



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

“PREVALENCIA DE MANIFESTACIONES EXTRAMEDULARES EN  
NIÑOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA ATENDIDOS EN EL  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A :

Dra. Mariana Hernández Esquivel

T U T O R :

Dra. Elisa Dorantes Acosta



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

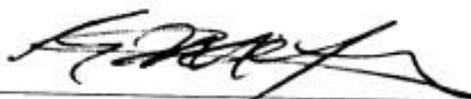
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

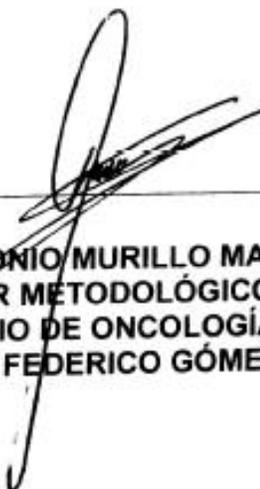
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ

AUTORIZACIONES



---

**DRA. ELISA DORANTES ACOSTA**  
**DIRECTOR DE TESIS Y ASESOR METODOLÓGICO**  
**MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA HOSPITAL INFANTIL DE**  
**MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



---

**DR. MARCO ANTONIO MURILLO MALDONADO**  
**ASESOR METODOLÓGICO**  
**MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA HOSPITAL INFANTIL DE**  
**MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

## **DEDICATORIAS**

A mis padres, porque han apoyado día con día mi crecimiento profesional; porque siempre tienen las palabras exactas para no darme por vencida, por todos los sacrificios que han realizado para hacerme una mejor persona y mejor doctora.

A mi hermana, por impulsarme a seguir, por alentarme a vivir no sólo por la medicina sino para la humanidad. Por ser un ejemplo de perseverancia y tenacidad.

A Eduardo por confiar en mí y caminar a mi lado en los días buenos, pero sobre todo por levantarme en mis días malos, por cuidarme, por hacerme ver que, si existe nuestro mundo perfecto, Por ser mi refugio seguro.

A mis doctores de Oncología que me han enseñado sobre humildad, respeto y ciencia, porque enriquecen mi enseñanza día con día.

A mis asesores de tesis que han sido grandes impulsores del trabajo, grandes médicos y un ejemplo a seguir.

A mis amigos del hospital que hoy son parte de mi familia, por todas las risas que te reconectaban una y otra vez a la vida, porque verlos y tenerlos cerca son una medida anti colapso.

A todos mis pacientes y a sus familias, porque fueron y serán mi motivo de estudiar, por compartir su corazón y su vida conmigo, por aquellos detalles que en un segundo cambiaron el día, por dejarme ser parte de este proceso de su enfermedad.

*“Para sanar a un niño se necesita corazón y ciencia”*

## **INDICE**

	<b>TEMA</b>	<b>PAGINA</b>
1.	Resumen	<b>5</b>
2.	Introducción	<b>6</b>
3.	Antecedentes	<b>6</b>
4.	Marco Teórico	<b>8</b>
5.	Planteamiento del Problema	<b>20</b>
6.	Pregunta de investigación	<b>20</b>
7.	Justificación	<b>20</b>
8.	Objetivos	<b>21</b>
9.	Hipótesis	<b>21</b>
10.	Material y métodos	<b>22</b>
11.	Variables	<b>23</b>
12.	Plan de análisis estadístico	<b>24</b>
13.	Consideraciones éticas	<b>25</b>
14.	Resultados	<b>26</b>
15.	Discusión	<b>30</b>
16.	Conclusión	<b>32</b>
17.	Limitaciones del estudio	<b>33</b>
18.	Referencia bibliográfica	<b>34</b>
19.	Anexos	<b>38</b>

## RESUMEN

La leucemia mieloide aguda (LMA) representa el 15% de las leucemias agudas en pediatría. tiene características clínicas y de laboratorio particulares. Esta neoplasia puede presentarse con coagulopatía, pancitopenia y/o enfermedad extramedular como hipertrofia gingival, leucemia cutis, o sarcoma granulocítico. La identificación y tratamiento de la enfermedad extramedular es indispensable para la supervivencia de estos pacientes, ya que el manejo puede ser heterogéneo de acuerdo con los grandes grupos cooperativos.

Dentro del manejo que se lleva en nuestro hospital es el protocolo basado en el régimen AML-NOPHO 93 modificado para la Asociación de Hemato Oncología Pediátrica de Centro América 2007 tiene el objetivo de mejorar la sobrevida libre de enfermedad con al menos 40% en los pacientes menores de 18 años con Leucemia Mieloide.

Este estudio pretende dilucidar la incidencia de las Leucemias Mieloides Agudas en nuestro hospital en los últimos años, así como valorar tasa de recaída y momento en el que se presentan, así como la presencia de enfermedad extramedular que pudiera estar implicada en el pronóstico de los pacientes. El lograr identificar con exactitud condiciones del paciente que representan mayor riesgo de recaídas pudiera determinar el uso de nuevos blancos terapéuticos y decisión sobre modificación de tratamientos para disminuir las recaídas.

En este estudio que incluyó pacientes con LMA en 5 años (2016-2020) en un solo Hospital que es centro de referencia oncológica, encontramos que la prevalencia de manifestaciones extramedulares fue en el 30% de los 44 pacientes del estudio.

El subtipo más prevalente en general fue LMA M4, y en los 8 pacientes con leucemia extramedular fue la LMA M2. Se encontraron características similares entre los pacientes SIN enfermedad extramedular, excepto en la edad de presentación, ya que la leucemia extramedular se presentó en niños más pequeños (5.5 años contra 9.1 con  $p$  significativa de 0.03). Los leucocitos al diagnóstico o las recaídas no fueron estadísticamente diferentes.

Concluimos que, a diferencia de la literatura internacional, el porcentaje de recaída no tiene diferencia entre grupos con y sin enfermedad extramedular, sin embargo, la edad es concordante

con los estudios internacionales, sugiriendo que las manifestaciones extramedulares son características de niños pequeños.

## **INTRODUCCIÓN**

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) representa un grupo heterogéneo de malignidades hematológicas que se originan en la médula ósea a partir de los precursores mieloides, monocíticos, eritroides y megacariocíticos. Es la forma más frecuente de neoplasia mieloides en la edad pediátrica. Entre el 80% y el 90% de los niños con LMA pueden alcanzar Remisión Completa (RC) y cerca del 50% de ellos permanecen libres de enfermedad cinco años después de haber sido diagnosticados y son probablemente curados cuando son tratados con un régimen adecuado de quimioterapia.

Los diversos protocolos de tratamiento han intentado dilucidar la mejor forma de tratar a estos pacientes, disminuyendo la mayor cantidad de efectos adversos por quimioterapia, menor tasa de recaída y mejor calidad de vida a largo plazo. Es por esto que este estudio pretende determinar la incidencia presentada en nuestro hospital, el cual se considera un hospital oncológico de referencia para tratar estos pacientes y poder identificar los factores que pudieran generar cambios en el manejo con intención de mejorar la supervivencia global y libre de enfermedad. Se ha demostrado que el realizar una estratificación adecuada de los pacientes ha permitido identificar a aquellos con mayor riesgo de recaída o pobre respuesta al tratamiento, mismos pacientes que deberían ser tratados de forma más intensa, englobando tanto alteraciones citogenéticas, como manejo de enfermedad extramedular; además de plantear ajustes a los esquemas de tratamiento establecidos o inclusión de terapias blanco o radioterapia.

## **ANTECEDENTES**

La primera publicación donde se describe un caso de leucemia en la literatura médica fue 1827, por el médico Francés Alfred Armand-Louis Marie Velpeau. En 1845, el patólogo J.H. Bennett señaló una serie de pacientes que murieron por aumento del bazo, él utilizó el término “leucocythemia” para describir esta condición patológica. El término “leucemia” fue acuñado por Rudolf Virchow patólogo, en 1856. Wilhelm Epstein introdujo el término “leucemia aguda” en 1889 para distinguir rápidamente leucemias progresivas y fatales de las leucemias crónicas. El término “mieloide” fue acuñado por Neumann Naegeli en 1869. Finalmente, en 1900 el mieloblasto, que es la célula

causante de LMA, fue caracterizado por Neumann Naegeli, que dividió las leucemias en “mieloides” y “linfoides”.<sup>(1)</sup>

A partir del reconocimiento de esta enfermedad y durante la evolución del diagnóstico, mejoría en el método de clasificación y los avances en el tratamiento se han podido realizar ajustes que favorecen la supervivencia global de la Leucemia Mieloide Aguda. Desde 1968 se empezó a usar la Citarabina para el tratamiento de esta neoplasia, pero no fue hasta protocolos posteriores donde se decidió adicionar a los esquemas el uso de antracíclicos. Entre el 80 y 90% de los niños con Leucemia Mieloide aguda, pueden alcanzar remisión completa y cerca del 50% de ellos permanecen libres de enfermedad 5 años después de haber sido diagnosticados cuando son tratados con un régimen apropiado de quimioterapia.<sup>(2)</sup>

La experiencia del Hospital Infantil de México data de 1990, cuando se inició tratamiento con el esquema VAPA, posteriormente de 1996 hasta 2003 se utilizaron diferentes esquemas de quimioterapia ya que no contábamos con protocolos de tratamiento institucionales. Fue a partir del 2003 cuando se estableció que los pacientes con LMA en este Hospital deberían ser tratados con el Protocolo MRC-10 (modificado).<sup>(3)</sup>

Este gran esfuerzo permitió que los pacientes pudieran iniciar su tratamiento dentro de protocolos establecidos, sin embargo, en pacientes mexicanos no pudo ser reproducible en su totalidad este protocolo por la toxicidad, de hecho, menos del 50% de los pacientes cumplieron el protocolo como fue establecido, lo cual hace difícil que el análisis de los pacientes sea comparativo, ya que los niños recibieron entre 1 y 6 ciclos dada la toxicidad. A partir de julio del 2007 se decidió adoptar el protocolo NOPHO-AML 93 con la modificación en la inducción en la remisión, ya que en nuestro país no contamos con tioguanina y en su lugar usamos 6- mercaptopurina que pertenece a la misma familia de medicamentos. Este tratamiento ha demostrado a nivel internacional supervivencias altas, además de lograr periodos prolongados libres de enfermedad.<sup>(4)</sup>

