



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

*“TOXICIDAD DURANTE LA INDUCCIÓN A LA REMISIÓN EN EL TRATAMIENTO
DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA. EXPERIENCIA EN HOSPITAL INFANTIL DEL
ESTADO DE SONORA 2006-2018”*

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
SUBESPECIALIDAD DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. PAMELA ZAZUETA MÉRDIDA

HERMOSILLO, SONORA

JULIO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“TOXICIDAD DURANTE LA INDUCCIÓN A LA REMISIÓN EN EL TRATAMIENTO
DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA. EXPERIENCIA EN HOSPITAL INFANTIL DEL
ESTADO DE SONORA 2006-2018”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA SUBESPECIALIDAD DE ONCOLOGÍA
PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. PAMELA ZAZUETA MÉRIDA

DR. JOSÉ JESUS CONTRERAS SOTO
Director General del Hospital Infantil e
Integral de la Mujer del Estado de Sonora

DR. HOMERO RENDÓN GARCÍA
Jefe del Departamento de Enseñanza,
Investigación, Calidad y Capacitación

DR. GILBERTO COVARRUBIAS ESPINOZA
Profesor Titular del Curso Universitario de
Oncología Pediátrica
Asesor de Tesis

DRA. TANIA CLARISA LARIOS FARAK
Directora de Tesis

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros, por enseñarme el arte de la Oncología, sobre todo a mi directora de tesis la Doctora Tania C. Larios Farak. Gracias por su paciencia, dedicación, motivación, criterio y aliento. Han hecho fácil, lo difícil. Ha sido un privilegio poder contar con su guía y ayuda, así como formar parte de este equipo oncológico, que para mí es una familia.

Gracias a mis compañeros residentes de Oncología, que durante este camino se han transformado en una pequeña familia, gracias por estar en los malos y buenos momentos, hemos crecido juntos, profesional y personalmente.

Gracias a mi familia, por su apoyo incondicional sin dudarlo, por estar siempre pendiente de cada paso, a lo largo de mi formación continua como médico.

Y por último, gracias a mis pacientes, a esa valentía y espíritu grande que todos poseen, son mi más grande admiración, gracias por empujarme a la aventura de la Oncología Pediátrica, ustedes son la clave de que todo tenga sentido.

ÍNDICE

Tabla de contenido

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
III.	MARCO TEÓRICO	7
1.	DEFINICIÓN.....	7
2.	EPIDEMIOLOGÍA.....	8
3.	FACTORES PREDISPONENTES.....	9
4.	LEUCEMOGÉNESIS.....	12
5.	DIAGNÓSTICO.....	13
6.	GENÉTICA.....	15
7.	FACTORES PRONÓSTICOS.....	16
8.	TRATAMIENTO.....	20
9.	TOXICIDAD.....	23
10.	CITARABINA.....	35
11.	ETOPÓSIDO.....	36
12.	DAUNORRUBICINA.....	37
13.	MITOXANTRONA.....	38
IV.	OBJETIVOS.....	40
V.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	41
VI.	HIPOTESIS.....	41
VII.	JUSTIFICACIÓN.....	41
VIII.	MEDOTOLOGÍA.....	42
IX.	ASPECTOS ETICOS.....	49
X.	RESULTADOS.....	50
XI.	DISCUSIÓN	57
XII.	CONCLUSIONES.....	63
XIII.	BIBLIOGRAFIA.....	64

I. INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una de las patologías que se presenta con mayor frecuencia en la oncología pediátrica, representa del 15%-20% del total de las leucemias agudas. Mundialmente se ha visto incrementos en la sobrevivencia de los pacientes, alcanzando cifras de hasta 70% (9). Sin embargo el esquema de quimioterapia empleado sigue siendo hasta la fecha uno de los más tóxicos, ocasionando alrededor de 30% – 35 % de muertes secundarias por los efectos adversos de los medicamentos (13).

Cada individuo tiene sus propias y únicas características como: peso, edad, polimorfismos, idiosincrasia genética, estas contribuyen a desarrollar un evento adverso independientemente de las características propias de los medicamentos. La toxicidad se debe al daño ocasionado directamente sobre las células sanas normales ya que estas muestran una baja especificidad por la quimioterapia. Esto se observa más frecuentemente con la intensificación de los medicamentos como es el caso de los utilizados en leucemia mieloide aguda ; además que se pueden observar secuelas a mediano y largo plazo, siendo lamentable la no existencia de factores predisponente del riesgo de toxicidad (14).

El presente trabajo tiene por objetivo principal describir la toxicidad durante la inducción a la remisión en pacientes con leucemia mieloide aguda, tratados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora 2006-2018. Pretende conocer las características descriptivas de estos pacientes, así mismo de manera específica conocer los efectos de acuerdo al tipo de protocolo utilizado ya que previo a la era

del seguro popular, a los esquemas nacionales se utilizaban protocolos institucionales. Se trata de un estudio tipo observacional serie de casos, en el cual se incluyeron los pacientes con diagnóstico de LMA, de cualquier sexo, con edad menor a 18 años, los cuales recibieron 2 o 3 ciclos de inducción a la remisión, dependiendo el riesgo en el cual se hayan clasificado. Revisándose a partir de la finalización de la inducción a la remisión, los efectos adversos presentados asociados a los quimioterapéuticos, basándonos en las tablas de toxicidad de acuerdo a la OMS y la CTCAE. Con los datos analizados por el programa SPSS, por medio chi cuadradas y tablas de frecuencias. En el presente estudio, se evaluó la toxicidad asociada al esquema de inducción a la remisión en leucemia mieloide aguda, evaluando además el porcentaje de toxicidad dependiente del estado nutricional y el porcentaje de toxicidad dependiente del protocolo utilizado, ya sea nacional o institucional.

RESUMEN

TÍTULO: Toxicidad durante la inducción a la remisión en el tratamiento de leucemia mieloide aguda. Experiencia en hospital infantil del estado de sonora 2006-2018

Introducción: El esquema de quimioterapia en LMA ocasiona 35 % de muertes secundarias por efectos adversos. En nuestro estudio, se evalúan los efectos adversos del esquema de inducción.

Metodología. Estudio observacional serie de casos, se incluyeron pacientes con diagnóstico de LMA, cualquier sexo, edad menor a 18 años, que recibieron inducción.

Resultados. Se incluyeron 27 pacientes, la toxicidad predominó en bajo peso 46.3%. La toxicidad hematológica ocupó 60.4%. La toxicidad en general, fue mayor para protocolo nacional 51.3%, que protocolo institucional 48.6%.

Conclusión. Principal toxicidad fue hematológica, ocupando 60.4%.

Palabras claves: Leucemia mieloblástica aguda, toxicidad.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia aguda es el cáncer más frecuente en pediatría, corresponde a un 40 – 45 % de toda la patología oncológica pediátrica. La leucemia mieloblástica aguda (LMA) representa el 15-20% del total de las leucemias agudas. (3). En México la LMA a pesar de ser menos frecuente que la Leucemia Linfoblástica aguda ocasiona más del 30% de las muertes por leucemia. La toxicidad se considera importante requiriendo mayores cuidados y medidas de soporte para aminorar las complicaciones de los medicamentos y por ende los fallecimientos secundarios.

Conocer los efectos adversos y la toxicidad de los medicamentos es sumamente importante para integrar la seguridad del tratamiento. Sin embargo conocer con exactitud los eventos adversos, es limitado.

En el Hospital Infantil del Estado de Sonora las leucemias mieloblásticas representan el 17% de las leucemias agudas, de acuerdo a los archivos clínicos. Afecta más a la población procedente principalmente del norte del estado 45% (Nogales, Agua prieta, Cananea, Caborca), centro del estado 31% (Hermosillo) y en menor cantidad al sur 17%. (Cajeme). No hay una predilección por sexo, siendo muy similar su presentación en hombres y mujeres. (18). La causa principal de su origen sigue siendo considerada multifactorial.

La causa principal de toxicidad relacionada con el tratamiento en la mayoría de los grupos cooperativos es la mielosupresión por ende secundaria a procesos

infecciosos. La toxicidad en el Hospital Infantil Del Estado De Sonora, al parecer se encuentra en aumento con el protocolo nacional, sin embargo no se tienen las herramientas necesarias para sustentar, evaluar y monitorizar el problema.

La capacidad de alguna sustancia química (en este caso la quimioterapia) de producir efectos perjudiciales sobre un ser vivo, al entrar en contacto con él se conoce como toxicidad. Este dependerá del tipo de medicamento, su mecanismo de acción pero sobretodo de la idiosincrasia misma de cada individuo.

Durante la historia del Hospital Infantil Del Estado De Sonora, se han llevado a cabo varios protocolos con el objetivo de analizar las características clínicas de estos pacientes y la sobrevida libre de enfermedad. Estos se han ido modificando con base en la evolución internacional de los avances en el conocimiento del tratamiento y la patología misma, protocolo HIES 02 con una sobrevida del (43%) (17), HIES 07 (38%) (18), HIES 08, que aún no ha sido analizado su sobrevida, protocolo nacional que estima alcanzar una tasa de 50% según lo planteado, alcanzando supervivencias muy parecidas a las reportadas en la literatura nacional, sin embargo la toxicidad de estos protocolos no ha sido evaluada con énfasis. Solo se lograron identificar el tipo de las mismas siendo la más frecuente las neutropenias e infecciones.

Ya que las tasas de sobrevida no han variado mucho con el cambio de los mismos protocolos, pero si la apreciación de la toxicidad se ha ido incrementado, lo que nos ha limitado en la posibilidad de colocar la quimioterapia en tiempo y forma como los protocolos lo exigen. Hasta la fecha no contamos con estudios de toxicidad,

realizados en este hospital considerándose un tema de suma importancia. El beneficio de conocer la toxicidad, nos llevará a mejorar o impactar en las medidas de soporte contribuyendo en el manejo de sostén. Finalmente esto se verá reflejado en las tasas de sobrevida.

Debido al interés de mejorar a nivel nacional la sobrevida de los pacientes con leucemia Mieloblástica aguda, nos planteamos el interrogante de conocer nuestra toxicidad durante la inducción a la remisión en el tratamiento de leucemia mieloblástica aguda en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, del 2006 al 2018, en vísperas de mejorar nuestras terapias de soporte y así mismo ver el impacto que estas tienen en nuestra sobrevida.

Cuál es la toxicidad durante la inducción a la remisión en pacientes con LMA tratados en el Hospital infantil del estado de Sonora de Enero del 2006 a Junio del 2018.

III. MARCO TEÓRICO

1.- DEFINICIÓN

Leucemia mieloide aguda (LMA) comprende un grupo heterogéneo de desórdenes caracterizado por una transformación maligna clonal de una célula madre hematopoyética. En años recientes, se ha adquirido un conocimiento profundo acerca de los cambios cromosómicos y las mutaciones genéticas específicas que precipitan esta transformación. (1).

Estas alteraciones genéticas adquiridas, contribuyen para establecer el clon de la leucemia, que puede ser de cualquier linaje mieloide. Sin embargo, los mecanismos específicos responsables de la iniciación y el mantenimiento de la leucemogénesis, aún no se ha determinado. En las últimas décadas, el análisis de las características clínicas de los pacientes y las características biológicas de las células de Leucemia Mieloide Aguda, ha ampliado el alcance de la clasificación de los subtipos morfológicos, teniendo en cuenta su pronóstico y terapéutica. (2).

Siguiendo la descripción de los precursores de los mieloblastos, se describieron una serie de casos de LMA, en el siglo XX, como Leucemia No Linfocítica Aguda. Sin embargo, a mediados de la década de 1970, el comprensivo esquema de clasificación morfológica, denominado French American British (FAB), se publicó y definió LMA en 7 categorías, M1 a M7. (3).

La expansión clonal se traduce en un aumento de la proliferación, la supervivencia, y por tanto, la acumulación de células anormales de maduración en detrimento de la

hematopoyesis normal que conduce a la anemia, trombocitopenia y neutropenia. Se demostró que el origen clonal mediante un progenitor hematopoyético era verdadero, demostrado mediante citometría de flujo de las células más primitivas de maduración. Estas células madre de leucemia o células iniciadoras representan una rara población, y se ha demostrado que contribuyen a la recaída de leucemia después de la terapia. (3).

Los estudios genómicos sugieren una conclusión de la leucemogénesis, que no parece ser un solo paso para ese proceso. Se clasificaron las mutaciones en dos tipos, uno de los cuales se produciría como un evento inicial y conduciría a una detención por maduración, y el otro conduciría a una mayor proliferación (denominándose mutaciones Tipo I y Tipo II).

Las mutaciones tipo I son eventos genómicos, translocaciones cromosómicas que conducen a fusiones de genes como AML1/ETO o PML/RARalpha, así como los reordenamientos de la leucemia de linaje mixto (MLL Gen). Las mutaciones tipo II incluyen cambios genéticos que conducen a la detención de la maduración y la capacidad de auto-renovación de los precursores hematopoyéticos. (3).

2. EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente el 18% de las leucemias agudas en niños y adolescentes, menores de 20 años de edad, son LMA. De acuerdo a los datos del Programa de Resultados Finales de Vigilancia Epidemiológica (SEER) del Instituto Nacional de

Cancerología, indica que las tasas de incidencia ajustada por edad, se han mantenido relativamente constantes desde 1975. (2).

La incidencia anual es de 8 casos por millón, aproximadamente 2 billones de casos en el mundo. Se pueden estimar aproximadamente 16,000 casos de LMA esperados. Esta incidencia varía dependiendo de la localización geográfica y la raza étnica. De acuerdo a la edad también varía, con una tasa de 18.4 casos por millón por año en niños <1 año de edad; 4.3 casos en edades de 5 a 9 años, y 7.7 casos por millón en aquellos de 10 a 14 años de edad. La incidencia de LAM aumenta dramáticamente después de los 50 años de edad. (3).

