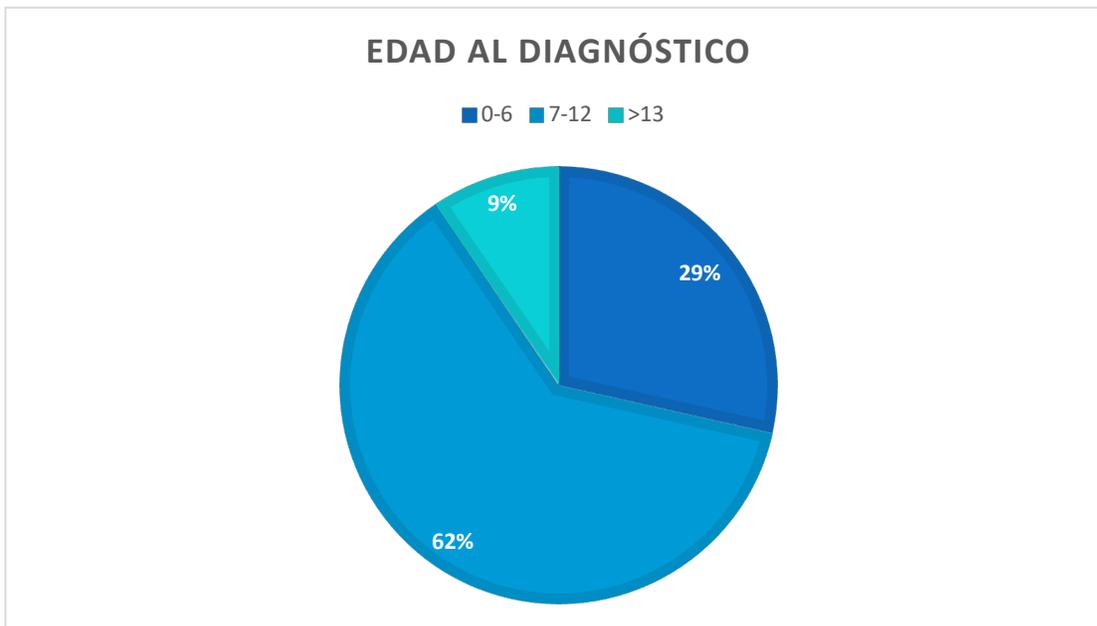
Gráfica 1. Prevalencia de Leucemias Mieloides Agudas diagnosticadas en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el periodo del 1º de Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2019.

Se obtuvo una muestra de 23 pacientes, sin embargo dos expedientes se encontraban con datos incompletos, la muestra final fue de 21 pacientes con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda durante el periodo comprendido del 2010 al 2019, la cual estuvo compuesta por 11 hombres y 10 mujeres, lo que corresponde al 52% y 48% respectivamente del total de la muestra (Gráfica 2), con lo que podemos establecer que, en el tiempo estudiado, existió una mayor prevalencia en hombres que en mujeres, a una razón de 1:0.84.



Gráfica 2. Composición de la muestra de pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda con base al sexo del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el periodo del 1º de Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2019.

El promedio de edad de los participantes en el estudio, se obtuvieron por medidas de tendencia central, el promedio de la edad fue de 8.6, con una edad mínima de 2 y máxima de 15 años, mediana de 8 y una moda de 11, de esta manera establecemos que la edad de presentación de la enfermedad en promedio fue en el grupo de edad de 7 a 12 años con un 62% de los participantes (Tabla 2 y Gráfica 3).



Gráfica 3. Grupos de edad al momento del diagnóstico de los pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el periodo del 1° de Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2019.

MEDIA:	8.619047619
MODA:	11
MEDIANA:	8

Tabla 2. Medidas de tendencia central de pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el periodo del 1° de Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2019.

Las Leucemias Promielocíticas Agudas se estadificaron según el riesgo de recaída, en alto, intermedio y bajo riesgo, de acuerdo con los resultados obtenidos se encontró que de los 21 pacientes estudiados, 11 pacientes (52.3%) eran de riesgo intermedio, 7 pacientes (33.3 %) de riesgo alto, y 3 pacientes (14.2%) de riesgo bajo (Tabla 3).

