



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS
DE POSGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO
GÓMEZ**

T E S I S

**SUPERVIVENCIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)
TRATADOS CON PROTOCOLO NOPHO-AML93
MODIFICADO EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ DEL AÑO 2007 AL 2017.**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

P R E S E N T A

Dra. Alejandra Garza Flores

**DIRECTOR DE TESIS
Dra. Gabriela Hernández Pliego
Dr. Marco Antonio Murillo Maldonado**



Ciudad de México, febrero 2019



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).

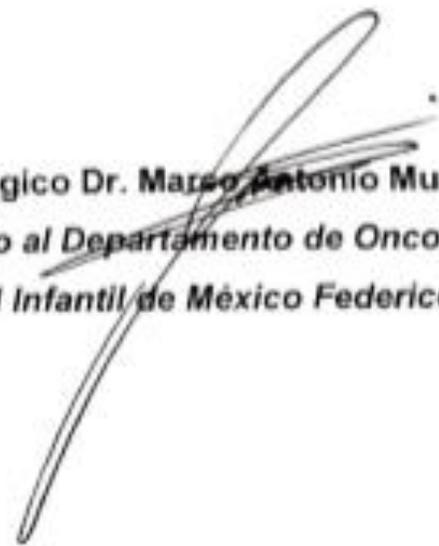
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOJA DE FIRMAS

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco
Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico



Tutora de tesis Dra. Gabriela Hernández Pliego
Médico adscrito al Departamento de Oncología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Tutor Metodológico Dr. Marco Antonio Murillo Maldonado
Médico adscrito al Departamento de Oncología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mis padres por haberme apoyado y forjado como la persona que soy. Todos mis logros se los debo a las personas que me trajeron al mundo.

Gracias por haber confiado en mí.

Índice:

Resumen	5
Introducción	6
Antecedentes	6
Marco Teórico	8
Planteamiento del Problema	14
Pregunta de Investigación	14
Hipótesis	14
Justificación	15
Objetivo General	15
Objetivos Específicos	15
Metodología	15
Diseño de Estudio	15
Criterios de Selección	15
Criterios de Inclusión	15
Criterios de Exclusión	15
Criterios de Eliminación	15
Variables	16
Plan de Análisis de Datos	18
Consideraciones Éticas	19
Resultados	19
Discusión	29
Conclusión	30
Limitaciones del Estudio	30
Cronograma de Actividades	31
Referencias Bibliográficas	32
Anexos	36

Resumen:

Antecedentes: La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es un grupo heterogéneo de células que resulta de la transformación clonal de una célula madre hematopoyética. Representa el 20-25% de las leucemias agudas pediátricas y más de la mitad de las muertes por leucemia en niños. En la actualidad los protocolos pediátricos para LMA reportan tasas de supervivencia a largo plazo que alcanzan la remisión en el 60-70% y tasas de supervivencia libre de evento en 45-55%¹. **Planteamiento del problema:** El Hospital Infantil de México Federico Gómez ha implementado el protocolo NOPHO-AML 93 modificado desde el 2007 en pacientes pediátricos con LMA. Sin embargo, no se cuenta con una estadística que determine la supervivencia libre de enfermedad y global en la población mexicana. **Justificación:** El pronóstico de LMA a nivel mundial es pobre, algunas cifras de supervivencia están en menos del 50%. Además de esto, los protocolos utilizados tienen las más altas cifras de toxicidad y mielosupresión, así como una alta tasa de recaídas. **Objetivo:** Determinar la supervivencia global de los pacientes pediátricos con Leucemia Mieloide Aguda manejados con Protocolo NOPHO-AML 93 modificado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. **Metodología:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en donde se realizó seguimiento a 10 años. **Plan de análisis:** Se realizó estadística descriptiva e inferencial de los datos obtenidos, se realizó análisis de frecuencias y análisis de sobrevivencia con curvas Kaplan Meier con el programa estadístico SPSS versión 15.0. **Resultados:** Obtuvimos una muestra de 84 pacientes en la cual se identificó la supervivencia global, mortalidad y remisión de los pacientes, con una supervivencia global del 47.6%. **Discusión:** De un total de 84 pacientes con diagnóstico de LMA con el protocolo NOPHO-AML 93 modificado, tenemos un porcentaje de supervivencia global de 47.6%, mientras que en el NOPHO-AML 93, a nivel mundial, tienen una supervivencia global de 65%. **Conclusión:** La población de niños con LMA en el Hospital Infantil de México Federico Gómez tiende a tener factores asociados a mal pronóstico, como no tener una remisión completa al día 16 (<5% de blastos), mayor cuenta leucocitaria al diagnóstico, y no tener un protocolo específico para trasplante de células hematopoyéticas progenitoras, teniendo menor supervivencia.

Introducción

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) representa el segundo tipo de leucemias agudas en la infancia. El pronóstico de los pacientes con esta neoplasia hematológica ha mejorado conforme han pasado los años, anteriormente era del 38% pero con la quimioterapia actual, en países desarrollados, se ha logrado obtener la curación de pacientes a una tasa del 60-70%¹.

La epidemiología mundial de leucemias agudas ha sido reportada de 5 y 8 casos nuevos por cada millón de niños menores de 15 años. En EE.UU. se ha observado un incremento de casos dentro de su población asiática, seguida de la población de origen hispano. En México la estadística no es concluyente, ya que el sector salud está dividido entre Seguro Social, Seguro Popular y medicina privada, por lo cual solo se tienen estimaciones. En México, en el sector público, se ha reportado una incidencia de leucemias agudas infantiles entre el 13.1-17.2%².

Antecedentes

Las leucemias agudas, en México, representan alrededor de 40% de todas las neoplasias infantiles, mientras que en otros países constituyen entre 30-34%. El 80-85% de los casos corresponden a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) y 15-20% son Leucemias Mieloblásticas Agudas (LMA)^{4,5}.

Actualmente la OMS, ha reconocido que la frecuencia de leucemias agudas en edades pediátricas ha incrementado debido a mejores programas de salud, y medios para su detección. En la Ciudad de México, de 1982 a 1991, se observó un aumento importante en la incidencia de las leucemias agudas pediátricas. En 1982 se reportó una tasa de 7.75 casos por millón de niños menores de 15 años y para 1991 se alcanzó 22.19 casos por millón. Entre 1993 y 1994, el Instituto Mexicano del Seguro Social encontró una frecuencia de 34.00 por millón; y entre 1996 y 1998, de 60.00 por millón. Los datos que abarcan el periodo de 1996 a 2000 muestran una tasa de 63.70 por millón, que es una de las más altas reportadas en el mundo^{2,3}.

Entre el 80% y el 90% de los niños con LMA pueden alcanzar remisión completa, y cerca del 50% de ellos permanecen libres de enfermedad cinco años después de haber sido diagnosticados cuando son tratados con un régimen adecuado de quimioterapia^{4,5}. La experiencia reportada por grupos cooperativos internacionales en el tratamiento de LMA pediátrica, como: BFM, CCG, NOPHO, LAME, MRC; han evidenciado como la intensificación de la terapia es una estrategia eficaz, ya sea de inducción o de post-

remisión, con o sin trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Una de estas estrategias en particular es el uso de bloques de poliquimioterapia intensa, en donde los fármacos como citarabina (Ara-C), antracíclico (Daunorrubicina), y epipodofilotoxina (Etoposido) son utilizados en dosis acumuladas elevadas dando remisión a los pacientes^{9,10,11}.

Dos estudios aleatorizados con o sin terapia de mantenimiento, CCG 213 y LAME 91, demostraron la falta de beneficio de la terapia de mantenimiento, e incluso que se observaba una disminución de la sobrevida global y un mayor número de recaídas.

Por su parte, el grupo BFM utiliza la radioterapia craneal y la terapia de mantenimiento, teniendo resultados comparables con los grupos que no utilizan estos dos componentes de la terapia¹⁵. El grupo NOPHO además del uso de bloques de quimioterapia intensa, basada en elevadas dosis de citarabina, antracíclico y epipodilotoxina, han desarrollado una estrategia basada en la estratificación de los pacientes en base a la respuesta al primer ciclo de terapia de inducción.

Las recaídas son el evento más frecuente, del 30-40% de los pacientes recaen a médula ósea y del 2-9% recaen a SNC. Mundialmente, suelen ocurrir dentro del primer año después del diagnóstico¹⁶.

MARCO TEÓRICO

Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA)

La leucemia mieloide se considera un trastorno clonal originado en las células progenitora hematopoyética de serie mieloide, monocítica, eritroide y megacariocítica.^{1,5} La LMA representa la leucemia más común en los niños menores de 1 año. Es poco común en niños mayores u adolescentes, siendo su segundo pico de incidencia en los adultos de 40 años.

Epidemiología y Etiología

La incidencia mundial de LMA en niños es cerca de 7.6 casos por millón en un año; el cual corresponde a cerca del 20% de las leucemias agudas en este grupo etario, y el 5% de todas las neoplasias infantiles. Por grupo de edad, en el rango de edad de menor de 2 años tenemos una incidencia de 1.5/100,000 niños. Esta incidencia se mantiene baja durante la etapa preescolar y escolar con 0.5 de 100,000 casos, y se incrementa durante la adolescencia y el adulto joven hasta 0.9/100,000 casos².

