



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GOMEZ

INTENSIDAD DE DOSIS DE
QUIMIOTERAPIA COMO FACTOR
PRONOSTICO PARA RECAIDA EN
NIÑOS CON LEUCEMIA MIELOIDE
AGUDA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO
EN LA ESPECIALIDAD DE:

P E D I A T R I A

PRESENTA

DRA. CAROLINA DOMÍNGUEZ HERNÁNDEZ



TUTOR:

DRA. MARTA ZAPATA TARRÉS



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GOMEZ

INTENSIDAD DE DOSIS DE
QUIMIOTERAPIA COMO FACTOR
PRONOSTICO PARA RECAIDA EN
NIÑOS CON LEUCEMIA MIELOIDE
AGUDA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO
EN LA ESPECIALIDAD DE:

P E D I A T R I A

PRESENTA

DRA. CAROLINA DOMÍNGUEZ HERNÁNDEZ

TUTOR:

DRA. MARTA ZAPATA TARRÉS

Médico Adscrito Al Departamento De Oncología
Pediátrica Hospital Infantil De México Federico Gómez



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

65 AÑOS DE EXCELENCIA EN PEDIATRÍA
Salud para las Nuevas Generaciones

MEXICO D. F.

MARZO 2009

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**INTENSIDAD DE DOSIS DE QUIMIOTERAPIA COMO FACTOR
PRONOSTICO PARA RECAIDA EN NIÑOS CON LEUCEMIA
MIELOIDE AGUDA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

Dra. Carolina Domínguez Hernández

TUTOR:

Dra. Marta Zapata Tarrés
Médico Adscrito Al Departamento De Oncología Pediátrica
Hospital Infantil De México Federico Gómez

MÉXICO, D. F.

Agosto 2008

DEDICATORIA:

A todos los niños del Hospital Infantil de México que con sus sonrisas iluminaron y alentaron cada momento de desesperanza y fortalecieron mi alma durante el tiempo de desconcierto.

AGRADECIMIENTOS:

Gracias Dios, por ser mi fortaleza, por iluminar mis días y darme vida y salud.

Gracias Mamá por tu ejemplo de amor y rectitud, por enseñarme a disfrutar la vida y creer en mí.

Gracias Papá por tu actitud optimista y saber tomar fuerza ante a adversidad.

Gracias Bara por compartir la alegría y el dolor de la infancia.

Gracias Abue por ser una segunda madre, por tu cuidado y cariño.

Gracias Roberto por ser la fuerza de mi vida, por tu apoyo incondicional, por tu amor.

Gracias a todos mis amigos, y compañeros de guardia, sobre todo a Erika y Lea, André y las Gabis, por soportar mis buenos y malos momentos, por hacerme reír cuando caía el ánimo.

Gracias a mis tutores el Dr Sergio Gallegos y la Dra Marta Zapata por su paciencia y apoyo.

Gracias a todos los niños por hacer que todo este esfuerzo valga la pena, gracias por ser mis maestros y por reír, porque al verlos reír se me olvida todo el agobio del día, todo el cansancio acumulado y me hacen ser más humana.

INDICE

1. ANTECEDENTES	7
2. MARCO TEORICO	12
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
4. JUSTIFICACION	17
5. HIPOTESIS	18
6. OBJETIVOS	18
7. MATERIAL Y METODOS	
7.1. DISEÑO DE INVESTIGACION	19
7.2. CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACION	19
7.3. DEFINICION DE VARIABLES DEPENDIENTES E INDEPENDIENTES	20
8. ANALISIS ESTADISTICO	25
9. RESULTADOS	26
10. CONCLUSIONES.....	33
11. BIBLIOGRAFIA	34
12. APENDICE	
12.1 TOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA	36
12.2 HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	37

INTENSIDAD DE DOSIS DE QUIMIOTERAPIA COMO FACTOR PRONOSTICO PARA RECAIDA EN NIÑOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (SERIE 008/03)

1. ANTECEDENTES

La leucemia aguda es una alteración citogenética que ocasiona la proliferación monoclonal de una célula precursora de la serie linfóide. Se caracteriza por una detención en la maduración y acumulación de células indiferenciadas en la médula ósea, sangre periférica y tejidos. De forma similar a la hematopoyesis normal, la mayoría de las células leucémicas descienden de células progenitoras con alta actividad proliferativa.

Las leucemias son neoplasias malignas de las células madre hematopoyéticas caracterizadas por el reemplazo difuso de la médula ósea por células neoplásicas. Las leucemias se clasifican basándose en el tipo de células afectadas y en el estado de maduración de las células leucémicas. Así las leucemias agudas se caracterizan por la presencia de células muy inmaduras "blastos" y por un curso rápidamente mortal en los pacientes no tratados.

La acumulación de blastos leucémicos en la leucemia aguda se debe a expansión clonal de las células madre transformadas, así como al fracaso de la maduración hacia células terminales funcionales. La supresión de las células madre hematopoyéticas normales en la leucemia aguda tiene dos implicaciones clínicas importantes: 1) las principales manifestaciones se deben a la escasez de hematíes, leucocitos y plaquetas normales, y 2) el objetivo de la terapéutica es reducir la población del clon leucémico lo suficiente como para permitir la recuperación de las células madre normales.

Las leucemias mieloides agudas constituyen del 15 al 20% de las leucemias de la infancia, la incidencia anual de LMA es de 5 a 6 casos por millón en niños menores de 15 años. A excepción de un ligero incremento durante la adolescencia, se distribuye homogéneamente en los distintos grupos de edad en la niñez. La incidencia de LMA es superior a la esperada en ciertos trastornos genéticos tales como la trisomía 21, la anemia de Fanconi, la anemia de Diamond-Blackfan, el síndrome de Kostmann y el síndrome de Bloom. Los niños tratados anteriormente de otro proceso maligno también tienen un riesgo mayor; la incidencia de LMA secundaria se acerca al 5% tras el tratamiento de algunos tumores malignos. La radioterapia combinada con quimioterapia aumenta también el riesgo de leucemia secundaria. El síndrome de Down está asociado con un riesgo 20 veces mayor de presentar leucemia.

Las leucemias mieloblásticas tienen orígenes diversos. Algunas surgen por la transformación de células madre mieloides multipotenciales, lo que se pone de

manifiesto por alteraciones citogenéticas comunes en los precursores granulocíticos y eritroides, incluso aunque la sangre periférica y médula ósea estén dominadas por mieloblastos.

La presentación clínica puede ser insidiosa o aguda. La mayoría de los síntomas son secundarios a una disminución de la hematopoyesis normal, o infiltración de células leucémicas a otros órganos. Hay anemia y esta suele ser normocítica normocrómica, presencia de células rojas nucleadas en sangre periférica. La trombocitopenia es una causa común de hemorragia en LMA, petequias, equimosis, epistaxis, sangrado gingival son las formas más frecuentes. Aproximadamente el 50% de los niños al diagnóstico tienen cuenta plaquetaria menor a 50 000/mm³. La coagulación intravascular diseminada puede ocurrir en cualquiera de los subtipos de LMA, pero es particularmente común en la leucemia promielocítica aguda (M3). La cuenta absoluta de neutrófilos suele estar baja, consecuentemente haber presencia de infecciones bacterianas (respiratoria, dental, sinusitis, abscesos perirectales, tracto urinario y piel) y puede ser el primer signo de leucemia. La sepsis es más frecuente cuando la cuenta total de neutrófilos es menor a 200/mm³. La mayoría de los pacientes con LMA tienen cuenta de leucocitos menor a 50 000 al diagnóstico. Aproximadamente 20% tendrá cuenta de células blancas mayor a 100 000/mm³. Cuentas mayores a 200 000/mm³ se asocian a leucoestasis, llevando a infartos o hemorragias. Los órganos más frecuentemente afectados son el cerebro y los pulmones. Clínicamente el paciente puede desarrollar somnolencia, síntomas de infarto o taquicardia con niveles de PO₂ arterial bajo.

La hepatoesplenomegalia ocurre en la mitad de los pacientes con LMA. La adenopatía se encuentra en menos del 25% y es frecuentemente asociado a M4 o M5. Los cloromas o mieloblastomas en raras ocasiones pueden presentarse al inicio del padecimiento, al igual que la infiltración a testículo.

La infiltración a SNC es usualmente secundaria a leucemia meníngea y ocurre en el 5-15% de los niños. Los síntomas cuando se llegan a presentar son vómito, cefalea, fotofobia, papiledema, afectación de los pares craneales.

Para realizar el diagnóstico de leucemia aguda, es necesaria la presencia de por lo menos un 30% de células blásticas leucémicas en médula ósea. Para distinguir la LMA de la LLA, suelen bastar la morfología y el análisis citoquímico (tinción histoquímica positiva para mieloperoxidasa, negro Sudán o esterasa no específica en la LMA). La presencia de cuerpos o bastones de Auer en las células leucémicas de sangre periférica o de médula ósea es suficiente para establecer el diagnóstico inequívoco de LAM. No obstante, dentro de la LMA, la morfología puede ser variable. Para la clasificación y el tratamiento actuales de la LMA, es preciso caracterizar los blastos leucémicos por la expresión de antígenos en su superficie (inmunofenotipo) y por el análisis cromosómico (cariotipo). La identificación de las proteínas de fusión PML/RAR-alfa, AML 1/ETO, BCR/ABL u otras por medio de biología

molecular empleando reacción en cadena de la polimerasa permite establecer tanto el diagnóstico como la variedad de la leucemia y es también útil en el seguimiento de los pacientes, para identificar la enfermedad residual mínima una vez lograda la remisión completa del padecimiento.