Dentro de los pilares del protocolo actual se consideran la fase de inducción como una terapia intensa con intención de erradicar la mayor parte de clona leucémica con intención de valorar esquemas de mantenimiento menos intensos, sin embargo, aun las recaídas continúan existiendo hasta en el 30- 40%, siendo la mayoría de ellas en la medula ósea. Las recaídas suelen ocurrir dentro del primer año después del diagnóstico. Las recaídas en SNC de manera aislada o asociada con otra recaída son de 2% -9 %, constituyendo el 6% - 18% del total de recaídas. Los pacientes con LMA refractaria al tratamiento o en recaída presentan un pobre pronóstico.<sup>(5)</sup>

## MARCO TEÓRICO

Las leucemias agudas constituyen más del 40% del total del cáncer en la infancia, y de ellas, el 15-20% son Leucemias Agudas Mieloides (LMA). La incidencia de esta enfermedad es aproximadamente de 8 casos por millón de forma anual en niños menores de 15 años, sin embargo, alguna publicación internacional se ha llegado a reportar hasta de 14 casos por millón con un pico de incidencia por edad entre el año y los cuatro años y un segundo pico de los 15 a los 20 años. <sup>(6)</sup>

Dentro de los factores de riesgo que se han podido identificar para presentar esta enfermedad están las alteraciones genéticas como Síndrome de Noonan, di queratosis congénita, anemia de Fanconi, Síndrome de Bloom, Ataxia telangiectasia, síndrome de Schawchman Diamond y Trisomía 21 y dentro de los factores ambientales la exposición a altas dosis de radiación, uso de agentes alquilantes o inhibidores de topoisomerasa previos. <sup>(7)</sup>

Se define como la proliferación maligna de blastos con diferenciación mieloide en más del 20% en médula ósea, con clasificación morfológica de acuerdo a los criterios de la FAB (Grupo cooperativo franco- americano británico). **(TABLA 1)** Este sistema de clasificación agrupa esta enfermedad en 7 tipos según características morfológicas e inmunohistoquímica específica. <sup>(8)</sup>

Habitualmente presentan tinciones de mieloperoxidasa y negro Sudán positivos exceptuando el subtipo 0 debido a la pobre diferenciación presentada. Otras tinciones específicas identificadas son el cloro acetato esterasa específica (CAE) y naftol AS D acetato esterasa (ANAE). <sup>(9)</sup>

TABLA1 – Clasificación morfológica de acuerdo a la FAB para el diagnóstico de leucemias mieloides agudas

Tipo	Nombre	Morfología	Histoquímica
<b>MO</b>	Indiferenciada	Blastos grandes, agranulares, indiferenciados. >90% blastos	MP- SN B – <sup>b</sup>
<b>M1</b>	Mieloblástica aguda sin maduración	Indiferenciada, >90% blastos, < 10% promielocitos/monocitos	MP+, SN+, PAS -
<b>M2</b>	Mieloblástica aguda con maduración	> 30% y < 89% blastos; >10% promielocitos, mielocitos ; < 20% monocitos	MP+, SN+, PAS-
<b>M3</b>	Aguda promielocítica hipergranular	>20% de promielocitos anormales hipergranulares, Cuerpos de Auer presentes	MP+, SN+, PAS-
<b>M3v</b>	Aguda promielocítica variante microgranular	Fina granularidad del citoplasma en los promielocitos, núcleos bilobulados.	MP+, SN+, PAS-
<b>M4</b>	Aguda mielomonocítica	>30% blastos en serie no eritroide, >20% pero <80% monolitos. Monocitos en sangre periférica $>5 \times 10^9 /L$ ; lisozima >3v lo normal.	MP+, NASDA +
<b>M4Eo</b>	Aguda mielomonocítica con eosinofilia	>5% eosinófilos anormales con gránulos basófilos.	MP+, NASDA+ eosinófilos, PAS+
<b>M5a</b>	Monocítica aguda	>80% células monocíticas son monoblastos, resto son promonocitos/monocitos	MP+, NASDA+
<b>M5b</b>	Monocítica aguda con diferenciación	<80% células monolíticas son monoblastos, el resto son promonocitos/ monocitos.	MP+,NASDA+
<b>M6</b>	Eritroleucemia	>30% de la serie no eritroide son blastos; >50% de la médula ósea son eritroblastos	PAS+, sideroblastos con tinción de Fe <sup>2+</sup>
<b>M7</b>	Megacarioblástica Aguda	>30% de la serie no eritroide son megacarioblastos;	MP-, SN-, NASDA plaquetaria +, MP+

Además del diagnóstico morfológico debe hacerse valoración de inmunotipificación, citoquímica y alteraciones moleculares. En particular, el inmunofenotipo representa una herramienta útil, al permitir la detección de los diferentes antígenos que identifican las diferentes líneas y etapas de maduración de las células hematopoyéticas. De hecho, en las últimas décadas la caracterización inmunofenotípica ha sido incorporada en distintas clasificaciones de leucemias agudas, como la clasificación inmunológica del *European Group for the Immunological Characterization of*

*Leukemias* (EGIL) y la Clasificación de Tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides de la Organización Mundial de la Salud (OMS) <sup>(10)</sup>

Durante mucho tiempo, los criterios morfológicos y citoquímicos fueron la base para establecer el diagnóstico de leucemia aguda y la clasificación Franco-americana-británica (FAB) fue ampliamente aceptada. Hoy en día, la citometría de flujo (CMF) es el método de elección para la caracterización inmunofenotípica de las células leucémicas. Este método de estudio se basa fundamentalmente en el análisis del patrón de expresión antigénica intracelular y de la superficie linfocitaria mediante el empleo de anticuerpos monoclonales que reconocen moléculas de membrana asociada a linaje. Permite la subtipificación de leucemias que derivan de precursores de células B o de células T; identificar la etapa de diferenciación y maduración en que ocurrió la transformación maligna y diferenciar entre los blastos linfoides y mieloides indiferenciados (M0 y M1), hasta en el 98% de los casos. Dentro de los marcadores de linaje mieloides más específicos se encuentran: CD33, CD13, CD14, CD15, glicoforina A y HLA-DR. <sup>(11)</sup>

En cuanto a la clasificación propuesta por la OMS (Organización Mundial de la Salud) se identifica a aquellas LMA con alteraciones genéticas recurrentes como t (8:21), inversión del cromosoma 16, o t (16:16), t (15:17) y anomalías en 11q23 y aquellas LMA con displasia multilineaje ya sea de novo o por progresión de síndrome mielodisplásico, LMA asociado a terapias (fármacos alquilantes, inhibidores de topoisomerasa II) y leucemias de linaje ambiguo o bilineal. Esta clasificación cumple con las características morfológicas, genéticas y sus variantes dando nuevas vertientes útiles para el pronóstico y tratamiento específico de alteraciones genéticas. <sup>(12)</sup>

Las primeras pruebas de la base genética de la LMA provienen del análisis citogenético, en el cual se detectaron cambios a nivel cromosómico como translocaciones, deleciones, inserciones, inversiones, monosomías, trisomías, poliploidías y otras aberraciones. Generalmente una o más anormalidades citogenéticas son encontradas en aproximadamente el 55% de los pacientes con LMA, y debido a esto configuran un fuerte factor pronóstico dentro de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) Actualmente, los resultados citogenéticos permiten estratificar a los pacientes con LMA en 3 clases: favorable, intermedio y desfavorable. <sup>(13)</sup>

De esta manera, los pacientes con t (8;21) (q22; q22) [RUNX1/RUNX1T1], inv (16) (p13q22) [CBFB/MYH11] y t (15;17) (q24; q21) [PML/RARA] tienen un pronóstico favorable con buena respuesta al tratamiento y remisiones completas. Por otra parte, los pacientes con t (9;11) (p22; q23) [MLLT3/MLL] se consideran con pronóstico intermedio, y en los pacientes con t (6;9) (p23; q34)

[DEK/NUP214], inv (3) (q21q26) [RPN1/EVI1] y t (1;22) (p13; q13) [RBM15/MKL1] el pronóstico clínico es adverso debido a la agresividad del padecimiento y la baja respuesta al tratamiento.

Estas alteraciones citogenéticas producen genes de fusión que codifican proteínas aberrantes con propiedades funcionales alteradas <sup>(14)</sup>

La caracterización genético-molecular de estas anomalías citogenéticas recurrentes reveló que de manera directa o indirecta interferían con el desarrollo y la homeostasis de las células sanguíneas normales. Así mismo, al identificarse los puntos de corte en estos res arreglos se logró identificar los genes afectados, la creación de genes de fusión y los productos anormales generados (proteínas quiméricas). En la mayor parte de estas modificaciones, al menos uno de los genes involucrados codifica un factor de transcripción; así, la proteína quimérica posee cualidades reguladoras de la transcripción, pudiendo activar o silenciar genes interactuando con diversos promotores, *enhancers* o *silencers*, o bien regulando la interacción entre las histonas y el ADN. <sup>(15)</sup>

Dentro de las alteraciones citogenéticas la t (8;21) (q22; q22) se encuentra asociada predominantemente a la LMA con maduración (subtipo M2 de la FAB), mientras que la inv (16) (p13q22) tiene relación con la LMA mielomonocítica con eosinofilia (subtipo M4v de la FAB). Afectaciones en el gen KIT se encuentran asociadas como mutaciones secundarias. <sup>(15)</sup>

Por su parte, la t (15;17) (q24; q21) es característica de la LMA promielocítica (LPA, subtipo M3 de la FAB) tanto de la variante hipergranular como de la microgranular (dependiendo del tamaño y de la cantidad de los gránulos azurófilos presentes en los promielocitos). Involucra la fusión de los genes PML, un factor de transcripción y supresor tumoral que regula la progresión del ciclo celular e induce la muerte celular, y RARA, receptor nuclear de ácido retinoico  $\alpha$  que se une a los elementos de respuesta a ácido retinoico en los promotores de muchos genes, originando el gen de fusión PML/RARA. <sup>(16)</sup> Normalmente, RARA se une con el receptor retinoico X formando un heterodímero, el cual actúa como represor transcripcional; La unión de su ligando (ácido retinoico) ocasiona un cambio conformacional que resulta en la activación transcripcional de genes requeridos para la diferenciación de los promielocitos. PML/RARA reprime a los promotores blanco de la cadena de señalización de la misma manera que RARA cuando no se encuentra unido a su ligando. <sup>(17)</sup>

