



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN-MANAGUA

TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

**Evolución clínica de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda después del ciclo MAG 1.
Departamento de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. Abril 2018 -
Octubre 2019**

Autor: Dr. Ernesto César Borge Romero

Residente de Pediatría

Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”

Tutor: Dr. Darrel Espinoza

Hemato- Oncólogo Pediatra

Abril 2020

Agradecimiento y dedicatoria del autor

A Dios, quién supo guiarme por el buen camino, darme fuerzas para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se presentaban, enseñándome a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento. “Todo lo puedo en Cristo que me fortalece”

A mi familia (papi, mami, Pili, Julio y Eva) por su apoyo, consejos, comprensión, amor, ayuda en los momentos difíciles, me han dado todo lo que somos como persona, mis valores, mis principios, mi carácter, mi empeño, mi perseverancia, mi coraje para conseguir los objetivos.

A mi tutor Dr. Darrel Espinoza por ser un guía y un maestro ejemplar.

Dedicado a los niños de Nicaragua, quienes son unos seres llenos de paz, vida y quienes son la musa en nuestro afán diario como pediatras. “Dejad a los niños venir a mí, y no se los impedáis; porque de los tales es el reino de los cielos” (Mateo 19:14)

Opinión del Tutor

El manejo de los pacientes con Leucemia Mieloide es un reto alrededor del mundo teniendo en cuenta la sobrevida y las complicaciones infecciosas asociadas a la quimioterapia.

Existe un esfuerzo a nivel mundial y como región, AHOPCA en Centroamérica, ha buscado una opción de protocolo de quimioterapia que asegure la remisión del paciente sin complicaciones infecciosas que comprometan la vida de los mismos.

Ha sido muy interesante guiar al Dr. Ernesto Borge en este proceso de revisar la evolución de nuestros niños con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda NO M3 después del primer ciclo del protocolo de intensidad reducida durante los últimos dos años en nuestra institución.

Estoy seguro de que aparte de ser una buena revisión, servirá como un punto de partida para conocer entre nosotros como tratantes directos de esta patología la evolución de los pacientes con esta nueva estrategia y a la vez servirá de referencia para el interés de otro médico en el futuro.

Dr. Darrell Espinoza

Hemato-Oncólogo Pediatra

Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera.

Resumen

El objetivo del estudio fue determinar evolución clínica de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda tratados después del ciclo MAG1 en el departamento de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera de abril 2018 a octubre 2019, por lo que se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, de corte transversal, con una población de 20 pacientes con Leucemia Mieloide Aguda. Los resultados fueron: la media de edad fue de 6 (+/- 4.5), grupo etáreo predominante fue 5-9 años con el 40%, el 65% fueron originarios de zonas rurales. De acuerdo con la clasificación FAB predominó el subtipo M1 con 35%, seguido por M4 con el 30% y la M0 25%, procesos infecciosos al diagnóstico fue 60%, presentaron un proceso infeccioso mientras que 30% no presentaron ningún proceso infeccioso. La recuperación hematológica se produjo en una media de días de 16 (+/- 3). Los Blastos encontrados en medula ósea al día 22 fue 60% M1 y 30% M3. En cuanto a las complicaciones durante la inducción el 70% tuvieron fiebre y neutropenia, mucositis en un 30%, además 65% presentaron complicaciones infecciosas en el seguimiento, siendo estas: siendo flebitis el 40% (8), y presentaron tiflitis y bacteriemia el 10% (2) respectivamente y tan solo el 5% (1) presentó enfermedad diarreica aguda. Las conclusiones del estudio fueron, el tiempo de recuperación hematológica fue de 16 (+/- 3) días, Las complicaciones más frecuentes durante la aplicación del protocolo de inducción MAG 1 fueron: fiebre y neutropenia (70%), infecciones (65%) y mucositis (30%). El 60% de los pacientes tuvieron una remisión clínica completa al finalizar la primera fase de inducción con MAG. La mortalidad durante la aplicación del protocolo de inducción con MAG 1 fue del 0%.

Palabras Claves: Quimioterapia dosis reducida, Leucemia Mieloide Aguda, MAG, Nicaragua.