El incremento en LMA se ha correlacionado con el incremento en cáncer infantil de hasta 1% por año. LMA es la segunda neoplasia más frecuente inducida por las terapias antineoplásicas con exposición a agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa³.

El CONACYT tiene registrado que las neoplasias infantiles pasaron de ser el decimotercer lugar en 1971, al segundo lugar entre la población de 1 a 14 años a partir del año 2000².

Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico de LMA se requiere la presencia de más del 30% de blastos en médula ósea según la FAB y más del 20% de blastos en médula ósea de acuerdo a la OMS⁷. La LMA ha sido clasificada en 8 subtipos de la enfermedad que van de M0 a M7 por el grupo cooperativo Franco-Américo-Británico (FAB). Este sistema clasifica la LMA en los siguientes subtipos principales, basados esencialmente en la morfología y detección inmunohistoquímica de los marcadores de linaje (tabla1)^{4,5}.

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

Tabla 1. Clasificación French-American-British (FAB)

Ahora bien, el sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) incorpora información clínica, morfológica, inmunofenotípica, citogenética y

molecular, para tener una mejor clasificación y detección de las causas genéticas (tabla 2)³.

Neoplasias mieloproliferativas

- Leucemia mieloide crónica (LMC) BCR-ABL1
- Leucemia neutrofílica crónica (LNC)
- Policitemia vera
- Mielofibrosis primaria (MFP)
 - MFP, prefibrotica/ etapa inicial
 - MFP, etapa fibrótica
- Trombocitemia esencial
- Leucemia eosinofílica crónica
- Mastocitosis

Neoplasia mieloide/linfoide con eosinófilos y re-arreglos de PDGFRA, PDGFRB o FGFR1, o con PCM1-JAK2

- Neoplasia mieloide/linfoide con re-arreglo PDGFRA
- Neoplasia mieloide/linfoide con re-arreglo PDGFRB
- Neoplasia mieloide/linfoide con re-arreglo FGFR1
- Entidad provisional Neoplasias mieloide/linfoide con PCM1-JAK2

Neoplasia mielodisplásica / mieloproliferativa (MDS/MPN)

- Leucemia mielomonocítica crónica
- Leucemia mieloide crónica atípica, BCR-ABL1
- Leucemia mielomonocítica juvenil
- MDS/MPN con anillo de sideroblastos o trombocitosis
- MDS/MPN no clasificable

Síndrome mielodisplásico (SMD)

- SMD con displasia de un solo linaje
 - SMD con anillo de sideroblastos
 - SMD con anillo de sideroblastos y displasia de un solo linaje
 - SMD con anillo de sideroblastos y displasia multilinaje
 - SMD con displasia multilinaje
 - SMD con blastos
 - SMD con del(5q) aislada
 - SMD no clasificable
 - Neoplasia mieloide con predisposición a línea germinal
-

Leucemia mieloide aguda y neoplasias relacionadas

- Anormalidades genéticas recurrentes en LMA
 - LMA con t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1
 - LMA con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11
 - Leucemia promielocítica aguda con PML-RARA
 - LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A
 - LMA con t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214
 - LMA con inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM
 - LMA (megakaryoblastica) con t(1;22)(p13.3;q13.3);RBM15-MKL1
 - Entidad provisional: LMA con BCR-ABL1
 - LMA con NPM1 mutado
 - LMA con mutación bialélica de CEBPA
 - Entidad provisional: LMA con RUNX1 mutado
- LMA con cambios relacionados a mielodisplasia
- Neoplasias mieloides relacionadas a tratamiento

LMA no clasificable

- LMA con mínima diferenciación
- LMA sin maduración
- LMA con maduración
- Leucemia mielomonocítica aguda
- Leucemia monocítica/monoblastica
- Leucemia eritroide pura
- Leucemia megacarioblastica aguda
- Leucemia basofílica aguda
- Panmielosis aguda con mielofibrosis
- Sarcoma mieloide
- Proliferaciones mieloides relacionados a Síndrome de Down
- Mielopoyesis anormal transitoria
- Leucemia mieloide asociada a Síndrome de Down

Neoplasia de células blásticas, dendríticas y plasmocitoides

- Leucemia aguda de linaje ambiguo
 - Leucemia aguda no diferenciada
 - Leucemia aguda de fenotipo mixto con t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1
 - Leucemia aguda de fenotipo mixto con t(v;11q23.3); re-arregloKMT2A
-

- Leucemia aguda de fenotipo mixto, B/mieloide, no clasificable
- Leucemia aguda de fenotipo mixto, T/mieloide, no clasificable

Tabla 2. Clasificación de la OMS 2014

Actualmente la clasificación aceptada a nivel mundial es la de la OMS, ya que cumple con características morfológicas, genéticas y sus variantes. Las nuevas vertientes dan gran peso pronóstico y de tratamiento a las alteraciones genéticas. Tanto los protocolos Americanos como Europeos identifican anormalidades cromosómicas clonales en los blastos en el 75% de los niños con LMA; y son útiles para la definición de los subtipos morfológicos con características particulares como t(8;21) con M2, t(15;17) con M3, inv(16) con M4 Eo, anomalías 11q23 con M4 y M5, t(1;22) con M7⁵.

Factores Pronósticos

Se han identificado varios factores pronósticos en la LMA infantil (tabla3), los cuales han demostrado tener valor pronóstico aceptado por la mayoría de los grupos cooperativos⁸.

Factor Pronostico	Alto riesgo de recaída	Riesgo favorable
Citogenética	Delección cromosoma 5q	t(15:17)
	Monosomía 7 y 5	inv 16 t (8:21)
Mutaciones en rutas de señalización intracelular	FLT3/ITD	
Respuesta a la quimioterapia de inducción a la remisión	Mala respuesta a la inducción a la remisión	Buena respuesta a la inducción a la remisión

Tabla 3. Abreviaturas; FLT3/ITD, FLT3/internal tandem duplication; ITD-AR, internal tandem duplication allelic ratio.

Tratamiento.

El tratamiento inicial consiste en la administración de quimioterapia, cuyo objetivo es inducir una remisión de las células neoplásicas. Los fármacos más comúnmente usados y los más activos contra LMA son citarabina y daunorrubicina, con esta

combinación se alcanzan remisiones completas en 60-80% de los casos. El uso de altas dosis de citarabina permite obtener un mayor porcentaje de remisiones, pero también ocasiona un alto porcentaje de muertes en tratamiento por la gran toxicidad asociada¹¹⁻¹⁵.

Intentos por mejorar el porcentaje de remisión completa adicionando medicamentos sin resistencia cruzada han incrementado la duración de la remisión, aunque con mayor toxicidad y sin beneficio en la supervivencia a largo plazo^{11,12}. Las dosis altas de citarabina mejoran la supervivencia de los pacientes de buen pronóstico y pronóstico intermedio, y pueden ser eficaces para eliminar poblaciones celulares resistentes que sobreviven al tratamiento de inducción a la remisión¹².

La experiencia reportada por los grupos cooperativos internacionales en el tratamiento de LMA pediátrica (BFM, CCG, NOPHO, LAME, MRC) ha evidenciado como una estrategia eficaz la intensificación de la terapia ya sea de inducción o de post-remisión, con o sin trasplante de médula ósea. Una de estas estrategias en particular es el uso de bloques de poliquimioterapia intensa, en donde los fármacos como citarabina, un antracíclico, y la epipodofilotoxina son utilizados en dosis acumuladas particularmente elevadas^{16,17,18}.

El tratamiento óptimo de la LMA requiere del control de la enfermedad ya sea en la medula ósea, extramedular, o en SNC. De tal manera que, el tratamiento del SNC constituye un componente integrado en muchos protocolos. El tratamiento SNC es generalmente con quimioterapia intratecal y sin radioterapia craneal, ya que no se ha demostrado eficacia en cuanto a supervivencia mientras que ha causado grandes secuelas motoras y de neurodesarrollo¹⁹.

De igual manera la terapia de mantenimiento no ha sido utilizada de manera rutinaria en protocolos, hay estudios que sugieren que esta terapia puede omitirse si se da un tratamiento suficientemente intenso en el período inmediato posterior a la remisión²⁰. Solo con la excepción de algunos subgrupos, el beneficio de la terapia de mantenimiento en LMA no ha sido demostrado²¹.

Con las terapias actuales de tratamiento (Anexo 1), la supervivencia libre de enfermedad a 5 años es alrededor del 50% y, independientemente del tratamiento, el 30% de los niños con LMA presentarán recurrencia de la enfermedad, en parte debido a la imposibilidad de erradicar el componente leucémico de las células troncales leucémicas y

la resistencia a los fármacos antineoplásicos por componentes genéticos en los individuos. Es importante considerar que, en contraste con la LLA donde se han registrado avances significativos, la frecuencia de curación para LMA ha mejorado sólo en forma parcial en las últimas dos décadas^{13,14,15}.