Estadificación	Frecuencia	Porcentaje
Riesgo Bajo	3	14.2
Riesgo Intermedio	11	52.3
Riesgo Alto	7	33.3

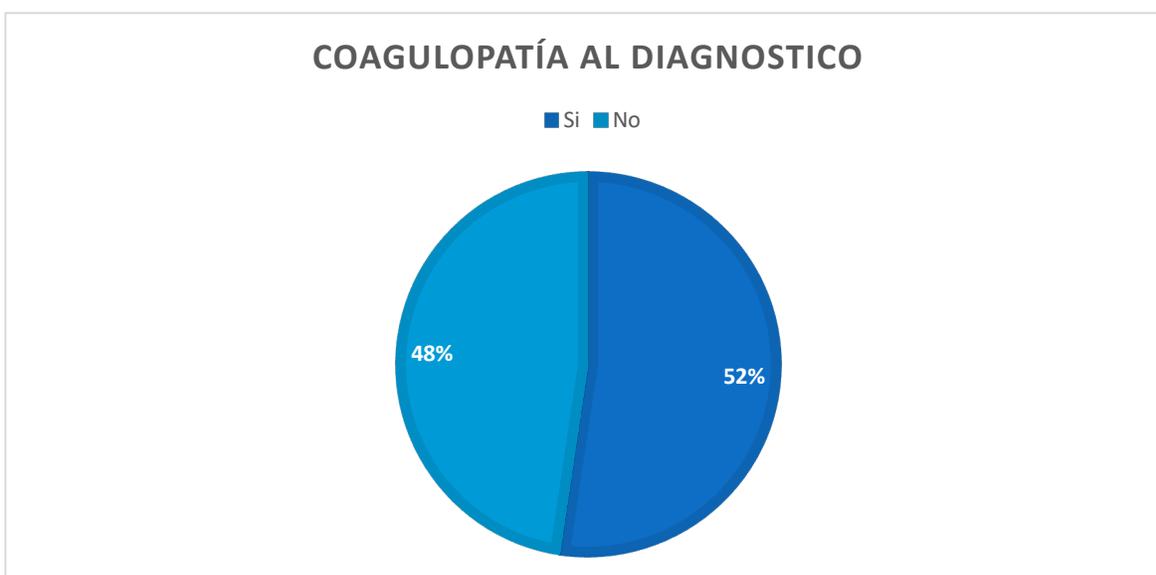
Tabla 3. Distribución de la estadificación del riesgo de pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el periodo del 1° de Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2019.

Al realizar el aspirado de medula osea, se identificaron 15 pacientes (71.4%) con variedad hipergranular, y 6 pacientes con la variedad hipogranular (28.5%).

Variedad	Frecuencia	Porcentaje
Hipergranular	15	71.4
Hipogranular	6	28.5

Tabla 4. Distribución de la variedad morfológica de los pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el periodo del 1° de Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2019.

Al analizar a los pacientes que presentaron coagulopatía al diagnóstico 11 de ellos que representa el 52% presentó coagulopatía. (Grafica 4)



Grafica 4. Distribución de presentación de coagulopatía al diagnóstico de los pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el periodo del 1° de Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2019.

Al iniciar el tratamiento con ATRA de los 21 pacientes, 6 pacientes (29%) presentaron complicaciones por ATRA. (Grafica 5)



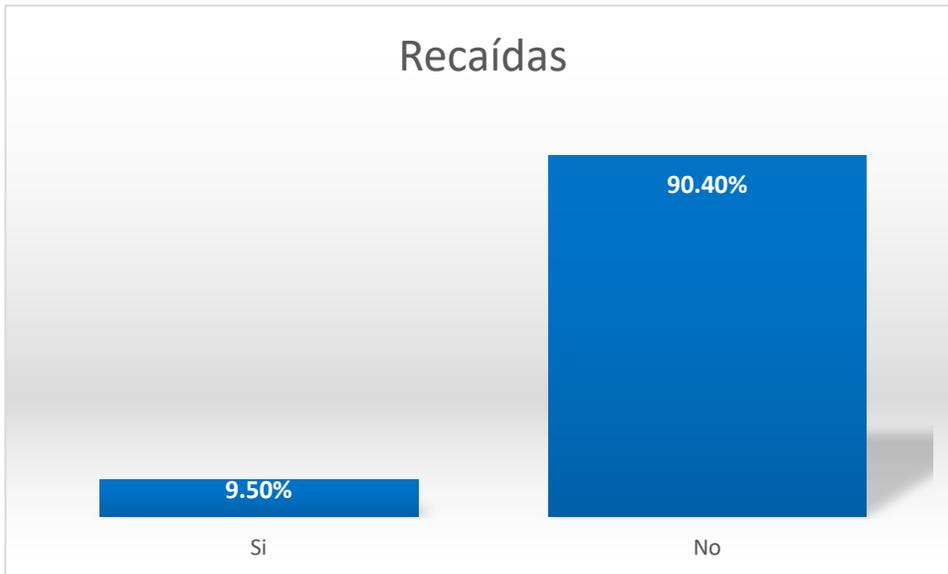
Grafica 5. Distribución de presentación de coagulopatía al diagnóstico de los pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el periodo del 1° de Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2019.