La t (9;11) (p22; q23) involucra a los genes MLLT3 y MLL, y usualmente se asocia a leucemias con características monocíticas como LMA monocítica (subtipo M4 de la FAB) y LMA mielomonocítica (subtipo M5 de la FAB). El gen de fusión MLLT3-MLL es el rearrreglo más común en LMA del gen MLL

(aunque existen otros rearrreglos menos comunes), el cual codifica una proteína histona metiltransferasa que, al asociarse con complejos proteicos, regula la transcripción a través del remodelamiento de la cromatina. MLL es un regulador positivo de la expresión de los genes HOX, factores de transcripción que participan en el desarrollo de múltiples tejidos, incluyendo el sistema hematopoyético. <sup>(18)</sup>

La translocación balanceada t (6;9) (p23; q34), con el gen de fusión DEK/NUP214 como marcador, se presenta en LMA con o sin características monocíticas y a menudo asociada con basofilia y displasia multilineaje, principalmente se relaciona con LMA con maduración (subtipo M2 de la FAB) y LMA mielomonocítica (subtipo M4 de la FAB), aunque se puede presentar en algunos otros fenotipos. DEK/NUP214 codifica una proteína nucleoporina que actúa como factor de transcripción aberrante, y además altera el transporte nuclear por unirse a factores de transporte solubles. Adicionalmente se pueden presentar mutaciones en FLT3 como alteraciones complementarias

La inv (3) (q21q26) involucra al gen EVI1, un factor de transcripción que presenta un patrón de expresión específico en CGH, el cual resulta esencial regulando el proceso de autorrenovación. <sup>(19)</sup>

Aquellos pacientes con LMA con cariotipo normal que se considera son el 45% restante, se clasifican como pronóstico intermedio debido a que clínicamente no se tiene un marcador de referencia y su origen biológico aún es desconocido. <sup>(20)</sup>

Actualmente se han identificado nuevas mutaciones genéticas asociadas a la LMA, entre las que se encuentran KIT, FLT3, NPM1, CEBPA, RAS, WT1, BAALC, ERG, MN1, DNMT y de estas alteraciones citogenéticas ha tomado mayor relevancia aquellas que afectan los genes FLT3, NPM1 y CEBPA, porque se han asociado con la respuesta al tratamiento y el progreso de esta enfermedad. <sup>(21)</sup>

Se sabe que diversos factores genotóxicos o leucemogénicos generan alteraciones moleculares implicadas en la patogénesis de esta enfermedad. El proceso de transformación leucémica o leucemogénesis es un proceso complejo en múltiples pasos, resultante de la acumulación de mutaciones que modifican en algún punto su sistema de señalización celular (receptor, segundo mensajero, proteína efectora o factor de transcripción) teniendo como efecto de estas mutaciones una expansión clonal no regulada y alteraciones de los procesos de muerte celular y diferenciación. <sup>(22)</sup>

Se reconoce que existe transformación de precursores mieloides por adquisición de rearrreglos cromosómicos y múltiples mutaciones genéticas, mismas que generarán bloqueos en la

diferenciación celular. Guilliand en el 2001 propuso la teoría del doble hit que propone que las transformaciones a clonas leucémicas implican mutaciones secuenciales de CLASE I que suelen ser mutaciones que implican receptores activados o tirosin cinasas con capacidad para favorecer proliferación y mutaciones CLASE II en relación a la expresión de factores de transcripción que generan afectación de la diferenciación celular y proliferación de oncogenes. <sup>(23)</sup>

Existen células iniciadoras de la leucemia (LIC) que tienen gran capacidad de replicación, renovación, diferenciación y resistencia a fármacos; estas LIC fueron identificadas por John Dick en 1997; describiendo modelos clonales implicados en la patogénesis de esta enfermedad. Se sabe que estas células tienen amplio potencial de repoblación a largo plazo y que residen en el microambiente de la médula ósea, albergando uno o más de las mutaciones oncogénicas que conducen a la leucemogénesis y con esto generan desarrollo y producción de células hematopoyéticas con fallas en la maduración; así mismo este microambiente soporta la hematopoyesis maligna y el microambiente inflamatorio que favorece el incremento de factores por angiogénicos, evasión de apoptosis y mantenimiento de estas mismas células iniciadoras. Es por eso que los estudios actuales sobre la leucemia incluyen las características del microambiente que pudieran alterar los procesos de remisión de la enfermedad con intención de desarrollar terapias blanco que no sólo se enfoquen en las células hematopoyéticas sino también en el microambiente. <sup>(24)</sup>

### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Si bien tanto las Leucemias Mieloides como las Linfoblásticas pueden debutar de manera similar presentando una clínica inespecífica, las manifestaciones pueden englobarse en distintos síndromes que al pediatra debe hacerlo sospechar sobre estas entidades entre los que se reconocen síndromes específicos que en conjunto son la primera sospecha de esta enfermedad. <sup>(25)</sup>

Síndrome Anémico: manifestaciones que son secundarias a la disminución de las concentraciones de hemoglobina secundaria a la hematopoyesis ineficaz, que se caracteriza por palidez mucocutánea progresiva, acompañado de fatiga referida tanto por el paciente como por los familiares, así como taquicardia y en casos graves afectación cardíaca.

Síndrome hemorrágico: Caracterizado por la aparición de sangrados, por lo general, asociado a mucosas o piel, evidenciado con petequias, equimosis, la afectación del Sistema Nervioso Central (SNC), así como, sangrados masivos en el tracto gastrointestinal que son complicaciones muy raras.

Síndrome Infeccioso/ Febril: Hace referencia a la susceptibilidad por parte del paciente ante los procesos infecciosos, secundario a la infiltración de la médula ósea, o bien a la incapacidad funcional de distintos tipos de leucocitos para mantener la integridad del sistema inmunológico.

Síndrome infiltrativo: Explicado como manifestaciones que involucran órganos previamente hematopoyéticos en algún momento del crecimiento fetal como pueden ser hígado y bazo representado con hepato o esplenomegalia, y alteración linfática con crecimientos ganglionares en una o varias cadenas ganglionares de predominio en región cervical y sitios no comunes como ganglios supraclaviculares, mediastinales, retroauriculares y occipitales. <sup>(26)</sup>

### **MANIFESTACIONES EXTRAMEDULARES**

Ocurren en el 30% de los casos y son motivo de consulta frecuente en la consulta pediátrica, afectando la piel, tejido subcutáneo y sistema nervioso central.

Una de las manifestaciones más raras es el sarcoma mielóide que fue descrito por primera vez por Burns en 1811 y en 1853 King lo denominó “cloroma” debido a la apariencia verdosa del tumor, por el alto contenido de mieloperoxidasa. No obstante, no todos los tumores exhiben claramente dicha coloración. El término sarcoma granulocítico fue usado inicialmente por Rapaport en 1966 para describir una masa tumoral sólida destructiva compuesta de células inmaduras de la serie granulocítica. No fue hasta 2002, cuando la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el nombre de “sarcoma mielóide” Posteriormente este término se usó para describir todas las formas de infiltrado leucémicos mieloides extramedulares. <sup>(27)</sup>

Inmunohistológicamente se han asociado a marcadores como CD68-KP1, mieloperoxidasa, CD177, CD99, CD68/PG-M1, lisozima CD34, tdt, CD56, CD61, glucoforina A. Y dentro de las anomalías cromosómicas se reportan rearrreglos en MLL, t (8:21), monosomía 7, trisomía 8, trisomía 11, trisomía 4, inversión 16, monosomía 16, delección 16q, delección 5q. <sup>(28)</sup>

Los factores de riesgo para el desarrollo de SG (sarcoma granulocítico) son leucemias morfológicas según FAB, subtipo M4, M2, M5 con expresión de CD56 trisomía 8 e inversión de cromosoma 16.

El estado clínico del sarcoma granulocítico ha sido clasificado en 4 grupos, sarcoma primario o presente al momento del diagnóstico de Leucemia Mielóide Aguda, sarcoma granulocítico aislado sin recaída a médula ósea, sarcoma granulocítico con presencia de recaída a médula ósea y sarcoma

aislado que ocurre en LMA en remisión con por lo menos 30 días sin evidencia de recaída a médula ósea. <sup>(29)</sup>

El SG puede progresar a LMA (73% de los pacientes), sin embargo, solo entre el 3 y 9% de los pacientes con LMA en pediatría presentan sarcoma granulocítico, afectando principalmente a menores de 15 años.

En cuanto a localización anatómica, se reporta en la literatura internacional que, en algunas series, el 24% se presentan en tejido celular subcutáneo, 24% en órbita, 11% en senos paranasales, 11% en ganglios, 5% en hueso/periostio y algunos casos aislados en el sistema nervioso central. <sup>(30)</sup>

En pediatría ésta manifestación es común a nivel orbitario. Y suele observarse en menores de 10 años siendo responsable de 2-6 % de los tumores orbitarios en pediatría. El estudio con biopsia e inmunotipificación es muy importante para dilucidar los diagnósticos diferenciales entre los que se encuentran neuroblastoma, sarcoma de partes blandas y linfoma. <sup>(31)</sup>

Ha sido reportado que la expresión de la Leucemia Mieloide Aguda cuando se presenta sarcoma granulocítico aparece aproximadamente entre 5 a 12 meses posteriores.