La relación de LMA con Leucemia Linfoblástica Aguda en recién nacidos y lactantes menores es de 1:1, en niños de 1 a 10 años de 1:7, y en el grupo de adolescentes de 15 a 19 años es de 1:3. (2).

La incidencia por edad en LMA es constante, excepto por un pico de incidencia a la edad neonatal y un ligero crecimiento en la incidencia durante la adolescencia.

3. FACTORES PREDISPONENTES

Los siguientes desórdenes hereditarios, predisponen a un paciente a desarrollar una LMA: Síndrome de Down, anemia de Fanconi, Síndrome de Kostmann, Síndrome de Bloom, Anemia de Diamond-Blackfan (4).

Para un subconjunto de pacientes con LMA, existen una serie de factores predisponentes al desarrollo de LMA, que han sido identificados. Estos factores se

dividen en 2 categorías generales: exposiciones (ambientales o tóxicas) y predisposición genética (1).

En las condiciones familiares, si un gemelo idéntico desarrolla leucemia mieloide aguda, la concordancia alcanza hasta el 100% de que el otro gemelo idéntico la desarrolle dentro de pocos meses del diagnóstico del hermano. Dentro de las condiciones hereditarias, el Síndrome de Down representa la condición más común con la más alta incidencia de leucemia, 10-20 veces más riesgo de presentarla, contra aquellos pacientes que no presentan Síndrome de Down.

La trisomía 8 constitucional, incluyendo la presencia de mosaicismo se ha asociado con el 15-20% de casos de LMA (3).

Englobando los desórdenes de la célula madre, también una condición hereditaria, que se encuentra es la Anemia de Fanconi, en la cual los pacientes tienen un 50% de riesgo de desarrollar LMA.

El síndrome de Bloom, condición hereditaria que resulta de una alteración en los componentes de la familia RecQ de las helicasas de DNA, representa aproximadamente un 15% de los pacientes con LMA. La disqueratosis congénita, también ligada a un defecto genético, se relaciona en un 80% con falla en médula ósea, la cual subsecuentemente desarrollará LMA.

El síndrome de Kostmann (Neutropenia severa congénita), es una granulocitopenia hereditaria la cual ocupa un 25% estimado de riesgo de desarrollar LMA a 10 años y con un riesgo anual de 2.3% por año después de los 10 años.

El Síndrome de Shwachman-Diamond es un desorden autosómico recesivo caracterizado por insuficiencia pancreática exocrina, anomalías cardíacas, esqueléticas, problemas neurocognitivos, y una predisposición de desarrollar LMA del 29%. La anemia de Diamond-Blackfan, es otro importante síndrome caracterizado por anomalías esqueléticas, defectos cráneo-faciales, anomalías cardíacas y aplasia de la serie roja. Su riesgo de malignidad asociado a LMA es del 25% (3).

La Anemia Aplásica Severa, se presenta con pancitopenia e hipocelularidad de la médula ósea. Ha sido asociada a consecuencias ambientales o exposición a drogas, procesos infecciosos, frecuentemente virales como hepatitis. Sin embargo, muchos casos permanecen como idiopáticos, de todos ellos, el 10-15% que no se tratan con trasplante de médula ósea, se asocian a desarrollo de LMA (3).

Dentro de los factores de exposición ambientales, el principal asociado es la radiación ionizante, en la cual los individuos incrementan el riesgo de hasta 20 veces más que un individuo no expuesto, a desarrollar LMA, en un periodo de 6 a 8 años posteriores a la exposición.

El exceso de peso > 4000 gr. al nacer, el consumo de alcohol y tabaco en la madre, alimentos ricos en inhibidores de la Topoisomerasa II, como los flavonoides, durante el embarazo, se asocian con un incremento del riesgo de 2 veces más para desarrollar LMA.

El riesgo global de cáncer en niños con Síndrome de Noonan, Síndrome cardio-facial-cutáneos, Síndrome de Costello o Síndrome de LEOPARD es alto, ocupando

LMA un 10% de riesgo en estos síndromes (3). Dentro de las mutaciones en la línea germinal, destacan asociadas a LMA con mayor porcentaje: RUNX1 con 50%, CEBPA 9% y PTPN11 con 4% (3).

LMA secundaria, puede envolver síndromes Mielodisplásicos y síndromes mieloproliferativos. Los siguientes agentes quimioterapéuticos, están asociados a LMA secundaria: mostaza nitrogenada, Ciclofosfamida, Ifosfamida, Clorambucil, Melfalán y Etopósido (4).

La exposición en individuos a carcinógenos ambientales, incluyendo pesticidas, productos derivados del petróleo, bencenos y metales pesados, aumenta aproximadamente un riesgo de 1.5 a 2 veces más de presentar LMA, siendo el benceno el que incrementa más el riesgo de desarrollo (4).

4. LEUCEMOGÉNESIS

Los blastos de LMA, se caracterizan por anomalías en la proliferación, diferenciación y vías de muerte celular. Se identificó una subpoblación de células madre iniciadoras de la leucemia, las cuales tienen una capacidad de autorrenovación ilimitada, estas células dan lugar a células de leucemia más maduras y pueden contribuir a recaída en virtud de sus propiedades similares a las de la célula madre. Se considera esta característica de autorrenovación, el primer mecanismo de leucemogénesis (2).

El segundo mecanismo en donde las células progenitoras, a lo largo de su vía de diferenciación mieloide son vulnerables a mutaciones transformadoras que confieren propiedades de autorrenovación a las células progenitoras que carecen inherentemente de esta habilidad. Estas transformaciones, crean una célula capaz de generar una población de células aberrantes bloqueadas en el estado de diferenciación en que ocurrió el evento transformante inicial. Entonces la transformación leucémica se debe a 2 tipos de mutaciones, las mutaciones de clase I, con frecuencia involucran un receptor activado o citoplásmico-nuclear tirosina kinasa que confiere una capacidad de proliferación o supervivencia, pero sin afectar la diferenciación. Por el contrario, las mutaciones de clase II, dan como resultado específicamente un arresto en la diferenciación y autorrenovación que a menudo involucra factores de transcripción clave, denominados oncogenes (1).

5. DIAGNÓSTICO

Los requerimientos mínimos para el diagnóstico de LMA infantil son: morfología con citoquímica, Inmunofenotipo, cariotipo, FISH y genética molecular específica en la médula ósea (5).

De acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se requiere para el diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda por lo menos 20% o más de blastos en sangre periférica o en médula ósea cuando es de *novo* o cuando evoluciona a LMA de un síndrome mielodisplásico (SMD), neoplasia mieloproliferativa, mielodisplásica o transformación blástica en una neoplasia mieloproliferativa (6).

La primera clasificación de LMA fue propuesta por el grupo Franco Americano Británico (FAB) basada en criterios morfológicos y citoquímicos, identificando el equivalente leucémico de las células mieloides para cada estadio de diferenciación basado en el Inmunofenotipo con los marcadores de superficie y se muestra en el cuadro 1 (7).

Tabla 1. Clasificación morfológica según FAB (BERLIN- FRANFURT- MÜNICH)

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

Bennett et al., 1976. British Journal of Haematology (7).

Al hablar de morfología se refiere a la clasificación y nomenclatura basada en sus características como son tamaño celular, cromatina y forma nuclear, la presencia de nucléolos, cantidad del citoplasma y basofilia, presencia de vacuolas. La distribución por porcentajes es : diferenciación mínima (M0) < 10%, sin maduración (M1) 20%, con maduración (M2) 30%, Leucemia Aguda Mielomonocítica (M4) 25 a 30%, Leucemia monoblástica y monocítica aguda (M5) 15%, Leucemia Aguda Eritroide (M6) 5%, Leucemia Megacarioblástica Aguda (M7) 5 a 10% , Leucemia basofílica aguda < 1%, Panmielosis aguda con mielofibrosis < 1% y sarcoma mieloide < 10% (3).

En el 2008 la OMS propuso un nuevo sistema de clasificación de las Neoplasias Mieloides donde incorporó además alteraciones citogenéticas que se correlacionan con el comportamiento biológico y el desenlace (1).

6. GENÉTICA

Dentro de las anomalías citogenéticas recidivantes, relacionadas con LMA son: la $t(8;21)(q22;q22)$, $RUNX1\ RUNX1T1(CBFA2-AML1-ETO)$ presentes en el 12% de pacientes , $inv(16)(p13.1;q22)$ o $t(16;16)(p13.1;q22)$, $CBF\beta-MYH11$ en 7 a 9%.

En especial para la Leucemia Promielocítica Aguda se ha identificado la $t(15;17)(q24;q21)$, $PML-RARA$ del 10 a 15%. Otro tipo de alteraciones genéticas son : La $t(9;11)(p22;q23)$, $MLLT3(AF9)-MLL$ 7%, $t(6;9)(p23;q34)$, $DEK-NUP214$ 1%. La $inv(3)(q21;q26.2)$ o $t(3;3)(q21;q26.2)$, $RPN1-EVI1$ se encuentran en una proporción del 3 a 5%.

En cuanto a LMA (Megacarioblástica) las alteraciones encontradas son t(1;22)(p13;q13), RMB15-MKL1 2%. El mayor porcentaje de alteración lo representa NPM1 mutado ocurren en 20% aproximadamente. Sin embargo lo más frecuente es encontrar una LMA con cariotipo normal 23% (3).

Las proliferaciones mieloides relacionadas con el Síndrome de Down, aunque con menor frecuencia, también representan un porcentaje del total de casos de LMA: Mielopoyesis anormal transitoria en 5 a 10% de infantes con Síndrome de Down y LMA. La Leucemia mieloide relacionada con el Síndrome de Down que ocupa del 10 a 30% de pacientes con mielopoyesis anormal transitoria que se convertirán en verdaderas LMA (3).

7. FACTORES PRONÓSTICOS

Esta mundialmente establecido la importancia, de estratificar por riesgo de acuerdo a factores pronósticos. Es importante la determinación del riesgo, ya que nos sirve para asignación de tratamiento, la probabilidad de respuesta al mismo y la posibilidad de recaída. La finalidad de asignar el tratamiento adaptado al riesgo, es para reducir la morbilidad y mortalidad, y complicaciones a largo plazo relacionadas al tratamiento (5).

Para la clasificación de riesgo se han considerado varios factores por diferentes grupos de estudio, como el grupo BFM. Quienes consideran, además de la morfología, alteraciones citogenéticas, la importancia de la respuesta temprana al tratamiento para catalogarlos de alto o de riesgo estándar (5). Sin embargo, la

mayoría de los grupos para la clasificación de riesgo, se basan en las características citogenéticas, moleculares, así como la determinación de enfermedad mínima residual por citometría de flujo (5).

Para una adecuada clasificación de los grupos de riesgo y correcta asignación del tratamiento, será indispensable contar con cifra de leucocitos al diagnóstico, edad, estudio citomorfológico del aspirado de médula ósea y del líquido cefalorraquídeo, Inmunofenotipo y estudio de citogenética con biología molecular (20).

La estratificación del riesgo en LMA, se basa en la presencia de anormalidades citogenéticas y mutaciones genéticas, así como en la respuesta al tratamiento, factores clínicos y factores del huésped, catalogándose así en pacientes de riesgo alto y de riesgo estándar (9). Tabla 2,

Tabla 2. Estadificación de riesgo de Leucemia Mieloblástica aguda

Riesgo	Característica	Porcentaje
Estándar	t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1.	12
	inv(16)(p13.1q22) o (t16;16)(p13.1;q22)/CBFB-MYH11.	7-9
	t(15;17)(q22;q21)/PML-RARA.	10-15
	NPM1-mutada MLA.	20
	CEBPA doble mutación.	4
	t(1;11)(q21;q23)/MLL-MLLT11(AF1Q).	7
	GATA1s.	10-30
	FAB M1, M2, M4 (Eo)	20-30
	Ausencia de los factores enunciados en el grupo de Alto Riesgo	
Alto	7, 5 o del (5q).	2-7
	inv(3)(q21.q26.2).	< 1
	t(3;3)(q21;q26.2)/RPN1-MECOM(EVI1-MDS1-EAP).	< 1
	t(6;9)(p23;q34)/DEK-NUP214.	< 1
	t(7;12)(q36;p13)/ETV6(TEL)-HLXB9(MNX1).	< 1
	5	

t(4;11)(q21;q23)/MLL-MLLT2(AF4).	1
t(6;11)(q27;q23)/MLL-MLLT4(AF6).	< 1
t(5;11)(q35;p15.5)/NUP98-NSD1.	< 1
t(10;11)(p12;q23)/MLL-MLLT10(AF10).	21
Cariotipo complejo (tres o más anormalidades cromosómicas en ausencia de una de las recurrentes translocaciones o inversiones designadas por la OMS).	15-20
WT1mut/FLT3-ITD.	5-10
Síndrome mielodisplásico previo al diagnóstico de LMA	38
Pacientes < 1 año	20
Cuenta de leucocitos mayor a 100,000 al momento del diagnóstico	10-15
Infiltración primaria al sistema nervioso central	

Lanzkowsky P. 2010, Manual of pediatric hematology and oncology (4).

Además de las características, antes mencionadas, la detección de los marcadores de superficie o proteínas intracelulares, utilizando anticuerpos monoclonales específicos con láser e inmunofluorescencia, proporciona la base para la inmunotipificación por citometría de flujo. Desde el descubrimiento de los métodos de producción de anticuerpos monoclonales publicados en 1976, para detectar antígenos (denominados determinantes de clúster o CD), en cientos de tipos de células, y se han identificado antígenos selectivos de diferenciación. Aunque la inmunotipificación no se ha incluido en los sistemas de clasificación estándar FAB u OMS, juega un papel importante en varios aspectos de la caracterización de malignidad mieloide, ya que nos permite distinguir los diferentes subtipos morfológicos de FAB (3).