De los 6 pacientes que presentaron complicaciones por ATRA, 3 de ellos que representa el 50% de los pacientes presentaron Pseudotumor Cerebri y el otro 50% presentó síndrome de diferenciación. (Tabla 5)

Complicaciones por ATRA	Frecuencia	Porcentaje
Pseudotumor Cerebri	3	50
Síndrome de diferenciación	3	50

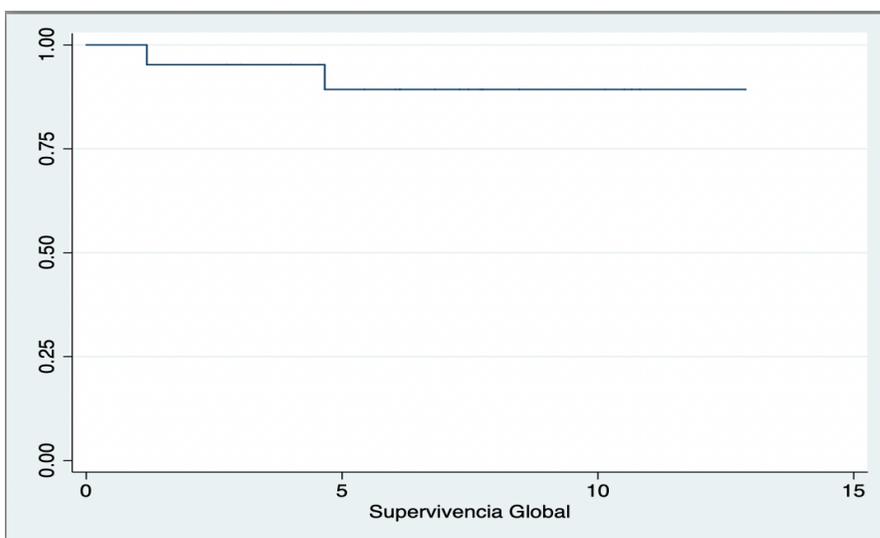
Tabla 5. Distribución de complicaciones por ATRA de los pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el periodo del 1° de Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2019.

Al estudiar la recaída de la enfermedad en los pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda posterior a someterse a tratamiento, se mostró que tuvieron una evolución favorable en la mayoría de los casos 90.40% vs. 2 pacientes (9.5%) que presentaron una recaída. Los dos pacientes iniciaron vigilancia y posterior a 2 años presentaron recaída (Grafica 6).



Grafica 6. Recaída de la enfermedad de la muestra estudiada de los pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el periodo del 1° de Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2019.

Al realizar el análisis de supervivencia global, mediante el estimador Kaplan-Meier, se observa que con una media de seguimiento de 149.211 meses la supervivencia global de la muestra de los pacientes fue de 95.12%. Durante el seguimiento de estos pacientes, hubo una defunción secundario a coagulopatía y proceso infeccioso por Aspergilosis (Gráfica 7 y Tabla 5).