Planteamiento del problema

El Hospital Infantil de México Federico Gómez ha implementado el protocolo NOPHO-AML 93 modificado desde el 2007 en pacientes pediátricos con LMA. Actualmente no se cuenta con una estadística que determine la supervivencia libre de enfermedad y global en la población del Hospital Infantil de México Federico Gómez en los últimos 10 años. Es de vital importancia estadística comparar la supervivencia mundial del NOPHO-AML 93, tanto libre de enfermedad (51%) como supervivencia global (65%), con población del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en la población pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez con el diagnóstico de leucemia mieloide aguda tratados con el protocolo NOPHO-AML93 modificado?

Hipótesis

La supervivencia en población pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez es igual a la supervivencia mundial libre de enfermedad y global descrita en el protocolo NOPHO-AML 93.

Justificación

El pronóstico de LMA a nivel mundial es pobre, algunas cifras de supervivencia son menores al 50%. Además de esto, los protocolos utilizados tienen las más altas cifras de toxicidad y mielosupresión, así como una alta tasa de recaídas. Por tal motivo, es de vital importancia tener una estadística en México con población del Hospital Infantil de México Federico Gómez, en la cual podamos identificar la supervivencia y éxito del protocolo NOPHO-AML 93 modificado.

Objetivo general

Describir la supervivencia global de los pacientes pediátricos con Leucemia Mieloide Aguda manejados con Protocolo NOPHO-AML 93 modificado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Objetivos específicos:

- 1) Describir el porcentaje de remisión completa posterior al primer ciclo de quimioterapia.
- 2) Describir el rango de edades de la población del HIMFG.
- 3) Describir el porcentaje de recaída, mortalidad y supervivencia en los pacientes.
- 4) Describir las causas de muerte más frecuente en la población del HIMFG.
- 5) Identificar la principal causa de muerte en pacientes con LMA en protocolo NOPHO-AML 93 modificado.

Metodología

Diseño de estudio:

Se propone un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de Selección

Criterios de Inclusión:

- Pacientes pediátricos de 0 a 18 años de edad, de ambos sexos, con diagnóstico de LMA reciente, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de exclusión:

- Inmunodeficiencias adquiridas.
- Pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Criterios de eliminación:

- Falta de datos del expediente clínico.
- Que haya recibido tratamiento previo.
- Pacientes con Síndrome de Down.
- Pacientes con Leucemia promielocítica o M3

Variables

Variables Dependientes:

- Pronóstico
- Respuesta del paciente al primer ciclo de quimioterapia (inducción a la remisión)
- Remisión completa
- Supervivencia libre global
- Recaída

Variables Independientes:

- Edad del paciente
- Sexo
- Morfología de la FAB
- Citogenética

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de Medición
Pronostico	Cualitativa nominal dicotómica:	El pronóstico se refiere a los resultados de una enfermedad y la frecuencia con que se espera que ocurran.	El pronóstico se determinará por características clínicas y morfológicas.	Categoría dicotómica: 1) Mal pronóstico. 2) Buen pronóstico.
Respuesta del paciente al primer ciclo de quimioterapia	Cualitativa nominal dicotómica:	Reducción de la carga leucémica eliminando células con resistencia primaria como resultado de la fase inicial del tratamiento.	Se determinará por la disminución de manifestaciones clínicas de enfermedad detectable, recuperación hematológica y disminución de blastos en medula ósea a menos de 5% y ausencia de blastos en LCR.	Nominal dicotómica: 1) Si 2) No
Remisión completa	Cualitativa nominal dicotómica:	Desaparición de todas las manifestaciones clínicas de leucemia, asociada a recuperación hematológica	Se determinará por: Biometría hemática con más de 1500 leucocitos, más de 1000 neutrófilos totales y más de 75,000 plaquetas) Médula ósea con menos de 5% de blastos. LCR. Negativo Ninguna evidencia de enfermedad extramedular.	Categoría dicotómica: 1) Remisión Completa 2) Sin Remisión
Supervivencia libre de evento	Cuantitativa	Tiempo del día del diagnóstico al tiempo del evento. El evento se definirá como falla para alcanzar la remisión, leucemia refractaria, recaída, segundas neoplasias	Se determinó por medio de curvas de supervivencia por el método de Kaplan-Meier	Variable continua de razón.
Supervivencia global	Cuantitativa	Periodo que transcurre desde la administración del tratamiento hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente.	Se determinó por medio de curvas de supervivencia por el método de Kaplan-Meier	Variable continua de razón.
Recaída	Cualitativa nominal dicotómica:	Reaparecimiento de la enfermedad después de haber alcanzado la remisión completa.	Se determinó con base a características clínicas y medula ósea con presencia de blastos.	Nominal dicotómica: 1) Si 2) No
Edad	Cuantitativa discreta.	Termino que se utiliza para hacer mención al tiempo que ha vivido un ser vivo desde su nacimiento.	Número de años cumplidos	Numérica
Sexo	Cualitativa dicotómica	Características fenotípicas de los individuos que los agrupan en hombre o mujer.	Identificación en el expediente clínico del dato de género registrado.	Nominal dicotómica: 1) Mujer, 2) Hombre
Subtipo de la enfermedad	Cualitativa nominal policotómica	Clasificación de la enfermedad en base a sus características morfológicas e inmunofenotipo.	El subtipo de la enfermedad se determinará con las características morfológicas e inmunofenotipo	Categoría policotómica: 1) LMA M0 2) LMA M1 3) LMA M2 4) LMA M4 5) LMA M5 6) LMA M6 7) LMA M7

Procedimientos:

Diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda:

El diagnóstico de LMA está basado en los criterios de la FAB y el inmunofenotipo. Esta parte se hará de acuerdo con los procedimientos establecidos en el Instituto.

Evaluación de la respuesta y diagnóstico de recaída:

- Se realizará en todos los casos aspirado de MO los días 16 y 29.
- Se define como remisión a la desaparición de todas las manifestaciones clínicas de leucemia, asociada a recuperación hematológica (Biometría hemática con más de 1500 leucocitos, más de 1000 neutrófilos totales y más de 75,000 plaquetas), con menos de 5% de blastos en médula ósea.
- Ante la sospecha clínica o por laboratorio de recaída, se realizará aspirado de médula ósea en cualquier momento de la evolución.

Seguimiento:

Se realizará el seguimiento clínico de los pacientes tratados por un mínimo de 12 meses después de concluir el tratamiento para la evaluación de la respuesta al tratamiento, supervivencia libre de evento y supervivencia global a 3 años, mediante la recopilación datos clínicos (respuesta a tratamiento, estado de la enfermedad, recaída, infiltración a SNC, estado actual) los cuales serán obtenidos del expediente clínico de cada paciente.

Plan de análisis de datos.

Se realizará estadística descriptiva e inferencial de los datos obtenidos. Para definir la respuesta al tratamiento, se investigarán condiciones que se asocien con un resultado determinado (remisión, falta de remisión, recaída o muerte). El tiempo cero se considerará como el día del diagnóstico; la remisión o falta de remisión se determinará por medio de aspirado de médula ósea los días 16 y 29 (ver anexo 1). Ante la sospecha clínica o por laboratorio de recaída se tomará aspirado de médula ósea en todos los casos. Se seguirá a los pacientes por 2 años y el desenlace se medirá de la misma forma en todos los casos.

Calcularemos la supervivencia libre de evento (SLE) del día del diagnóstico al tiempo del evento. El evento se definirá como falla para alcanzar la remisión, leucemia refractaria, recaída, segunda neoplasia o muerte por causas relacionadas con la enfermedad o su tratamiento, al último día del seguimiento. La supervivencia global será calculada a partir del día del diagnóstico a la fecha de la muerte por causas relacionadas con la enfermedad o su tratamiento, o hasta el último día del seguimiento.

Para evaluar el efecto independiente de las diferentes variables en la duración de la supervivencia global o la supervivencia libre de evento, se realizará un análisis multivariado, utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox con variables que muestren significancia en un análisis bivariado.

Utilizando el programa estadísticos SPSS.

La diferencia significativa se considerará con una $P < 0.05$.

Consideraciones éticas

Este estudio será realizado de conformidad con los principios que establece la 18ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964) y todas las modificaciones aplicables establecidas por las Asambleas Médicas Mundiales y los lineamientos ICH para la Buena Práctica Clínica (GCP), así como al reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud.

Resultados

Se realizó el estudio de los años 2007 al 2017, en donde se documentó la supervivencia, recaída y causas de muerte en los pacientes con LMA del Hospital Infantil de México Federico Gómez empleando el protocolo NOPHO-AML 93 modificado.

Se identificaron 124 pacientes con diagnóstico de LMA del 2007 al 2017, de los cuales se eliminaron 30 pacientes con diagnóstico de LMA M3 o promielocítica, y 10 pacientes con Síndrome de Down. Dando un total de 84 pacientes para realizar estadística de supervivencia.