En el caso particular de la respuesta al tratamiento, para pacientes de riesgo estándar, si al finalizar el segundo ciclo de inducción a la remisión, la médula ósea

está con más de 5% de blastos, debe pasar a protocolo para paciente de alto riesgo (20). Así mismo, pacientes que al finalizar los dos ciclos de inducción, presenten enfermedad mínima residual positiva $>0.1\%$ por citometría de flujo, deberán clasificarse como pacientes de alto riesgo (9).

Es importante, la clasificación de riesgos asociada al tratamiento, ya que a los pacientes clasificados de riesgo alto se intensifica, agregándose un tercer ciclo de inducción. Se asocia Mitoxantrona al tratamiento, con aumento de la dosis de Citarabina a $300\text{mg}/\text{m}^2$ en total de todo el esquema de inducción, en comparación con los de riesgo estándar que reciben $200\text{mg}/\text{m}^2$ de Citarabina en todo el esquema de inducción (20).

A lo largo de los años, la supervivencia ha mejorado con base en la adaptación de los tratamientos, basándose en la clasificación de riesgo y las características de cada paciente (3). Durante los últimos 40 años, las tasas de supervivencia de los pacientes con LMA ha aumentado de $<10\%$ a más del 50% de pacientes, debido a la intensificación de la quimioterapia, uso de trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) y a la mejoría en la terapia de soporte (1). El resultado sigue siendo insatisfactorio, con una supervivencia global de alrededor del 70% y una tasa de recaída del $30\text{-}40\%$ después del tratamiento primario (9).

La falla al tratamiento se puede deber al desarrollo de resistencia a los esquemas multidrogas desde el diagnóstico, durante el tratamiento o en el tiempo de la recaída. Otra de las razones de los pobres resultados es la elevada mortalidad relacionada al

tratamiento por la mielosupresión profunda y prolongada. Son las dos causas principales que se deben superar para mejorar los resultados (3).

8. TRATAMIENTO

El tratamiento de la LMA consiste en general de dos fases: inducción a la remisión (IR) y posterior a la remisión, consolidación (o intensificación), ambas fases incluyen terapia dirigida al Sistema Nervioso Central (SNC) (2).

Múltiples grupos cooperativos han contribuido a la estrategia de tratamiento que consiste en 4 ó 5 cursos de quimioterapia intensiva mielosupresora, trasplante de células madre hematopoyéticas. Este es reservado para un subgrupo de pacientes, los cuales deben entrar en primera remisión completa pero que se encuentren clasificados en el grupo de alto riesgo, así mismo también cuentan con indicación de trasplante, aquellos pacientes de riesgo estándar, que pasan a escalar al alto riesgo por no presentar remisión el día 15 de la inducción (9).

El reto terapéutico de los pacientes, familiares y médicos en Leucemia Mieloide Aguda, es la alta incidencia de toxicidad prolongada y severa la cual limita las dosis de quimioterapia (10). Citarabina ha sido la piedra angular del tratamiento por múltiples décadas, combinado con Antracíclicos, usualmente Daunorrubicina. La combinación de 3 días de Daunorrubicina y 7 días de Citarabina ha sido aceptada como el estándar de oro para el tratamiento de inducción a la remisión. A pesar de

más de 40 años, ningún otro quimioterapéutico ha desplazado esta combinación (11).

La terapia de LMA es intensiva, y las causas sustanciales de efectos adversos relacionados al tratamiento, se encuentran capturadas en reportes de efectos adversos. Estudios clínicos de efectos adversos definen las toxicidades esperadas de la terapia estándar, informando a los pacientes y los médicos de las potenciales complicaciones por la terapia. El Instituto Nacional de Cáncer de Criterios de Terminología Común para Efectos Adversos (CTCAE) desarrolló un reporte para estandarizar los efectos adversos en los ensayos clínicos de Oncología, sin embargo; incluso con el uso de CTCAE, la monitorización de los efectos adversos es compleja y una labor intensiva (12).

Reportes de efectos adversos de dos ensayos clínicos de LMA (AAML03P1 y AAML0531) con regímenes de quimioterapia idénticos fueron comparados, reportando efectos adversos desde grado 3 a 5 (12). Figura 1.

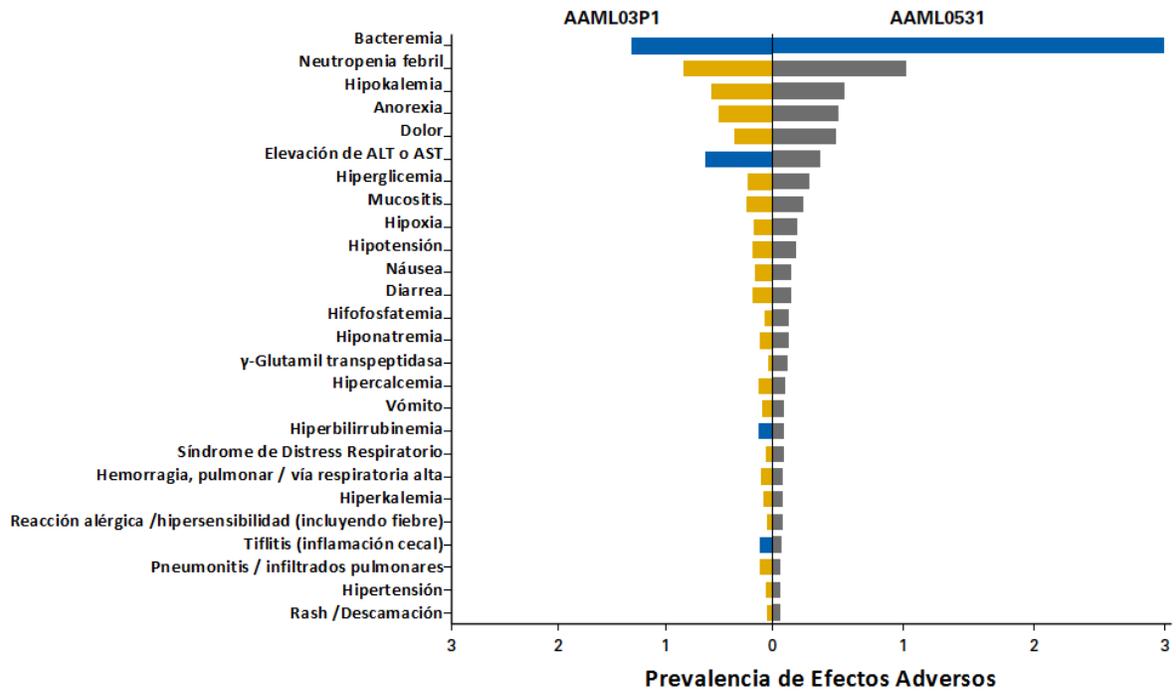


Gráfico de pirámide del número promedio de eventos adversos, grado 3 a 5 por paciente en comparación con AAML03P1 y AAML0531.

Miller et al., 2016 , J Clin Oncol (12)

Sin duda los avances en la terapia de soporte, han contribuido a la mejora en el resultado para pacientes con LMA, ocupando la bacteremia y la neutropenia febril los primeros lugares de efectos adversos por el esquema quimioterapéutico. Pacientes con LMA tienen un riesgo particular de *Streptococcus* del grupo Viridans, bacteriemias por gérmenes Gram-negativos e infecciones fúngicas invasivas. *Cándida* y *Aspergillus* son causas importantes de infecciones fúngicas, aunque otros hongos, como *Scedosporium*, *Fusarium* y *Mucor*, son emergentes (10).

9. TOXICIDAD

Debido al tratamiento de alta intensidad de la Leucemia Mieloide Aguda, la mayoría de los pacientes desarrollan toxicidad severa, y alrededor del 10% muere por toxicidad relacionada con el tratamiento. La toxicidad más común es la infección, que a menudo conduce a una sepsis potencialmente mortal. Casi todos los pacientes con LMA experimentan una infección, durante el primer curso de inducción. La edad avanzada y el sobrepeso al momento del diagnóstico, se han asociado con una supervivencia inferior en niños con LMA. Especialmente la edad mayor se ha asociado con aumento de la mortalidad. Los lactantes y adolescentes tratados por LMA, tienen infecciones más graves, y el sobrepeso se ha asociado con dolor abdominal más intenso, hipotensión, toxicidad pulmonar y coagulopatías (13).

La incidencia acumulada de toxicidad grado 3-4, continúa siendo excesiva para infección, lo que refleja la toxicidad aguda que se espera de los protocolos de LMA pediátricos modernos. El grupo de St. Jude ha introducido la profilaxis antibiótica con Vancomicina y Ciprofloxacino para niños tratados con LMA, pero aún no hay consenso internacional sobre antibióticos profilácticos (13).

Citarabina en dosis altas parece seguro y efectivo en el tratamiento de lactantes con LMA, en contraparte con los pacientes de 10 a 17 años quienes presentaron mayor toxicidad. En particular, el riesgo de sepsis con hipotensión era más alto en este grupo etario. Los niños mayores también tienen un mayor riesgo de dolor abdominal severo, que se especula pueda deberse a una mayor lesión de la barrera mucosa, conduciendo a una infección severa (13).

Una revisión de la farmacología en pacientes adolescentes con cáncer, mostró una eliminación más lenta de Etopósido en adolescentes comparados con los niños más pequeños. Si los adolescentes tienen disminución del aclaramiento de los fármacos antineoplásicos utilizados en LMA, una mayor exposición a metabolitos tóxicos podría conducir a aumento de la toxicidad (13).

A pesar de la asociación de sobrepeso con dolor abdominal y procesos infecciosos severos, la reducción de dosis de quimioterapéuticos basadas en peso ideal, no parece justificada en pacientes con LMA, ya que no todos los pacientes con sobrepeso presentan efectos adversos y se ven beneficiados de una terapia sin reducción de dosis (13).

La idiosincrasia genética individual es la principal productora de un evento adverso a una droga. El estudio de la farmacogenómica se basa en cómo variaciones en un único nucleótido de polimorfismo es indispensable para las diferencias de cada individuo ya sea para la toxicidad y la eficacia de cada fármaco. Presentando modificaciones de este modo en la respuesta del tratamiento (14).

Los efectos adversos frecuentemente se deben de una toxicidad directa sobre las células sanas normales ya que estas muestran una baja especificidad por la quimioterapia y se ve más frecuente con la intensificación de los medicamentos (14).

La toxicidad aguda grado 3-4 relacionada con el tratamiento severo, se observa en aproximadamente el 90% de todos los pacientes con LMA. Esta toxicidad tiene un impacto adverso significativo en la calidad de vida durante el tratamiento.

Sorprendentemente, hay muy poca literatura centrada sobre estos temas importantes en LMA pediátrica (15).

La tasa de mortalidad temprana parece haber disminuido significativamente, y estudios recientes informan tasas de 1-4%. Esto compara favorablemente con estudios más antiguos, como los reportados por el grupo Holandés, con el 13% de los pacientes muriendo temprano, y por AML-BFM-93 con una tasa de mortalidad temprana del 7%. Sin duda, este avance puede contribuir a mejorar la atención de apoyo, incluida la aplicación de cuidados intensivos, que puede requerirse hasta en el 30% de los pacientes (15).

Las causas de las muertes tempranas incluyen leucostasis cerebral y sangrado durante los primeros días del diagnóstico, especialmente en pacientes con hiperleucocitosis e infección durante la neutropenia severa y prolongada después de la terapia de inducción a la remisión (15).

La cardiotoxicidad aguda grado 3-4, reportada en 2% anteriormente en el grupo BFM y 4% en Children Oncology Group (COG), parece haber disminuido en la actualidad, tal vez después de la implementación de infusiones intravenosas de Antracíclicos durante varias horas, en lugar de inyección en bolo intravenoso, así como el uso de infusión cardio-protectora previa administración del Antracíclico (15).

En la presentación inicial, la combinación de la leucemia con el inicio de la terapia de inducción a la remisión, causa trombocitopenia prolongada, mientras que la LMA también puede causar coagulación intravascular diseminada, aumentando así la tendencia a eventos trombóticos y hemorrágicos (15).

En cuanto a las complicaciones neurológicas, la toxicidad relacionada al tratamiento, tiene una asociación directa con Citarabina y análogos de nucleósidos similares, los cuales pueden causar convulsiones y Síndrome de Encefalopatía posterior reversible (PRES) o disfunción cerebelosa. El grupo BFM informó neurotoxicidad aguda en aproximadamente 2% (15).