En la clasificación FAB revisada, la LMA se divide en 8 tipos. Este esquema toma en consideración tanto el grado de maduración (M0 a M3) como la estirpe predominante de diferenciación de las células madre leucémicas (M4-M7)(1). (Tabla 1)

Tabla 1. CLASIFICACION FAB REVISADA DE LAS LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS

	CLASE	INCIDENCIA	MORFOLOGIA MEDULAR
M0	LMA minimamente diferenciada	2-3%	Los blastos carecen de marcadores citológicos y citoquímicos definitivos de mieloblastos pero expresan antígenos de estirpe mieloide y se parecen estructuralmente a los mieloblastos
M1	LMA sin diferenciación	20%	Muy inmaduros pero aproximadamente 3% peroxidasa positivos, pocos gránulos o bastones de Auer y escasa maduración.
M2	LMA con maduración	30-40%	Todo el espectro de la maduración mieloide hasta los granulocitos, en la mayoría de los casos existen bastones de Auer, la presencia de translocación t(8,21) define un subgrupo de pronostico favorable.
M3	Leucemia promielocítica aguda	5-10%	La mayoría de las células son promielocitos hipergranulares con frecuencia con muchos bastones de Auer por célula, con frecuencia desarrollan CID; es característica la translocación t(15;17).
M4	Leucemia mielomonocítica aguda	15-20%	Es evidente la diferenciación mielocítica y monolítica; las células monolíticas son positivas para esterasas no específicas; la presencia de alteraciones en el cromosoma 16 define un subgrupo con eosinófilos en la medula ósea y pronóstico excelente.
M5	Leucemia monolítica aguda	10%	Predominan los monoblastos (peroxidasa negativos, esterasa no específica positivos) y los promonocitos; tiende a ocurrir en pacientes ancianos y se caracteriza por una incidencia muy elevada de organomegalia, linfadenopatía e infiltración tisular; es común la hipertrofia gingival y la infiltración cutánea.
M6	Eritroleucemia aguda	5%	Predominan eritroblastos anormales (algunos megaloblastoides, otros con núcleos gigantes o múltiples), existen algunos mieloblastos; afecta a personas de edad avanzada.
M7	Leucemia megacariocítica aguda	1%	Predominan blastos de estirpe megacariocítica; reaccionan con anticuerpos específicos de plaquetas dirigidas contra GPIIb/IIIa o FvW; en la mayoría de los casos mielofibromatosis o aumento de la reticulita medular.

Las técnicas especiales de bandas de alta resolución han revelado alteraciones cromosómicas en el 90% de todos los pacientes con LMA. En el 50 al 70% de los casos, las alteraciones cariotípicas pueden detectarse por técnicas citogenéticas estándar. Muchas de las anomalías cromosómicas no aleatorias tienen implicaciones pronósticas independientes de otros factores pronósticos (4). (Tabla 2). La respuesta al tratamiento en LAM es mejor en sujetos que no presentan alteraciones cromosómicas.

Tabla 2. ALGUNAS ANOMALIAS DEL CARIOTIPO SELECCIONADAS Y SU IMPACTO SOBRE EL PRONÓSTICO DE LA LEUCEMIA MIELIDE AGUDA

ALTERACION CITOGENETICA	SUBGRUPO FAB	FRECUENCIA	Y	PRONOSTICO
t(9;22)(q34;q11) Filadelfia	cromosoma	10-15% de M1		Malo; se forma un gen de fusión bcr-c-abl
T(8;21)(q22;q22)		20-25% de M2		Favorable
T(15;17)(122;q21)		70-80% de M3		Intermedio; exclusiva de M3; se forma un gen de fusión RAR- α -PML
Anomalías del cromosoma 16		20-25% de M4		Favorable
Anomalías del cromosoma 11		30-40% de M5		Malo
Ausencia o deleciones de los cromosomas 5 o 7		Variado		Malo; se ven más frecuentemente en leucemias secundarias a exposición a carcinógenos ambientales u ocupacionales

Las enzimas hidrolíticas Muramidasa o lisosima esta presente en los gránulos primarios de los granulocitos y monolitos primarios. Se elevan los niveles séricos de esta enzima en la LMA, sobretodo en los subtipos monocítica (M5) y mielomonocítica (M4).

La LMA es una enfermedad difícil de tratar. Aproximadamente el 60% de los pacientes logran una remisión completa con la quimioterapia, pero sólo entre el 15 y el 40% de ellos permanecen libres de la enfermedad durante 5 años. Excluyendo a las leucemias promielocíticas que requieren de un tratamiento muy diferente y que tienen muy buen pronóstico, las posibilidades de lograr la remisión completa en LAM con quimioterapia varían entre 50 y 70% (4).

Las primeras horas del tratamiento son dirigidas al reconocimiento y prevención de complicaciones propias del tratamiento que puedan poner en peligro la vida, estas pueden incluir anemia severa, sangrado por trombocitopenia y/o coagulación intravascular diseminada, infecciones, síndrome de lisis tumoral y leucoestasis. La hidratación cuidadosa y la alcalinización de orina con bicarbonato intravenoso y administración de alopurinol deben de iniciarse en el paciente. El tratamiento con quimioterapia debe iniciarse tan pronto como sea posible en los niños con cuenta de leucocitos elevada.

El enfermo con LAM requiere apoyo suficiente para evitar las complicaciones propias de la entidad o de la quimioterapia. Se necesita apoyo transfusional suficiente, en particular en lo relativo a transfusión de concentrados plaquetarios que eviten hemorragias letales; también se requieren uso de antimicrobianos y antimicóticos profilácticos para evitar la infección por gérmenes patógenos oportunistas durante los periodos de neutropenia. Excluyendo a las LAM-M3, que debe tratarse de manera totalmente diferente, el tratamiento quimioterapéutico en LAM se hace habitualmente en tres etapas:

- a) Inducción a la remisión. Se debe lograr que desaparezca clínica y hematológicamente el cuadro leucémico (menos de 5% de blastos en médula ósea, sin blastos en sangre periférica; más de 1000 neutrófilos absolutos, sin otras citopenias). La mayoría de los esquemas de inducción a remisión combinan arabinósido de citosina con un antracíclico. En esta fase se induce hipoplasia medular grave para que posteriormente se recupere sólo la médula ósea normal; es en esta etapa cuando se precisa apoyo transfusional y medicamentoso enérgicos. La duración de la pancitopenia periférica es en promedio de 21 a 30 días. Del 20 al 30% de los pacientes tienen falla al tratamiento de inducción a la remisión por diversas razones. Aproximadamente la mitad presenta leucemia refractaria y otros mueren por leucoestasis, sangrado, infecciones o toxicidad gastrointestinal.
- b) Tratamiento posremisión. La terapéutica posterior a que la entidad ha remitido por completo, y su efecto sobre la prolongación de la remisión y de la supervivencia son controversiales. Varios autores han demostrado que el tratamiento quimioterapéutico posremisión con uno o más cursos de arabinósido de citosina a dosis altas en ocasiones combinado con asparaginasa, prolonga la duración de la remisión. Cuando es posible, cabe utilizar trasplante de células hematopoyéticas de médula ósea o de sangre periférica; éste puede ser alogénico o autotrasplante.
- c) Tratamiento de continuación. Se apoya en el uso de fármacos citorreductores que se administran durante 24 a 36 meses.

Sin profilaxis al SNC, la incidencia de recaída a este nivel durante la remisión hematológica en niños con LMA es de aproximadamente 20%. Los niños que reciben de alguna forma profilaxis a SNC tienen mejor sobrevida que aquellos que no la recibieron.

2. MARCO TEÓRICO

En los últimos 20 años, la introducción de estrategias de tratamientos más agresivos ha mejorado marcadamente el pronóstico en pacientes jóvenes, con una tasa de remisión completa de más del 80% y sobrevida libre de enfermedad a los 5 años superior al 40%.

Una de las características pronósticas más importantes para la LMA, es el status cromosómico al diagnóstico. Rasgos cariotípicos anormales son extremadamente comunes en la LMA. La prevalencia de anomalías citogenéticas, incluyendo la aneuploidia y las traslocaciones, aparecen en el 50% de todos los pacientes con LMA primaria, y alcanzan hasta el 87% cuando se incluyen los pacientes con LMA secundaria (7).

El tratamiento de pacientes con LMA de reciente diagnóstico ha mejorado debido a la intensificación en la quimioterapia de inducción y posremisión y debido a la incorporación del trasplante autólogo y alogénico como primera línea de manejo en la enfermedad. El pronóstico de los pacientes con LMA puede ser estimado basado en varios factores entre los cuales se encuentran anomalías en el cariotipo, el cual es el de mayor impacto independiente.

La mayoría de pacientes con LMA asociada a $t(8;21)$ y a $t(16;16)$ muestran una remisión más prolongada, mientras que las anomalías asociadas a los cromosomas 5 y 7 y con algún cariotipo aberrante complejo en particular, la media de supervivencia es de unos pocos meses solamente. A pesar de factores pronósticos adicionales como la edad y la historia de enfermedades hematológicas, el pronóstico individual del paciente no puede ser estimado con precisión.

La temprana cuantificación de blastos posterior a la terapia de inducción a la citorreducción en médula ósea ha mostrado una alta correlación con la respuesta de terapia de inducción en pacientes con LMA de reciente diagnóstico.

La persistencia o recurrencia de positividad para la transcripción durante la remisión y la detección de una transcripción a un nivel distinto seguido de la terapia de consolidación, está asociado con un incremento en el riesgo de recaída.