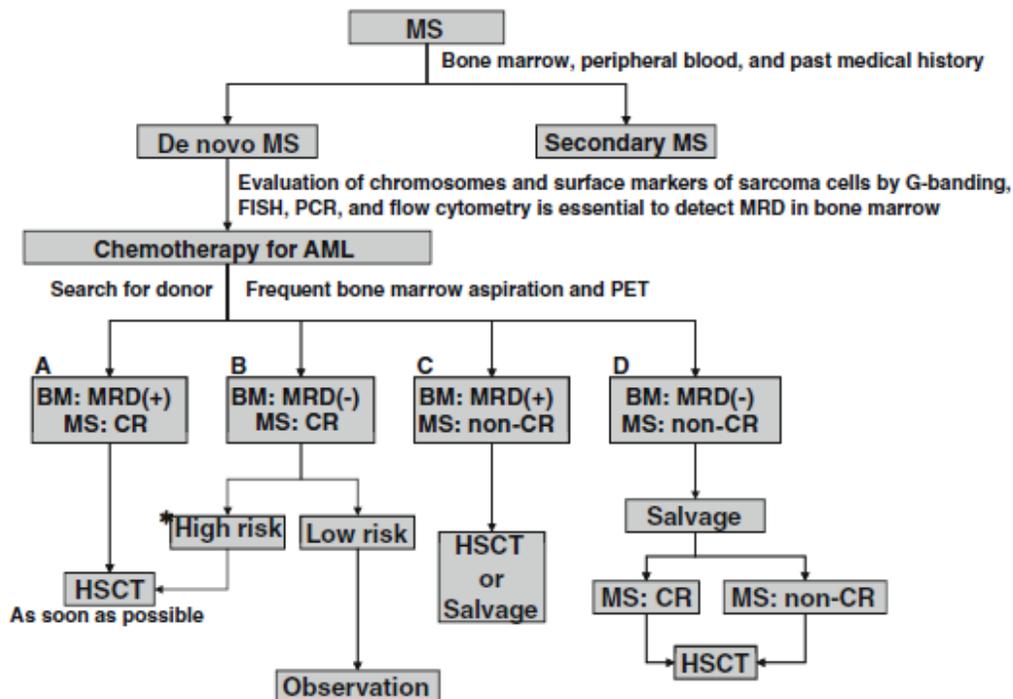
Puede haber infiltración cutánea caracterizada por la aparición de lesiones maculopapulosas o nódulos de consistencia blanda, de color rosáceo, diseminadas por todo el cuerpo, esto es característico de los niños menores de 1 año y típico de la leucemia monoblástica, al igual que hipertrofia gingival y manifestaciones de infiltrativas de ganglios en pulmón, pleura y mediastino. <sup>(32)</sup>

Otros sitios de relevancia donde se puede evidencia la enfermedad extramedular es a nivel de sistema nervioso central mediante la presencia de blastos en líquido cefalorraquídeo medido por técnicas de centrifugado, así como manifestaciones clínicas neurológicas como afectación de pares craneales, datos meníngeos, deterioro neurológico focalizado o presencia de masa no hemorrágica por estudios de imagen como TAC o RM. La incidencia de esta infiltración suele ser baja, aproximadamente del 5%, y éste se asocia principalmente a componente monocítico. (morfología M4 o M5), hiperleucocitosis al diagnóstico y edades tempranas. Este tipo de infiltración se considera un sitio santuario al ser un lugar con menor capacidad de penetración de la quimioterapia por lo que se considera que es una infiltración con posibilidad de albergar clonas leucemias que se expresaran posteriormente y generaran recaídas tanto aisladas a Sistema Nervioso Central como a médula ósea. <sup>(33)</sup>

La presencia de coagulopatía se relaciona a leucemias de tipo promielocítico o monocítico (M3 a M5) mismo que se ha asociado a alteraciones citogenéticas en el 55% de los pacientes. Generalmente los pacientes presentan petequias, epistaxis, sangrado de mucosas, más raramente puede haber sangrados digestivos o del SNC, la trombocitopenia es frecuente y puede asociarse en un 5% a CID. Esta puede deberse a un proceso infeccioso agudo o bien por la liberación de factores pro coagulantes por parte de los blastos en las variantes M3. Los niños menores de 2 años que tienen afectación extramedular asociado a coagulopatía tienen mayor riesgo de mortalidad. <sup>(34)</sup>

Estas manifestaciones han cobrado actual importancia debido a que la presentación extramedular se relaciona a peor pronóstico, por lo que se han intentado dilucidar factores de riesgo o alteraciones cromosómicas que pudieran estar implicadas en estos pacientes proponiendo así diversos algoritmos para su manejo. Dentro de las asociaciones encontradas se ha demostrado anormalidades en cromosoma 8 y expresión aberrante de antígenos de estirpe linfoide T. El algoritmo propuesto por la Sociedad Japonesa de Hematología en 2009 (**Figura 1**), pretende determinar estrategias terapéuticas entre las que se incluye el trasplante alogénico de células hematopoyéticas en pacientes con sarcoma mielóide de novo. <sup>(35)</sup>

**Figura 1.** Algoritmo de la sociedad japonesa de Hematología para tratamiento de sarcoma mielóide de novo.



\*Propuesta terapéutica basada en el riesgo, considerando como riesgo alto alteraciones en cromosoma 8, expresión de antígenos de estirpe T, sarcoma mielóide.

Se ha evidenciado que la presentación extramedular se asocia a pobres tasas de remisión completa, supervivencia libre de enfermedad a 5 años y supervivencia global menor. Particularmente en aquellos con rearrreglos de KMT2A.

Teniendo en cuenta este cuadro clínico tan diverso, es habitual que pueda existir confusión en el diagnóstico principalmente cuando se extrapola con otras patologías, en especial aquellas inmunológicas, reumáticas o bien con tumores sólidos como los linfomas. La pancitopenia, que es común encontrarla en las leucemias mieloides, puede ser secundaria a deficiencia de vitaminas y enfermedades autoinmunitarias a igual que el resto de las manifestaciones mismas que pueden relacionarse a procesos infecciosos comunes de la infancia. <sup>(36)</sup>

Es importante determinar que, ante la sospecha, el abordaje diagnóstico debe incluir estudios básicos de laboratorio como son la biometría hemática completa con reticulocitos para evidenciar la presencia de alteraciones como anemia que suele presentarse como normocítica normocrómica aregenerativa, disminución en el conteo plaquetario y puede haber leucopenia o leucocitosis. Al igual que esto, se deberán solicitar estudios de extensión como el perfil de lisis tumoral ya que estas células blásticas tienden a ser frágiles en sangre periférica con lo que se destruyen y generan liberación de productos como ácidos nucleicos y compuestos electrolíticos que se expresan dañando estructuras vitales principalmente el riñón. La valoración del perfil de coagulación también es básica en estos pacientes ya que permite distinguir a aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar coagulación vascular diseminada. <sup>(37)</sup>

Esta alteración ha sido propuesta por varios grupos como la presencia de trombocitopenia, prolongación de los tiempos de coagulación e hipofibrinogenemia acompañado de manifestaciones clínicas como trombosis o sangrado masivos.

Posterior a esto se deberá realizar un aspirado de médula ósea para valoración de la hematopoyesis y describir la morfología, alteraciones citogenéticas e inmunofenotipificación de la enfermedad ya mencionada previamente.

## **TRATAMIENTO**

El objetivo principal de la terapia es erradicar la célula clonal, con la restauración subsecuente de la función normal de la hematopoyesis. La terapia de inducción está diseñada para producir una aplasia medular amplia, El término de consolidación hace referencia a la administración repetitiva de 2 o más esquemas de drogas usados en la fase de inducción y las fases postremisión son utilizadas para la destrucción de blastos residuales tanto en médula ósea como en otros órganos. Por lo general durante las fases de quimioterapia intensa o en fases de consolidación se administra profilaxis para el sistema nervioso central (SNC) Los fármacos más comúnmente usados contra la LMA con la citarabina y la daunorrubicina; con esta combinación se alcanzan remisiones completas en el 60-80% de los pacientes. Las altas dosis de Citarabina ha demostrado mejoras la supervivencia en pacientes con buen pronóstico y pronóstico intermedio y pueden ser eficaces para eliminar poblaciones celulares resistentes que sobreviven al tratamiento de inducción a la remisión. <sup>(38)</sup>

En relación al tratamiento, independientemente del protocolo utilizado para su manejo, es importante determinar la evaluación de la respuesta que se he descrito mediante la determinación de blastos por aspirado de médula ósea, por lo que se considera que una remisión completa es cuando existen menos de 5 % de blastos junto con la recuperación hematológica que incluye más de 1000/mm<sup>3</sup> neutrófilos , más de 50,000 mm<sup>3</sup> plaquetas sin necesidad de apoyo transfusional y hemoglobina mayor de 10 gd/dl, así como negatividad en el líquido cefalorraquídeo y ninguna evidencia de enfermedad extramedular.

Aquellos pacientes que posterior a los ciclos de inducción aun presenten blastos > 5% se considera falla a la inducción mismo que repercute en la pobre supervivencia. <sup>(39)</sup>

Así mismo se define como recaída de la enfermedad a la presencia de enfermedad posterior a haber alcanzado remisión completa, que puede identificarse en médula ósea (> 5% de blastos), alteraciones en líquido cefalorraquídeo o presencia de enfermedad extramedular.

La supervivencia, se ha clasificado para fines estadísticos en supervivencia sin progresión de la enfermedad. Que se define como el evento a partir de la fecha final del tratamiento, hasta la curación o muerte del paciente y depende de factores pronósticos presentes al momento del

diagnóstico, así como estrategias terapéuticas que se pueden ofrecer de acuerdo a la experiencia institucional. <sup>(40)</sup>

El pronóstico de esta enfermedad ha mejorado sustancialmente en las últimas décadas, este avance ha sido consecuencia de la sumatoria de varios factores, principalmente de la evaluación, clasificación de riesgo, la intensificación de la terapia y los avances en el cuidado de soporte.