Se realizó análisis de frecuencias y análisis de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier con el programa estadístico SPSS versión 15.0

	Edad al diagnóstico	Hemoglobina	Leucocitos	Plaquetas	Meses a la recaída
Media	7.41	7.37	60,828.39	49,095.24	10.48
Mediana	6.75	6.80	28,600.00	29,000.00	10.00
Desv. Est.	5.13	2.67	81,412.94	60,967.82	5.90
Mínimo	0.10	2.40	1,000.00	2,000.00	0.00
Máximo	16.70	13.00	440,500.00	303,000.00	29.00

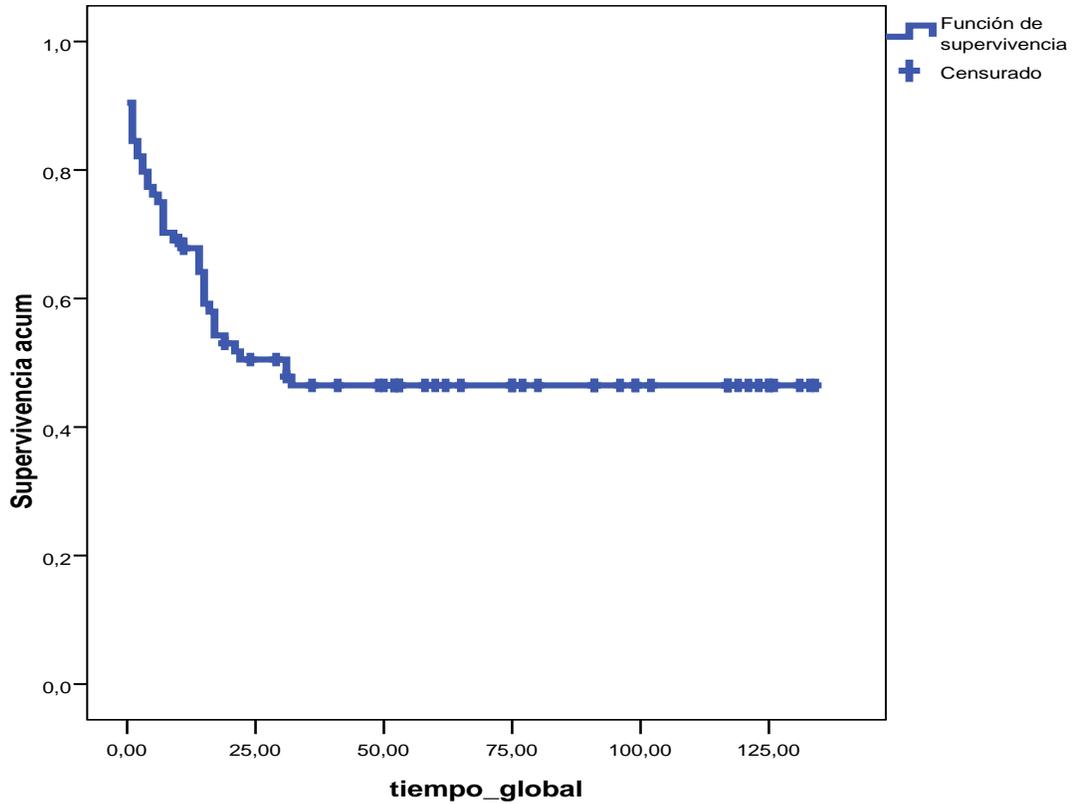
Tabla 4. Estadísticas generales

En promedio, los pacientes que recayeron lo hicieron a los 10.5 meses con una desviación estándar de \pm 5.9 meses. En cuanto a la cuenta leucocitaria tenemos una mínima de 1,000 y una máxima de 440,500 leucocitos al diagnóstico con una media de 60,828 (tabla 4).

La supervivencia global de los 84 pacientes fue de 47.6% en un estimado a 10 años (grafica 1). Este resultado es relevante, ya que en estos casos no se tuvo acceso al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Nº total	Nº de eventos	Censurado	
		Nº	Porcentaje
84	44.0%	40	47.6%

Función de supervivencia



Grafica 1. Supervivencia en pacientes con NOPHO-AML 93 modificado.

La edad mínima fue de 1 mes y la máxima de 16 años con 7 meses al diagnóstico; con una media de 7.4 años y una moda de 14.4 años al diagnóstico.

En cuanto a edad, tenemos un 23.80% menores de 2 años, 38.09% de 2 a 9 años, y 38.09% mayores de 10 años. En respecto a mortalidad, les confirió a los pacientes de 2 años una mortalidad de 29.54%, entre 2 a 9 años 34.09%, y mayores de 10 años de 36.36%, teniendo un total de 44 muertes de un total de 84 pacientes (tabla 5).

Edad	Número de pacientes	Número de muertes
<2 años	20	13
2-10 años	32	15
>10 años	32	16

Tabla 5. Pacientes por grupo de edad.

La diversidad de la muestra se obtuvo por pacientes de diferentes estados de la república (tabla 6). Los cuales en su mayoría fueron del Estado de México y Ciudad de México.

Estado de la Republica	Número de Pacientes
Estado de México	47
Ciudad de México	21
Oaxaca	4
Guerrero	4
Chiapas	2
Veracruz	3
Tamaulipas	1
Michoacán	2

Tabla 6. Pacientes por estado de la república.

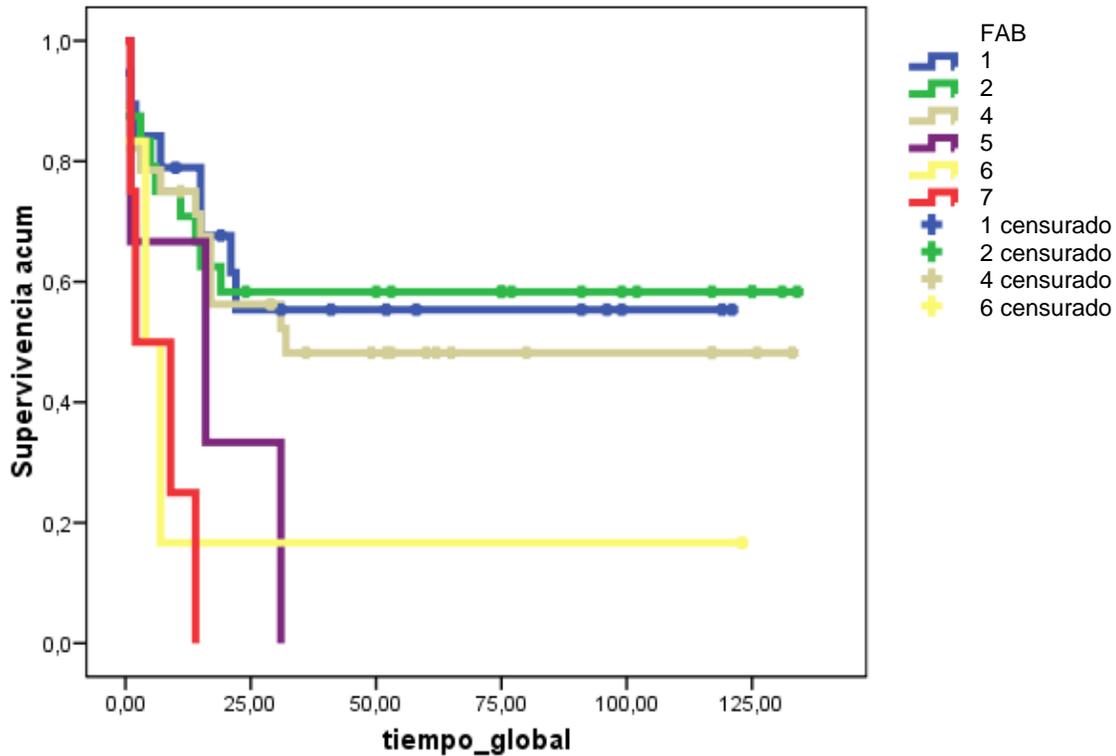
Al analizar la supervivencia global por estratos, encontramos diferentes tasas de supervivencia de acuerdo con el subtipo de la OMS

Diagnostico por FAB	Nº total	Nº de Fallecimientos	Censurado	
	Nº	Porcentaje	Nº	Porcentaje
LMA M1	19	8%	11	57.9%
LMA M2	24	10%	14	58.3%
LMA M4	28	14%	14	50.0%
LMA M5	3	3%	0	0.0%
LMA M6	6	5%	1	16.7%
LMA M7	4	4%	0	0.0%
Global	84	44%	40	47.6%

Tabla 7. Resumen del procesamiento de los casos por FAB.

Podemos observar, como está referido en la literatura internacional, los pacientes con LMA M1 y M2 tienen mejores tasas de supervivencia (57.9% y 58.3% respectivamente). La tasa de supervivencia desfavorable se observó, semejante a la literatura internacional, en los pacientes con LMA M7 no Down, M5 y M6, los cuales deberían contar con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, y esto mejora su supervivencia.

Funciones de supervivencia



Gráfica 2. Supervivencia por diagnóstico FAB

El rango de leucocitos al diagnóstico fue de 1000 a 440,500 leucocitos; 16 pacientes con leucocitos mayores de 100,000 al diagnóstico, con un porcentaje de 19.04% del total de pacientes. Con estas cifras podemos definir que 55.55% de los pacientes con leucocitos <20,000 fallecieron, el 46.87% de los pacientes con 20,000-100,000 leucocitosis fallecieron, y el 56,25% de los pacientes con >100,000 de leucocitos fallecieron (tabla 8).