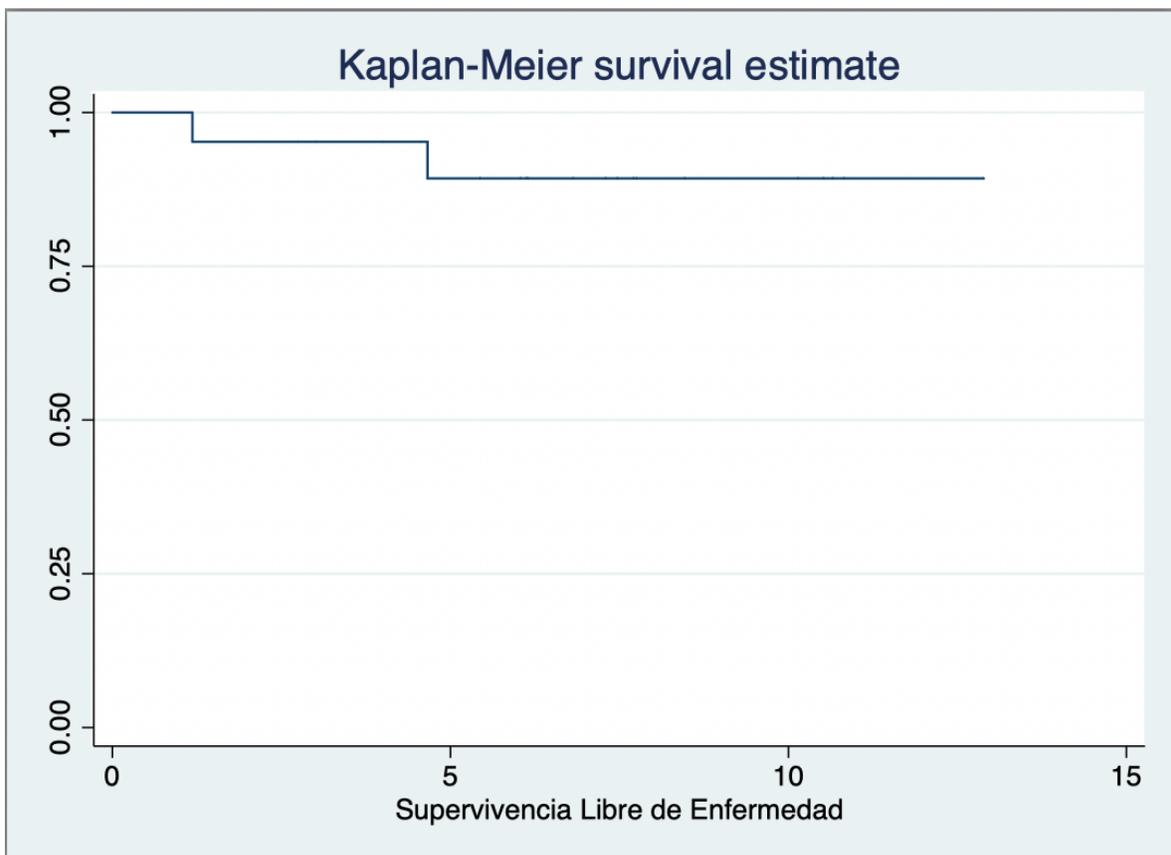


Grafica 7. Supervivencia global a 5 años de la muestra estudiada de los pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el periodo del 1° de Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2019.

Interval	Beg.	Total	Deaths	Lost	Survival	Std. Error	[95% Conf. Int.]
2	3	21	1	1	0.9512	0.0476	0.7011 0.9930
3	4	19	0	1	0.9512	0.0476	0.7011 0.9930
4	5	18	0	2	0.9512	0.0476	0.7011 0.9930
5	6	16	0	1	0.9512	0.0476	0.7011 0.9930
6	7	15	0	4	0.9512	0.0476	0.7011 0.9930
7	8	11	0	4	0.9512	0.0476	0.7011 0.9930
8	9	7	0	2	0.9512	0.0476	0.7011 0.9930
10	11	5	0	4	0.9512	0.0476	0.7011 0.9930
12	13	1	0	1	0.9512	0.0476	0.7011 0.9930

Tabla 5. Supervivencia global a 5 años de la muestra estudiada de los pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el periodo del 1° de Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2019.

Se analizó la supervivencia libre de enfermedad, mediante el estimador Kaplan-Meier, se observa que con una media de seguimiento de 12 años la supervivencia libre de enfermedad es de 89%. (Grafica 8 y Tabla 5)



Grafica 8. Recaída de la enfermedad de la muestra estudiada de los pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el periodo del 1° de Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2019.

Interval	Beg. Total	Deaths	Lost	Survival	Std. Error	[95% Conf. Int.]
1 2	21	1	0	0.9524	0.0465	0.7072 0.9932
2 3	20	0	1	0.9524	0.0465	0.7072 0.9932
3 4	19	0	1	0.9524	0.0465	0.7072 0.9932
4 5	18	1	2	0.8964	0.0698	0.6433 0.9732
5 6	15	0	1	0.8964	0.0698	0.6433 0.9732
6 7	14	0	4	0.8964	0.0698	0.6433 0.9732
7 8	10	0	4	0.8964	0.0698	0.6433 0.9732
8 9	6	0	1	0.8964	0.0698	0.6433 0.9732
10 11	5	0	4	0.8964	0.0698	0.6433 0.9732
12 13	1	0	1	0.8964	0.0698	0.6433 0.9732

Tabla 7. Recaída de la enfermedad de la muestra estudiada de los pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” en el periodo del 1º de Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2019.

DISCUSIÓN

Las leucemias agudas actualmente representan el tipo de cáncer más frecuente en la edad pediátrica y de ellos la LMA es la responsable de generar tasas de mortalidad elevadas comparada con otros tipos de cáncer pediátrico.

En el presente estudio se incluyeron 21 paciente correspondientes a los expedientes de niños con diagnostico de LPA durante el 2010 – 2019.

En los pacientes obtenidos para el estudio, se indentificaron 101 Leucemias Mieloides Agudas, de las cuales 21 (20.7%) eran Leucemias Promielocíticas Agudas, siendo similiar a lo reportado en regiones específicas como el norte de Italia, Nicaragua y Argentina, donde el 20-59 % de los pacientes pediátricos con LMA tenían LPA [15-18]. En cuanto a la edad de los pacientes al momento del diagnostico la edad promedio fue de 8.6 años, con predominio en pacientes masculino que coincide con la literatura internacional [14].

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las medias de leucocitos y plaquetas asociadas al genero o edad de los pacientes.

En nuestro estudio la t(15;17) fue la alteración citogenética más frecuente y estuvo presente en el 95 % de los casos, similiar en lo reportado por Arber et al. [19].

Acerca de la morfología la forma hipergranular fue la más frecuente presente en 15 pacientes (71.4%) y la variedad hipogranular en 6 pacientes (28.5%) que concide en el estudio realizado por Ryan M en el 2018 [37].