La experiencia reportada por los grupos cooperativos internacionales en el tratamiento de LMA pediátrica -BFM, CCG, NOPHO, LAME, MRC ha evidenciado como una estrategia eficaz la intensificación de la terapia ya sea de inducción o de post-remisión, con o sin trasplante de médula ósea. <sup>(41)</sup>

El esquema de tratamiento propuesto en nuestro hospital (**Anexo 1**) incluye una fase de inducción con valoración posterior al primer ciclo de quimioterapia y revaloración previo al inicio de la terapia de mantenimiento. Esta terapia incluye citarabina, etopósido, mercaptopurina y doxorubicina, considerada como poliquimioterapia con fármacos ciclo celular dependiente y no ciclo dependiente que favorecen mayor destrucción celular leucémica. Así mismo se contempla terapia intratecal doble con cada ciclo de quimioterapia aun sin evidencia de infiltración primaria a sistema nervioso central. En caso de no encontrarse respuesta al primer ciclo de inducción se propone esquema de quimioterapia más intenso basada en antracíclico y citarabina a altas dosis, así como etopósido. <sup>(42)</sup>

La mayoría de los regímenes de inducción comprenden uso de antracíclicos y antimetabolitos como la citarabina obteniéndose remisión en cerca del 80% de los pacientes. Con intención de intensificar la terapia se agregan otro grupo de fármacos así como terapia de soporte para generar remisiones completas en más del 90%. Con estas terapias la supervivencia libre de enfermedad a 5 años es alrededor del 50%. Se considera que un pequeño grupo de pacientes aproximadamente el 5% serán quimio resistente asociado a alteraciones propias de la enfermedad que le condicionan este aspecto biológico.

Además de la importancia de buscar la remisión temprana y completa, el tratamiento debe enfocarse en lograr esta remisión por el mayor tiempo posible y es por esto que se emplean esquemas intensos durante la inducción y están basados tanto en medicamentos con alto potencial de lograr muerte celular prolongada como en la reducción del intervalo entre cada ciclo con lo que se han demostrado supervivencias al largo plazo mayores.

Una vez lograda la remisión es importante dar manejo a la clona residual que pudiera no ser visible de primera intención por métodos habituales por lo que se intensifica la terapia en la consolidación y en algunos casos la posibilidad de trasplante de células hematopoyéticas o radioterapia. <sup>(43)</sup>

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Actualmente en nuestro hospital se desconoce la prevalencia de Leucemia Mieloide aguda con enfermedad extramedular, por lo que es de vital importancia determinar la supervivencia de la enfermedad en general y conocer la presentación extramedular para determinar si existe un porcentaje mayor de recaídas, o algún otro factor diferente de la presentación de la leucemia mieloide aguda sin enfermedad extramedular que pudiera estar asociado a peor pronóstico o mayor tasa de recaída de la enfermedad.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es la prevalencia de Leucemia Mieloide Aguda con manifestaciones extramedulares en nuestro hospital y cuál es la tasa de recaída y factores asociados a estas recaídas posterior al tratamiento establecido con quimioterapia?

### **JUSTIFICACIÓN**

La Leucemia Mieloide Aguda es una de las neoplasias más común en la infancia, representando del 15 al 20% de las Leucemias Agudas en niños; Es una enfermedad con características clínicas y citogenéticas específicas, misma heterogenicidad puede generar factores pronósticos específicos que son determinantes en la respuesta al tratamiento y supervivencia global, por lo que este estudio permitirá determinar la evolución clínica y manifestaciones extramedulares presentes al diagnóstico así como la respuesta al tratamiento establecido para el manejo de la enfermedad, la tasa de curación y las principales causas de muertes en la población estudiada, para poder brindar una base estadística de información para futuros estudios comparativos y como fuentes bibliográficas.

El poder analizar la prevalencia de la enfermedad, presencia al diagnóstico de manifestaciones extramedulares, tasa de recaídas y momento durante el tratamiento donde ocurre la recaída

tendrán como intención dilucidar si estas características tienen impacto en la remisión, recaída y supervivencia global.

El presentar enfermedad extramedular se ha asociado a peores pronósticos por lo que la identificación de estas características puede servir para normar conductas diferentes en cuanto al tratamiento y seguimiento de la enfermedad, así como favorecer estudios de citogenética que apoyen estas condiciones.

A pesar de no ser manifestaciones clínicas tan comunes, su presentación puede preceder a la presencia de enfermedad a nivel medular, por lo que una identificación temprana permitirá realizar un abordaje diagnóstico específico y con esto tratamientos según el riesgo, con intención de mejorar la supervivencia global y libre de enfermedad, así como intentar disminuir tasa de recaídas.

#### **OBJETIVO GENERAL**

Calcular la prevalencia de Leucemia Mieloide Aguda con manifestaciones extramedulares en el Hospital infantil de México, determinar la tasa de recaída y conocer los sitios y subtipos de leucemia asociados a manifestaciones extramedulares en niños con LMA.

#### **ESPECÍFICOS**

- 1- Describir las características clínicas incluyendo las manifestaciones extramedulares propias de la enfermedad al momento del diagnóstico.
- 2- Comparar la remisión, recaídas y supervivencia del grupo de pacientes con LMA y manifestaciones extramedulares en relación a los pacientes SIN enfermedad extramedular.

#### **HIPÓTESIS**

La tasa de recaída y la prevalencia de manifestaciones extramedulares en pacientes pediátricos con Leucemia Mieloide Aguda será similar a la reportada en investigaciones internacionales, siendo éstas características que generan peor pronóstico en cuanto a remisión, supervivencia y recaída.

## **METODOLOGÍA DEL ESTUDIO**

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

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

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Expedientes de pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de leucemia mieloide aguda durante el periodo de 2016 al 2020.
- Expedientes de pacientes que tengan información completa con especificación sobre recaída, manifestaciones extramedulares y remisión de la enfermedad.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes atendidos en el Hospital Infantil De México que presenten otro tipo de neoplasia.
- Pacientes que tengan diagnóstico no concluyente con leucemia mieloide aguda.
- Pacientes con Leucemia Mieloide Aguda no tratados con protocolo NOPHO 93 modificado.
- Pacientes con LMA morfología M3, por requerir otro protocolo para su tratamiento.

## **POBLACIÓN:**

La investigación se efectuó en expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda, independientemente de las manifestaciones extramedulares que fueron atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero de 2016 a diciembre de 2020.

## **VARIABLES INDEPENDIENTES**

**Edad.** - Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo. Variable cuantitativa continua

**Sexo.** - Es el conjunto de las peculiaridades que caracterizan a los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos. Femenino o masculino. Variable cualitativa nominal.

**Leucocitos al diagnóstico.** - número de células blancas por  $\text{mm}^3$  reportados en la biometría hemática al momento del diagnóstico. Variable cualitativa nominal

**Enfermedad extramedular.** - presencia de blastos mieloides fuera de la médula ósea al momento del diagnóstico Variable cualitativa nominal

**Subtipo de leucemia.** - Variedad morfológica de leucemia mieloides (M0,1,2,3,4,5,6,7) según la FAB Variable cualitativa nominal

## **VARIABLES DEPENDIENTES**

**Remisión de la enfermedad.** - Evidencia por aspirado de médula ósea de la desaparición de blastos mieloides, así como recuperación hematológica y desaparición de todas las manifestaciones clínicas de la leucemia. Variable continua de razón

**Supervivencia libre de recaída.** - Tiempo transcurrido posterior al fin del tratamiento, sin evidencia de enfermedad neoplásica activa. Variable continua de razón

**Supervivencia global:** tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa. Variable continua de razón

## **PROCEDIMIENTOS**

Se realizó una revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda atendidos en el Hospital Infantil de México durante el periodo de enero de 20016 a diciembre de 2020 (5 años); Se analizaron variables sociodemográficas y variables propias de la enfermedad (alteraciones citogénéticas específicas, grupo de riesgo asignado, respuesta al tratamiento). Se identificaron a los pacientes que presentaron recaída durante o al finalizar el tratamiento y la presencia de manifestaciones extramedulares.

### **PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO**

Se recabaron las variables en hoja de recolección de datos de Excel y el análisis estadístico se llevó a cabo a través del programa Statical Package for Social Science (SPSS) 22.

Para el análisis de los resultados se utilizaron medidas de tendencia central (media, mediana, moda).

Se aplicó prueba T de Student para variables cuantitativas continuas como el número de leucocitos o meses a la recaída y edad.

Se consideró estadísticamente significativo al valor de p menor al 0.05.

### **RECURSOS**

#### RECURSOS HUMANOS:

- Un Investigador (Dra. Mariana Hernández Esquivel)
- Un recolector de datos (Dra. Mariana Hernández Esquivel)
- Dos asesores clínicos (Dra. Elisa Dorantes Acosta/ Dr. Marco Antonio Murillo Maldonado)
- Un asesor metodológico (Dra. Elisa Dorantes Acosta)

#### RECURSOS FISICOS Y MATERIALES

- Instalaciones del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Expedientes clínicos ubicados en el Archivo Clínico de la Unidad de Documentación en Salud del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Papelería (material impreso), equipo de cómputo, calculadora manual.

#### RECURSOS FINANCIEROS

No se contó con financiamiento para este estudio.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente estudio de investigación obedeció a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud en México.

De igual manera se apegó fielmente a la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. La investigación se apegó a las normas dictadas por el Hospital Infantil de México Federico Gómez en materia de investigación para la salud.

El presente estudio no requirió de carta de consentimiento informado ya que se trata de un estudio retrospectivo en expedientes de pacientes donde sólo se realizará revisión de expedientes, sin riesgo para paciente.

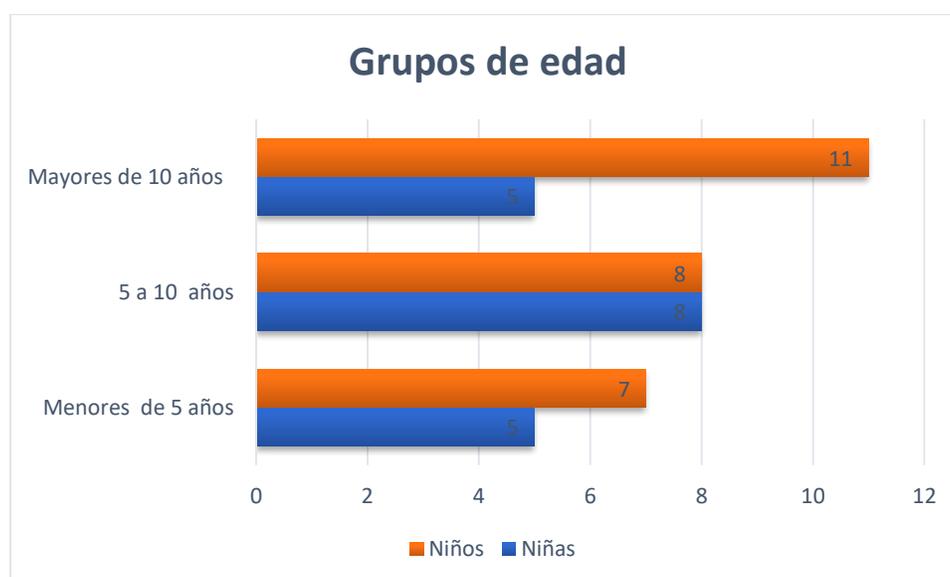
Se respetó la confidencialidad de la información obtenido en esta investigación.