En LMA los parámetros de respuesta al tratamiento identificados de mayor importancia son cuando se tiene una rápida remisión después del primer ciclo, mientras que la pronta respuesta a la terapia evaluada como blastos leucémicos residuales en médula ósea durante la aplasia ha sido mostrado en 2 estudios únicamente. Se tiene que los niveles de blastos en médula ósea 1 semana después de terminado el primer ciclo de inducción a la remisión es de mejor pronóstico en pacientes con LMA de novo (11).

Aun en los pacientes con remisión completa, el porcentaje de blastos a los 16 días del 1er ciclo de inducción a la remisión tiene un impacto sobre el pronóstico y fue significativamente asociado con la duración de la supervivencia libre de recaída y supervivencia total.

Mejoras en las terapias para LMA han mejorado el panorama y cerca de la mitad de los pacientes con LMA son curados de esta enfermedad. Se identifican a los pacientes de alto riesgo y su tratamiento es aumentado.

Los factores pronósticos incluyen, factores del huésped, respuesta a la terapia, así como características de la enfermedad. Estos factores son dependientes entre sí. En suma, los factores pronósticos pueden cambiar con los cambios en la terapia.

Los factores de riesgo del huésped incluyen, sexo, edad, raza, anormalidades constitucionales, han sido asociados con la respuesta de los pacientes con LMA al tratamiento. Por ejemplo una niña tiene mejor pronóstico que un niño, la raza no caucásica tiene peor pronóstico que la caucásica a pesar de recibir la misma quimioterapia.

La respuesta a la terapia ha sido un importante predictor de la respuesta clínica en leucemias. Históricamente, la respuesta a la terapia ha sido medida por la presencia morfológica de enfermedad posterior al inicio de la terapia de inducción. En varios estudios se ha identificado que la enfermedad mínima residual se encuentra en pacientes de alto riesgo.

The Medical Research Council ha evaluado que la respuesta al tratamiento encontrando que los pacientes con 15% de blastos en médula ósea posterior al inicio del segundo ciclo de inducción a la remisión tienen una respuesta significativamente peor que aquellos con menos del 15% de blastos. Ellos establecieron que los pacientes con remisión parcial (blastos del 5 al 15%) al término de la inducción tienen una sobrevida similar a aquellos con menos del 5% de blastos, y que la sobrevida de aquellos con 15 al 20% de blastos tiene una pobre respuesta similar a aquellos con más del 20% de blastos. Muchos estudios clínicos, incluyendo al Children's Oncology Group usan el 15% de blastos para definir falla a la inducción primaria (10).

Características de la enfermedad

Históricamente, se creía que las características de la enfermedad eran inherentes a la cantidad de leucocitos al diagnóstico, clasificación morfológica, características biológicas así como citogenéticas. Mas recientemente, con los avances en el diagnóstico molecular y genómico la clasificación se ha expandido significativamente. La cuenta de leucocitos al diagnóstico ha demostrado ser un factor de mal pronóstico en LMA. Una cuenta menor a 20 000 células/mm³ se ha asociado a mejor pronóstico y una cuenta mayor a 100 000 células /mm³ tiene una respuesta desfavorable. Un incremento en la cuenta de leucocitos se ha asociado a un decremento en la respuesta al tratamiento. Algunos subtipos de la FAB que han sido asociados con pobre respuesta, considerados de alto riesgo son M6 y M7.

El diagnóstico citogenético es ampliamente reconocido como uno de los más significativos factores pronósticos en LMA. El informe citogenético se realiza en el 70 al 80% de los pacientes con LMA, y se demuestran anomalías en cerca del 80%.

La importancia pronóstica de las anomalías en el cariotipo han sido evaluadas retrospectivamente en varios estudios, y se han identificado grupos con marcadores citogenéticos favorables y desfavorables. Ya se han mencionado antes las alteraciones en el cariotipo favorables, de estas se ha demostrado que los pacientes con t(8;21) e inv(16) tienen una mejor remisión a la inducción y mayor supervivencia que los pacientes con cariotipo normal.

La respuesta al tratamiento después de una recurrencia es pobre, con una supervivencia estimada de 23.3%. Se ha asociado un mejor pronóstico en los pacientes con trasplante autólogo antes de la recaída y trasplante de células madre después de la recurrencia.

Multiresistencia a drogas

Numerosos estudios han evaluado el significado pronóstico de la expresión de genes de la multiresistencia a drogas con varias conclusiones. Estos estudios han demostrado que los genes de la multiresistencia a drogas son expresados solamente en pacientes mayores y con alto riesgo citogenético. Evaluación en pacientes pediátricos ha fallado en demostrar el significado pronóstico.

Opciones de intervención en pacientes de alto riesgo deben ser evaluadas cuidadosamente. Si un grupo de pacientes está determinado como de riesgo extremadamente alto para recaída debe ser identificado, y considerarse el trasplante de células madre. La pregunta de opciones de tratamiento para pacientes con alto riesgo de recaída necesita ser dirigida con el contexto de ensayos multi-institucionales; y los pacientes con alto riesgo deben ser rápidamente trasplantados o tratados con quimioterapia intensiva.

En los pacientes en la categoría de buen pronóstico, el trasplante de médula ósea es controversial. Varios estudios concluyen que los pacientes en el grupo de buen pronóstico deben ser tratados con quimioterapia únicamente y el trasplante de médula ósea debe ser reservado para los pacientes con recaída.

La respuesta al tratamiento de LMA puede ser particularmente predecible por características clínicas y biológicas al momento del diagnóstico. Por ejemplo la edad, el tiempo de eliminación de blastos después de la quimioterapia, hallazgos citogenéticos. Las anomalías citogenéticas pueden ser clasificadas en 3 grupos. El primer grupo representa del 10 al 15% de pacientes, quienes tienen respuesta más favorable y anomalías cromosómicas como la t(8;21) y la t(16;16) y una inversión del cromosoma 16. Un segundo grupo, muchos de los cuales tienen tardíamente una respuesta desfavorable y anomalías que incluyen monosomías, deleciones en el brazo largo de los

cromosomas 5 y 7, así como anomalías que involucra 3 o más cromosomas. El tercero, de riesgo intermedio, en el que 50 al 60% de pacientes con LMA que tiene cariotipo normal y algunos otros aberraciones.

En algunos estudios se ha observado que la suma de una tercera droga al régimen de daunorrubicina y citarabina, como Etopósido o tioguanina, es fundamental para mejorar los resultados del tratamiento de inducción. Datos del Australian Leucemia Study Group, sugieren que la adición de Etopósido lleva a una mayor supervivencia libre de enfermedad. (11)

La estrategia de una doble inducción, la cual podría ser construida sobre las técnicas de citogenética y eliminación temprana de blastos, podría llevar a un mejoramiento substancial de los resultados terapéuticos en pacientes que tienen pobre pronóstico.

La intensidad de tratamiento de inducción influye en el resultado general de la terapia.

La intensidad de dosis se define como la cantidad de quimioterapéutico administrado por superficie corporal por unidad de tiempo (mg/m²/semana).

Los protocolos pediátricos contemporáneos eficaces de la LMA se acompañan de tasas de remisión completa de alrededor del 75%. De aquellos pacientes que no entran en remisión, alrededor de la mitad tiene leucemia resistente y la mitad muere de las complicaciones propias de la enfermedad o de su tratamiento. A fin de alcanzar una remisión completa suele ser necesario inducir una profunda aplasia de la médula. Dado que la quimioterapia de inducción ocasiona una acusada mielosupresión, la morbilidad y la mortalidad causadas por la aparición de infección o hemorragia durante el periodo de inducción pueden ser significativas.

Los dos fármacos más eficaces que se emplean para alcanzar la remisión en los niños con leucemia mieloide aguda (LMA) son la citarabina y una antraciclina. Los regímenes de tratamiento de inducción que se emplean con más frecuencia en pediatría usan la citarabina y una antraciclina en combinación con otros agentes como etopósido o tioguanina. Por ejemplo, el régimen CCG DCTER utiliza citarabina, daunorrubicina, dexametasona, etopósido y tioguanina y se da en dos tratamientos de cuatro días cada uno separados por un intervalo de seis días. El grupo alemán de Berlín, Francfort y Munster (BFM) ha estudiado la citarabina y la daunorrubicina más etopósido (ADE) administrados en 8 días, y el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido (MRC) ha estudiado un régimen similar de ADE administrado durante 10 días. El MRC también ha estudiado la citarabina y la daunorrubicina dadas con tioguanina (DAT). En un estudio aleatorio en el cual se incluyeron niños y adultos y se comparó bien sea el etopósido o la tioguanina dadas con citarabina y daunorrubicina no se demostró diferencia alguna entre los brazos de tioguanina y etopósido en cuanto a la tasa de remisión o la supervivencia libre de enfermedad.

En un estudio realizado por Kawasaki y col se analizó la respuesta y factores pronósticos en niños menores de 1 año, con LMA a quienes se trataron con el protocolo ANLL91, en el que se usa la combinación de Etopósido, Ara C y mitoxantrona para inducción a la remisión. Después de corroborada la remisión, se dieron 4 ciclos diferentes en la fase de intensificación donde se prescribieron altas dosis de Ara C, Etopósido y Mitoxantrona para el primer y segundo ciclo, Ara C, Etopósido y tetrahydropiranyl-adriamicina para el tercer y cuarto ciclo, Altas dosis de Ara C y aclarrubicina para el quinto y sexto ciclo y Altas dosis de Ara C, Etopósido y vincristina para el séptimo y octavo curso. Así como profilaxis para SNC, triple intratecal con metotrexate, Ara C e hidrocortisona en el primer día de quimioterapia de cada ciclo de las fases de inducción o intensificación. En este estudio se mostró que la supervivencia libre de evento en niños con LMA mejoró por la intensidad de dosis de quimioterapia, la tasa de inducción a la remisión fue del 91.4%. En otros estudios con regímenes similares de quimioterapia se ha visto una supervivencia libre de evento del 62.4%, lo cual es superior comparado con otros estudios de niños con LMA en los que la supervivencia libre de evento va del 34 al 43%. (13).