Asi tambien se reporta presencia de recaída a medula osea en 2 pacientes (9.5%) hasta el corte, la cual es menor al ser comparado con otros estudios como el grupo Europeo en el ensayo APL93 que tiene una tasa de recaída a los 5 años del 27 %, sin embargo el Grupo de Estudio Cooperativo de LMA Infantil Japonés reportó la incidencia acumulada de recaída fue del 3,6%.

La supervivencia global con seguimiento máximo a 5 años en esta muestra de pacientes fue de 95.12%, la cual es similar a otros grupos importantes como el grupo Europeo que reporta supervivencia global a los 5 años fue del 90 %, El Grupo de Estudio Cooperativo de LMA Infantil Japonés con una supervivencia global a los 7 años fue del 93,1%, PETHEMA la supervivencia global de todos los pacientes evaluables fue del 89% tanto a los 5 como a los 10 años de seguimiento.

Los resultados en salud obtenidos hasta el momento muestran que a 5 años de seguimiento podemos obtener tasas de supervivencia global similares a grupos importantes en el tratamiento de pacientes pediátricos con Leucemia Promielotica Aguda.

CONCLUSIÓN

En conclusión, nuestro estudio demuestra que la frecuencia de la leucemia promielocitca en nuestra institución fue del 20.7% semejante en algunas series latinas.

Las características clínicas y biológicas de nuestra población se asemeja a la poblacion pediátrica con Leucemia Promielocita Aguda de ls series latinas y anglosajonas, siendo más frecuente en el género masculino, y edad de presentación una mediana de 8.6 años.

En nuestro estudio el 52% de los pacientes presento coagulopatía y la causa de la muerte de nuestro paciente fue secundario a hemorragia del sistema nerivoso central, por lo tanto, la eficacia del acceso al tratamiento, el lapsi entre los primeros

síntomas y el inicio de la terapia específica en un sistema de salud determina el resultado de la LPA que requiere tratamientos multidisciplinarios.

Las LPA se clasificaron según el riesgo de recaída, en alto, intermedio y bajo riesgo, 11 pacientes (52.3%) eran de riesgo intermedio, 7 pacientes (33.3 %) de riesgo alto, y 3 pacientes (14.2%) de riesgo bajo,

Los pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda tienen disminución de la fracción de eyección ventricular (FEVI) importante por el uso de antraciclinas, por lo que se propone iniciar un protocolo con toma de ecocardiograma y biomarcadores séricos en diferentes momentos durante el tratamiento.

El pronóstico de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda tratados en nuestra institución es buena comparada con los grandes grupos antes mencionados.

Si bien, existe adecuada respuesta al tratamiento, aun sigue existiendo evidencia de recaídas documentadas, por lo que es necesario identificar otros factores de riesgo asociados a recaídas para disminuir las comorbilidades y con esto mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Al ser un estudio retrospectivo, algunos expedientes se encontraban con información incompleta, por lo que tuvieron que ser excluidos del presente estudio, además la baja incidencia en pacientes Leucemia Promielocítica Aguda puede dar lugar a sesgos en el presente estudio, siendo importante evaluar con una mayor cantidad de pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017, 2017;18(6):719-731.
2. Organización Mundial de la Salud, 2021. CureAll framework: WHO global initiative for childhood cancer: increasing access, advancing quality, saving lives. Organización Mundial de la Salud. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/347370>.
3. Pui Ch, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 1998;339:605-15.
4. Larquin C. José I., Diviú L. Angelina, et al. Leucemia Promielocítica Aguda. Comportamiento clínico. *Revista Archivo Médico de Camagüey.* Vol. 12(6) Camagüey nov.-dic. 2008.
5. Xie Y, Davies SM, Xiang Y, et al. Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973–1998). *Cancer* 2003;97(9):2229–35.
6. Ryan M. Acute Promyelocytic Leukemia: A Summary. *J Adv Pract Oncol.* 2018;9(2):178-87. DOI 10.6004/jad- pro.2018.9.2.4
7. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2013;369(2):111-21. DOI 10.1056/NEJMoa1300874
8. Bernard J, Weil M, Boiron M, Jacquillat C, Flandrin G, Gemon MF. Acute promyelocytic leukemia: results of treatment by daunorubicin. *Blood* 1973;41:489–96.
9. Bernard J, Mathe G, Boulay J, Ceoard B, Chome J. [Acute promyelocytic leukemia: a study made on 20 cases]. *Schweiz Med Wochenschr* 1959;89:604–8 (in French).
10. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976;33:451–8.