## RESULTADOS

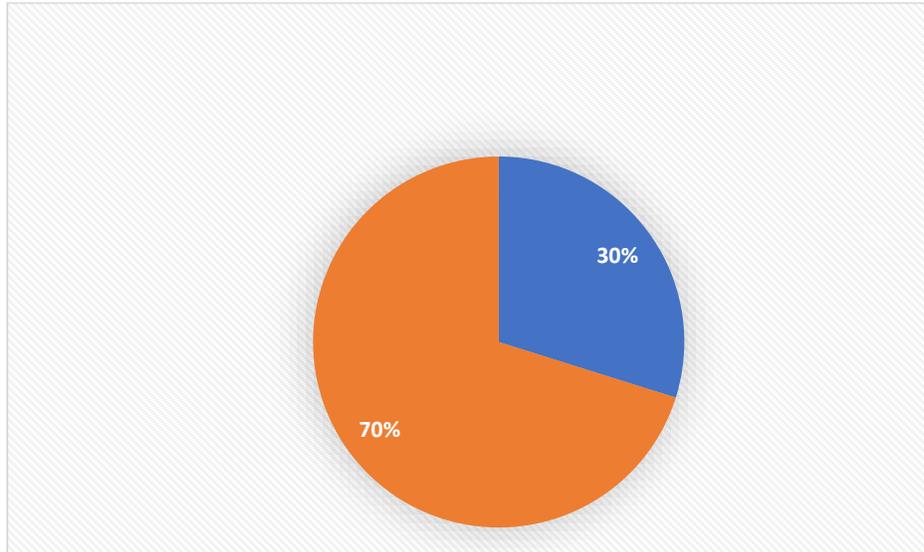
Tabla 2. Características demográficas del estudio.

Variables	N= 44	%
<b>SEXO</b>		
Femenino	18	40%
Masculino	26	60 %
<b>GRUPOS DE EDAD</b>		
Menores de 5 años	13	29.5%
De 5-10 años	15	34%
Mayores de 10 años	16	36.5 %
<b>LUGAR DE RESIDENCIA</b>		
Ciudad de México y Estado de México	35	80%
Foráneos	9	20%

Figura 2: Gráfica de grupos de edad



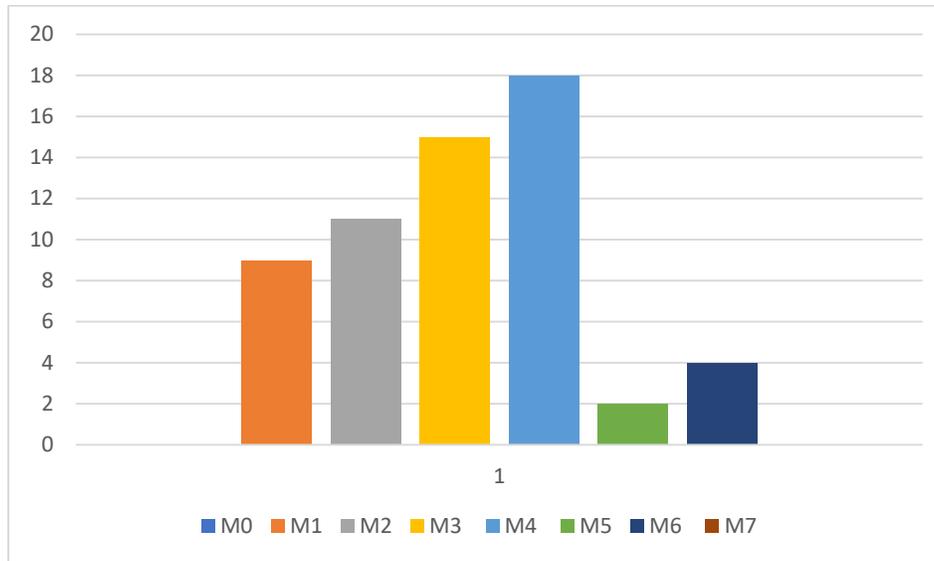
**Figura 3.- Gráfica de pastel sobre la proporción de los pacientes del estudio con y sin enfermedad extramedular.**



En color azul se muestra el porcentaje de los 44 pacientes con LMA extramedular.

Se obtuvieron datos en 44 pacientes correspondientes a los expedientes de niños con LMA durante 2016-2020, de los cuales 8 tuvieron manifestaciones extramedulares, correspondientes a un total de 30% de los pacientes de este estudio.

**Figura 4.- Distribución del tipo de leucemia en los 44 pacientes del estudio**



Los subtipos más frecuentes fueron M4 y M2 con 18 y 15 pacientes, seguido de M3, sin embargo, estos últimos fueron excluidos. Los subtipos más raros fue LMA M6, y no se encontraron pacientes con LMA M0.

**Tabla 3.- Características generales de los pacientes con enfermedad extramedular del estudio**

#	Alteración molecular	EDAD (AÑOS)	DIAGNOSTICO FAB	LEUCOCITOS INICIALES	RECAYO	MESES DX A RECAIDA	MURIO	Descripción de la enfermedad extramedular
1	negativa	3	M1	127,000	si	5	no	Leucemia cutis (biopsia) / recaída tras 1er ciclo de consolidación / se ingresó a protocolo TCPH , familiares no aceptan/ cuidados paliativos
2	08:21	4	M2	7100	no		no	Cloroma retro ocular derecho, NO recibió radioterapia
3	negativa	0.11	M2	400	no		no	Dermatosis generalizada en tórax, abdomen y genitales tipo pápulas (biopsia: leucemia cutis). RECIBIO RADIOTERAPIA en flanco izquierdo 13 fc
4	08:21	8	M2	56,000	si	8	si	Biopsia: Leucemia cutis en brazo derecho
5	t(8:21) / FLT3 +	4	M2	14300	si	13	no	Cloroma orbitario derecho /recibió radioterapia 18 Gy 12 fc leucemia cutis en recaída
6	t (8:21)	10	M4	43500	si	10	si	Infiltración orbitaria bilateral. Recibió radioterapia 24 Gy 17 fr. / post recaída recibe IDAFLAG, remite/ protocolo de TCPH / 20.01.17: 2da recaída protocolo MRC 10
7	t(10:11)	1	M6	126900	si	4	no	Lesión orbitaria bilateral, proptosis, con biopsia positiva para sarcoma mioide / actualmente en protocolo de trasplante post 2da recaída / inicia radiación a orbita
8	negativa	14	M4	8000	no		no	Testículo izq./ oquiectomía izq. pre quimioterapia. RT profilaxis test derecho 20 Gy (10 fc) y SNC negativiza en 2do ciclo inducción

En la tabla 3 se describen las características generales de los 8 pacientes con enfermedad extramedular del estudio.

El subtipo morfológico más frecuente fue LMA M2, presentándose en 4 de 8 pacientes con enfermedad extramedular. En segundo lugar, se presentaron 2 de 2 pacientes con LMA M4

La edad de los pacientes tuvo una media de  $5.5 \pm 4.7$  años, con una media de leucocitos al diagnóstico de 33,366. mm<sup>3</sup>.

Los sitios de presentación fueron más frecuentes en órbita, encontrándose en el 50% de los pacientes, seguidos de 3 pacientes con leucemia cutis y 1 paciente con leucemia testicular.

Del total de este grupo de 8 pacientes, 5 presentaron recaídas y 2 de 8 pacientes fallecieron al momento del análisis.

**Tabla 4.- Tabla comparativa de resultados clínicos entre los pacientes con y sin enfermedad extramedular**

	Edad al dx	p	Leucocitos al dx	p	Porcentaje de pacientes que recayeron	Meses del diagnóstico a la recaída	p	SG
Con manifestación extramedular n=8	$5.5 \pm 4.7$	<b>0.03</b>	33366.6	0.31	50%	8	0.25	<b>75%</b>
Sin presentación extramedular n=36	$9.1 \pm 3.9$		46577.08		44%	5.5		56%

**dx= diagnóstico SG= supervivencia global**

Posteriormente realizamos análisis comparativo entre los pacientes con y sin enfermedad extramedular, encontrando que existieron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin enfermedad extramedular.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la edad de los pacientes con leucemia extramedular y los pacientes sin manifestaciones extramedulares (edad de  $5.5 \pm 4.5$  versus  $9.1 \pm 3.9$  años) con **p= 0.03**, demostrando edad menor al diagnóstico en los pacientes con leucemia extramedular.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los leucocitos al diagnóstico con p de 0.31,

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de recaídas, encontrando ligeramente mayor en el grupo de manifestaciones extramedulares.

En el tiempo de recaída encontramos 8 meses en los pacientes CON manifestaciones extramedulares contra 5.5 meses en los pacientes sin enfermedad extramedular, sin embargo, esto no fue significativo.

## **DISCUSIÓN**

Se obtuvieron datos en 44 pacientes correspondientes a los expedientes de niños con LMA durante 2016-2020, es decir alrededor de 9 pacientes por año, lo cual es un poco menor a años anteriores, sin embargo, esto puede estar sesgado dado que durante la pandemia por COVID-19 el trabajo del archivo se ha visto saturado.

El género fue más predominante en varones, esto en comparación con literatura internacional, se presenta con las mismas características con una proporción de 2 a 4 niños para cada niña.

En cuanto a la edad de los pacientes se tuvo una media de  $5.5 \pm 4.7$  años contra  $9.1 \pm 3.9$  en los que no tuvieron manifestaciones extramedulares, lo cual agrega validez externa e interna, ya que en la literatura internacional se menciona que estas manifestaciones son más comunes en menores de 5 años.

El grupo de edad más prevalente en niñas fue de los 5 a 10 años, mientras que la presentación más frecuente en niños fue por arriba de los 10 años. Si bien los datos internacionales reportan que la mayoría de los casos se presenta en menores de 15 años, también se diagnostican en su mayoría en entre los 1 y los 5 años lo que concuerda con nuestro estudio.