Lista de Acrónimos

LMA: Leucemia Mieloide Aguda

FAB: Grupo Franco-Británico- Americano

RC: Remisión Completa

OMS: organización Mundial de la Salud

MAG: Mitroxantone, Ara-C, Estimulante de colonias de granulocitos

LLA: Leucemia linfoblástica Aguda

SNC: Sistema Nervioso Central

RAN: Recuento Medio de Leucocitos

AHOPCA: Asociación de Hemato oncología pediátrica Centroamericana

EMR: Enfermedad Mínima Residual

Índice

1. Introducción.	1
2. Antecedentes.	3
3. Justificación.	9
4. Planteamiento del Problema.	10
5. Objetivos:	11
6. Marco Teórico.	12
7. Material y Método.	31
8. Resultados	39
9. Discusión de Resultados	42
10. Conclusiones	46
11. Recomendaciones	47
Bibliografía	48
Anexos.	59
A. Instrumento de recolección:	59
B. Tablas	62
C. Gráficos	66

1. Introducción.

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es una enfermedad de la médula ósea originada por la transformación neoplásica de una célula progenitora. Se define como una proliferación clonal de células malignas que recuerdan a los progenitores hematopoyéticos, pero sin capacidad de diferenciarse impidiendo así la proliferación de células normales (Elgarten & Aplenc, 2020).

En los últimos años los resultados del tratamiento han mejorado sustancialmente, obteniéndose tasas de curación de alrededor del 50-60% (Wolfson, Sun, Wyatt, Stock, & Bhatia, 2017). La mejoría en la supervivencia es la consecuencia de la intensificación progresiva de la terapia administrando 4 o 5 ciclos de quimioterapia durante 3-6 meses y de la utilización del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en algunos casos (Im, 2018).

La primera clasificación de la LMA, según el grupo franco-americano-británico (FAB), atendía a las características morfológicas e histoquímicas de los blastos leucémicos, presentando limitaciones funcionales, además de pronósticas y terapéuticas. Recientemente los estudios de hibridación genómica comparada han subrayado la heterogeneidad de la LMA, destacando nuevos subtipos genéticos de LMA, identificando lesiones genéticas relacionadas con el pronóstico y, sobre todo, que abriendo la puerta al desarrollo de fármacos diana.

No obstante, actualmente la toxicidad relacionada con el tratamiento sigue siendo una causa importante de mortalidad y, por ello, es necesario que los tratamientos de soporte sean los adecuados y que probablemente, el tratamiento de estos niños debería ser centralizado en centros de oncología pediátrica muy especializados.

El Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” es el centro de referencia nacional Hemato-oncológico, por lo tanto, la mortalidad de la LMA es alta. Siendo de las principales causas de muerte la toxicidad causada por los intensos ciclos de quimioterapia. Debido a este comportamiento desde abril del 2018 se ha iniciado un protocolo de intensidad reducida, con el cual se pretende mantener una tasa de curación y reducir la morbi-mortalidad relacionada al tratamiento.

2. Antecedentes.

Internacionales

Sorrell A., et al., en el año 2012 realizó en un ensayo clínico multiinstitucional, no aleatorizado, que inscribió a 132 pacientes con Síndrome de Down con leucemia mieloide aguda (n = 91) o síndrome mielodisplásico (n = 41). El tratamiento consistió en 4 ciclos de terapia de inducción de tiempo estándar, 1 curso de terapia de intensificación, y concluyó con 3 dosis adicionales de inyección de citarabina IT dividido en 3 semanas para la terapia de mantenimiento. El ensayo A2971 del Grupo de Oncología Infantil (COG) proporcionó infusión continua de citarabina y daunorrubicina más terapia oral con 6-tioguanina (CI-TAD) a niños elegibles con síndrome de Down y leucemia mieloide aguda / síndrome mielodisplásico. Un ciclo de CI-TAD consistió en 6-tioguanina (T) oral a una dosis de 50 mg / m² dos veces al día durante 4 días consecutivo, infusión intravenosa de citarabina (A) 200 mg / m² durante 24 horas y daunomicina (D) 20 mg / m² durante 24 horas en los días 0 a 3. La terapia de intensificación consistió en el Capizzi II régimen de dosis altas de citarabina (HD Ara-C) 3000mg / m² por dosis intravenosa cada 12 horas 4 veces en los días 0 y 1 y en los días 7 y 8, y una inyección intramuscular de lasparaginasa (L-Asp) 6000 UI / m² 3 horas después de la dosis final de HD Ara-C en los días 1 y 8. La consolidación del sistema nervioso central (SNC) consistió en 3 dosis intratecal de (IT) terapia con citarabina. Se obtuvieron los siguientes resultados: La mediana de seguimiento fue de 4.8 años (rango, 0.8-8.6 años), la edad media al diagnóstico fue de 1.7 años (rango, 0.3-13.6 años), y el recuento medio de glóbulos blancos fue de 6200 / μ L (rango, 900- 164,900 / μ L). La tasa de remisión (92.7% \pm 6%). La respuesta de la médula ósea del día 14 de inducción tendió hacia un resultado más favorable (EFS: P = .12). (Sorrell, 2012)