En el estudio AML-FM 93 and 87 se incluyeron a pacientes de recién diagnóstico entre 0 y 17 años, a los que realizado el diagnóstico se les asignó de forma aleatoria el grupo de tratamiento, se les dio 8 días de terapia de inducción a la remisión con daunorrubicina (ADE: Ara C 100mg/m² en infusión continua los días 1 y 2, seguido de una infusión de 30 minutos cada 12 hrs del día 3 al 8; daunorrubicina 30mg/m² en una infusión de 30 min cada 12 hrs del día 3 al 5; y VP-16 150mg/m² en una infusión de 120 minutos de los días 6 al 8) o idarrubicina (AIE: idarrubicina 2mg/m² en una infusión de 30 minutos cada 24 hrs del día 3 al 5; y Ara C y VP-16 como en el régimen ADE). Después de la inducción, los pacientes fueron tratados de acuerdo al nivel de riesgo. La estratificación del riesgo se basó en los parámetros iniciales morfológicos y la reducción de blastos en médula ósea el día 15. (Alto riesgo: más de 5% de blastos en médula ósea en el día 15). Los pacientes de alto riesgo fueron aleatorizados para esquema HAM (Ara C 3gr/m² cada 12 horas por 3 días mitoxantrona 10mg/m² los días 4 y 5) seguidos por la terapia de consolidación o consolidación seguida de terapia HAM. La consolidación consistió en 6 semanas de tratamiento con 7 fármacos (tioguanina 60mg/m² los días 1 al 43, prednisona 40mg/m² los días 1 al 28, vincristina 1.5mg/m² los días 1,8,15 y 22, doxorubicina 30mg/m² los días 1,8, 15 y 22, Ara C 75mg/m² los días 3 al 6, 10 al 13, 17 al 20, 24 al 27, 31 al 34 y 38 al 41, quimioterapia intratecal con Ara C dosis estándar (40mg/día) los días 1, 15, 29 y 43; y ciclofosfamida 500mg/m² los días 29 y 43. Los pacientes de riesgo habitual solo recibieron terapia de consolidación, sin HAM. La diferencia entre el estudio del 87 y del 93 fue que en el segundo es que a los pacientes que tienen infiltración al SNC se les dio radiación craneal con 18Gy o no en la primera parte del estudio. En este estudio la supervivencia libre de evento fue del 51% +-2%, la supervivencia a 5 años fue de 6% +-3% (14).

La intensidad de tratamiento de inducción influye sobre el resultado global de la terapia. El estudio CCG 2891 demostró que el tratamiento de inducción intensivo en tiempo (cursos de 4 días de tratamiento separados por intervalos de sólo 6 días) dio lugar a una mejor supervivencia sin complicaciones que el tratamiento de inducción de tiempo estándar (cursos de 4 días de tratamiento separados por intervalos de dos o más semanas). El grupo MRC ha intensificado el tratamiento de inducción prolongando la duración del tratamiento con citarabina a 10 días. Otra forma de intensificar el tratamiento de inducción es mediante el uso de citarabina en dosis altas. Mientras que los estudios en adultos de edad mediana sugieren que la intensificación del tratamiento de inducción con citarabina en dosis alta (2-3 gm/m²/dosis) tiene una ventaja cuando se lo compara con el uso de la citarabina en dosis estándar, no se pudo observar un beneficio del uso de citarabina en dosis alta comparada con la dosis estándar en niños (con una dosis de citarabina de 1 gm/m² administrada dos veces al día durante 7 días combinada con daunorrubicina y tioguanina) (16).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es la intensidad de la dosis de quimioterapia un factor pronóstico para recaída en niños con Leucemia mieloide aguda?

4. JUSTIFICACION

El tratamiento de la leucemia mieloide aguda en niños ha tenido cambios importantes. A pesar de la intensificación de la terapéutica, la mitad de los niños con Leucemia mieloide aguda recaen y mueren a causa de esta enfermedad. El esfuerzo por identificar los factores de riesgo en niños con Leucemia Mieloide Aguda esta dirigido a definir la población que puede ser beneficiada por diferentes alternativas de tratamiento. Los pacientes de bajo riesgo pueden ser beneficiados por la terapia adaptada al riesgo, disminuyendo los efectos adversos. El manejo de los pacientes de alto riesgo puede tener mayor dificultad, es por eso que es indispensable valorar todos los factores de riesgo para recaída de forma temprana ya que esto permitirá la modificación del tratamiento y mejorará la respuesta.

De igual importancia es evaluar nuevos factores pronósticos que pudieran ser propios de nuestra institución o de nuestra población; como la intensidad de la dosis de quimioterapia, el cual es un tema poco estudiado sobretodo en el campo pediátrico y del cual no se han obtenido resultados concluyentes. La intensidad de dosis es un parámetro que se modifica de acuerdo a la toxicidad previa de la quimioterapia o por diversos factores, dando como resultado un tratamiento que pudiera ser subóptimo.

El presente trabajo se justifica en la necesidad de determinar si la intensidad de dosis o la dosis efectiva de quimioterapia recibida influye en la probabilidad de presentar recaída, ya que esto permitiría mejorar las medidas de soporte o el rediseño del esquema de tratamiento para permitir una adecuada intensidad de dosis.

5. HIPOTESIS

La intensidad de dosis definida como la dosis real administrada por semana de un fármaco determinado que recibe un paciente con cáncer puede influir en la probabilidad de recaída que se presenta en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

6. OBJETIVOS

6.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la intensidad de dosis como factor pronóstico para la recaída del paciente pediátrico con Leucemia Mieloide Aguda en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

6.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1) Evaluar si la intensidad de dosis de quimioterapia es un factor pronóstico independiente para recaída en pacientes con LMA del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- 2) Describir la intensidad de dosis recibida por pacientes con LMA en el Hospital Infantil de México Federico Gómez tratados con el protocolo 008/003.
- 3) Determinar cuál es el nivel de intensidad de dosis para cada fármaco que puede incrementar el riesgo de recaída en pacientes con LMA tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el protocolo 008/03.

7. MATERIAL Y METODOS

7.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACION

El presente es un estudio clínico prospectivo piloto, es un brazo del protocolo 008/03 en el que se evalúa la eficacia y seguridad de un esquema corto de quimioterapia intensa para alcanzar una tasa de curación en los pacientes con LMA en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de 45% con un protocolo de quimioterapia intensa.

Definición del Universo:

Leucemia mieloide aguda en niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Tamaño de la muestra:

Se incluirán todos los pacientes incluidos en el protocolo 008/03 tratados desde febrero de 2003 a diciembre de 2005 que no fallecieron durante el tratamiento.

Definición de las unidades de Observación:

Pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda del Hospital Infantil de México Federico Gómez incluidos en el protocolo 008/03.

7.2. CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes con LMA confirmada por aspirado de médula ósea en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
2. Sin tratamiento de quimioterapia previo.
3. Carta de consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con síndrome de Down.
2. Paciente que se niegue o sea negado por sus padres para recibir quimioterapia.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Pacientes que fallezcan antes de terminar la quimioterapia.
2. Pacientes que abandonen el seguimiento y no se pueda documentar si presentaron o no recaída
3. Pacientes que no hayan alcanzado la remisión completa.

4. Hipersensibilidad a los fármacos empleados.

7.3. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

INDEPENDIENTE

Protocolo de tratamiento

Todos los pacientes recibirán el mismo esquema de tratamiento, no se realizará aleatorización. El número de pacientes diagnosticados cada año es pequeño para hacer un estudio comparativo aleatorizado.

Los medicamentos que se utilizarán en el presente estudio ya han sido empleados por el grupo de Oncología Pediátrica del Hospital Infantil de México con experiencia suficiente para su manejo y prevención de toxicidad. Sin embargo, se hace una breve descripción de cada uno de los fármacos a emplear.

1. Daunorrubicina

Es un agente antineoplásico perteneciente al grupo de los antibióticos con actividad antitumoral constituido por un sistema quinona-semiquinona cromóforo, un amino azúcar, un anillo aziridinilo y cadenas polipeptídicas. Tiene diversos mecanismos de acción destacando principalmente la inhibición de la polimerasa de DNA, inhibición de RNA polimerasa, intercalación en DNA y RNA y generación de radicales libres de oxígeno. Debido a la ausencia de un grupo hidroxilo en su estructura química es más liposoluble que la doxorubicina lo que permite unas concentraciones intracelulares más altas del compuesto y de su alcohol daunorrubicinol.

Se ha considerado que la Daunorrubicina es un componente esencial de los esquemas de inducción a la remisión en el tratamiento de LAM.

Sus **efectos tóxicos** más frecuentes son: supresión de médula ósea, mucositis, estomatitis, alopecia, náusea, vómito, anorexia, irritación de la vena utilizada para su aplicación, cardiomiopatía congestiva, dermatitis de rellamada por radiación y necrosis de la piel en caso de extravasación.(21)

La administración de Daunorrubicina en este protocolo será en el ciclo 1 y 2.