Del total de los pacientes obtenidos para el estudio, 8 tuvieron manifestaciones extramedulares, correspondientes a un total de 30% de los pacientes de este estudio. Esta información es completamente concordante con la literatura internacional.

En nuestro trabajo los subtipos más frecuentes fueron M4 y M2 con 18 y 15 pacientes, lo cual al compararse con otras series concuerda para M4, pero difiere para M2, ya que en series europeas se menciona a la M5 como frecuente en los pacientes con enfermedad extramedular.

Es posible que la falta de pacientes con M5 se deba más bien a un sesgo en los expedientes que no aparecieron completos.

Algo importante de mencionar es que, si bien la LMA M0 es muy rara, en nuestra serie no tenemos ningún paciente con este diagnóstico, sin embargo, dado que en nuestro medio no se realiza microscopía electrónica para el diagnóstico morfológico es posible que esto haya contribuido al resultado.

Es notable que en la mitad de los pacientes con manifestaciones extramedulares presentaron la t(8:21), lo cual nos ubica como un centro donde se pueden detectar transcritos de las alteraciones moleculares más frecuentes con diagnósticos más precisos. El poder continuar ampliando los transcritos de alteraciones moleculares, permitirá tener una base para establecer factores de riesgo que pudieran repercutir en la supervivencia del paciente.

Si bien, la cuenta leucocitaria no mostró diferencias estadísticas comparando con los pacientes sin manifestaciones extra medulares, es posible que incrementando el número de pacientes puedan observarse diferencias significativas.

Hay que señalar que 5 de 8 pacientes presentaron recaídas en este grupo, lo cual es esperable en este tipo de neoplasias malignas y va en concordancia con los grupos internacionales, solo que en grupos internacionales los pacientes tienen plan de trasplante desde el diagnóstico, cosa que aún tomará tiempo en nuestro medio.

En cuanto al porcentaje de recaídas se observa concordancia, en cuanto a la literatura internacional

En cuanto a la supervivencia global observamos que 2 de 8 pacientes fallecieron, lo que corresponde al 25% de los pacientes, esto es algo esperado ya que la supervivencia global fue del 75% y va totalmente en concordancia con el protocolo de tratamiento usado.

De hecho, en artículos del grupo Children's Oncology Group reportan que los pacientes con manifestaciones extramedulares en localización orbitaria presentan resultados favorables con menor tasa de recaída y menor mortalidad.

En este estudio la mortalidad fue del 25%, mejor que otras series, y mejor que el grupo de SIN enfermedad extramedular que fue del 44%, consistente con el artículo del COG, donde menciona que estos pacientes tienen resultados superiores, sin embargo, las recaídas son similares entre los grupos con y sin manifestaciones extramedulares<sup>(45)</sup>.

## **CONCLUSIÓN**

Con los resultados obtenidos, concluimos la prevalencia de manifestaciones extramedulares en nuestros pacientes es del 30% al diagnóstico, siendo esto más común en pre escolares, como menciona la literatura.

Los subtipos más frecuentes de la FAB tienen variaciones en esta serie de casos, por lo que si al incrementar la n esto se mantiene podemos considerar que esto es una diferencia poblacional.

En cuanto a otros desenlaces clínicos como recaída, o tiempo a la recaída no encontramos diferencias estadísticamente significativas comparando con el grupo de pacientes sin manifestaciones extramedulares.

La supervivencia global es sorprendentemente mejor en el grupo de pacientes con enfermedad extramedular, sin embargo esto pudiera variar al incrementar la n, por lo que este resultado lo tomaremos con reserva.

El tratamiento se dio casi en todos los pacientes con enfermedad extramedular con quimioterapia y radioterapia, aunque actualmente se opta por omitir la radioterapia en el tratamiento.

En nuestro conocimiento es el primer estudio comparativo de esta clase que se hace en nuestro país y prepararemos los datos para un artículo de divulgación científica.

Concluimos que nuestro trabajo es relevante, ya que hasta el momento no existían datos con base en epidemiología hospitalaria que nos orientaran en las características clínicas y evolución de pacientes con enfermedad extramedular de LMA.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Nuestra principal limitación en este estudio es el acceso a la totalidad de los expedientes, ya que es posible que no todos los pacientes estén representados en este estudio dadas las condiciones de la pandemia por COVID-19 que ha hecho que las actividades de nuestro archivo se hayan multiplicado y por ello es posible que haya un subregistro no cuantificado de pacientes, sin embargo, los datos encontrados son los primeros en su tipo en nuestro país.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ortiz-Hidalgo C. Notas sobre la historia de la leucemia. *Patol Rev Latinoam.* 2013;51(1):58-69.
2. Creutzig U. 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
3. Dorantes E., Medina A. ,Protocolo de tratamiento con el esquema NOPHO- AML93 modificado en pacientes pediátricos del HIMG con leucemia mieloide aguda. México (2007)
4. Asociación de Hemato Oncología Pediátrica de Centro América (AHOPCA). (enero de 2007). PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA NIÑOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA NO-PROMIELOCÍTICA NO TRATADA PREVIAMENTE.
5. Ravindranath Y, Chang M, Steuber CP, Becton D, Dahl G, Civin C, Camitta B, Carroll A, Raimondi SC, Weinstein HJ. Pediatric Oncology Group (POG) studies of acute myeloid leukemia (AML): a review of four consecutive childhood AML trials conducted between 1981 and 2000. *Leukemia* 19: 2101-2116, 2005
6. Mejia-Arangure, J. M. (2016). Epidemiología descriptiva de la leucemia mieloide aguda (LMA) en niños residentes de la Ciudad de México. *Gaceta médica de México*, 66-77.
7. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2016*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2016.
8. Observaciones relacionadas con los métodos diagnósticos ideales en el paciente con leucemia mieloide aguda. *Rev. Hematol.* 2016;17(3):187-194
9. Cruz L. Leucemia Mieloide Aguda. *Rev Hematol Mex.* 2018 January;19(1):24-40.
10. R.N. Mitchell, V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto, J.C. Aster (Eds.), Robbins y Cotran Compendio de Patología Estructural y Funcional (9.ª ed.), Elsevier España, Barcelona (2015), pp. 265-340
11. Quero-Hernández A, Estrada Correa R, Pacheco Pérez I, Reyes Gómez U, Álvarez Solís RM, Vargas Vallejo M. Características clínicas e inmunofenotípicas en un grupo de niños con leucemia aguda mieloblástica. *Pediatr Mex* 2012; 14(4):166-71
12. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale and important changes. *Blood.* 2009;114:937-951

13. Derwich, Katarzyna & Mitkowski, Dorothy & Skalska-Sadowska, Jolanta. (2018). Acute Myeloid Leukemia in Pediatric Patients: A Review About Current Diagnostic and Treatment Approaches
14. S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris, *et al.* (Eds.), WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4th ed), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon (2008)
15. Licht JD, Sternberg DW. The molecular pathology of acute myeloid leukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2005:137-142
16. Harrison Christine J. *et al.* Cytogenetics of Childhood Acute Myeloid Leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment Trials AML 10 and 12, *J. Clin. Oncol.*, Jun 2010; 28: 2674 - 2681
17. Kömür M, Erbey F, Bayram I, Tanyeli A. Incidence and prognostic importance of molecular genetic defects in children with acute myeloblastic leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev.*2010; 11:1393-5
18. Llimpe Y. Grupos de riesgo citogenético en leucemia mieloide aguda pediátrica. A partir del análisis de supervivencia en un hospital de referencia en cáncer en Perú. *Biomédica.* 2021;41(2)
19. Bolouri H, Farrar JE, Triche T Jr Ries RE, Lim EL, Alonzon TA, *et al.* The molecular landscape of pediatric acute myeloid leukemia reveals recurrent structural alterations and age-specific mutational interactions. *Nat Med.*2018; 24:103–12. <https://doi.org/10.1038/nm.4439>
20. M.P. Martelli, P. Sportoletti, E. Tiacci, M.F. Martelli, Mutational landscape of AML with normal cytogenetics: Biological and clinical implications *Blood Rev*,27 (2013), pp. 13-22
21. Meshinchi S. *Et al.* Prevalence and prognostic significance of Flt3 internal tandem duplication in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood*, Jan 2001; 97: 89 - 94.
22. Lagunas F, Leucemia Mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer. *Gaceta Mexicana de Oncología*, vol 15;3, junio 2015, pp150- 157
23. Pui Ching-Hon *et al.* Childhood and Adolescent Lymphoid and Myeloid Leukemia. *Hematology* 2004:118-145.
24. Integration of the leukemic initiating cell and clonal evolution models of acute myelogenous leukemia pathogenesis, Dick J.E., *Blood* 112; 4793, 2008
25. Milanés Roldán MT, Losada Buchillón R, Hernández Ramírez P, Agramonte Llanes O, Rosell Monzón E. Aspectos clínicos y epidemiológicos de la leucemia mieloide aguda en el anciano. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter* 2002;18(1):0-0.
26. Howell DA, Smith AG, Jack A, Patmore R, Macleod U, Mironska E, *et al.* Time-to-diagnosis and symptoms of myeloma, lymphomas and leukaemias: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *BMC Hematol* 2013;13(1):9.