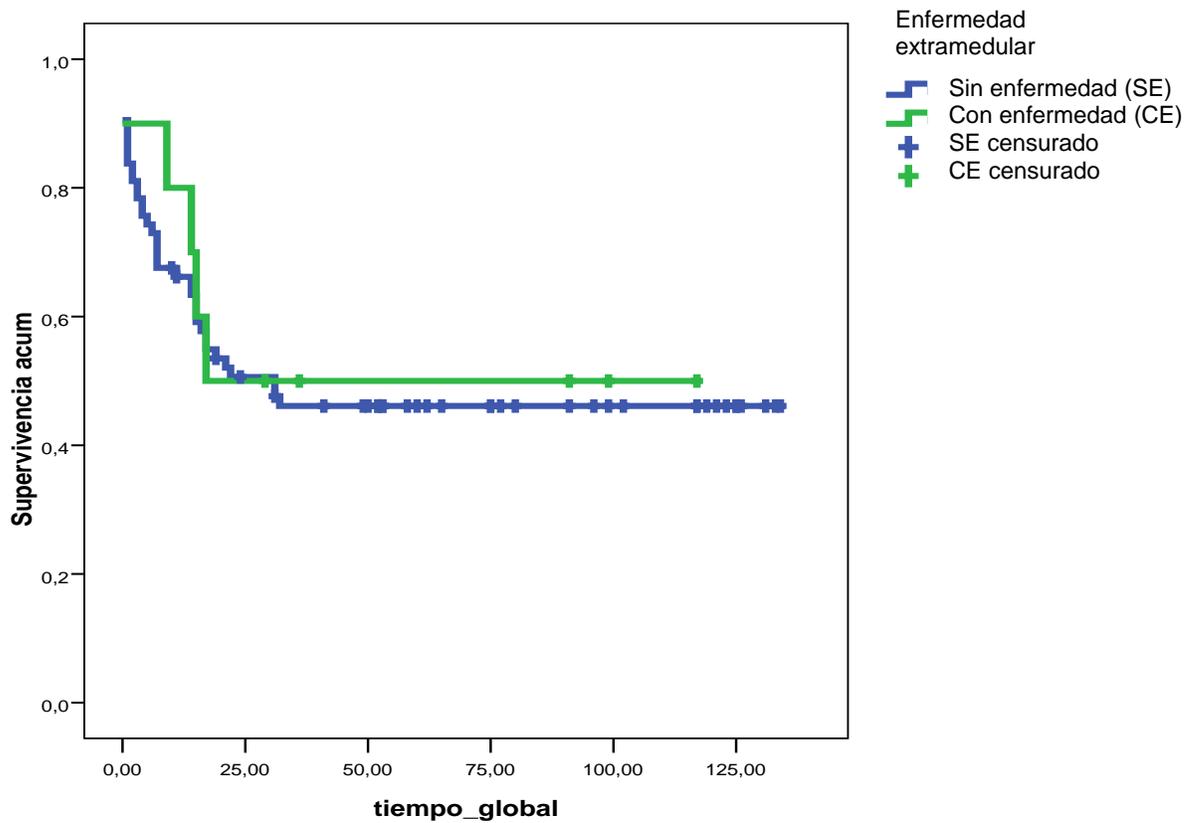
Leucocitos al diagnóstico	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes	Número de muertes
<20,000	36	42.85%	20
20,000 -100,000	32	38.09%	15
>100,000	16	19.04%	9

Tabla 8. Pacientes por cuenta leucocitaria.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los paciente con y sin enfermedad extramedular al diagnóstico (50% vs 47.3%), lo cual fortalece el hecho ya planteado en el protocolo de que medicamentos como citarabina tendrá efecto sistémico para remitir al paciente

Enfermedad extramedular	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
	Nº	Porcentaje	Nº	Porcentaje
Sin enfermedad extramedular	74	39	35	47.3%
Con enfermedad extramedular	10	5	5	50.0%
Global	84	44	40	47.6%

Funciones de supervivencia



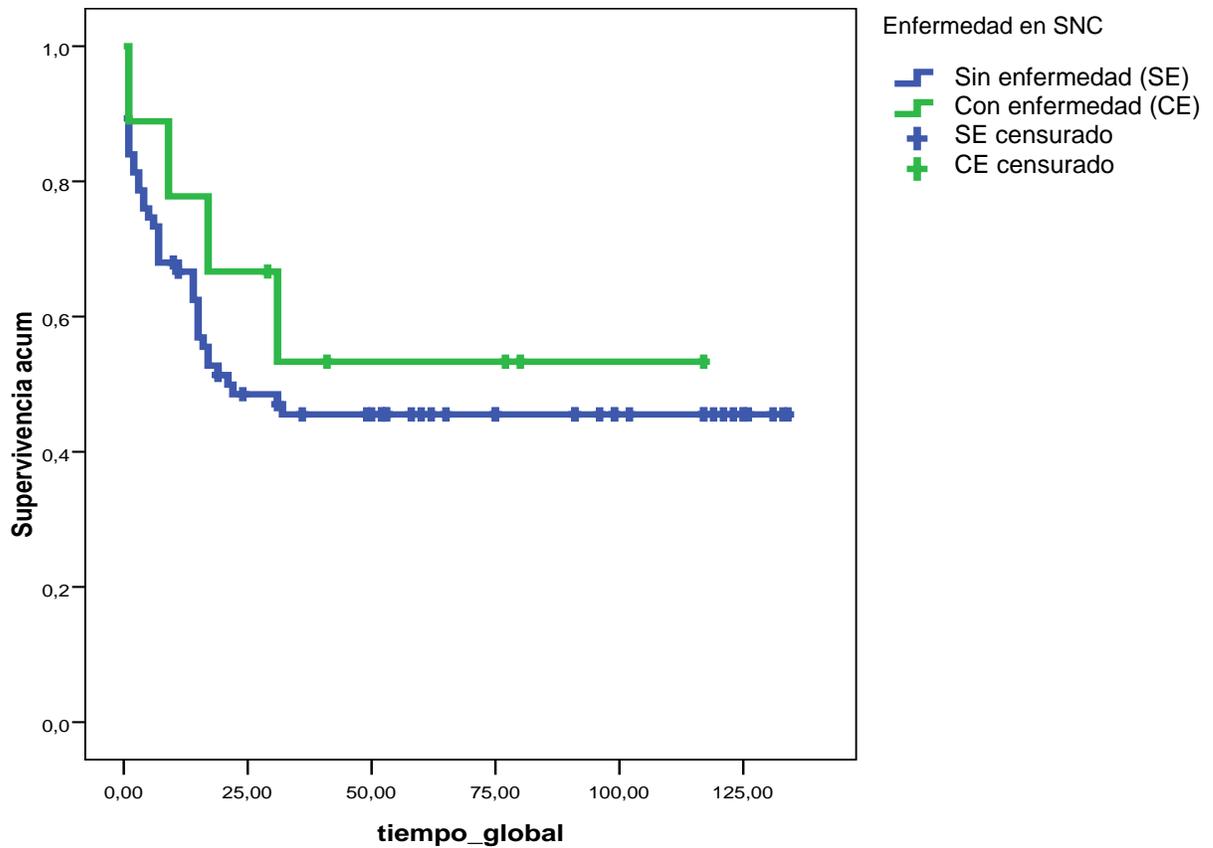
Gráfica 3. Supervivencia con y sin enfermedad extramedular

Si analizamos el hecho de encontrar infiltración al SNC al diagnóstico, encontramos que no hay diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.492$) en la SG entre el hecho de debutar con infiltración primaria a SNC, esto a favor de que la citarabina penetra por la barrera hematoencefálica, remitiendo la enfermedad, lo mismo sucede en la enfermedad extramedular

Infiltración SNC	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
	Nº	Porcentaje	Nº	Porcentaje
Sin infiltración	75	40	35	46.7%
Con infiltración	9	4	5	55.6%
Global	84	44	40	47.6%

SNC, sistema nervioso central

Funciones de supervivencia



Grafica 4. Supervivencia con diagnóstico de infiltración o no infiltración a SNC

Posterior a la identificación del tipo de Leucemia, se inicia tratamiento en el cual se realizan valoraciones durante la inducción a la remisión, específico al día 16 para

diferenciar el riesgo de los pacientes. Además de esto, en algunos pacientes se realizaron disminuciones del 75% de la quimioterapia por datos como peso del paciente al diagnóstico y estado clínico del paciente. En la tabla 9 se enumerarán los pacientes con reducción de quimioterapia al 75%, remisión al AMO del 1er, y remisión al 2do ciclo, así como el número de recaídas, muertes y vivos hasta el 2017.

Se define como remisión completa el resultado posterior al 1er ciclo de quimioterapia y la realización del AMO del día 16, teniendo un porcentaje de remisión al día 16 de 63.09%; y al final de la inducción (dos ciclos) del 71.42%. Catorce pacientes fallecieron por complicaciones entre el 1er y 2do ciclo.