Se administrará de la siguiente forma:

Se administrará a una dosis de 50 mg/m² dosis los días 1, 3 y 5 del ciclo 1 y 3 para pasar en 1 hora por vía intravenosa diluida en solución glucosada al 5% a una concentración mínima de 0.2 mg/ml.

2. Arabinósido de Citosina

Es un agente antineoplásico perteneciente al grupo de los Antimetabolitos y es un análogo de las pirimidinas modificado en su azúcar, la diferencia con la pirimidina está en el azúcar ribosa que es sustituida por una arabinosa. Su acción es intracelular, donde es secuencialmente fosforilado a Ara-CTP por acción de las deoxicitidin cinasas., disminuyendo los niveles de esta enzima para el metabolismo de la citidina por inhibición competitiva lo que ayuda a inhibir la síntesis del DNA. Además se inhibe a la alfa DNA polimerasa al incorporarse el ARA-CTP al DNA. Es específico de la fase S del ciclo celular.

Se considera que el Arabinósido C es un fármaco indispensable en el tratamiento de LAM.

Sus principales efectos tóxicos son: mielosupresión, náusea, vómito, diarrea, sabor metálico, disfasia, estomatitis, ulceración gastrointestinal, pancreatitis, peritonitis y colestasis. Además se ha reportado alopecia, eritema en piel, conjuntivitis, queratitis, elevación transitoria de bilirrubinas y transaminasas. Los efectos adversos neurológicos son comunes en las infusiones de altas dosis y generalmente involucran disfunción cerebelosa. (22)

Se administrará en este protocolo en todos los ciclos de tratamiento.

En los ciclos 1 y 2 se administrará a una dosis de 100 mgm²dosis para pasar en una hora cada 12 horas diluida en solución glucosada al 5% a una concentración de 2 mg/ml los días 1 a 10 del primer ciclo y 1 a 8 del segundo ciclo.

En el ciclo 3 y 4 se administrará una dosis de 1 grm²dosis para pasar en una hora cada 12 horas diluir en solución glucosada al 5% a una concentración de 8 mg/ml.

3. Etopósido

Es un fármaco antineoplásico perteneciente al grupo de los inhibidores de la Topoisomerasa II e induce un bloqueo irreversible de las células en las fases premitóticas del ciclo celular produciendo acumulación de células en la fase S y G2 tardías. Aparentemente la acción citotóxica resulta de cadena simple y doble de DNA y los puentes proteicos cruzados de DNA y por la inhibición de la reacción de escisión reunión de la topoisomerasa II, provocando que la enzima se una de forma covalente al DNA provocando las rupturas de la cadena. Otro efecto citotóxico ejercido en menor grado es la liberación de radicales libres de oxígeno.

Se ha postulado un efecto sinérgico con Arabinósido de Citosina entre otros.

Los principales efectos tóxicos reportados son: mielosupresión, náusea, vómito, anorexia, diarrea, constipación, disfagia, dolor abdominal, estomatitis y mucositis. Se ha reportado hipotensión transitoria secundaria a infusión intravenosa rápida (menor a 2 horas) que usualmente responde a la suspensión del medicamento e infusión de líquidos. (23)

En el presente estudio se utilizará este fármaco en los ciclos 1, 2 y 4.

En cada ciclo se administrará a 100 mgm²dosis para pasar intravenoso en 4 horas cada 24 horas diluir en solución fisiológica a una concentración de 0.2 mg/ml días 1 a 5.

4. Mitoxantrona

Es un agente antineoplásico perteneciente al grupo de antibióticos con actividad antitumoral perteneciente al subgrupo de las antracenedionas. Su mecanismo citotóxico lo ejerce a través de interacción con el DNA provocando rupturas en la cadena. Aparentemente la producción de radicales libres de oxígeno es limitada y no parece ejercer ningún efecto terapéutico. Es un medicamento que puede actuar en fase S y que impide la progresión de las fases G2 y M. Se ha mostrado en cultivos de líneas celulares de leucemia aumento de muerte celular cuando son expuestas a Mitoxantrona y

Arabinósido C en comparación a cuando la exposición es únicamente a Mitoxantrona sugiriendo sinergia con citarabina.

Entre los efectos tóxicos adversos más comunes se reportan: mielosupresión, náusea, vómito, anorexia, estomatitis, mucositis, elevación transitoria de transaminasas, bilirrubinas y fosfatasa alcalina, flebitis en el sitio de inyección y cardiomiopatía congestiva.(24)

En el presente estudio se administrará en el ciclo 3 a una dosis de 10 mgm2dosis para pasar intravenoso en una hora diluir en solución glucosada al 5% a una concentración de 0.05 mg/ml cada 24 horas los días 1 a 5.

5. Dexrazoxane

Se considera como agente cardioprotector, es un quelante de hierro del grupo de las bisdiketopiperazinas, ha demostrado ser el agente más efectivo para proteger de los efectos cardiotóxicos de los Antracíclicos. Este efecto cardioprotector se ha demostrado en estudios por fracción de eyección, biopsia y signos y síntomas clínicos de disfunción cardiaca. (25,26). Se considera un cardioprotector selectivo ya que otras toxicidades de los agentes antineoplásicos no fueron afectadas.

En este estudio se utilizará en los ciclos 1 y 2 a una dosis de 20 veces la administrada de Daunorrubicina para pasar intravenoso en 30 minutos, administrado 45 minutos previos a la Daunorrubicina.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO

Consta de dos ciclos de inducción independientemente de la respuesta obtenida y del riesgo que sean los pacientes seguidas de dos ciclos de consolidación. Cada ciclo se administra con un intervalo de tiempo de 21 días a partir del inicio del previo y al tener condiciones clínicas y laboratoriales que permitan la administración de quimioterapia.

Ciclo 1

Daunorrubicina 50 mgm2dosis IV en 1 hora pasar días 1,3 y 5.

Dexrazoxane 1gm2dosis IV en 30 minutos días 1, 3 y 5, pasar 45 minutos antes de
Daunorrubicina

Arabinosido C 100 mgm2dosis cada 12 horas días 1 a 10 en una hora.

Etoposido 100 mgm2dosis IV infusión de 4 horas días 1 a 5.

QT IT triple

Ciclo 2

Daunorrubicina 50 mgm2dosis IV días 1,3 y 5.

Dexrazoxane 1gm2dosis IV en 30 minutos días 1, 3 y 5, pasar 45 minutos antes de Daunorrubicina

Arabinosido C 100 mgm2dosis IV cada 12 horas en una hora días 1 a 8

Etoposido 100 mgm2dosis IV para 4 horas días 1 a 5.

QT IT triple.

*Si el paciente no alcanza remisión completa después del 2o. ciclo, sale del protocolo para entrar al protocolo de LMA refractaria.

*El paciente con donador compatible y los medios para transplantarse, si consigue la remisión completa deberá transplantarse lo antes posible después del Segundo curso.

Ciclo 3

Mitoxantrona 10mgm2dosis IV días 1 a 5

Dexrazoxane 100mgm2dosis IV días en 30 minutos 1 a 5, pasar 45 minutos antes de Mitoxantrona

Arabinosido C 1 grm2dosis cada 12 horas para pasar en una hora días 1 a 3.

QT IT triple

Ciclo 4

Etoposido 100 mgm2dosis IV para pasar en 4 horas días 1 a 5.

Arabinosido C 1 grm2dosis cada 12 horas para pasar en una hora días 1 a 3.

QT IT triple

Riesgo habitual y bajo terminan con cuatro ciclos e inician vigilancia.

Los pacientes de alto riesgo serán evaluados para recibir 2 ciclos más de acuerdo a la toxicidad, se considerara pacientes de alto riesgo a aquellos con M4 o M5 con mas de 100,000 leucocitos, alteraciones genéticas de mal pronóstico y más de un ciclo para alcanzar la remisión completa.

Los pacientes con infiltración primaria a Sistema Nervioso Central documentada por líquido cefalorraquídeo positivo o imagen de infiltración positiva ya sea por tomografía o resonancia magnética, recibirán quimioterapia intratecal triple dos veces por semana hasta obtener líquido cefalorraquídeo negativo, se aplicarán dos punciones más y luego se vuelve al programa inicial. Además recibirán radioterapia 2400 cGy a cráneo y 1800 cGy a médula espinal.

DEPENDIENTES

A. RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Se medirá utilizando la tasa de remisión completa, falla terapéutica, recaída, sobrevida libre de evento, sobrevida global e intensidad de dosis.

1. Tasa de remisión completa: Variable nominal dicotómica.

Se definirá remisión completa como la ausencia de manifestaciones clínicas de LMA, ausencia de blastos en el frotis de sangre periférica, hemoglobina mayor a 10 gr/dl, plaquetas mayor a 100,000, granulocitos totales mayor a 1,000, ausencia de blastos en líquido cefalorraquídeo y menos del 5% de blastos en aspirado de médula ósea.

El aspirado de médula ósea se realizará al día 14 de haber iniciado la quimioterapia, en caso de reportarse hipoplásico, se repetirá 7 días después.

Se clasificará a los pacientes en SI alcanzó remisión completa y NO alcanzó remisión completa.

La tasa se calculará obteniendo el resultado de la división del número de pacientes que reúnan los criterios definidos como remisión completa sobre el número total de pacientes ingresados al estudio.

También se medirá el número de ciclos de quimioterapia necesarios para alcanzar la remisión completa.