Los agentes quimioterapéuticos en LMA, específicamente Citarabina, crean numerosas reacciones mucocutáneas, siendo una de ellas el eritema acral (eritrodisestesia palmoplantar). Se caracteriza por eritema doloroso de ambas palmas y plantas, con bordes simétricamente bien definidos, que pueden progresar a la formación de bulas y descamación. Pudiendo manifestarse como un efecto adverso que parte desde parestesias solamente, hasta presentar ulceración y dolor severo, clasificado en 4 clases por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (16). Frecuentemente reportado en pacientes con LMA, asociándose a Citarabina, generalmente se desarrolla entre 2 a 12 días después de la administración de la quimioterapia. En la mayoría de los estudios se ha encontrado que la incidencia de eritema acral es entre 2 y 64%, ocupando un mayor porcentaje los pacientes adultos. La toxicidad debe ser evaluada en cuanto a severidad, frecuencia y duración, teniendo en cuenta que tiene dos dimensiones, una subjetiva y otra objetiva, la OMS la clasifica en 4 grados, de acuerdo a los efectos presentados, considerando al número 4 como el más grave. Las náuseas y vómito continúan estando entre los efectos adversos de la quimioterapia que más ansiedad provocan, teniendo una gran repercusión en la calidad de vida, provocando deshidratación y desequilibrio hidroelectrolítico. Las náuseas se clasifican en: Grado 1 (pérdida del

apetito sin alteración en los hábitos alimentarios), grado 2 (disminución de la ingesta oral sin pérdida significativa de peso, deshidratación o desnutrición), grado 3 (consumo calórico oral o líquido inadecuado, líquidos administrados por sonda) y grado 4 (comprende consecuencias potencialmente mortales). El vómito, se clasifica en: grado 1 (un episodio en 24 horas), grado 2 (2-5 episodios en 24 horas, indicando administración de líquidos intravenosos), grado 3 (más de 6 episodios en 24 horas, se indica administración de líquidos IV) y grado 4 (más de 10 vómitos en 24 horas, consecuencias potencialmente mortales). En cuanto a la estomatitis, esta puede aparecer en cualquier mucosa del cuerpo, y predispone a la aparición de infecciones secundarias, así como dificultad para la alimentación. Se clasifica también en 4 grados: grado 1 (úlceras sin dolor y eritema), grado 2 (eritema doloroso, edema o úlceras pero consumo de alimentos), grado 3 (eritema doloroso, edema o úlceras, sin permitir consumo de alimentos) y grado 4 (requerir nutrición parenteral o enteral). La diarrea, es una complicación frecuente en pacientes que reciben quimioterapia, también pudiendo presentar efectos potencialmente mortales. Se clasifica en: grado 1 (2-3 evacuaciones diarreicas por día), grado 2 (4-6 evacuaciones por día y presencia de cólicos, presentación nocturna), grado 3 (7 a 9 evacuaciones por día, cólicos intensos e incontinencia) y grado 4 (más de 10 evacuaciones por día, presencia de hematoquesia, requiriendo hidratación venosa, repercusión hemodinámica). El estreñimiento, el cual consiste en la disminución del número de deposiciones (menos de dos veces a la semana) y se asocia a mayor dureza de las heces. Se clasifica en: grado 1 (síntomas ocasionales o intermitentes, uso ocasional de ablandadores o laxantes, modificación dietética), grado 2 (síntomas persistentes con

uso regular de laxantes o enemas), grado 3 (obstrucción con evacuación manual indicada) y grado 4 (consecuencias que amenazan la vida, intervención urgente indicada). El dolor abdominal agudo, es otro efecto adverso frecuente asociado a quimioterapéuticos, se clasifica en: grado 1 (asintomático, diagnóstico por observación clínica, intervención no indicada), grado 2 (dolor abdominal, moco o sangre en las heces) grado 3 (dolor abdominal severo, cambio en los hábitos intestinales, intervención médica indicada, signos peritoneales) y grado 4 (consecuencias que amenazan la vida, intervención urgente indicada). La toxicidad cardíaca, también se clasifica en 4 grados, para la disfunción cardíaca se clasifica en: grado 1 (asintomático), grado 2 (asintomático, disminuyendo fracción de eyección ventricular <20% de la basal), grado 3 (asintomático, disminución de fracción de eyección ventricular >20% de la basal) y grado 4 (consecuencias que ponen en riesgo la vida, requiriendo intervención urgente). Puede existir afección pericárdica, clasificándose en: grado 1 (sin afección, normal), grado 2 (derrame asintomático, sin requerir tratamiento), grado 3 (pericarditis, dolor retroesternal con cambios en EKG) y grado 4 (derrame pericárdico, consecuencia que amenaza la vida, requiriendo intervención urgente). (16). Las arritmias, se clasifican en: grado 1 (asintomático y transitorio, sin requerir tratamiento), grado 2 (recurrente persistente, pero sin requerir tratamiento), grado 3 (persistente, alteración EKG, requiriendo tratamiento) y grado 4 (taquicardia ventricular o fibrilación, intervención urgente). La presencia de hipertensión se clasifica en: grado 1 (pre-hipertensión, sistólica 120-139 mm Hg o diastólica 80-89 mm Hg), grado 2 (incremento asintomático, mayor de 20 mm Hg o $\geq 150/100$ mm Hg), grado 3 (incremento recurrente o persistente, mayor de 20 mm Hg

o $\geq 150/100$ mm Hg, intervención médica indicada) y grado 4 (hipertensión maligna, crisis hipertensiva, intervención urgente). La hipotensión, se clasifica en: grado 1 (asintomático), grado 2 (hipotensión ortostática, sin requerir intervención), grado 3 (hipotensión que requiere reemplazo hídrico, mas no hospitalización) y grado 4 (requiere de intervención urgente, consecuencias que amenazan la vida). En cuanto a la afección renal, tomamos en cuenta manifestaciones de proteinuria, hematuria y valor de creatinina sérica. La hematuria se clasifica en: grado 1 (asintomática, hematuria microscópica), grado 2 (sintomática, hematuria macroscópica), grado 3 (presencia de coágulos, requiriendo intervención y vigilancia) y grado 4 (intervención urgente, transfusión de hemoderivados, consecuencias que amenazan la vida). La proteinuria, se clasifica en: grado 1 (asintomático, < 3 gr/dl), grado 2 (3 a 3.9gr/dl), grado 3 (4 a 10 gr/dl) y grado 4 (presencia de síndrome nefrótico, requiere intervención médica). Afección renal por aumento en la creatinina sérica, se clasifica en: grado 1 (menos de 1.5 mg/dl), grado 2 (1.5-3 mg/dl), grado 3 (3.1-6 mg/dl) y grado 4 (>6 mg/dl, requiriendo intervención médica urgente). Existe también afección a sistema neurológico, la cual dividimos por tipo de afección, ya sea sensorial, motora, cortical o cerebelar, y también la presencia de cefalea. La cefalea se clasifica en: grado 1 (asintomático, dolor leve), grado 2 (dolor leve a moderado, transitorio), grado 3 (dolor intenso, que requiere tratamiento) y grado 4 (intervención urgente). La evaluación neuro-sensorial se clasifica en: grado 1 (asintomática), grado 2 (leve parestesia, con pérdida de reflejos osteotendinosos profundos), grado 3 (parestesias moderadas, pérdida sensorial moderada) y grado 4 (pérdida sensorial grave que interviene con la función, intervención médica). La evaluación neuromotora se

clasifica en: grado 1 (asintomática), grado 2 (subjetiva debilidad), grado 3 (leve debilidad, sin deterioro importante de la función) y grado 4 (debilidad severa, requiriendo intervención médica). La evaluación neuro-cortical, se clasifica en: grado 1 (asintomática), grado 2 (leve somnolencia y agitación), grado 3 (moderada somnolencia y agitación) y grado 4 (intensa somnolencia, agitación, alucinaciones, desorientación y confusión, requiere intervención médica urgente). La evaluación neuro-cerebelar, se clasifica en: grado 1 (asintomático), grado 2 (leve incoordinación), grado 3 (temblor de intención, nistagmus, lenguaje confuso) y grado 4 (ataxia locomotora, requiere intervención médica urgente). La evaluación hematológica, comprende la línea plaquetaria, eritrocitaria, leucocitaria y neutrófilos absolutos. La cuenta de plaquetas, se clasifica en: grado 1 ($75,000$ a $150,000 \times 10^9 /L$), grado 2 ($50,000$ a $75,000 \times 10^9 /L$), grado 3 ($25,000$ a $49,900 \times 10^9 /L$) y grado 4 ($<25,000 \times 10^9 /L$). La cuenta de leucocitos se clasifica en: grado 1 (3000 a $3,900/mm^3$), grado 2 (2000 a $2,900/mm^3$), grado 3 (1000 a $1,900/mm^3$) y grado 4 ($<1000/mm^3$). La cuenta de hemoglobina, se clasifica en: grado 1 (12 gm/dL), grado 2 (10 a 12 gm/dL), grado 3 (8 a 10 gm/dL) y grado 4 (6.5 a 7.9 gm/dL). La cuenta de neutrófilos absolutos, se clasifica en: grado 1 (1500 a $1900/mm^3$), grado 2 (1000 a $1500/mm^3$), grado 3 (500 a $1000/mm^3$) y grado 4 ($<500/mm^3$). Se eligieron las variables previamente mencionadas, por ser las más asociadas a presentarse con los quimioterapéuticos empleados en el esquema de inducción a la remisión de LMA (23).

Así mismo, volviendo al efecto adverso que ocupa la mayor incidencia, causada por la prolongada neutropenia, son la bacteriemia e infecciones severas. Por lo tanto, es importante mencionar la profilaxis antibiótica y los agentes etiológicos principales asociados. Más del 60% de pacientes con LMA, experimentan al menos 1 evento de infección documentada durante la terapia de inducción, el riesgo acumulado de infecciones es del 11%, siendo estreptococo del grupo Viridans el germen más aislado (21).

La profilaxis con regímenes que contienen Vancomicina o Cefepime, redujo notablemente la frecuencia de bacteriemia gram positiva y gram negativa, especialmente del grupo *Streptococcus Viridans*, aunque se observa infección por *Streptococcus Viridans Resistente* (21).

Las cefalosporinas orales profilácticas, no reducen significativamente la sepsis bacteriana, pero la Cefepime intravenosa o la combinación de Vancomicina con Ciprofloxacino oral, reducen la sepsis bacteriana y los días de hospitalización. Sin embargo, como se mencionaba anteriormente, después de documentarse la aparición de *Streptococcus Viridans resistente*, la Vancomicina se eliminó de algunos centros como terapia preventiva (22).

Una gran preocupación, es la aparición de esta resistencia, particularmente a Vancomicina y también resistencia de bacterias Gram Negativas a los antibióticos de primera línea. Pacientes colonizados o infectados con tales bacterias, generalmente deben someterse a aislamiento de contacto estricto, protocolos de control de cada

hospital, y las opciones de antibiótico también son limitadas a Linezolid, Daptomicina y Quinupristina (21).

En cuanto a la profilaxis antifúngica, los gérmenes que predominan son *Cándida* y *Aspergillus*, se correlaciona que el uso rutinario de antifúngicos evita la candidiasis invasiva. A pesar de que la profilaxis efectiva es posible, pero no siempre factible, es propensa a problemas logísticos y limitaciones financieras. Lo ideal sería administrar antibióticos profilácticos intravenosos, para reducir la incidencia de infección documentada, incluida bacteriemia (21).

Un evento adverso, es un signo involuntario y desfavorable (incluido un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociado con el uso de un tratamiento médico o procedimiento que puede o no ser considerado relacionado con dicho tratamiento o procedimiento (23).

Basamos los efectos adversos asociados a nuestro esquema de inducción a la remisión, en los Criterios de Terminología Común para Efectos Adversos (CTCAE), la cual divide en grados para referirse a la severidad de los Efectos Adversos. La cual muestra desde el Grado 1 hasta el 5, con características clínicas únicas de la severidad de cada Efecto Adverso basado en la siguiente guía general: Grado 1 (asintomático o síntomas leves, solo observación, intervención no indicada), Grado 2 (síntomas moderados, locales, intervención no invasiva indicada), Grado 3 (grave o médicamente significativo, pero no amenaza la vida de inmediato, hospitalización indicada), Grado 4 (consecuencias que ponen en peligro la vida, intervención urgente indicada) y Grado 5 (muerte relacionada con Efecto Adverso) (23).

Otro punto a revisar, es la relación del estado nutricional con los efectos adversos. La desnutrición proteico energética es una enfermedad que afecta todos los órganos y sistemas, es potencialmente reversible y se produce por una disminución drástica, aguda o crónica, en la incorporación de los nutrientes a las células del organismo. Se define desnutrición como un peso para la talla o talla para la edad entre -2 y -3 DE, y es grave cuando la desviación de la normalidad para ambos indicadores es mayor de -3 DE. Por otra parte, sobre peso y obesidad, es un cúmulo generalizado y excesivo de grasa corporal que conlleva a un riesgo sobreañadido para la salud. Se consideran con sobrepeso a individuos con índice de masa corporal $>$ percentil 85 pero menor del 95, y se consideran obesos a los individuos con índice de masa corporal $>$ percentil 95 para su edad y género. Finalmente se consideran pacientes con normo peso, aquellos que se encuentran en el rango de percentil adecuado para su edad y género (31).

Retomando el principio, de que los esquemas de inducción a la remisión en LMA, son altamente tóxicos, decidimos evaluar ambos esquemas de inducción utilizados en este hospital, tanto el Protocolo Institucional como el Protocolo Nacional implementado por el Seguro Popular, de manera más reciente, ambos comparten el mismo principio, con la piedra angular quimioterapéutica, que es la Citarabina y Daunorrubicina (20).

El Protocolo Institucional, se basa en una fase de inducción, que consta de recibir Citarabina a $200\text{mg}/\text{m}^2$ en infusión continua durante 4 días, así como Daunorrubicina a $40\text{mg}/\text{m}^2$ el día 1 y Prednisona $40\text{-}60\text{mg}/\text{m}^2$ durante 6 semanas,

repetiendo el mismo esquema de inducción a los 14 días, por 2 o 3 ciclos, dependiendo el riesgo del paciente (20).

El Protocolo Nacional de Seguro Popular, consta de recibir Citarabina a 100mg/m² en infusión continua durante 7 días, Daunorrubicina a 30mg/m² por 3 dosis y Etopósido a 100mg/m² por 5 dosis, repitiendo mismo esquema al día 14. Sin embargo, en caso de catalogarse al paciente como riesgo alto, se brinda un tercer ciclo de quimioterapia, variando del resto de los ciclos de inducción, con Citarabina a 100mg/m² en infusión continúa por 5 días y Mitoxantrona 10mg/m² por 3 dosis (20).