11. Bernard J. History of promyelocytic leukaemia. *Leukemia* 1994;8;S1–S5.
12. Pappenheim A. Über die Wandlung des Lymphoïdozyten Begriffs und der Blatsmamm Zellen. *Folia Haematol* 1917;21;249–62.
13. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2016. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2019.
14. Ortega J, Madero, L, et. al. Treatment with All-Trans Retinoic Acid and Anthracycline Monochemotherapy for Children With Acute Promyelocytic Leukemia : A Multicenter Study by the PETHEMA Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 ; 23 (30) : 7632-40
15. MauleMM, DamaE, MossoML, et al. High incidence of acute promyelocytic leukemia in children in northwest Italy, 1980– 2003: a report from the Childhood Cancer Registry of Piedmont. *Leukemia* 2008;22:439–41.
16. Cantu-Rajnoldi A, Biondi A, Jankovic M, et al. Diagnosis and incidence of acute promyelocytic leukemia (FAB M3 and M3 variant) in childhood. *Blood* 1993;81:2209–10.
17. Malta Corea A, Pacheco Espinoza C, Cantu Rajnoldi A, et al. Childhood acute promyelocytic leukemia in Nicaragua. *Ann Oncol: Off J Eur Soc Med Oncol/ESMO* 1993;4:892–4.
18. Gomez SM, Schuttenberg V, Armendariz H, et al. Childhood acute leukemia: a single institution experience in La Plata, Argentina. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:383–5.
19. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405. DOI 10.1182/blood-2016-03-643544.
20. Grignani F, Ferrucci PF, Testa U, Talamo G, Fagioli M, Alcalay M, et al. The acute promyelocytic leukemia-specific PMLRAR alpha fusion protein inhibits differentiation and promotes survival of myeloid precursor cells. *Cell*. 1993;74(3):423-31. DOI 10.1016/0092-8674(93)80044-F.

21. David S, Mathews V. Mechanisms and management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res.* 2018;164 Suppl 1: S82-S88. DOI 10.1016/j.thromres.2018.01.041.
22. Mantha S, Tallman MS, Soff GA. What's new in the pathogenesis of the coagulopathy in acute promyelocytic leukemia? *Curr Opin Hematol.* 2016;23(2):121-6. DOI 10.1097/MOH.0000000000000221.
23. Larson RA, Kondo K, Vardiman JW, Butler AE, Golomb HM, Rowley JD. Evidence for a 15;17 translocation in every patient with acute promyelocytic leukemia. *Am J Med.* 1984;76:827-841
24. Chen SJ, Zelent A, Tong JH, et al. Rearrangements of the retinoic acid receptor alpha and promyelocytic zinc finger genes resulting from t(11;17)(q23;q21) in a patient with acute promyelocytic leukaemia. *J Clin Invest.* 1993;91:2260-2267.
25. Chen Z, Brand NJ, Chen A, et al. Fusion between a novel Kruppel-like zinc finger gene and the retinoic acid receptor-a locus due to a variant t(11;17) translocation associated with acute promyelocytic leukaemia. *EMBO J.* 1993;12:1161-1167.
26. Redner RL, Rush EA, Faas S, Rudert WA, Corey SJ. The t(5;17) variant of acute promyelocytic leukemia expresses a nucleophosmin-retinoic acid receptor fusion. *Blood.* 1996;87:882-886.
27. Wells RA, Catzavelos C, Kamel-Reid S. Fusion of retinoic acid receptor a to NuMA, the nuclear mitotic apparatus protein, by a variant translocation in acute promyelocytic leukaemia. *Nat Genet.* 1997;17:109-113.
28. Arnould C, Philippe C, Bourdon V, Grégoire MJ, Berger R, Jonveaux P. The signal transducer and activator of transcription STAT5b gene is a new partner of retinoic acid receptor a in acute promyelocytic like leukemia. *Hum Mol Genet.* 1999;8:1741-1749.
29. Redner RL, Corey SJ, Rush EA. Differentiation of t(5;17) variant acute promyelocytic leukemia blasts by all-trans retinoic acid. *Leukemia.* 1997;11:1014-1016.

30. Licht JD, Chomienne C, Goy A, et al. Clinical and molecular characterization of a rare syndrome of acute promyelocytic leukemia associated with translocation (11;17). *Blood*. 1995;85:1083-1094.
31. Mantha S, Tallman MS, Soff GA. What's new in the pathogenesis of the coagulopathy in acute promyelocytic leukemia? *Curr Opin Hematol*. 2016;23(2):121-6. DOI 10.1097/MOH.0000000000000221.
32. David S, Mathews V. Mechanisms and management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res*. 2018;164 Suppl 1: S82-S88. DOI 10.1016/j.thromres.2018.01.041.
33. De Stefano V, Sorà F, Rossi E, Chiusolo P, Laurenti L, Fianchi L, et al. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. *J Thromb Haemost*. 2005;3(9):1985-92. DOI 10.1111/j.1538-7836.2005.01467.x.
34. Chang H, Kuo MC, Shih LY, Wu JH, Lin TL, Dunn P, et al. Acute Promyelocytic Leukemia-Associated Thrombosis. *Acta Haematol*. 2013;130(1):1-6. DOI 10.1159/000345833.
35. Asou N, Adachi K, Tamura J, Kanamaru A, Kageyama S, Hiraoka A, et al. Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):78-85. DOI 10.1200/JCO.1998.16.1.78
36. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, Estey EH, Löwenberg B, Naoe T, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European Leukemia-Net. *Blood*. 2019;133(15):1630-43. DOI 10.1182/blood-2019-01-894980
37. Ryan M. Acute Promyelocytic Leukemia: A Summary. *J Adv Pract Oncol*. 2018;9(2):178-87. DOI 10.6004/jad-pro.2018.9.2.4
38. Sainy D, Liso V, Cantù-Rajnoldi A, Head D, Mozziconacci MJ, Arnoulet C, et al. A new morphologic classification system for acute promyelocytic leukemia distinguishes cases with underlying PLZF/RARA gene rearrangements. *Blood*. 2000;96(4):1287-96.