2. Falla Terapéutica:

Se definirá como persistencia de leucemia, muerte antes de 7 días de completado el primer esquema de inducción a la remisión, y muerte durante el tratamiento de inducción de hipoplasia de médula ósea, independientemente el tiempo después de la quimioterapia.

3. Recaída:

Se definirá como reinfiltración de la médula ósea por 25% o mas blastos leucemicos o como infiltración leucémica a otro sitio.

4. Sobrevida libre de evento:

Se definirá como el tiempo transcurrido desde el ingreso del paciente al estudio hasta que se presente un evento medido en meses.

Se definirá como evento a la muerte, recaída o abandono del tratamiento.

Para calcularse se utilizará la curva de Kaplan-Meyer.

Para los pacientes que fallezcan en el tratamiento de inducción se tomará como 0.

Los resultados obtenidos se compararán con los obtenidos con el esquema de tratamiento previo y ya publicados por nuestro grupo. (13)

5. Sobrevida global.

Se definirá como el tiempo transcurrido desde el ingreso al estudio hasta su muerte medido en meses.

Para calcularse se utilizará la curva de Kaplan-Meyer.

Los resultados obtenidos se compararán con los obtenidos con el esquema de tratamiento previo y ya publicados por nuestro grupo (13).

6. Intensidad de dosis:

Es la dosis de quimioterapia recibida por semana de un fármaco antineoplásico. Se calculará tomando la dosis total planeada dividido entre las semanas en las que debe administrarse, esta se considerará como la **intensidad de dosis planeada**. Se determinará la dosis que recibió el paciente y se dividirá entre las semanas que tardó para recibirla, esta se considerará la **intensidad de dosis recibida**.

Para determinar la intensidad de dosis se realizará la siguiente operación matemática

Intensidad de dosis recibida x 100 /intensidad de dosis planeada.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizará estadística descriptiva para las variables demográficas, utilizando porcentajes y medidas de tendencia central.

Para la remisión completa, sobrevida y mortalidad se utilizará cálculo de tasas.

Para la sobrevida libre de evento y la sobrevida global se utilizará prueba de Kaplan Meier y para comparar con los resultados previos se utilizará la prueba de log rank.

A) ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Inicio de la investigación: Febrero 2003

Fin del protocolo de investigación: 2008

B) RECURSOS HUMANOS

Los recursos humanos participantes en este estudio están comprendidos por los médicos adscritos y residentes del Departamento de Oncología.

C) RECURSOS MATERIALES

Para el presente estudio no se emplearán recursos diferentes a los ya empleados actualmente en el Hospital Infantil de México para el tratamiento de los pacientes de oncología. Aún así, se planteará a la Fundación de Asistencia Privada Casa de la Amistad, apoyo para ingresar a los pacientes a banco de medicamentos.

8.1. CONSIDERACIONES ETICAS

El presente trabajo está apegado al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a los lineamientos de la declaración de Helsinki.

Los datos obtenidos de la presente investigación se emplearán únicamente con fines científicos y se guardará el secreto de identidad en todo momento.

Se anexa la carta de consentimiento.

9. RESULTADOS

Se evaluaron un total de 39 expedientes de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda, de los cuales 20 (51.2%) eran mujeres y 19 (48.7%) eran hombres. La mediana para la edad fue de 8 años, con un mínimo de 11 meses y máximo de 16 años.

De los 39 casos revisados, se reportan los siguientes subtipos de LMA como se muestra en la tabla 1 y Fig 1:

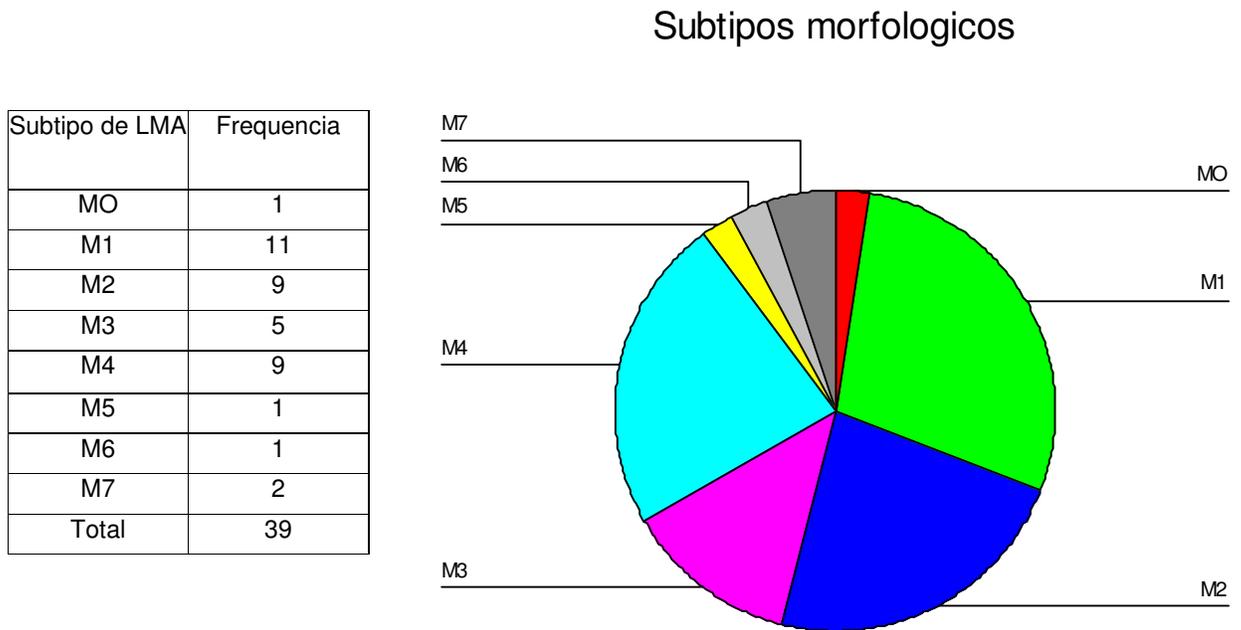


Fig. 1

Se realizaron 11 estudios de citogenética en los que se encontraron las siguientes alteraciones, 3 pacientes con t (15;17), 2 pacientes con t (8;21), 1 paciente con t (9;22), 1 paciente con t (1;19), 3 estudios fueron negativos.

Al diagnóstico se reportaron en las biometrías hemáticas un mínimo de 24% de blastos y máximo de 96%, con un promedio del 70%. (Tabla 2).

Porcentaje de blastos al diagnóstico en sangre periférica

	Mínimo	Máximo	Promedio	Std. Deviation
BLASTOS	24%	96%	70%	22.8600

Tabla 2

Previo al inicio de la quimioterapia se realizaron Fracción de eyección (FE) en los 39 pacientes reportándose una mínima FE de 54% y una FE máxima de 94%, con una FE promedio de 76%.(Tabla 3).

Fracción de eyección inicial

	Mínimo	Máximo	Promedio	Std. Deviation
Fracción eyección	54%	94%	76%	9.1242

Tabla 3

Se reportaron 38 remisiones, 14 recaídas y 12 fallecimientos.

En la siguiente tabla se resumen las mínimas, máximas y el promedio de las dosis recibidas a lo largo del tratamiento con quimioterapia en los 39 niños evaluados.

Resumen de dosis recibidas

	Mínimo	Máximo	Promedio	Des. estandar
Daunorrubicina	45%	100%	76%	.1611
Ara C	37%	94%	70%	.1305
Etopósido	35%	95%	71%	.1480
Mitoxantrona	31%	100%	74%	.2154

a) En relación a la daunorrubicina observamos que algunos pacientes si recibieron el 100% de la dosis aunque la toxicidad en otros, limitaron la dosis recibiendo únicamente el 45% de la dosis contemplada en el protocolo. En este medicamento el promedio fue de 76%.

b) En cuanto al Ara C, el máximo de dosis recibida fue el 94% de lo planeado y el mínimo 37%, con un promedio de medicamento recibido del 70%.

c) El Etopósido se administró con una dosis máxima de 95% y la dosis mínima del 35%, con una dosis promedio del 71%.

d) La Mitoxantrona fue administrada al 100% de la dosis planeada, con un mínimo del 31% y un en promedio 74%. En los niños que no recibieron el 100% de la dosis planeada, se documentó toxicidad por el fármaco.

Analizando de manera integral este cuadro lo mas importante es que el Ara C y el Etopósido son medicamentos tóxicos, que a pesar de ser la base del tratamiento, ningún paciente en este grupo recibió el 100% de la dosis de ninguno de los dos.

Se realizaron Curvas de Kaplan-Meier para comparar el tiempo de supervivencia libre de recaída del grupo de pacientes que recibieron la dosis de quimioterapia mayor al

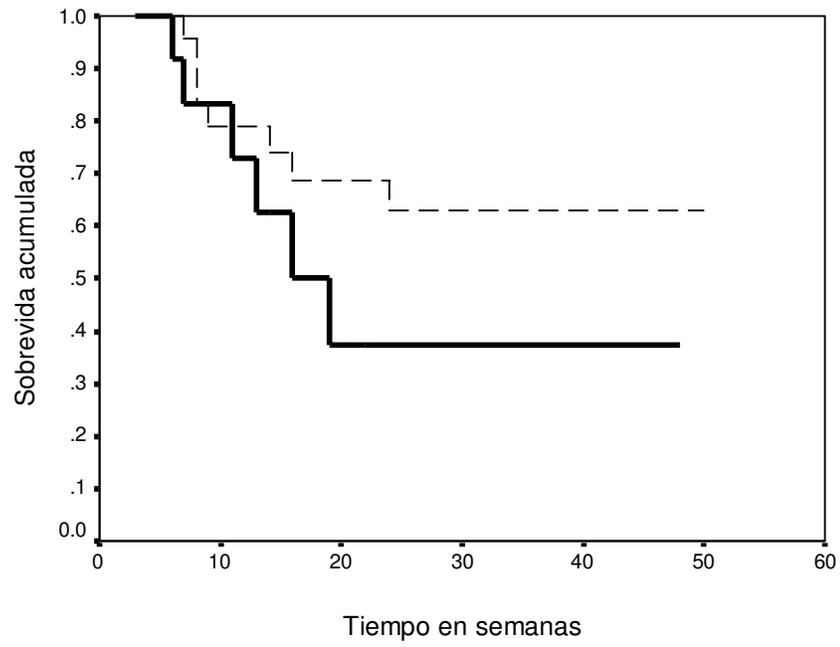
75%, y la del grupo que recibió menos del 75% de la dosis. A cada comparación se le aplicó la prueba de Log Rank para evaluar su significancia estadística.