Tras la finalización del primer ciclo de quimioterapia, correspondiente a la inducción, es necesario realizar ecocardiograma, para documentar disfunción cardíaca mínima, midiendo la contractilidad cardíaca y la fracción de eyección, previo a iniciar el segundo curso de inducción, para documentar la toxicidad al primer contacto con el antracíclico (9).

Para obtener altas tasas de curación, la terapia de LMA debe dirigirse hacia el límite de toxicidad. Se espera que todos los pacientes sufran de ciertos efectos adversos, y la frecuencia de los mismos, representa la intensidad total del tratamiento y debe equilibrarse con la eficacia antileucémica, cuando se evalúa el rendimiento y los beneficios del protocolo (9).

Englobando el abordaje específico, de cada quimioterapéutico y su efecto adverso esperado, tenemos la siguiente información:

10. CITARABINA

La Citarabina es un análogo de desoxicitidina del nucleótido citosina. La Citarabina se convierte en desoxicitosina trifosfato (dCTP) que compite con la citosina natural por la incorporación de ADN. Debe tri-fosforilarse a su forma activa, Ara-CTP, por desoxicitidina quinasa y otras nucleótido quinasas. Ara-CTP inhibe la ADN polimerasa y además, se incorpora al ADN como una base falsa, lo que provoca la inhibición de la síntesis de ADN. Es específico de fase S del ciclo celular. La Citarabina penetra la barrera hematoencefálica. Se convierte a su forma inactiva, uracil arabinósido, por la pirimidina nucleósido desaminasa. Aproximadamente el 80% de la dosis se recupera en la orina, principalmente como uracilo arabinósido (ara-U) (9).

La mielosupresión es el efecto adverso limitante de la dosis, con predominio de leucopenia y trombocitopenia. Otros efectos adversos comunes incluyen náuseas y vómitos (pueden ser graves a altas dosis), diarrea, mucositis, anorexia, alopecia, erupción cutánea y disfunción hepática. Fiebre, mialgia, erupción cutánea, dolor muscular y óseo y aumento de la PCR no son infrecuentes después del inicio del tratamiento con arabinósido de citosina (síndrome de Ara-C). En casos muy severos, se pueden considerar los corticosteroides sistémicos, ya que se ha demostrado que son beneficiosos para tratar o prevenir este síndrome. El tratamiento con Citarabina generalmente no necesita suspenderse. Sin embargo, es importante considerar la infección como un diagnóstico diferencial. Los efectos secundarios menos comunes incluyen reacciones alérgicas y celulitis en el sitio de la inyección. Las dosis altas de

Citarabina pueden causar conjuntivitis, hepatitis y síntomas del Sistema Nervioso Central, como somnolencia, neuropatía periférica, ataxia y cambios en la personalidad. Los síntomas del SNC generalmente son reversibles y son más comunes en los ancianos y en pacientes con insuficiencia renal (9).

11. ETOPÓSIDO

Pertenece a la familia denominada Epipodofilotoxinas. Es un profármaco de éster soluble en agua de etopósido, que es un derivado semisintético de la podofilotoxina. La mejor solubilidad en agua del etopósido fosfato minimiza los riesgos de precipitación tanto cuando se diluye como durante la administración intravenosa. In vivo, el fosfato de etopósido se convierte en su sustancia activa etopósido por desfosforilación. El etopósido inhibe la síntesis de ADN uniéndose a la Topoisomerasa II, que da como resultado la muerte celular apoptótica. A altas concentraciones ($> 10 \mu\text{g} / \text{ml}$) se observa lisis de las células que están entrando en la mitosis. A baja concentración ($0.3\text{-}10 \mu\text{g} / \text{ml}$), las células no entran en la profase mitótica (9)

La mielosupresión es el efecto adverso que limita la dosis. Además, la toxicidad gastrointestinal, cambios en la presión sanguínea, reacciones alérgicas, alopecia, dolor abdominal, estreñimiento, fiebre y ceguera (transitoria y rara) también se asocian a Etopósido. Las segundas neoplasias mieloides se han relacionado con los esquemas intensivos de dosis (9).

12. DAUNORRUBICINA

Pertenece a la familia de los antracíclicos. Se libera lentamente, y luego se excreta principalmente en la bilis, y menos en la orina. Daunorrubicina se metaboliza a daunorrubicinol, que nuevamente se excreta principalmente en la orina y en la bilis. Es un antibiótico de antraciclina con actividad antimitótica y citotóxica con una serie de mecanismos de acción propuestos. Daunorrubicina forma complejos con ADN por intercalación entre pares de bases, inhibe la actividad de la Topoisomerasa II al estabilizar el complejo ADN-topoisomerasa II, evitando la porción de religación de la reacción de ligadura-ligadura que cataliza la topoisomerasa II. Se producen roturas de ADN de cadena simple y doble hebra. También puede inhibir la actividad de la polimerasa, afectar la regulación de la expresión génica y producir daño de los radicales libres al ADN (9)

La mielosupresión es la toxicidad limitante de la dosis. La fiebre neutropénica, las náuseas, los vómitos, la diarrea, la alopecia y la hepatotoxicidad son efectos secundarios frecuentes. Una reacción aguda asociada a la infusión con dolor de espalda, enrojecimiento, opresión en el pecho y disnea es común y puede ocurrir en la primera dosis. Por lo general, comienza dentro de los 10 minutos posteriores al inicio de la infusión y generalmente desaparece cuando la infusión se ralentiza o se detiene. El riesgo de miocardiopatía inducida por antraciclina requiere que la función cardíaca se controle cuidadosamente (9).

13. MITOXANTRONA

A pesar de que Mitoxantrona no se clasifica como una antraciclina específicamente, se engloba dentro de esta familia. Destacando, que en el protocolo de inducción, para pacientes de alto riesgo, se agrega el uso de esta droga, debido a que, se realizaron ensayos clínicos, donde destacó que Mitoxantrona puede ser más efectiva que Daunorrubicina, incluso para niños pequeños, sin embargo, la toxicidad hematológica es más prolongada y severa (9).

La Mitoxantrona es una antracínodiona que es estructuralmente similar a las antraciclinas. Se cree que actúa intercalando en el ADN, causando un trastorno de plantilla, obstrucción estérica e inhibición de la síntesis de ADN y ARN. Además, la mitoxantrona inhibe la acción de la ADN topoisomerasa II. La Mitoxantrona está activa durante todo el ciclo celular. Se une aproximadamente en un 78% a las proteínas y cruza la barrera hematoencefálica. La mitoxantrona se metaboliza en el hígado a metabolitos inactivos. El fármaco original y los metabolitos se excretan principalmente a través de la excreción hepatobiliar con pequeñas cantidades excretadas en la orina. Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática grave (bilirrubina total > 3,4 mg / dl = 58 μ mol / l) (9).

La principal toxicidad limitante de la dosis de la Mitoxantrona es la leucopenia y la trombocitopenia. Las náuseas y los vómitos suelen ser moderados en gravedad. Otros efectos secundarios comunes incluyen alopecia, diarrea, dolor de cabeza, fiebre y estomatitis. Se produce una coloración azul a verde de la orina y otros fluidos corporales. Otros efectos secundarios informados con menor frecuencia incluyen

pruebas de función hepática elevada, reacciones alérgicas, convulsiones, ictericia e insuficiencia renal. Se informó la insuficiencia cardíaca congestiva, pero es mucho menos común que con la doxorubicina. La insuficiencia cardíaca se ha informado principalmente en pacientes que reciben terapia previa con antraciclinas. Los pacientes con un mayor riesgo de cardiotoxicidad incluyen aquellos que han recibido terapia previa con antraciclinas, aquellos con radioterapia mediastinal previa y aquellos con enfermedad cardíaca preexistente (9)

Pacientes con bajo peso experimentan mayor mortalidad relacionada con el tratamiento. La desnutrición se asocia con estadio avanzado de enfermedad, bajo nivel socioeconómico, inmunodeficiencia, aumento del número y espectro de infecciones, reducción en el acceso a la atención y retraso en el diagnóstico. Además, la desnutrición en los niños, reduce la absorción, disminuye la proteína del fármaco vinculante, e impide la oxidación y otras reacciones metabólicas. Estos efectos aumentan la vida media, reducen la eliminación y perjudican la filtración glomerular de los quimioterapéuticos, aumentando así la toxicidad (24).

IV. OBJETIVOS

- **OBJETIVO GENERAL**

Describir la toxicidad durante la inducción a la remisión en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda, tratados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora 2006-2018.

- **OBJETIVO ESPECÍFICOS**

- ✓ Describir de acuerdo al peso la toxicidad hematológica y colitis neutropénica durante la inducción a la remisión en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda, tratados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora 2006-2018.
- ✓ Describir la toxicidad de acuerdo al tipo de Protocolo de tratamiento en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda tratados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora 2006-2018.
- ✓

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la toxicidad durante la fase de inducción a la remisión en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda en el Hospital Infantil del Estado de Sonora 2006-2018

VI. HIPOTESIS

La toxicidad severa durante la inducción a la remisión en el tratamiento de leucemia mieloblástica aguda será del 70% en pacientes tratados en el Hospital Infantil del estado De Sonora.

VII. JUSTIFICACIÓN

La toxicidad durante la inducción a la remisión en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda es ampliamente conocida, con efectos adversos que incluso pueden conducir hasta la muerte del paciente. Se ha documentado hasta en un 30% de los pacientes.

Hasta el momento, no se ha evaluado la frecuencia y grado de toxicidad asociado al esquema de inducción en los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, así como las complicaciones asociadas.

Este análisis permitirá conocer el grado y la frecuencia de los eventos adversos asociados a los quimioterapéuticos de inducción en LMA, para así valorar estrategias

con miras de tratar de disminuir la incidencia de efectos adversos y aumentar el éxito en la terapia de inducción a la remisión, mejorando así la supervivencia.

Consideramos que este tipo de estudio pueda sentar las bases para desarrollar siguientes investigaciones en la amplia gama de este conocimiento. En este hospital se estima crear una unidad de trasplante de médula ósea, lo que incrementara la toxicidad debido a los regímenes pretrasplante, por lo tanto es importante evaluar la toxicidad y así sistematizar en un apartado especial para la evaluación de los eventos adversos. Un alto porcentaje de estos pacientes con este padecimiento requerirán un trasplante y para lo cual es fundamental estar en las mejores condiciones con la mínima presencia de toxicidad previo conocimiento de las mismas.

VIII. METODOLOGÍA

De las fuentes de datos del archivo del Hospital Infantil del Estado de Sonora del servicio de Oncología Pediátrica, se tomaron todos los expedientes de Enero del 2016 a Junio del 2018 atendidos y diagnosticados con leucemia mieloblástica aguda. Se encontró una muestra de 35 pacientes y de estos al final se incluyeron a 27. Excluyéndose: 2 que no completaron la inducción por muerte, 2 que fue referido de otra institución con tratamiento ya establecido, 4 con expedientes que no se encontraron o que presentaron datos incompletos.

- Tipo de estudio: Observacional, serie de casos.

- Criterios de Inclusión:
 - ✓ Todos los niños con diagnóstico confirmado en el Hospital Infantil Del Estado de Sonora por aspirado de medula ósea de leucemia mieloblástica aguda que ingresaron en el periodo comprendido de Enero del 2006 a Junio del 2018. de cualquier sexo, con edad menor a 18 años, los cuales recibieron 2 o 3 ciclos de inducción a la remisión, dependiendo el riesgo en el cual se hayan clasificado. Revisándose a partir de la finalización de la inducción a la remisión, los efectos adversos presentados asociados a los quimioterapéuticos, basándonos en los grados de toxicidad de acuerdo a la OMS y a la CTCAE.

- Exclusión
 - ✓ Pacientes que se trataron previo al diagnóstico por patologías diferentes
 - ✓ Pacientes que no hayan recibido ciclo de inducción a la remisión en el hospital, y /o abandono de tratamiento durante la inducción a la remisión, con manejo inicial en otras instituciones.