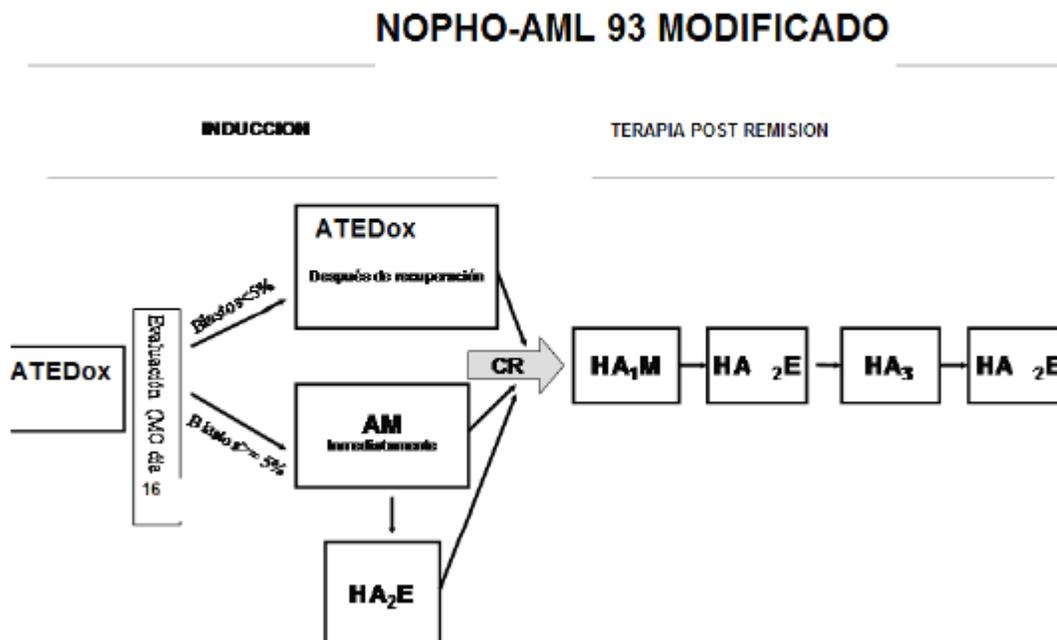
27. Antic D, Elezovic I, Milic N, Suvajdzic N, Vidovic A, Perunicic M, et al. Is there a “gold” standard treatment for patients with isolated myeloid sarcoma? *Biomed Pharmacother.* 2013 Feb;67(1):72–7.
28. Magdy M, Abdel Karim N, Eldessouki I, Gaber O, Rahouma M, Ghareeb M. Myeloid Sarcoma. *Oncol Res Treat.* 2019;42(4):224-229. doi: 10.1159/000497210
29. Byrd JC, Edenfiled WJ, Shields DJ, Dawson NA. Extramedullary myeloid cells tumor in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. *J Clin Oncol* 13:1800-1816, 1998
30. Xu Q, Wang M, You Q, Wang H, Ye K, Zhan R, et al. Isolated recurrence of granulocytic sarcoma-two case reports. *Neurol Med Chir.* 2009;49:611-5
31. Pamir Isik, Betül Tavil, Bahattin Tunç, Nese Yaralı, Ahmet Demir & Mualla Çetin (2011) Extramedullary Orbital Granulocytic Sarcoma Without Bone Marrow Involvement: A Report of Two Cases, *Pediatric Hematology and Oncology*, 28:1, 65-70
32. Isik, P., Tavil, B., Tunç, B., Yaralı, N., Demir, A., & Çetin, M. (2010). *Extramedullary Orbital Granulocytic Sarcoma Without Bone Marrow Involvement: A Report of Two Cases. Pediatric Hematology and Oncology*, 28(1), 65–70
33. Rozovski U, Ohanian M, Ravandi F, Garcia-Manero G, Faderl S, Pierce S, et al. Incidence of and risk factors for involvement of the central nervous system in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2015;56(5):1392-1397
34. Levi M and Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood.* 2018;131:845-854
35. Inoue D, Nagai Y, Kimura T. Refractory de novo myeloid sarcoma: a case report and therapeutic strategy based on bone marrow minimal residual disease. *Int J Hematol.* 2009;90:120–123
36. Gómez-Almaguer D, Marcos-Ramírez ER, Montaña-Figueroa EH, Ruiz-Argüelles GJ, et al. Acute leukemia characteristics are different around the world: the Mexican perspective. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(1):46-51
37. González-Salas WM, Olarte-Carrillo I, Gutiérrez-Romero M, Montaña-Figueroa EH, Martínez-Murillo C, RamosPeñafiel CO. Frecuencia de leucemias agudas en un hospital de referencia. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc* 2012;50(2):167-171
38. Dufort, G., Castiglioni, M., Pages, C., & Incoronato, A. (2020). Treatment of Childhood Acute Myeloid Leukemia in Uruguay: Results of 2 Consecutive Protocols over 20 years. *J Pediatr Hematol Oncol*
39. Creutzung U, Zimmermann M, Ritter J, Reihardt D, Hermann J, Henze G, et al. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 2005;19:2030-2042

40. Röllig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;125(21):3246-3252.
41. Garcia Medina, J. F. (2018). Toxicidad asociada al tratamiento de niños con diagnóstico de leucemia mieloide aguda atendidos en un centro de referencia en Colombia. Bogotá, Colombia.
42. Dorantes E., Medina A., Protocolo de tratamiento con el esquema NOPHO- AML93 modificado en pacientes pediátricos del HIMG con leucemia mieloide aguda. México (2007)
43. Hulegårdh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Rangert Derolf Å, et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Am J Hematol* 2015;90(3):208-214
44. Støve HK, Sandahl JD, Abrahamsson J, Asdahl PH, Forestier E, Ha SY, Jahnukainen K, Jónsson ÓG, Lausen B, Palle J, Zeller B, Hasle H. Extramedullary leukemia in children with acute myeloid leukemia: A population-based cohort study from the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Dec;64(12). doi: 10.1002/pbc.26520. Epub 2017 Mar 23. PMID: 28333413.
45. Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, Lange BJ, Woods WG. Superior outcome of pediatric acute myeloid leukemia patients with orbital and CNS myeloid sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Apr;58(4):519-24. doi: 10.1002/pbc.23201. Epub 2011 May 25. PMID: 21618422; PMCID: PMC3165066

## ANEXOS

### Anexo 1: Esquema de Protocolo NOPHO-93 modificado

## Esquema de tratamiento LMA:



### Inducción

#### ATEDox

#### **TODOS LOS PACIENTES:**

Todos los pacientes incluidos en este protocolo iniciarán quimioterapia tan pronto se haya conseguido estabilización metabólica y/o hematológica y/o coagulación, sin retrasar el inicio de la inducción por más de 72 horas. Dado que en nuestro país no contamos con tioguanina, se sustituirá por otro medicamento del mismo grupo, la 6 mercaptopurina.

AraC 200mgm2día en infusión continua días 1-4  
6-Mercaptopurina 75mgm2día en días 1-4  
Etopósido 100mgm2día en infusión continua día 1-4  
Doxorrubicina 75mgm2 en infusión de 8 horas día 5

Quimioterapia intratecal con tres medicamentos día 1 de la inducción. En los casos de hiperleucocitosis ( $GB > 200,000/mm^3$ ) y blastos en la sangre periférica debe diferirse la primera punción lumbar (PL) hasta que haya reducción en los blastos periféricos preferiblemente hasta  $< 100,000/mm^3$ .

## Segunda inducción

### ATEDox

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

Todos los pacientes que en la médula ósea del día 16 después de iniciada la primera inducción tengan MENOS de 5% blastos o todos los pacientes con LMA , recibirán una segunda inducción igual a la primera. Esta segunda inducción iniciará hasta que haya evidencia de recuperación hematológica -glóbulos blancos  $>1,500 \times \text{mm}^3$ , neutrófilos absolutos  $> 1,000 \times \text{mm}^3$  y plaquetas  $> 80,000 \times \text{mm}^3$ .

AraC 200mgm2día en infusión continua días 1-4

6-Mercaptopurina 75mgm2día en días 1-4

Etopósido 100mgm2día en infusión continua día 1-4

Doxorrubicina 75mgm2 en infusión de 8 horas día 5

Quimioterapia intratecal con tres medicamentos día 1.

## Segunda inducción

### AM

#### **SOLAMENTE PARA PACIENTES CON BLASTOS $\geq$ DE 5% EN MÉDULA OSEA DE DÍA 29:**

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

AraC 100mgm2día en infusión continua día 1-5

Mitoxantrona 10mgm2día en infusión de 30 minutos días 1 a 3

Quimioterapia intratecal día 1

### Tercera inducción

#### HA<sub>2</sub>E

#### **SOLAMENTE PARA PACIENTES QUE NO RESPONDAN A SEGUNDA INDUCCION:**

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

#### *HdA<sub>2</sub>E:*

AraC 2grm<sup>2</sup> en infusión de 2 horas cada 12 hoas días 1 a 3

Etopósido 100mgm<sup>2</sup> día en infusión de 1 hora días 2 a 5

Quimioterapia intratecal Día 1

### **CONSOLIDACION**

Cada bloque de quimioterapia de consolidación se debe diferir si hay plaquetas < 80,000 x mm<sup>3</sup>, leucocitos < 1,500/mm<sup>3</sup> y neutrófilos absolutos <1,000 x mm<sup>3</sup>

#### **Primera consolidación**

#### HA<sub>1</sub>M

#### **TODOS LOS PACIENTES:**

#### *HA<sub>1</sub>M:*

AraC 1grm<sup>2</sup> en infusión de 2 horas cada 12 horas en días 1 a 3

Mitoxantrona 10mgm<sup>2</sup> en infusión de 30 minutos en días 3-5

Quimioterapia intratecal día 1

#### **Segunda consolidación**

#### *HdA<sub>2</sub>E:*

AraC 2grm<sup>2</sup> en infusión de 2 horas cada 12 horas días 1 a 3

Etopósido 100mgm<sup>2</sup> día en infusión de 1 hora días 2 a 5

Quimioterapia intratecal Día 1

### Tercera consolidación

HA<sub>3</sub>

#### TODOS LOS PACIENTES

HA3:

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

Quimioterapia intratecal día 1

### Cuarta consolidación

#### CUARTA CONSOLIDACION - HA<sub>2</sub>E

#### PACIENTES CON POBRE RESPUESTA A LA PRIMERA INDUCCION

Ara-C 2g/m<sup>2</sup>/dosis IV. infusión de 2 horas cada 12 horas, los días 1-3 .

Etoposido 100 mg/m<sup>2</sup>/día, IV. infusión de 1 hora, los días 2-5.

Intratecal en dosis de acuerdo a la edad, en el día 1

### Terapia dirigida al SNC

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

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

#### DOSIS

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

Edad	MTX	Dexametasona	Ara-C
- 1 año	6 mg.	0.6 mg.	20 mg.
1 - 3 años	8 mg.	0.8 mg.	25 mg.
+3 años	12 mg.	1 mg.	40 mg.

### Radioterapia craneal

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