En general se observó que el recibir más del 75% de la dosis mejora la SLE en las curvas de Kaplan-Meier para los 4 fármacos administrados.

La línea punteada indica quienes recibieron más del 75% del fármaco, la línea continua indica quienes recibieron menos del 75% del fármaco. En las 4 curvas se observa como al inicio no hay diferencia, sin embargo como pasan los meses, se observa un mayor número de recaídas en quienes recibieron menos del 75% de la quimioterapia.

SOBREVIDA LIBRE DE EVENTO POR DOSIS DE DAUNORRUBICINA A 1 AÑO

Curvas de Kaplan-Meier para el tiempo libre de reciaida



DOSIS DE DAUNORRUBICINA

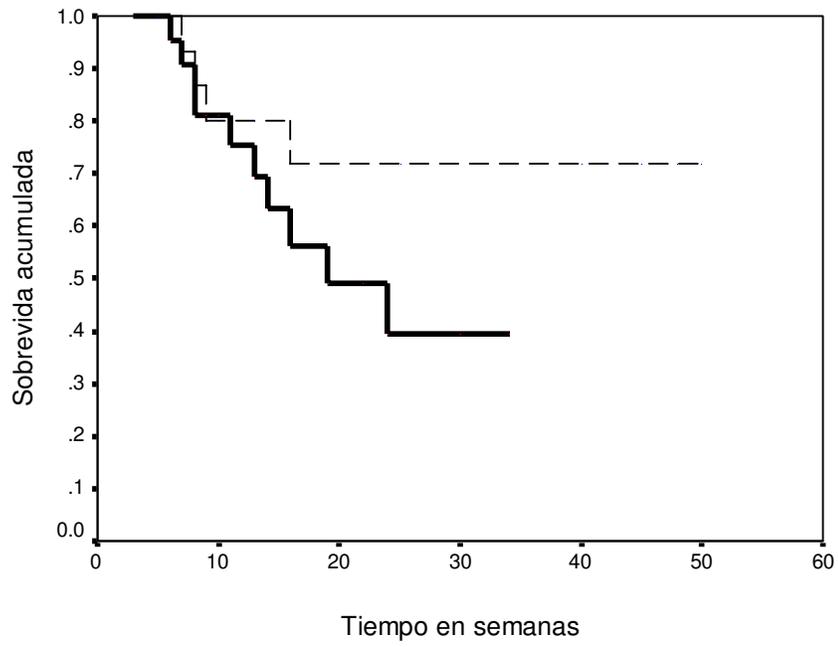
----- 75% o más

————— Menos de 75%

P 0.0900

SOBREVIDA LIBRE DE EVENTO POR DOSIS DE ARA C A 1 AÑO

Curvas de Kaplan-Meier para el tiempo libre de recaída



DOSIS DE ARA C

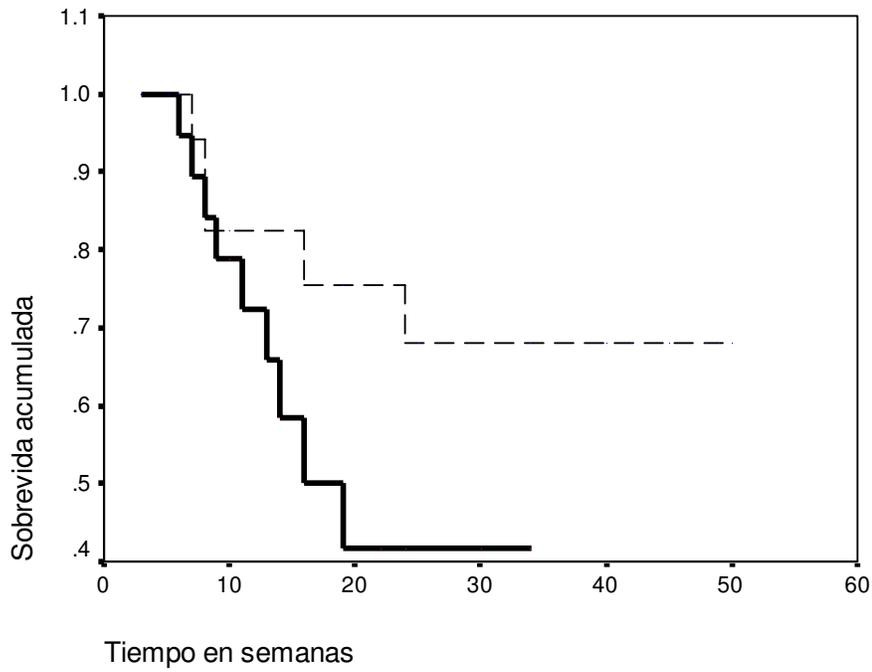
----- 75% o más

————— Menos de 75%

P 0.0169

SOBREVIDA LIBRE DE EVENTO POR DOSIS DE ETOPOSIDO A 1 AÑO

Curvas de Kaplan-Meier para el tiempo libre de recaída



DOSIS DE ETOPOSIDO

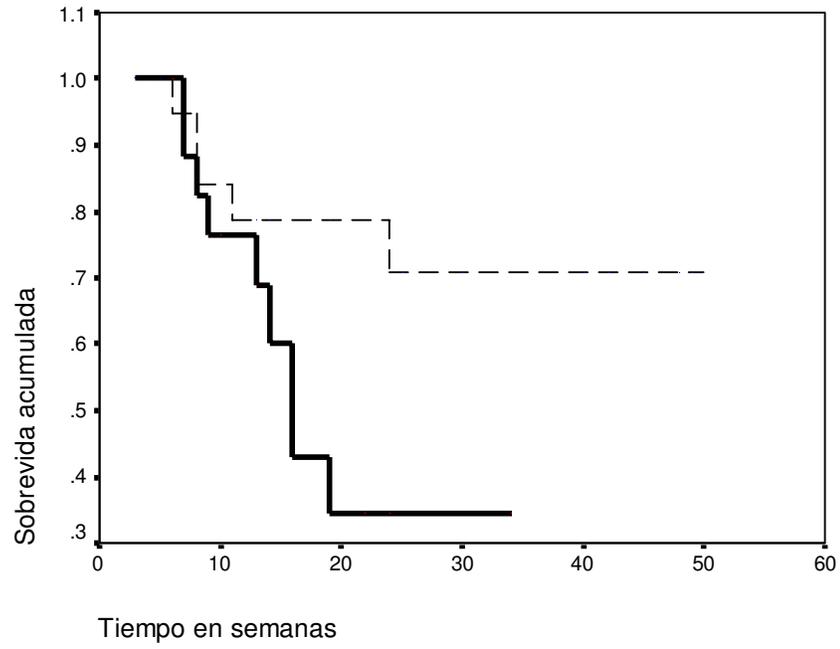
----- 75% o más

————— Menos de 75%

P 0.0424

SOBREVIDA LIBRE DE EVENTO POR DOSIS DE MITOXANTRONA A 1 AÑO

Curvas de Kaplan-Meier para el tiempo libre de recaída



DOSIS DE MITOXANTRONA

----- 75% o más

————— Menos de 75%

P 0.0228

10. CONCLUSIONES

La intensidad de dosis de Ara C, Mitoxantrona y Etopósido sugieren ser factores pronósticos independientes para recaída.

El Ara C y VP son medicamentos que no se pudieron aplicar al 100% en ningún caso por la toxicidad que generaron.

Se observó que la dosis mínima con la cual los pacientes presentan una evolución similar a lo descrito en la literatura es arriba del 75%.

Debido a que en los grupos internacionales se ha demostrado que intensificar o aumentar las dosis de ara c es una estrategia conocida para mejorar la supervivencia, es recomendable no hacer disminuciones de dosis ya que "podrían" impactar en la menor supervivencia d los pacientes.