Cuadro de Operalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN
Sexo	Características fenotípicas de los pacientes	Cualitativa dicotómica	1=Masculino 2=Femenino
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento a la fecha del diagnostico	Cuantitativa continua	meses

Estado nutricional de acuerdo al peso ideal para la edad	Criterio diagnóstico del estado nutricional de acuerdo al centro nacional para la prevención de enfermedades crónicas y promoción de salud de Estados Unidos (CDC)	Cualitativa ordinal	1= Normopeso 2= Bajo peso 3.=Sobrepeso 4.=Obesidad
Tipo de riesgo de Leucemia mieloblástica aguda	Clasificación de leucemia de acuerdo a características propias de cada individuo, teniendo en cuenta los leucocitos al diagnóstico, estatus del líquido cefalorraquídeo, subtipo morfológico, alteraciones cromosómicas, edad del paciente	Cualitativa ordinal	1=Riesgo Estándar 2=Riesgo alto
Subtipos morfológicos de leucemia mieloblástica aguda	Características biológicas de la forma de los mieloblastos y su evolución	Cualitativo, nominal	1=Mo 2=M1 3=M2 4=M3 5=M4 6=M5 7=M6 8=M7
Remisión al final de la inducción	Ausencia de signos y síntomas de leucemia, traducidos en $\leq 5\%$ de blastos en aspirado de médula ósea	Cualitativo, dicotómica	1=Si 2=No
Estado actual al momento del estudio	Situación o modo de estar que se encuentra el paciente	Cualitativo, nominal	1=Muerto 2=Vivo
Leucocitos	Glóbulos blancos células encargadas de defender al organismo de las infecciones y ayudar a eliminar los desechos y se mide en glóbulos blancos por micro litro, se toma por medio de una muestra de sangre al término de la quimioterapia	Cualitativa, ordinal	1=No toxicidad 2=Grado 1 3=Grado 2 4=Grado 3 5=Grado 4
Hemoglobina	Pigmento rojo contenido en los hematíes, cuya función es captar el oxígeno y se mide en gr/dL. Se toma por medio de una muestra de sangre al término de la quimioterapia	Cualitativa, ordinal	1=No toxicidad 2=Grado 1 3=Grado 2 4=Grado 3 5=Grado 4

Plaquetas	Fragmentos de células sanguíneas, cuya función es formar coágulos y se mide en plaquetas por micro litro, se toma por medio de una muestra de sangre al término de la quimioterapia	Cualitativa, ordinal	1=No toxicidad 2=Grado 1 3=Grado 2 4=Grado 3 5=Grado 4
Neutrófilos totales.	Tipo de glóbulos blancos, cuya función es acudir en la respuesta inmune a un proceso infeccioso, y se mide en neutrófilos por micro litro, se toma por medio de una muestra de sangre al término de la quimioterapia	Cualitativa, ordinal	1=No toxicidad 2=Grado 1 3=Grado 2 4=Grado 3 5=Grado 4
Médula ósea del día 14	Estudio que se realiza por medio de un aspirado de médula ósea para evaluar la respuesta al tratamiento al día 14, se clasifica de acuerdo al porcentaje de blastos en M1 (<5%), M2 (6-20%) y M3 (>20%)	Cualitativa, ordinal	1=M1 2=M2 3=M3 4=Sin datos
Náusea	Sensación que indica la proximidad del vómito y esfuerzos que acompañan a la necesidad de vomitar	Cuantitativo, ordinal	1=Sin toxicidad 2=Grado 1 3=Grado 2 4=Grado 3 5=Grado 4
Vómito	Es la eyección enérgica del contenido gastrointestinal a través de la boca, mediante contracciones involuntarias de la musculatura de la pared torácica y abdominal	Cuantitativo, ordinal	1=Grado 1 2=Grado 2 3=Grado 3 4=Grado 4 5=Sin toxicidad
Diarrea	Se define como 3 o más evacuaciones intestinales líquidas o semilíquidas en 24 horas o de al menos una con elementos anormales (moco, sangre o pus)	Cuantitativo, ordinal	1=Grado 1 2=Grado 2 3=Grado 3 4=Grado 4 5=Sin toxicidad
Estomatitis	Es la inflamación de la mucosa que reviste la cavidad oral y la que cubre la superficie de la lengua, y se puede manifestar con enrojecimiento, descamación o incluso úlceras.	Cuantitativo, ordinal	1=Grado 1 2=Grado 2 3=Grado 3 4=Grado 4 5=Sin toxicidad

Bilirrubina	Pigmento biliar que resulta de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos reciclados. Medición en sangre expresada mg/dl. Parte de toxicidad gastrointestinal	Cualitativa ordinal	2= < 1.5 3= 1.5 - 3 4= > 3 5=Sin datos
Transaminasas	Enzimas transferasas que catalizan la reacción de transferencia del grupo amino (-NH ₂) de un aminoácido a un alfa cetoglutarato, moléculas de almacenaje de energía. Se expresa en UI/l	Cualitativa ordinal	0=Sin toxicidad 1=2.5 veces arriba de normal 2=2.6 - 5 3=5.1 - 20 4=> 20 5=Sin datos
Fosfatasa alcalina	Es una enzima clasificada dentro de las hidrolasas, que se encuentra presente en casi todos los tejidos del organismo, siendo particularmente alta en huesos, hígado, placenta, intestinos y riñón. Se mide en unidades sobre litro.	Cualitativa ordinal	0=Sin toxicidad 1=2.5 veces arriba de normal 2=2.6 - 5 3=5.1 - 20 4=> 20 5= Sin datos
Creatinina	Producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que habitualmente produce el cuerpo en una tasa muy constante. Se mide en miligramos sobre decilitro.	Cualitativa ordinal	1= <1.5 2= 1.5 – 3 3= 3.1 – 6 4= >6 5= sin datos
Proteinuria	Se define como la presencia de proteínas en orina, tanto si es normal, resultado de situaciones fisiológicas especiales o patológica. Se mide en gramos sobre decilitro.	Cualitativa ordinal	1= 1 + o <3 gr/dl 2= 2 – 3 + o 3gr/dl 3= 4 + o 4-10gr/dl 4=Síndrome nefrótico 5= Sin datos
Hematuria	Designa la presencia de hematíes o de sangre en la orina, y su presencia puede no ser visible a simple vista y se descubre con una tira reactiva urinaria. Se mide en eritrocitos por campo.	Cualitativa ordinal	1= microscópica 2=macroscópica 3=evidente con coágulos 4=requiere transfusión 5= sin datos 6= sin toxicidad
Disrritmias	Es una alteración del ritmo cardíaco, capaz de generar fenómenos eléctricos. Se mide mediante monitorización de la frecuencia cardíaca.	Cualitativa ordinal	1=asintomático transitorio, no requiere tratamiento 2=recurrente persistente, pero no requiere tratamiento 3=requiere tratamiento 4=taquicardia ventricular o fibrilación 5= Sin datos
Función cardíaca	Es la actividad del corazón que consiste en la alternancia sucesiva de contracción (sístole) y relajación (diástole). Se mide mediante la fracción de eyección por ecocardiograma.	Cualitativa ordinal	1=normal 2=asintomático, disminuye la FEV < 20% de su basal 3=asintomático, disminuye la FEV ≥20% de la basal 4=leve insuficiencia cardíaca que responde al tratamiento

			5=grave o refractaria 6=sin datos
Isquemia cardiaca	Se produce cuando el flujo de sangre que va a l corazón se reduce, lo que impide que este reciba oxígeno suficiente. Se mide mediante trazo de electrocardiograma.	Cualitativa ordinal	1=ninguna 2=no se realizó EKG 3=onda T aplanada 4=asintomático, ondas T y ST con cambios que sugieren isquemia 5=angina sin evidencia de infarto 6=infarto agudo al miocardio
Pericardio	Es una membrana fibroserosa de dos capas que envuelve al corazón y los grandes vasos, separándolos de las estructuras vecinas. Su alteración se mide en base a la presencia de derrame.	Cualitativa ordinal	1=normal 2=derrame asintomático, no requiere tratamiento 3=pericarditis, dolor retroesternal con cambios en EKG 4=derrame sintomático que requiere drenaje 5=taponamiento cardíaco que requiere drenaje urgente 6= sin datos
Hipertensión	Elevación persistente de la presión sanguínea en las arterias, de acuerdo al percentil de edad >95, se mide en milímetros de mercurio	Cualitativa ordinal	1=no toxicidad 2=incremento asintomático mayor a 200mmHg. O $\geq 150/100$ 3=incremento recurrente o persistente mayor de 20mmHg. O $\geq 150/100$ 4=requiere tratamiento 5=crisis hipertensiva
Hipotensión	Se define como una disminución de las cifras tensionales arteriales, de acuerdo al percentil de edad <5, se mide en milímetros de mercurio	Cualitativa ordinal	1=no toxicidad 2=cambios que no requiere tratamiento, hipotensión ortostática 3=requiere reemplazo hídrico y tratamiento pero no hospitalización 4=requiere tratamiento y hospitalización por menos de 48 horas después de suspender el fármaco 5=requiere tratamiento y hospitalización por más de 48 horas después de suspender el fármaco
Neurosensorial	Se refiere a las terminaciones nerviosas y receptores, los cuales permiten al sistema nervioso procesar e interpretar información, se mide mediante exploración de los reflejos osteotendinosos y la pérdida sensorial	Cualitativa ordinal	1=no toxicidad 2=leve parestesia, pérdida de reflejos osteotendinosos profundos 3=parestesias moderadas, pérdida sensorial moderada 4=pérdida sensorial grave que interfiere con la función 5=sin datos

Neuromotor	Habilidades motoras que incluyen equilibrio, coordinación, flexibilidad, agilidad. Se mide mediante la capacidad de realizar o no, estas actividades.	Cualitativa ordinal	1= sin toxicidad 2= subjetiva debilidad, sin datos objetivos 3= leve debilidad, objetiva sin deterioro importante de la función 4= debilidad objetiva con deterioro importante de la función 5= parálisis 6= sin datos
Neurocortical	Funciones cerebrales encargadas del razonamiento y del pensamiento abstracto. Se evalúa mediante el estado de consciencia	Cualitativa ordinal	1= normal 2= leve somnolencia y agitación 3= moderada somnolencia y agitación 4= intensa somnolencia, agitación, alucinaciones, desorientación y confusión 5= coma, convulsiones y psicosis tóxica 6= sin datos
Neurocebelar	Procesamiento de información de otras áreas del cerebro, de la médula y de los receptores sensoriales con el fin de indicar el tiempo exacto para realizar movimientos coordinados y suaves del sistema muscular esquelético, se evalúa explorando las áreas mencionadas	Cualitativa ordinal	1= no toxicidad 2= leve incoordinación, disdiadococinesia 3= temblor de intención, dismetría, nistagmus, lenguaje confuso 4= ataxia locomotora 5= necrosis cerebelar 6= Sin datos
Cefalea	Dolor de cabeza intenso y persistente que va acompañado de sensación de pesadez, evaluado en escala de leve a severo.	Cualitativa ordinal	1= no 2= leve 3= moderada o intensa pero transitoria 4= requiere tratamiento intenso 5= sin datos
Estreñimiento	Alteración del intestino que consiste en una excesiva retención de agua en el intestino grueso y el consiguiente endurecimiento de las heces, por lo cual se hace muy difícil su expulsión. Se evalúa en escala de leve a severo, hasta íleo.	Cualitativa ordinal	1= no 2= leve 3= moderado 4= grave 5= íleo más de 46 horas
Audición	Proceso fisiológico y psicológico en el cual las ondas sonoras provocan cambios en la presión del aire, cuando llegan al oído y son percibidas por el cerebro, transformadas en ondas mecánicas. Se evalúa mediante audiometría y presencia de tinnitus.	Cualitativa ordinal	1= sin toxicidad 2= pérdida asintomática, perceptible por audiometría 3= tinnitus 4= pérdida de la audición que interfiere con la función pero corregible con ayuda 5= sordera no corregible 6= sin datos

Hemorragia	Salida de sangre desde el aparato circulatorio, provocada por la rotura de vasos sanguíneos como venas, arterias o capilares, evaluada mediante la presencia de sangrado catastrófico requiriendo intervención	Cualitativa ordinal	1= sin toxicidad 2=sangrado catastrófico, requiere intervención no electiva = 2
Alergia	Respuesta específica del sistema inmunológico a los agentes quimioterapéuticos, evaluada mediante anafilaxia, rash y broncoespasmo	Cualitativa ordinal	1=broncoespasmo, administración de medicamentos intravenosos 2=anafilaxia 3=rash generalizado 4= sin toxicidad
Dolor abdominal	Es un síntoma muy inespecífico en sí mismo y puede deberse a muchos procesos del aparato digestivo, se evalúa mediante presencia de dolor y obstrucción intestinal	Cualitativa ordinal	1=dolor severo 2=obstrucción intestinal 3=no toxicidad
Tiempo para segundo ciclo	Es el tiempo de diferencia entre la administración del primer y segundo ciclo de inducción a la remisión, evaluada mediante los días de diferencia.	Cuantitativa continua	Días
Tipo de Protocolo	Guía de tratamiento empleado de acuerdo al riesgo de leucemia	Cualitativa nominal	1=Nacional 2=Institucional 3=Mixto

IX. ASPECTOS ÉTICOS

Por ser un estudio de tipo observacional, se consideró sin riesgo de acuerdo al Artículo 17 *al* 23 de la Ley General de Salud en materia de investigación científica.

Se solicitó autorización a la dirección de Enseñanza e Investigación del Hospital Infantil del Estado de Sonora para la revisión de los expedientes clínicos, mismos que se utilizaron para conocimiento científico, política clínica sanitaria y para futuras líneas de investigación, siguiendo los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos asentados en la Declaración de Helsinki

de la Asociación Médica Mundial , Adoptada por la 18ª asamblea médica mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada posteriormente en asambleas consecutivas.

X. RESULTADOS

La tabla número 3 describe las características clínicas de los pacientes analizados;

Tabla 3. Descripción clínica de los pacientes con leucemia mieloblástica aguda tratados en el HIES 2006-2008.

Característica	N	%	Característica	N	%
Sexo			Estado nutricional		
M	12	44.4	Normopeso	19	70.4
F	15	55.6	Bajo peso	4	14.8
			sobrepeso	1	3.7
			obesidad	3	11.1
Edad	96.5	Media	Leucocitos al diagnóstico	25,988.8	media
	meses				
Tipo Riesgo			Remisión a la inducción		
Estándar	20	74.1	Si	19	74.4
Alto	7	25.9	No	8	29.6
Infiltración SNC			Protocolo		
SNC-1	23	85.2	Nacional	11	40.7
SNC-3	2	7.4	HIES	14	51.8
Sin Datos	2	7.4	Mixto	2	7.4
Alteración cariotipo			Estado actual		
Sí	8	29.6	Vivo	14	51.8
No	12	44.4	Fallecido	13	48.1
Sin Datos	7	25.9			

La muestra incluyo 27 casos; los cuales se distribuyen por riesgo en dos grupos; 20 pacientes (74.1 %) en riesgo estándar y 7 pacientes (25.9 %) con alto riesgo; la edad promedio fue de 96 meses con una desviación estándar de 69. La

relación hombre mujer fue 1:0.8. Siendo muy similar en ambos sexos. La media de leucocitos al diagnóstico fue de 25988, con una desviación estándar de 29.385.