39. Ma S, Yang L-H, Luedke C, Ingersoll K, Wang E. “Faggot” neutrophils in acute promyelocytic leukemia with ongoing tretinoin therapy. *Br J Haematol*. 2018;183(2):169. DOI 10.1111/bjh.15445.
40. Adams J, Nassiri M. Acute Promyelocytic Leukemia: A Review and Discussion of Variant Translocations. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(10):1308-13. DOI 10.5858/arpa.2013-0345-RS.
41. Hiorns LR, Swansbury GJ, Mehta J, Min T, Dainton MG, Treleaven J, et al. Additional chromosome abnormalities confer worse prognosis in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1997;96(2):314-21. DOI 10.1046/j.1365-2141.1997.d01-2037.x.
42. Lucena-Araujo AR, Kim HT, Jacomo RH, Melo RA, Bittencourt R, Pasquini R, et al. Internal tandem duplication of the FLT3 gene confers poor overall survival in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy: An International Consortium on Acute Promyelocytic Leukemia study. *Ann Hematol*. 2014;93(12):2001-10. DOI 10.1007/s00277-014-2142-9.
43. Mann G, Reinhardt D, Ritter J, Hermann J, Schmitt K, Gadner H, Creutzig U: Treatment with all-*trans* retinoic acid in acute promyelocytic leukemia reduces early deaths in children. *Ann Hematol* 2001;80:417–422.
44. De Botton S, Coiteux V, Chevret S, Rayon C, Vilmer E, Sanz M, de La Serna J, Philippe N, Baruchel A, Leverger G, Robert A, San Miguel J, Conde E, Sotto JJ, Bordessoule D, Fegueux N, Fey M, Parry A, Chomienne C, Degos L, Fenaux P: Outcome of childhood acute promyelocytic leukemia with all-*trans*-retinoic acid and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22: 1404–1412.
45. Bally C, Fadlallah J, Leverger G, Bertrand Y, Robert A, Baruchel A, Guerci A, Recher C, Raffoux E, Thomas X, Leblanc T, Idres N, Cassinat B, Vey N, Chomienne C, Dombret H, Sanz M, Fenaux P, Adès LJ: Outcome of acute promyelocytic leukemia (APL) in children and adolescents: an analysis in two consecutive trials of the European APL Group. *J Clin Oncol* 2012;30:1641–1646.

46. Ortega JJ, Madero L, Martín G, Verdeguer A, García P, Parody R, Fuster J, Molines A, Novo A, Debén G, Rodríguez A, Conde E, de la Ser Ortega JJ, Madero L, Martín G, Verdeguer A, García P, Parody R, Fuster J, Molines A, Novo A, Debén G, Rodríguez A, Conde E, de la Ser-
47. Gregory J, Kim H, Alonzo T, Gerbing R, Woods W, Weinstein H, Shepherd L, Schiffer C, Appelbaum F, Willman C, Wiernik P, Rowe J, Tallman M, Feusner J: Treatment of children with acute promyelocytic leukemia: results of the first North American Intergroup trial INT0129. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53: 1005–1010.
48. Imaizumi M, Tawa A, Hanada R, Tsuchida M, Tabuchi K, Kigasawa H, Kobayashi R, Mori- moto A, Nakayama H, Hamamoto K, Kudo K, Yabe H, Horibe K, Tsuchiya S, Tsukimoto I: Prospective study of a therapeutic regimen with all-*trans* retinoic acid and anthracyclines Imaizumi M, Tawa A, Hanada R, Tsuchida M, Tabuchi K, Kigasawa H, Kobayashi R, Mori- moto A, Nakayama H, Hamamoto K, Kudo K, Yabe H, Horibe K, Tsuchiya S, Tsukimoto I: Prospective study of a therapeutic regimen with all-*trans* retinoic acid and anthracyclines
49. Testi AM, Biondi A, Lo Coco F, Moleti ML, Giona F, Vignetti M, Menna G, Locatelli F, Pession A, Barisone E, De Rossi G, Diverio D, Micalizzi C, Aricò M, Basso G, Foa R, Man- delli F: GIMEMA-AIEOPAIDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute pro- myelocytic leukemia (APL) in children. *Blood* 2005;106:447–453.
50. Dorantes-Acosta E, et al. Pediatric acute promyelocytic leukemia. *Rev Invest Clin* 2013; 65 (5): 392-398.
51. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic Acid and Arsenic Trioxi- de for Acute Promyelocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369(2):111-21. DOI 10.1056/NEJMoa1300874.
52. Raffoux E, Rousselot P, Poupon J, Daniel M-T, Cas- sinat B, Delarue R, et al. Combined Treatment With Arsenic Trioxide and All-TransRetinoic Acid in Patients With Relapsed Acute Promyelocytic Leuke- mia. *J Clin Oncol*. 2003;21(12):2326-34. DOI 10.1200/ JCO.2003.01.149.

53. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, Tallman MS, Kantarjian H, Calleja E, et al. United States Multicenter Study of Arsenic Trioxide in Relapsed Acute Promyelocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2001;19(18):3852-60. DOI 10.1200/JCO.2001.19.18.3852.
54. Aribi A, Kantarjian HM, Estey EH, Koller CA, Thomas DA, Kornblau SM, et al. Combination therapy with arsenic trioxide, all-trans retinoic acid, and gemtuzumab ozogamicin in recurrent acute promyelocytic leukemia. *Cancer*. 2007;109(7):1355-9. DOI 10.1002/cncr.22524.
55. Ganzel C, Mathews V, Alimoghaddam K, Ghavamzadeh A, Kuk D, Devlin S, et al. Autologous transplant remains the preferred therapy for relapsed APL in CR2. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(9):1180-3. DOI 10.1038/bmt.2016.96.
56. Sanz MA, Labopin M, Gorin N-C, de la Rubia J, Arcese W, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with acute promyelocytic leukemia in the ATRA era: a survey of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(8):461-9. DOI 10.1038/sj.bmt.1705620.
57. Lipshultz SE, Diamond MB, Franco VI, Aggarwal S, Leger K, Santos MV, et al. Managing chemotherapy-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancers. *Paediatr Drugs*. 2014;16(5):373-89.
58. Gallegos CS. Estrategias de cardioprotección en oncohematología pediátrica. *GAMO*. 2009;8(3):35-9.
59. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med*. 1991;324(12):808-15
60. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M, Voute PA. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: A systematic review. *Ann Oncol*. 2002;13(4):503-12.

61. Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, Haddy N, et al. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(8):1308-15
62. Zylberman M, Agüero R. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. *Rev Argent Cardiol*. 2013;81(5):1-64.
63. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(1):14-25.
64. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al. Cardio-onco-hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(6):474-86.
65. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the ASE and the EACVI. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9):911-39
66. Di Lisi D, Bonura F, Macaione F, Peritore A, Meschisi M, Cuttitta F, et al. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of the tissue Doppler in the early diagnosis of left ventricular dysfunction. *Anticancer Drugs*. 2011;22(5):468-72
67. Velásquez CA, González M, Berrouet MC, Jaramillo N. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23(2):104-11
68. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):213-20.
69. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):959-69.

70. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109(22):2749-54.
71. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Puustinen J, Remes J, Rantala A, et al. Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction. *J Intern Med*. 2002;251(3):228-34.
72. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol*. 2010;28(25):3910-6.
73. Januzzi JL Jr, Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas L, Barajas J, et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(18):1881-9.
74. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, et al. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2008(12);52:997-1003.
75. Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, Zorzino L, Passerini R, Lentati P, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem*. 2005;51(8):1405-10.
76. Cil T, Kaplan AM, Altintas A, Akin AM, Alan S, Isikdogan A. Use of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to assess left ventricular function after adjuvant doxorubicin therapy in early breast cancer patients: a prospective series. *Clin Drug Investig*. 2009;29(2):131-7.
77. Fresneau B, Fayeche C, Butel T, Haddy N, Valteau-Couanet D, Ou P. Facteurs de risque et surveillance a` long terme des complications cardiaques apre`s traitement pour un cancer pendant l'enfance. *Rev Med Interne*. 2017;38(2):125-32.
78. Lipshultz SE, Cochran TR, Franco VI, Miller TL. Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(12):697-710.

79. Diamond M, Franco V. Preventing and treating anthracycline-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Curr Cancer Ther Rev.* 2012;8:141-51.
80. Santos MV, Paiva MG, Macedo CR, Petrilli AS, Azeka E, Jatene IB, et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz brasileira de cardio-oncologia pediátrica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(5 Supl.1):1-68.

CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	N O V 2 0 2 1	D I C 2 0 2 1	E N E R O	F E B R E R O	M A R Z O	A B R I L	M A Y O
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	X	X					
RECOLECCION DATOS			x	x	x		
ANALISIS RESULTADOS					x	x	
EXPOSICIÓN RESULTADOS							X
ESCRITURA DE TESIS							X