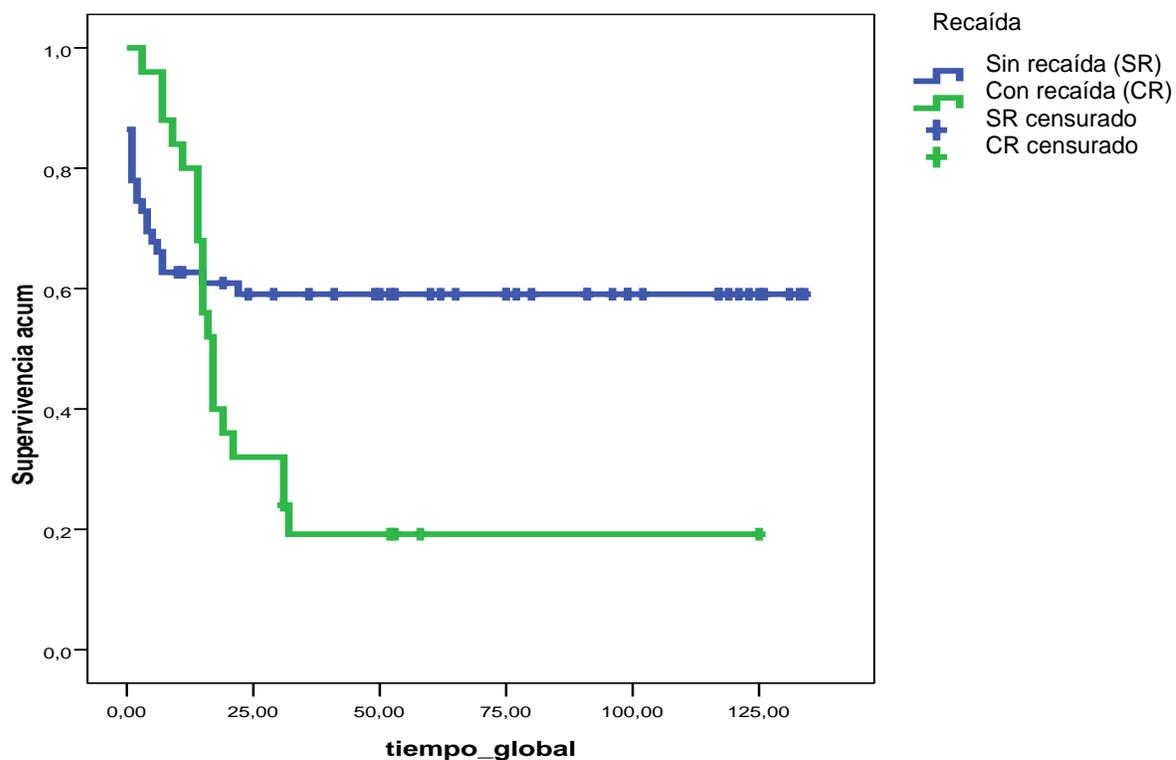
	Número de pacientes	Número de recaídos	Número de muertes	Número de vivos
Reducción de quimioterapia al 75%	14	1	8	6
AMO del 1er ciclo	53	10	12	8
AMO del 2do ciclo	60	4	5	5

Tabla 9. Número de pacientes con reducción de quimioterapia, remisión al 1er ciclo y remisión posterior al 2do ciclo, posterior se explica de los pacientes que tuvieron estas características cuantos recayeron, fallecieron y supervivientes.

Analizando los pacientes con recaída y la supervivencia global, observamos que los pacientes sin recaída tienen una SG de 59.3% sin embargo esto disminuye al 20% significativamente ($p=0.042$) si el paciente recae.

Recaída	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
	Nº	Porcentaje	Nº	Porcentaje
Sin recaída	59	24	35	59.3%
Con recaída	25	20	5	20.0%
Global	84	44	40	47.6%

Funciones de supervivencia



Grafica 5. Supervivencia de pacientes con y sin recaída.

Las causas de muerte fueron identificadas como; el diagnóstico que causó la muerte y el cual se encontraba registrado en el acta de defunción, así mismo, si el paciente había muerto por estar en el programa de cuidados paliativos se tomó como progresión de la enfermedad (tabla 12).

Enfermedad que causó la muerte	Número de pacientes
Candidiasis sistémica	1
Choque séptico	20
Hemorragia pulmonar	8
Progresión de la enfermedad	12
Neumonía	3

Tabla 12. Causas de mortalidad en pacientes con LMA

El rango de tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y la recaída documentada por aspirado de médula ósea con presencia de blastos >5% o infiltración a SNC fue de 1 a 29 meses.

El rango de tiempo entre el diagnóstico a la muerte, se identificaron 8 pacientes los cuales fallecieron durante el 1er ciclo de quimioterapia por causas de choque séptico, y complicaciones asociadas al manejo y tratamiento. El rango de tiempo entre el diagnóstico de la enfermedad y la muerte del resto de los pacientes fue de 1 a 32 meses.

El rango de tiempo entre el diagnóstico de la enfermedad y la última consulta está dado solo en los pacientes que continúan en vigilancia de la enfermedad, es de 10 a 134 meses.

Discusión

En el protocolo obtuvimos una remisión completa posterior a la inducción a la remisión en 60/84 (71.42%) de los pacientes, 14/84 (16.66%) pacientes fallecieron durante el periodo del primer al segundo ciclo de quimioterapia por complicaciones asociadas tanto a la leucemia como al tratamiento.

Se obtuvo vigilancia de la enfermedad en 56/84 (66.66%), de los cuales 21 pacientes recayeron. De los pacientes que ingresaron a vigilancia, 40/56 (71.42%) actualmente se encuentran como supervivientes, y 16/56 (28.57%) fallecieron durante el tratamiento.

En cuanto a la cantidad de leucocitos al diagnóstico los pacientes con >100,000 leucocitos, 16/84 (19.04%), tienen un 56.25% de fallecer, confiriéndoles un mal pronóstico. Además de este pronóstico, tenemos el de la edad, ya que los niños mayores de 10 años, 32/84 (38.09%) tenían un peor desenlace con un 36.36% de fallecimiento.

En las infiltraciones a sistema nervioso central (SNC) tenemos 9/84 (10.71%) pacientes y con enfermedad extramedular (cloromas, sarcomas mieloides, etc.) en 10/84 (11.90%) de los pacientes.

De un total de 84 pacientes con diagnóstico de LMA con el protocolo NOPHO-AML 93 modificado, tenemos un porcentaje de supervivencia de 47.6%, mientras que en el NOPHO-AML 93 mundial tienen una supervivencia global del 65%. Además, se identificó que, si el paciente presenta una recaída se afecta la supervivencia hasta un 20%, mientras que en los pacientes que no tienen recaída presentan una supervivencia 59.3%.

Conclusión

El protocolo NOPHO-AML 93 a nivel mundial tiene una supervivencia libre de enfermedad del 51% y supervivencia global del 65%. En el Instituto tenemos una supervivencia global del 47.6%, teniendo en cuenta que, los pacientes de alto riesgo por no tener una buena respuesta al día 16 del 1er ciclo de quimioterapia, se deberían de ingresar a protocolo de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas para mejorar la supervivencia global. Por otra parte, se puede observar que la cantidad de pacientes con remisión completa posterior a la inducción es del 92% de los pacientes¹, mientras que en el Instituto es del 71%. En cuanto a las muertes por complicaciones iniciales, posteriores o durante el 1er ciclo de quimioterapia son iguales en un 13%¹ y en el Instituto con un 16%.

Con respecto a la infiltración primaria a SNC y a la cuenta leucocitaria, existen diferencias significativas; la infiltración primaria a SNC a nivel mundial es del 5%, mientras que en el Instituto es del 10.71% y los pacientes con hiperleucocitosis al diagnóstico a nivel mundial es del 13% con una media de leucocitos de 14,000; mientras que en el instituto es del 19% y una media de 60,828.

Dado que la población de niños con LMA en el Hospital Infantil de México Federico Gómez tiene factores asociados a mal pronóstico como, no contar con remisión completa al día 16 (<5% de blastos), mayor cuenta leucocitaria al diagnóstico, y no tener un protocolo específico para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; todo esto les confiere factores de alto riesgo que disminuye la curva de supervivencia libre de enfermedad y global.

Limitaciones del Estudio

Limitación del estudio es la pérdida o ausencia de información de los expedientes necesaria para realizar el estudio.