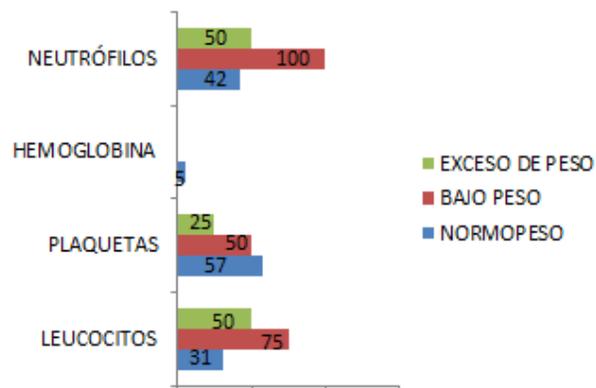
La mayoría de los pacientes sin infiltración al sistema nervioso central 23 (85.2%), sin embargo 2 pacientes (7.4%) se confirmó infiltración por la presencia de blastos y más de 5 leucocitos en la citocentrifuga del líquido cefalorraquídeo. 2 pacientes restantes del total no fue factible realizar una punción lumbar al momento exacto del diagnóstico debido a condición de gravedad extrema. Genéticamente en 12 pacientes (44.4%) no se detectó ninguna alteración en el cariotipo, 7 (25.9%) sin datos y en 8 (29.6%) con la presencia de alguna alteración. La tabla 4, muestra los tipos de alteraciones.

Tabla 4. Alteraciones en cariotipo de pacientes con Leucemia Mieloblástica aguda, tratados en el HIES 2006-2008.		
Sujetos N= 27		
Tipo de alteración	N	%
t(8;21), 45x	1	3.7
t(8;21), 46	3	11.1
43 XY, del(17)(p13),-21,22	1	3.7
hiperdiploidia 55-57	1	3.7
Pérdida cromosómica	1	3,7
t(15;17)	1	3.7
Sin alteración, o no documentada	19	70.4%

De acuerdo al estado nutricional de los pacientes, se percentilaron y establecieron de acuerdo a las tablas del centro nacional para la prevención de enfermedades crónicas y promoción de salud de Estados unidos (CDC), en Normopeso, bajo peso,

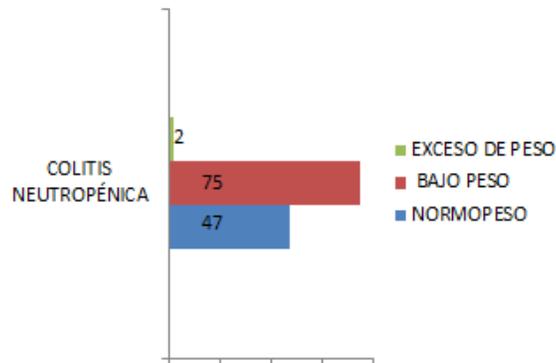
sobrepeso y obesidad. Definiéndose cada uno de acuerdo a su percentil de peso para la edad. La mayoría de los pacientes se encuentran en un peso adecuado para la edad 19 (70.4%), seguidos de los pacientes con bajo peso 4 (14.8%) que se encuentran por debajo del percentil 5, y aquellos con exceso de peso 4 (14.8%) con sobrepeso y obesidad. La gráfica 2 muestra la toxicidad hematológica relacionada al estado nutricional

Gráfica 2. Porcentaje de toxicidad grado 3 y 4 de acuerdo al estado nutricional en Leucemia Mieloide Aguda, HIES 2006-2018



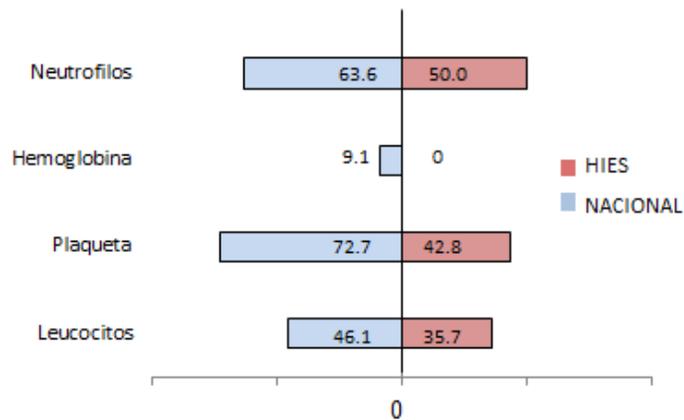
En la gráfica 3 se muestra la toxicidad relacionada a colitis neutropénica, asociada al estado nutricional.

Gráfica 3. Porcentaje de toxicidad grado 3 y 4 de acuerdo al estado nutricional en Leucemia Mieloide Aguda, HIES 2006-2018



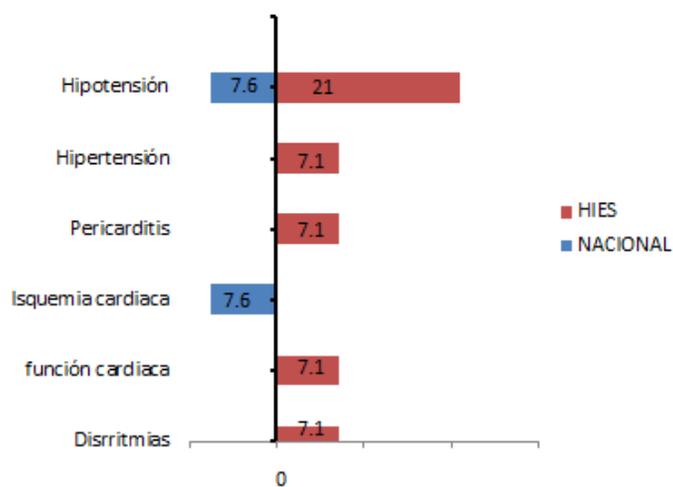
La gráfica 4, muestra la toxicidad hematológica presente en el esquema de inducción, en ambos protocolos.

Gráfica 4. Porcentaje de toxicidad grado 3 y 4 por tipo de protocolo en Leucemia Mieloide Aguda, HIES 2006-2018



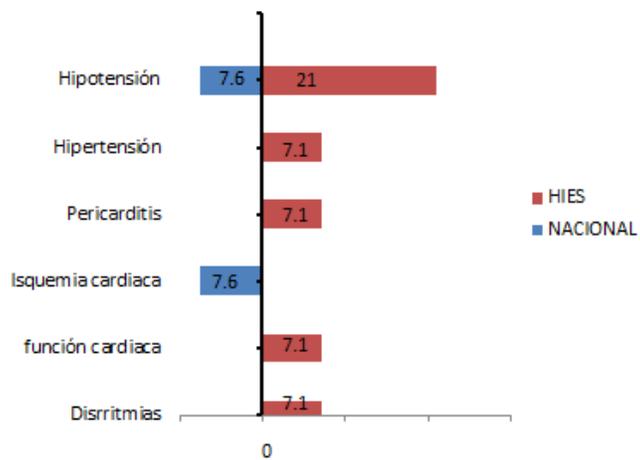
En la gráfica 5 muestra la toxicidad cardíaca del esquema, en ambos protocolos de inducción.

Gráfica 5. Porcentaje de toxicidad grado 3 y 4 por tipo de protocolo en Leucemia Mieloide Aguda, HIES 2006-2018



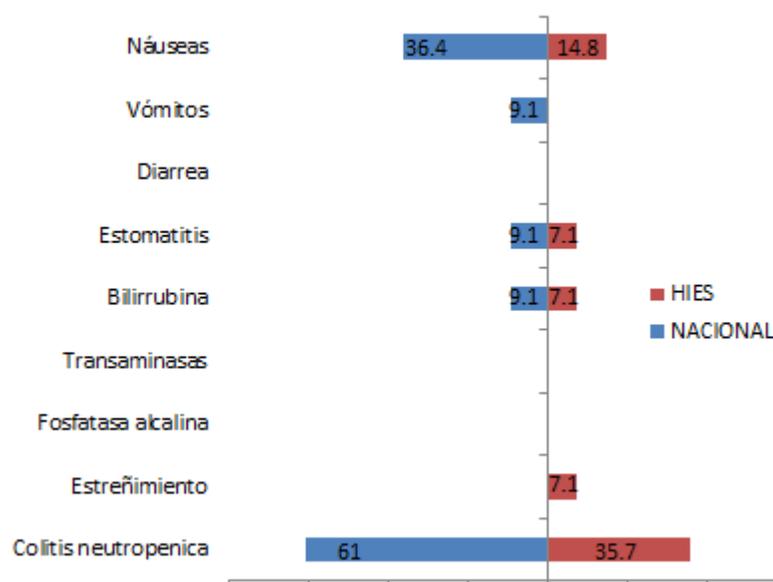
La gráfica 6 muestra otras toxicidades como anafilaxia, hemorragias y daño en la audición. .

Gráfica 5. Porcentaje de toxicidad grado 3 y 4 por tipo de protocolo en Leucemia Mieloide Aguda, HIES 2006-2018



La gráfica 7 muestra la toxicidad gastrointestinal, en ambos protocolos de inducción.

Gráfica 7. Toxicidad gastrointestinal grado 3 y 4 por tipo de protocolo en Leucemia Mieloide Aguda, HIES 2006-2018



La tabla 5 muestra los resultados de toxicidad neurológica, asociada al esquema de inducción, en ambos protocolos. No hubo toxicidad grave. Solo grado 2.

Tabla 5. Toxicidad neurológica por tipo de protocolo en leucemia mieloblástica aguda, HIES 2006-2018							
Sujetos N= 27							
Característica	Nacional	HIES	Mixto	Característica	Nacional	HIES	Mixto
Neurosensorial				Neuromotor			
Negativa	9	11	2	Negativa	9	11	1
Grado 2	0	1	0	Grado 1	0	0	1
Sin datos	2	2	0	Grado 2	0	1	0
Total	11	14	2	Sin datos	2	2	0
				Total	11	14	2
Neurocortical				Neurocebelar			
Negativa	10	12	1	Negativa	9	12	1

Grado 1	0	0	1	Grado 2	0	0	1
Sin datos	1	2	0	Sin datos	2	2	0
Total	11	14	2	Total	11	14	2
Cefalea	Nacional	HIES	Mixto				
Negativa	6	5	0				
Grado 1	2	2	0				
Grado 2	2	4	1				
Sin datos	1	3	1				
Total	11	14	2				

	NACIONAL (%)	HIES (%)
NEUROSENSORIAL	0	7.1
NEUROMOTOR	7.6	7.1
NEUROCORTICAL	7.6	0
NEUROCEREBELAR	7.6	0
CEFALEA	38.4	42.8

La tabla 6 muestra los resultados de toxicidad renal, asociada al esquema de inducción, de acuerdo a los protocolos.

Tabla 6. Toxicidad renal por tipo de protocolo en leucemia mieloblástica aguda, HIES 2006-2018							
Sujetos N= 27							
Característica	Nacional	HIES	Mixto	Característica	Nacional	HIES	Mixto
Creatinina				Proteinuria			
Negativa	9	14	2	Grado 1	8	10	1
Sin datos	2	0	0	Grado 2	0	1	0
Total	11	14	2	Sin datos	3	3	1

				Total	11	14	2
Hematuria	Nacional	HIES	Mixto				
Negativa	5	5	1				
Microscópica	3	5	0				
Macroscópica	0	1	0				
Sin datos	3	3	1				
Total	11	14	2				

	NACIONAL (%)	HIES (%)
CREATININA	0	0
PROTEINURIA	69.2	78.5
HEMATURIA	23	42.8

XI. DISCUSIÓN

En nuestra población de estudio la relación en cuanto al sexo fue muy similar con una relación hombre mujer de 1:0.8, inverso a lo reportado por Mejía-Aranguré y cols, en un estudio multicéntrico de la Ciudad de México en el periodo de 2010 al 2014, en menores de 15 años con LMA de novo, 57.1% del sexo masculino y 42.9% del sexo femenino (24). Sin embargo, en otros estudios internacionales, se reporta predominio del sexo masculino, con una razón hombre-mujer de 1.2:1 (25).

La mediana de edad al diagnóstico fue de 96.5 meses, difiriendo ligeramente de lo reportado por Mejía-Aranguré y cols, donde reportan mediana de edad de 91.5

meses, en cuanto a los grupos de edad el predominio fue de adolescentes entre 10 a 14 años de edad (40.7%), seguido del grupo entre 1 a 4 años de edad (25.9%). A diferencia de lo reportado por Mejía-Aranguré y cols, con la mayor frecuencia entre 1 y 4 años de edad (11.5%) seguido en menores de un año de 7.4% y en nuestro estudio los menores de 1 año alcanzan el 11.1% (24).

Los leucocitos al diagnóstico, la mediana en la cuenta fue de $25,988 \times 10^3/\mu\text{L}$, no encontramos valores por arriba de 100.000. Creutzig y cols, en su estudio reportan una media de $15,010 \times 10^3/\mu\text{L}$ (26).

Las alteraciones de cariotipo, en nuestro estudio se reporta 29.6% de pacientes con cariotipo alterado, mientras que el 44.4% no presentó alteración, estas cifras varían de acuerdo a las publicaciones. Zwaan C y cols, donde reportan cariotipo sin alteraciones en 20% de la población (8). Cifra realmente muy diferente a la nuestra por lo que es importante analizar, ya que este es un factor importante pronóstico. Identificar la toma de nuestras muestras, la calidad de análisis de las mismas junto con la viabilidad celular.

El reporte de infiltración al sistema nervioso central, al momento del diagnóstico es de 7.4%, similar a lo reportado por Creutzig y cols, donde se menciona que la infiltración al sistema nervioso central, al momento del diagnóstico y en recaída ocupan del 5 a 10% (5). Abbott y cols, muestran en su estudio institucional para determinar la significancia clínica de la infiltración al sistema nervioso central al momento del diagnóstico, infiltración desde un 24 a 31.3%, correlacionándolo con

cuenta elevada de leucocitos al diagnóstico y subtipos morfológicos FAB M4 y M5 (27).