Ya que el número de pacientes de nuestro estudio es pequeño y la duración del seguimiento es corta, es necesario evaluar un mayor número de pacientes y mayor tiempo de vigilancia para confirmar que la intensidad de dosis de quimioterapia es un factor pronóstico para los niños con LMA.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Ruiz Argüelles G.J: Fundamentos de Hematología. 2da ed. México: Editorial médica panamericana,1998;180-97.
- 2.- Robbins: Patología estructural y funcional. 5ta ed. España: McGRAW-HILL interamericana,1996; 719-22.
- 3.- Nelson: Tratado de pediatría. 15va ed. México: McGRAW-HILL interamerican, 1997; II-1817-18.
- 4- Philip A. Pizzo, David G. Poplack: Principles and practice of pediatric oncology, 4ya Ed.2001. Acute Nonlymphocytic Leucemia. 367
- 5.- Holcombe E. Grier, M.D.: Acute Nonlymphocytic Leucemia. Pediatric Clinics of North America, 33:653, 1985.
- 6.- Mary Faye Coly-Graham, MSN, RN, CPNP: The childhood leukemias. Journal or Pediatric Nursing, 18:87, 2003.
- 7.- Margarita Martinez-Moczygemba, PhD: Biology of common B receptor-signaling cytokines: IL-3, IL-5, and GM-CSF. Journal Allergy and Immunology. 112:653, 2003.
- 8.- Bob Löwenberg, Hematopoietic Growth Factors and Their Receptors in Acute Leukemia. Blood. 81:281,1993.
- 9.- Gallegos s, et al. Eficacia y seguridad de un esquema Corto de quimioterapia inte4nsa para el tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda en el Hospital Infantil de México. Departamento de Oncología Hospital Infantil de México Federico Gómez, Mexico, 2003.
- 10.- Stevens RF, Hann IM, Wheatley K, et al.: Marked improvements in outcome with chemotherapy alone in pediatric acute myeloid leukemia: results of the United Kingdom Medical Research Council's 10th AML trial. MRC Childhood Leukaemia Working Party. Br J Haematol 101 (1): 130-40, 1998.
- 11.- Wolfgang Kern, Torsten Haferlach, et al.: Early blast clearance by remission induction therapy is a major independent prognostic factor for both achievement of complete remission and long term outcome in acute myeloid leukemia: data from the German AML Cooperative Group 1992 Trial. Blood, 1; 101:64, 2003.
- 12.- Lee JH, Choi SJ, et al.: Continuous infusión intermediate-dose cytarabine, mitoxantrone, plus etoposide for refractory or early relapsed acute myelogenous leukemia. Leukemia research, 30 (2): 204-10. 2006.

13.- Hajime Kawasaky, Keiichi Isoyama, et al.: Superior outcome of infant acute myeloid leukemia with intensive chemotherapy: results of the Japan Infant Leucemia Study Group. *Blood*, 98 (13): 3589-94, 2001.

14.- U. Creutzig, J.Ritter, et al.: Improved treatment results in High-Risk Pediatric Acute Myeloid Leukemia Patients After Intensification With High-Dose Cytarabine and Mitoxantrone: Results of Study Acute Myeloid Leukemia-Berlin-Frankfurt-Munster 93. *Journal of Clinical Oncology*, 19 (10): 2705-13, 2001.

15.- Y. Ravindranath, M.Chang, et al.: Pediatric Oncology Group (POG) studies of acute myeloid leukemia (AML): a review of four consecutive childhood AML trials conducted between 1981 y 2000. *Leukemia*, 19: 2101-16, 2005.

16.- Becton D, Ravindranath Y, Dahl GV, et al.: A phase III study of intensive cytarabine (Ara-C) induction followed by cyclosporine (CSA) modulation of drug resistance in de novo pediatric AML; POG 9421. *Blood* 98 (11):1929, 2001.

TOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA DE ACUERDO A LA OMS

HEMATOLÓGICA LEUCOCITOS PLAQUETAS HEMOGLOBINA GRANULOCITOS	GRADO 0 >4,000 >2000	GRADO 1 3,000-3,900 75,000-NORMAL 10-NORMAL 1500-1900	GRADO 2 2,000-2,900 50,000-74,900 8.0-10.0 1000-1400	GRADO 3 1,000-1,900 25,000-49,900 6.5-7.9 500-900	GRADO 4 <1,000 <25,000 <6.5 <500
INFECCIÓN	NINGUN	LEVE, NO REQUIERE TRATAMIENTO	MODERADA, ANTIBIÓTICOS ORALES	GRAVE, ATB IV ANTIMICÓTICOS U HOSPITALIZACION	RIESGOSA PARA LA VIDA
CARDIACA	NINGUNA	ASINTOMÁTICO, DISMINUCIÓN DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN MENOR AL 20% DEL BASAL	ASINTOMÁTICO, DISMINUCIÓN DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN MAYOR AL 20% DEL BASAL	INSUFICIENCIA CARDIACA LEVE, RESPONDE AL TRATAMIENTO	INSUFICIENCIA CARDIACA GRAVE O QUE NO RESPONDE AL TRATAMIENTO
GASTROINTESTINAL VOMITO	NINGUNO	UN EPISODIO EN 24 HORAS	2 A 5 EPISODIOS EN 24 HORAS	6 A 10 EPISODIOS EN 24 HORAS	>10 EPISODIOS EN 24 HORAS O QUE REQUIERE APOYO PARENTERAL
DIARREA	NINGUNA	INCREMENTO DE 2 A 3 EVACUACIONES AL DIA RESPECTO A LO PREVIO AL TRATAMIENTO	INCREMENTO DE 4 A 6 EVACUACIONES AL DÍA	INCREMENTO DE 7 A 9 EVACUACIONES AL DIA	INCREMENTO DE > 10 EVACUACIONES AL DIA O DIARREA SANGUINOLENTA
ESTOMATITIS	NINGUNA	ULCERAS O ERITEMA NO DOLOROSAS	ERITEMA, EDEMA O ULCERAS DOLOROSAS PERO PUEDE COMER	ERITEMA, EDEMA O ULCERAS DOLOROSAS Y NO PUEDE COMER	REQUIERE TRATAMIENTO PARENTERAL O SOPORTE ENTERAL
HEPÁTICA BILIRRUBINAS	NORMAL		<1.5 VECES LO NORMAL	1.5-3.0 VECES LO NORMAL	>3.0 VECES LO NORMAL
TRANSAMINASAS	NORMAL	<2.5 VECES LO NORMAL	2.6 A 5 VECES LO NORMAL	5.1 A 20 VECES LO NORMAL	>20 VECES LO NORMAL

ANEXO HOJA DE AUTORIZACION DE INGRESO AL PROTOCOLO

Fecha:_____ Hora:_____ Edad:_____

Nombre:_____ Registro:_____

1.Estoy enterado(a) de que mi hijo(a)_____ tiene el diagnóstico de **LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**. Se me ha informado que sin tratamiento la enfermedad es siempre mortal y que la tasa de curación actualmente obtenida en el Hospital Infantil de México Federico Gómez es de 20 %.

1. Se me ha invitado a que mi hijo participe en el protocolo de investigación y tratamiento llamado **TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**. Con este estudio se pretende que la tasa de curación, que actualmente es del 20%; se eleve a curación a un 40 a 50% utilizando un esquema de quimioterapia que emplea Daunorrubicina, Arabinosido C, Etoposido y Mitoxantrona con quimioterapia intratecal. El participar en este estudio implica que mi hijo(a) reciba quimioterapia a través de la vena, quimioterapia a través de la realización de una punción lumbar, toma de muestras de la médula ósea y de la sangre. Todos estos procedimientos son realizados rutinariamente a todos los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda que reciben tratamiento en esta institución. El participar en este estudio no aumenta el número de procedimientos a realizarse en comparación con los pacientes que no participen en este estudio.

2. Se me ha explicado que el tratamiento con Daunorrubicina, Arabinosido C, Etoposido y Mitoxantrona con quimioterapia intratecal además de combatir a las células de leucemia puede ocasionar algunos efectos tóxicos a otros órganos pero que son **temporales**. Entre los **efectos indeseables transitorios** que puedo esperar que mi hijo presente están los siguientes: náusea, vómito, caída del pelo, disminución de los glóbulos blancos (células de defensa del

organismo), disminución de los glóbulos rojos (anemia), disminución de las plaquetas (sangrado), diarrea, mucositis (inflamación de las mucosas de boca), daño al corazón, así como una mayor susceptibilidad a infecciones.

3. Se me ha explicado también que para el manejo del vómito, mucositis y daño al corazón se emplean de rutina algunas medidas preventivas para disminuir la gravedad de estos efectos indeseables o evitarlos. Así como también se realizará vigilancia clínica frecuente para identificar cualquier complicación de forma temprana.
4. Se me ha indicado que ante cualquier anormalidad que yo observe en mi hijo(a) deberé acudir al Hospital Infantil de México a recibir atención médica.
5. El participar en este estudio puede ayudar a que las posibilidades de curación de mi hijo se aumenten.
8. En cualquier momento el Dr. Sergio Gallegos Castorena o cualquiera de los investigadores deberán resolver las dudas que pueda tener acerca del estudio y deberán proporcionarme información actualizada obtenida durante el estudio.
9. Se guardará confidencialidad para la identidad de mi hijo(a) cuando se maneje información obtenida de su participación en el estudio.
10. Todas las complicaciones resultantes de la participación en el estudio serán tratados en el Hospital Infantil de México, las complicaciones esperadas en este estudio son similares a las presentadas por cualquier niño que recibe quimioterapia.
11. Al firmar esta hoja autorizo la participación de mi hijo(a) en el estudio, libremente y sin ninguna presión y se me proporcionará una copia de esta autorización. Y se me ha asegurado que en cualquier momento puedo retirar a mi hijo del estudio sin que esto ocasione prejuicios para continuar su atención y tratamiento.

Para cualquier duda sobre el protocolo podré consultar al Dr. Sergio Gallegos Castorena al 52-28-99-17 ext 1238 y 1239 o al 25813399 clave 54522322.

PADRE /MADRE/ TUTOR (NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

PACIENTE: _____

TESTIGOS

Nombre, Firma, dirección y fecha Nombre , Firma, dirección y fecha.

INVESTIGADOR

Nombre, Firma, Dirección, Teléfono y Fecha