Cronograma

	Ene - Mar	Abr - Jun	Jul - Sep	Oct - Dic	Ene - Mar	Abr - Jun
Revisión Bibliográfica						
Elaboración del Marco Teórico						
Elaboración del Protocolo de Inv.						
Recolección de Datos						
Análisis de la Información						
Redacción de Resultados						
Discusión y Conclusiones						
Entrega de Versión Final						

Referencias:

1. Lie SO, et al. Long -term results iin children with AML: NOPHO-AML Study Group – report of three consecutive trials. *Leukemia* 2005; 19: 2090-2100.
2. Mejía Aranguré Juan Manuel et al, *Epidemiología de las leucemias en niños*, Rev Med IMSS 2005; 43 (4): 323-333.
3. Sans-Sabrafen J., Besses Raebel C., Vives Corrons J.L., *Hematología Clínica*, 5ta. Edicion, Edit. Elsevier, 2006; 168-170.
4. Mejía Aranguré Juan Manuel et al, *Leukemia's incidence in children below 12 years ago from El Salvador and México City during 1996 to 2000*), *BMC Cancer*, 2006.
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. Rubnitz JE , Gibson B,, Smith FO *Acute Myeloid Leukemia* *Pediatr Clin*, 2008; 55:21–51.
7. Wang LY, Bagg A. *Chronic myelogenous leucemia: laboratory diagnosis and monitoring*. *Genes, chromosomes & cancer* 2001; 32:97-11163.7.
8. Dash A, Gilliland DG. *Molecular genetics of acute myeloid leukaemia*. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001;14(1):49–64.
9. Meshinchi S and Arceci RJ, *Prognostic Factors and Risk-Based Therapy in Pediatric Acute Myeloid Leukemia* *Oncologist* 2007;12;341-355
10. Pui CH, Raimondi SC, Srivastava DK, Tong X, Behm FG, Razzouk B et al , *Prognostic factors in infants with acute myeloid leukemia* *Leukemia* (2000) 14, 684–687
11. Rubnitz JE, Razzouk BI, Lensing S, Pounds S, Pui CH, and Ribeiro RC *Prognostic Factors and Outcome of Recurrence in Childhood Acute Myeloid Leukemia* , *Cancer* 2007;109:157–63
12. Pession A, Rondelli R, Basso G, Rizzari C, Testi AM, Fagioli F, De Stefano P, Locatelli F, *On the behalf of the AML Strategy & Study Committee of the Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP): Tretament and long-term results in children with acute myeloid leukemia treated according to the AIEOP AML protocols* . *Leukemia*, 2005; 19: 2043-2053.
13. Creutzig , Ritter J, Zimmermann M., Reinhardt D., Hermann J., Berthold F., Henze, H. Jurgens, H. Kabisch, W. Havers, A. Reiter, U. Kluba, F. Niggli, and H. Gadner G.: *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-Münster 93. *J Clin Oncol*, 2001; 19: 2705 – 2713.
14. Lie SO, Abrahamsson J, Clausen N, Forestier E, Hasle H, Hovi L, Jonmundsson G, Mellander L, Siimes MA, Yssing M, Zeller B, Gustafsson G, on Behalf of the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO): Long-term results in children with AML: NOPHO-AML Study Group - report of three consecutive trials. *Leukemia*, 2005; 19: 2090-2100.
 15. Webb DKH, Harrison G, Stevens RF, Gibson BG, Hann IM, Wheatley K. Relationships between age at diagnosis, clinical features, and outcome of therapy in children treated in the Medical Research Council AML 10 and 12 trials for acute myeloid leukemia. *Blood*, 2001; 98: 1714-1720.
 16. Stevens RF, Hann IM, Wheatley K, Gray RG. 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 Leukemia Working Party. *Br J Haematol*, 1998; 101: 130-140.
 17. Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, Vannier J-P, Michel G, Nelken B, Gandemer V, Schmitt C, Lamagnere J-P, De Lumley L, Bader-Meunier B, Couillaud G, Schaison G, Landman-Parker J, Thuret I, Dalle J-H, Baruchel A, Leverger G. Impact of addition of maintenance therapy to intensive induction and consolidation chemotherapy for childhood acute myeloblastic leukemia: results of a prospective randomized trial, LAME 89/91. (*Leucemie Aigue Myeloide Enfant*). *J Clin Oncol*, 2002; 20: 2774–2782.
 18. Ravindranath Y, Chang M, Steuber CP, Becton D, Dahl G, Civin C, Camitta B, Carroll A, Raimondi SC, Weinstein HJ. Pediatric Oncology Group (POG) studies of acute myeloid leukemia (AML): a review of four consecutive childhood AML trials conducted between 1981 and 2000. *Leukemia*, 2005; 19: 2101-2116.
 19. Lie SO, Abrahamsson J, Clausen N, Forestier E, Hasle H, Hovi L, Jonmundsson G, Mellander L, Gustafsson G. Treatment stratification based on initial in vivo response in acute myeloid leukemia in children without Down's syndrome: results of NOPHO-AML trials. *Br J Haematol*, 2003; 122: 217-225.
 20. Pui C-H, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2004; 118-145.
 21. Wells RJ, Woods WG, Buckley JD, Odom LF, Benjamin D, Bernstein I, Betcher D, Feing S, Kim T, RUYmann F. Treatment of newly diagnosed children and

- adolescents with acute myeloid leukemia: a Childrens Cancer Group study. *J Clin Oncol*, 1994;12: 2367-2377,
22. Kaspers GJL, Creutzig U. Pediatric acute myeloid leukemia: international progress and future directions. *Leukemia*, 2005;19: 2025-2029.
 23. Rubnitz JE, Razzouk BI, Ribeiro RC: Acute myeloid leukemia, in Pui C-H (ed): *Childhood Leukemias*. Cambridge University Press, 2006: 499 – 539.
 24. Golub TR, Arceci RJ: Acute myelogenous leukemia, in Pizzo PA, Poplack DG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia, PA, Lippincot, 2002: 545-589.
 25. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR, Glutathione transferases, *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2005; 45: 51-88
 26. Van Bladeren PJ, Glutathione conjugation as a bioactivation reaction, *Chem Biol Interact* 2000, 129; 61-76.
 27. Strange RC, Jones PW, Fryer AA, Glutathione S-transferase: genetics and role in toxicology, *Toxicol Lett*, 2000;112-113: 357-363.
 28. Laborde E, Glutathione transferases as mediators of signaling pathways involved in cell proliferation and cell death, *Cell Death and Differentiation*, 2010; 17: 1373-1380.
 29. Rebbeck TR, Molecular epidemiology of the human glutathione S-transferase genotypes GSTM1 and GSTT1 in cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol, Biomark Prev*, 1997; 6: 733-743
 30. Sprenger R, Schlagenhauser R, Kerb R, Bruhn C, Brockmoller J, Roots I, Brinkmann U, *Pharmacogenetics*, 2000; 10: 557-565.
 31. Hayes JD, Strange RC, Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences, *Pharmacology*, 2000; 61 (3): 154-166.
 32. Davies SM, Robinsobn LL, Buckley JD, Radloff GA, Ross JA, Perentesis JP, Glutathione S- Transferase Polymorphisms in Children with myeloid Leukemia: A children's cancer groups study, *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 2000; 9: 563-566.
 33. Xiao Z, Yang L, Xu Z, Zhang Y, Liu L, Nie L, Li L, Wang J, Hao Y, Glutathione S-transferases (GSTT1 and GSTM1) genes polymorphisms and the treatment response and prognosis in Chinese patients with de novo acute myeloid leukemia, *Leukemia Research*, 2008; 32 (2008): 1288-1291
 34. Naoe T, Tagawa Y, Kiyoi H, Kodera Y, Miyawaki S, Asou N, Kuriyama K, Kusumoto S, Shimazaki C, Saito K, Akiyama H, Motoji T, Nishimura M, Shinagawa

- K, Ueda R, Saito H, Ohno R, Prognostic significance of the null genotype of glutathione S-transferase-T1 in patients with acute myeloid Leukemia: increased early death after chemotherapy, *Leukemia*, 2002; 16: 203-208.
35. Ghada IM, Thoraya MAH, Mohamed AS, Glutathione S-Transferase GSTM1 and GSTT1 polymorphisms in adult acute myeloid leukemia; its impact on toxicity and response to chemotherapy, *Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst*, 2006; 18 (3): 264-273.
36. Xiao Q, Deng D, Li H, Ye F, Huang L, Zhang B, Ye B, Mo Z, Yang X, Liu Z, GSTT1 and GSTM1 polymorphisms predict treatment outcome for acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis, *Ann Hematol*, 2014.
37. Allan JM, Wild CP, Rollinson S, Willett EV, Moorman AV, Dovey GJ, Roddam PL, Roman E, Cartwright RA, Morgan GJ, Polymorphism in glutathione S-transferase P1 is associated with susceptibility to chemotherapy induced leukemia, *PNAS*, 2001; 98 (20): 11592-11597.
38. Hayes, J.D., & Pulford, D. J. (1995). The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 30 445-600
39. Matsunaga T, Sakamaki S, Kuga T, Kuroda H, Kusakabe T, Akiyama T, Konuma Y, Hirayama Y, Kobune M, Kato J, *Hum Gene Ther*, 2000; 11: 1671-1681.
40. Allan JM, Wild CP, Rollinson S, Willett EV, Moorman AV, Dovey GJ, Roddam PL, Roman E, Cartwright RA, Morgan GJ, Polymorphism in glutathione S-transferase P1 is associated with susceptibility to chemotherapy induced leukemia, *PNAS*, 2001; 98 (209): 11592-11597.
41. Banescu C, Iancu M, Trifa AP, Candea M, Benedek Lazar E, Moldovan Vg, Duicu C, Tripon F, Crauciuc A, Dobreanu M., From six gene polymorphisms of the antioxidant system, only GPX Pro198Leu and GSTP1 Ile105Val modulate the risk of acute myeloid leukemia, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016: 1-10.
42. Sau A, Pellizzari Tregno F, Valentino F, Federici G, Caccuri AM, Glutathione transferases and development of new principles to overcome drug resistance, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2010; 500: 116-122.