En cuanto a la clasificación de grupos de riesgo, en nuestro estudio destacan pacientes con riesgo estándar ocupando 74.1% y de riesgo alto 25.9%, cifras muy similares a lo reportado por Pui y cols, donde notifican que de acuerdo a los datos proporcionados por COG, el grupo de pacientes de riesgo estándar ocupa 73% y el grupo de alto riesgo ocupa un 27% (8).

Enfocándonos al esquema de inducción a la remisión, y el porcentaje alcanzado, nuestro estudio reporta 74.4% de remisión completa y 29.5% que no alcanzó la remisión, con menor resultado que la literatura internacional de acuerdo a Creutzig y cols, donde reportan remisión >85% en niños y adolescentes, con el régimen de daunorrubicina a 60 mg/m² y citarabina de 100-200 mg/m² en infusión continua (5).

En lo que concierne a la toxicidad relacionada al estado nutricional de nuestra población la toxicidad hematológica predomina en los pacientes de bajo peso destacando que la presencia de exceso de peso no se encuentra directamente relacionada a la toxicidad, difiriendo completamente con lo reportado en Lange y cols, donde las muertes por toxicidad hematológica ocupan el primer lugar con 18% en pacientes con sobre peso y el segundo lugar con 15% en pacientes con bajo peso, reportando solamente 8% en pacientes con normo peso (28). En contraste, con el reporte de Lohmann y cols, donde destaca que los pacientes con sobre peso presentan mayor riesgo de toxicidad severa grado 3 y 4, sin embargo sus resultados reportan que los pacientes con normo peso manifestaron toxicidad grado 3 y 4 en un

74.8% a diferencia de los pacientes con sobre peso con 25.1% de toxicidad, así mismo, el grupo con sobre peso presentó mejoría en la supervivencia, por lo que no recomiendan adaptar la dosis de quimioterapia con respecto al peso, ya que en estudios previos donde se ha disminuido la dosis de quimioterapia, adaptándola al peso ideal, repercute en la supervivencia libre de enfermedad (13).

En cuanto a la presencia de colitis neutropénica, se destacan en nuestro estudio aquellos pacientes con bajo peso. Lohmann y cols, muestran en sus reportes los eventos de toxicidad abdominal grado 3 y 4 fueron mayores en los pacientes con normo y bajo peso 65.5%, contra aquellos con sobre peso de 34.3%. este predominio se debe la asociación de la desnutrición con factores como inmunodeficiencia, aumento en el espectro de infecciones y retraso en la continuación del tratamiento (13).

Una de las toxicidades predominante en nuestro estudio, es la hematológica, ocupando 60.4%, la cual de manera similar se reporta en la literatura internacional en Creutzig y cols, destacando que la toxicidad hematológica y la muerte por infecciones oportunistas ocupan un 60% (29). Riley y cols, muestran que a pesar de que la hemorragia y falla cardíaca fueron causas significativas de muerte en el análisis, la mayor causa fue infección por toxicidad hematológica, responsable del 65.9% de todos los casos (30). De manera contrastante, en un ensayo clínico comparativo de esquemas de inducción para LMA, AAML03P1 y AAML0531 brazo b, realizado por Miller y cols, se reporta 98.1% de casos con toxicidad hematológica e infecciones consecuentes, asociadas principalmente a AAML0531 brazo b(12).

Además de la toxicidad hematológica, reportamos en nuestro estudio toxicidad gastrointestinal, donde predominaron casos de colitis neutropénica ocupando 61%, siendo el resto de toxicidades gastrointestinales no mayores a grado 3, comparadas con los ensayos clínicos de COG realizados por Miller y cols, con una notable diferencia, donde ellos reportan dolor abdominal y colitis ocupando 42.7% de su toxicidad (12).

La toxicidad cardiológica en nuestro estudio, se encontró limitada por no contar con valoraciones del ritmo y la función cardíaca mediante electrocardiograma y ecocardiograma después del curso de inducción a la remisión, midiendo solamente las variables asociadas a tensión arterial, ocupando así un 12.1% de la toxicidad, un valor aumentado comparado con los estudios internaciones de COG por Miller y cols, donde reportan 9.8% de toxicidad asociada a hipo e hipertensión (12). Agregando que la toxicidad cardíaca directamente asociada a falla ventricular y arritmias, se reporta en 2.6% en el estudio MRC AML10 de Riley y cols (30), no pudiendo ser comparada con los resultados de nuestro estudio, por lo anteriormente mencionado.

Agrupamos la toxicidad por anafilaxia y hemorragia, donde reportamos 15.8% de casos, siendo mayor comparada con los estudios internaciones comparativos de COG por Miller y cols, donde reportan 11.4% de toxicidad: anafilaxia 3.6% , hemorragias 7.8% respectivamente, destacando eventos de coagulación intravascular diseminada(12).

La toxicidad neurológica y renal reportada en nuestro estudio, no presenta eventos grado 3 y 4, destacando eventos mínimos de menor grado, siendo también difícil la

evaluación de dichos parámetros, ya que la medición en la toxicidad neurológica fue de manera subjetiva, basándonos en el reporte de la exploración física, y en cuanto a la toxicidad renal, no se encontró elevación de parámetros séricos o en orina, en comparación con los estudios internacionales de COG por Miller y cols, reportando 0.7% de toxicidad neurológica manifestada por convulsiones y 0.8% de toxicidad renal (12).

Realizamos también una comparación entre las toxicidades de cada protocolo del esquema de inducción, donde en la toxicidad hematológica, se reporta 59.8% para protocolo nacional y 40.1% para protocolo institucional. La toxicidad cardíaca, predominando en las variables de tensión arterial, se reporta con 76.4% para protocolo institucional y 23.5% para protocolo nacional.

La toxicidad por anafilaxia se reporta en 61% por protocolo nacional y 21% por protocolo institucional. La toxicidad por hemorragia se reporta con 23% en protocolo nacional y 21% en protocolo institucional.

La toxicidad gastrointestinal, destacando por colitis neutropénica, se reportó del 61% para protocolo nacional y 35% para protocolo institucional.

En total, con todas las toxicidades que destacan en nuestro estudio, se reporta una ligera diferencia entre ambos protocolos del 2.7%, al resultar protocolo institucional con 48.6% de efectos adversos y protocolo nacional con 51.3%. A pesar de que protocolo nacional, tiene una toxicidad discretamente más elevada, eso no influye en

el estado actual de los pacientes, ya que no existe diferencia significativa en esta característica ni en la inducción a la remisión.

XII. CONCLUSIONES

Las principales toxicidades de nuestro estudio fueron la hematológica y a nivel gastrointestinal tipo colitis neutropénica.

Ninguna toxicidad supera el 70%

De acuerdo al estado nutricional de nuestros pacientes en general los pacientes de bajo peso presentan mayor toxicidad hematológica muy por encima de los pacientes con Normo y exceso de peso.

De acuerdo al tipo de protocolo en general la toxicidad, el estado actual y la remisión alcanzada son muy similar, no se muestran diferencias significativas.

Es importante recomendar la realización de la exploración detallada y una hoja especial de eventos adversos para así poder tener un control más certero de los mismos, lo que sería útil en todos los padecimientos oncológicos. De igual manera invitamos a las diferentes subespecialidades al manejo conjunto, de estos pacientes para un mejor seguimiento de los mismos.

XIV. BIBLIOGRAFIA

1. Nathan D, Oski F, Orkin S. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 8th ed. Philadelphia, Pa:Elsevier, Saunders; 2015.
2. Pui C. Childhood Leukemias. 3rd ed. Cambridge University Press; 2012.
3. Pizzo P, Poplack D, Adamson P, Blaney S, Helman L. Principles and practice of pediatric oncology. 7th ed.
4. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. 5th ed. London: Academic; 2010.
5. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink M, Gibson B, Dworzak M, Adachi S, de Bont E et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2012;120(16):3187-3205.
6. Vardiman J, Thiele J, Arber D, Brunning R, Borowitz M, Porwit A et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-951.
7. Bennett J, Catovsky D, Daniel M, Flandrin G, Galton D, Gralnick H et al. Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group. *British Journal of Haematology*. 1976;33(4):451-458.
8. Pui C, Carroll W, Meshinchi S, Arceci R. Biology, Risk Stratification, and Therapy of Pediatric Acute Leukemias: An Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(5):551-565.

9. Hasle H, Abrahamsson J, Forestier E, Ha S, Heldrup J, Jahnukainen K et al. Gemtuzumab ozogamicin as postconsolidation therapy does not prevent relapse in children with AML: results from NOPHO-AML 2004. *Blood*. 2012;120(5):978-984.
10. Zwaan C, Kolb E, Reinhardt D, Abrahamsson J, Adachi S, Aplenc R et al. Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(27):2949-2962.
11. Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B. Therapeutic Advances in Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(5):487-494.
12. Miller T, Li Y, Kavcic M, Troxel A, Huang Y, Sung L et al. Accuracy of Adverse Event Ascertainment in Clinical Trials for Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(13):1537-1543.
13. Løhmann D, Abrahamsson J, Ha S, Jónsson Ó, Koskenvuo M, Lausen B et al. Effect of age and body weight on toxicity and survival in pediatric acute myeloid leukemia: results from NOPHO-AML 2004. *Haematologica*. 2016;101(11):1359-1367.
14. Conyers R, Devaraja S, Elliott D. Systematic review of pharmacogenomics and adverse drug reactions in paediatric oncology patients. *Pediatric Blood & Cancer*. 2017;65(4):e26937.
15. Hasle H, Gertjan J, Kaspers L, Strategies for reducing the treatment-related physical burden of childhood acute myeloid leukaemia – a review, *British Journal of Haematology*, 2016; 11

16. Ozmen S, Dogru M, Bozkurt C, Kocaoglu A. Probable Cytarabine-induced Acral Erythema. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2013;35(1):e11-e13.
17. Melendez R. Generalidades y Resultados de Tratamiento en Niños con Leucemias Agudas no Linfoblásticas. Manejados con el Protocolo del Hospital Infantil del Estado de Sonora H.I.E.S. 02 [Tesis]. Hermosillo: Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina; 1994.
18. Martínez M. Leucemia Mieloblástica Aguda, respuesta al tratamiento con el Protocolo HIES-07 [Tesis]. Hermosillo: Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina, 2003.
19. General Oncology [homepage on the internet]. Generale; 2000. Chimiotherapie Complements. Available from: http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiltherapie/Complements/g09-gb_comp01.htm
20. Rivera R. Protocolos Técnicos de Cáncer en Niños. Editores de Textos Mexicanos, S.A. de C.V. Rivera R, editor. México: Edamsa; 2010.
21. Inaba H, Gaur A, Cao X, et. al. Feasibility, efficacy, and adverse effects of outpatient antibacterial prophylaxis in children with acute myeloid leukemia, *National Institutes of Health*, 2014; 120(13): 1985-1992.
22. Zengin E, Sarper N, Gelen S, et. al. High Infection-Related Mortality in Pediatric Acute Myeloid Leukemia without Preventive Antibiotics and Antifungals: Retrospective Cohort Study of a Single Center from a Middle-Income Country, *Turk J Hematol*, 2017; 34:340-344.

23. U.S. Department of Health and Human Services, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), National Cancer Institute, 2009; v4.03.
24. Mejía Aranguré J, Nuñez Enriquez J, Fajardo Gutiérrez A. Epidemiología descriptiva de la leucemia mieloide aguda (LMA) en niños residentes de la Ciudad de México: reporte del Grupo Mexicano Interinstitucional para la Identificación de las Causas de la Leucemia en Niños. 4th ed. PubMed. Ciudad de México: Gaceta Médica de México; 2018. p. 66-77.
25. Mejia-Arangure J, Ortega-Alvarez M, Fajardo-Gutierrez A, Perez-Saldivar M, Flores-Lujano J, Bernaldez-Rios R. Acute Leukemia in Children From Mexico City. *Epidemiology*. 2007;18(Suppl):S180.
26. Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin J, Dworzak M, Fleischhack G, Graf N et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. *Blood*. 2013;122(1):37-43.
27. Abbott B, Rubnitz J, Tong X, Srivastava D, Pui C, Ribeiro R et al. Clinical significance of central nervous system involvement at diagnosis of pediatric acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Leukemia*. 2003;17(11):2090-2096.
28. Lange B. Mortality in Overweight and Underweight Children With Acute Myeloid Leukemia. *JAMA*. 2005;293(2):203.
29. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, Lehnbecher T. Early Deaths and Treatment-Related Mortality in Children Undergoing Therapy for Acute Myeloid Leukemia: Analysis of the Multicenter Clinical Trials AML-

BFM 93 and AML-BFM 98. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(21):4384-4393.

30. Riley L, Hann I, Wheatley K, Stevens R. Treatment-related deaths during induction and first remission of acute myeloid leukaemia in children treated on the Tenth Medical Research Council Acute Myeloid Leukaemia Trial (MRC AML10). *British Journal of Haematology*. 1999;106(2):436-444.
31. Rodríguez González P, Larrosa Haro A. Desnutrición y obesidad en pediatría.

1. Datos del Alumno	
Autor	Dra. Pamela Zazueta Mérida
Teléfono	6671-854663
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad	Facultad de Medicina
Número de Cuenta	517217346
2. Datos del Director de tesis	Dra. Tania Clarisa Larios Farak
3. Datos de la Tesis	
Título	Toxicidad durante la inducción a la remisión en el tratamiento de leucemia mieloide aguda. experiencia en hospital infantil del estado de sonora 2006-2018
Número de Páginas	68p