Anexo 1: (Protocolo clínico de tratamiento)¹³

Tratamiento

Todas las dosis de quimioterapia serán calculadas en base a la superficie corporal.

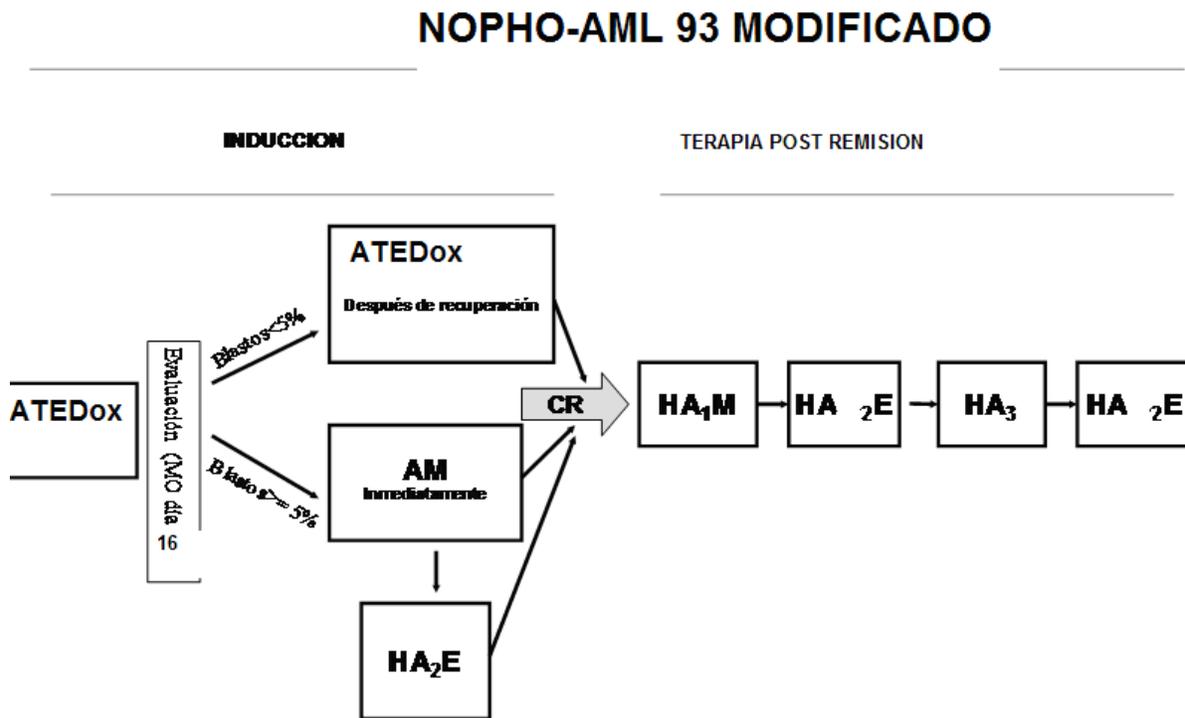
Esquema de tratamiento LMA:

Inducción

ATEDox

TODOS LOS PACIENTES:

Todos los pacientes incluidos en este protocolo de tratamiento iniciarán quimioterapia tan



pronto se haya conseguido estabilización metabólica y hematológica, sin retrasar el inicio de la inducción por más de 72 horas. Dado que en nuestro país no contamos con tioguanina, se sustituirá por otro medicamento del mismo grupo, la 6 mercaptopurina.

- Ara-C 200mgm2día en infusión continua los días 1-4
- 6-Mercaptopurina 75mgm2día los días 1-4
- Etopósido 100mgm2día en infusión continua los días 1-4

- Doxorubicina 75mgm² en infusión de 8 horas día 5

Quimioterapia intratecal con tres medicamentos día 1 de la inducción. En los casos de hiperleucocitosis mayor a 200,000/mm³ y blastos en la sangre periférica, debe diferirse la primera punción lumbar (PL) hasta que haya reducción en los blastos periféricos preferiblemente a menos de 100,000/mm³.

Segunda inducción

ATEDox

PACIENTES CON MENOS DE 5% BLASTOS EN MÉDULA OSEA DÍA 16

Todos los pacientes con LMA que en la médula ósea del día 16 después de iniciada la primera inducción tengan menos de 5% blastos, recibirán una segunda inducción igual a la primera. Esta segunda inducción iniciará hasta que haya evidencia de recuperación hematológica -glóbulos blancos >1,500 x mm³, neutrófilos absolutos > 1,000 x mm³ y plaquetas > 80,000 x mm³.

- Ara-C 200mgm²día en infusión continua días 1-4
- 6-Mercaptopurina 75mgm²día en los días 1-4
- Etopósido 100mgm²día en infusión continua los días 1-4
- Doxorubicina 75mgm² en infusión de 8 horas día 5
- Quimioterapia intratecal con tres medicamentos día 1.

Segunda inducción

AM

SOLAMENTE PARA PACIENTES CON BLASTOS ≥ DE 5% EN MÉDULA OSEA DE DÍA 29:

Todos los pacientes que en la médula ósea del día 16 después de iniciada la primera inducción tenga ≥ 5% blastos, recibirán una segunda inducción que iniciará lo mas pronto posible después haber hecho la médula ósea (siempre que no haya una condición de infección que amenace la vida del paciente) sin importar la cuenta de glóbulos blancos, neutrófilos absolutos y/o plaquetas.

- Ara-C 100mgm²día en infusión continua los días 1-5
- Mitoxantrona 10mgm²día en infusión de 30 minutos los días 1 a 3
- Quimioterapia intratecal día 1

Tercera inducción

HA₂E

SOLAMENTE PARA PACIENTES QUE NO RESPONDAN A SEGUNDA INDUCCION:

Todos los pacientes que persistan con blastos en la médula ósea del día 14 después de iniciada la segunda inducción AM recibirán una tercera inducción que iniciará lo mas pronto posible (siempre que no haya una condición de infección que amenace la vida del paciente) sin importar la cuenta de glóbulos blancos, neutrófilos absolutos y/o plaquetas.

HdA₂E:

- Ara-C 2grm² en infusión de 2 horas cada 12 horas días 1 a 3
- Etopósido 100mgm² día en infusión de 1 hora días 2 a 5
- Quimioterapia intratecal Día 1

CONSOLIDACION

Cada bloque de quimioterapia de consolidación se debe diferir si hay plaquetas < 80,000 x mm³, leucocitos < 1,500/mm³ y neutrófilos absolutos <1,000 x mm³

Primera consolidación

HA₁M

TODOS LOS PACIENTES:

HA₁M:

- Ara-C 1grm² en infusión de 2 horas cada 12 horas en días 1 a 3
- Mitoxantrona 10mgm² en infusión de 30 minutos los días 3-5

Quimioterapia intratecal el día 1

Segunda consolidación

HdA₂E:

- Ara-C 2grm2 en infusión de 2 horas cada 12 horas días 1 a 3
- Etopósido 100mgm2 día en infusión de 1 hora días 2 a 5
- Quimioterapia intratecal Día 1

Tercera consolidación

HA₃

TODOS LOS PACIENTES

HA3:

- Ara-C 3grm3 en infusión de 2 horas cada 12 horas en días 1-3
- Quimioterapia intratecal día 1

Cuarta consolidación

HA₂E

PACIENTES CON POBRE RESPUESTA A LA PRIMERA INDUCCION

- Ara-C 2g/m²/dosis IV. infusión de 2 horas cada 12 horas, los días 1-3.
- Etoposido 100 mg/m²/día, IV. infusión de 1 hora, los días 2-5.
- Intratecal en dosis de acuerdo a la edad, en el día 1

Terapia dirigida al SNC

Profilaxis. Se administrará una terapia intratecal triple con cada bloque de quimioterapia (6 en total)

Terapeutica: Para pacientes con infiltración inicial al SNC (LCR positivo o manifestaciones clínicas o imagen RM-TAC) se administrará quimioterapia intratecal triple cada semana (por no menos de 4 dosis) hasta que los blastos hayan desaparecido del LCR administrando 2 dosis más después de obtener LCR negativo

Dosis: Se dará quimioterapia intratecal triple, con dosis de acuerdo a la edad del niño y no en base a su superficie corporal. Se diluirá en solución salina 0.9%

Edad	Metorexate	Dexametasona	ARA-C
<1 año	6mg	0.6mg	20mg

1-3 años	8mg	0.8mg	25mg
>3 años	12mg	1mg	40mg

Radioterapia craneal

En el presente protocolo no se contempla el uso de radioterapia craneal profiláctica ni terapéutica