Xie M, et al., entre el año 2006 y 2014 realizaron un metaanálisis (AML, n = 1754; MDS, n = 560) para determinar la seguridad y eficacia generales del régimen de tratamiento con quimioterapia de dosis reducida con la combinación de homoharringtonina, citarabina y G-CSF (HAG) incluyéndose 56 ensayos con 2.314 pacientes adultos. La tasa de respuesta completa (RC) de los pacientes con AML (53%) fue significativamente mayor que la de los pacientes con SMD / AML transformada (45%; P = 0,007). La tasa de RC de los pacientes con LMA recién diagnosticada (62%) fue significativamente mayor que en los pacientes con LMA recidivante / refractaria (50%; P = 0,001). No hubo diferencias significativas en las tasas de RC entre pacientes ancianos con AML (54%) y todos los pacientes con AML (P= 0.000). No se observaron diferencias significativas en las tasas de RC entre los pacientes tratados con HAG y los tratados con regímenes CAG (citarabina, aclarrubicina, G-CSF) (P = 0.073). El régimen HAG fue bien tolerado, con muerte temprana (DE) en 2%, mielo supresión de grado IV en 52% e infección en 50%. Los informes de DE y las tasas de mielo supresión se redujeron en comparación con la quimioterapia intensiva (P = 0,000 y P = 0,000, respectivamente). En este estudio concluyeron que el régimen HAG es un régimen efectivo y seguro para el tratamiento de AML y MDS, y parece ser más efectivo y mejor tolerado que la quimioterapia intensiva. Se necesitan ensayos controlados aleatorios futuros y metaanálisis adicionales para confirmar su eficacia y seguridad, especialmente en comparación con la quimioterapia intensiva. (Xie, 2016)

Mejía J, et. al., realizaron un estudio descriptivo, cuyo objetivo era describir la epidemiología de la LMA para niños menores de 15 años residentes de la Zona Metropolitana del Valle de México durante el período 2010-2014, y analizar si existen diferencias regionales en la incidencia de la

LMA en los municipios. Se evidencio que en cuanto al sexo predomino el sexo masculino con el 57%. De acuerdo con el lugar de procedencia el 60% eran de otros estados diferentes a ciudad de México. En cuanto a la clasificación FAB predomino el subtipo M2 con 23.7%, M4 23.2%, M7 con 9.6% y M1 con el 8.4%. (Mejía, 2016)

Hafez H, et. al., en su estudio retrospectivo que incluyó pacientes recién diagnosticados con leucemia aguda que se presentaron al Instituto Nacional del Cáncer, Universidad de El Cairo entre enero de 2011 y diciembre de 2013, el estudio incluyó a 370 pacientes, 253 con leucemia linfoblástica aguda (LLA), 100 con leucemia mieloide aguda (LMA) y 17 con leucemia aguda fenotípica mixta (MPAL). La tasa de mortalidad total entre todo el grupo fue del 40,5% (n = 150) y la tasa de mortalidad por inducción fue del 19,2% (n = 71). La LMA se acompañó con tasas más altas de muertes totales y de inducción, ya que fueron 58% y 25% respectivamente, en comparación con 33.6% y 17.4% en LLA. Estas muertes tempranas se atribuyeron principalmente a la infección 64.7% (n = 46) y accidentes cerebrovasculares 18.3% (n = 13). Las muertes tempranas fueron significativamente mayores en pacientes con edad inferior a 2 años (valor de p = 0,008) y en aquellos con mala respuesta al tratamiento (valor de p = 0,001). Usando medidas de atención de apoyo mejoradas como un mejor control de infecciones. (Hafez, 2016)

K. Bochennek, A. Hassler et al, realizaron en el 2016 en Alemania un ensayo clínico prospectivo multiinstitucional, cuyo objetivo era describir la incidencia y las características de las complicaciones infecciosas en los niños tratados con AML-BFM 2004. Encontrando que el 76% de los 611 pacientes enrolados en el estudio presentaron complicaciones infecciosas durante el tratamiento. El 26.3% recibió profilaxis antimicrobiana no especifica. Se evidencio que 20

pacientes no presentaron ningún tipo de infección, 1 evento de infección en 44 pacientes, 2 eventos en 61 pacientes, 3 eventos en 99 pacientes, 5 en 48 pacientes, 6 episodios en 32 pacientes, 7 episodios en 2 pacientes, 8 eventos en 4 pacientes y 9 episodios en 1 pacientes. El 80% de los pacientes con complicaciones infecciosas presentaron neutropenia. (Bochennek, 2016)

Housou B, et. al., en Casablanca, Marrueco realizaron un estudio con el objetivo de evaluar los resultados del tratamiento (tasa de remisión total, supervivencia global [SG] y supervivencia sin eventos (SSE) de niños (< 15 años) y AYA (15-30 años) diagnosticados con AML de novo y tratado en un solo centro según el protocolo AML-MA 2011. Desde enero de 2011 hasta diciembre de 2015, los pacientes elegibles (edad \leq 30 años) con LMA novo habían sido inscritos en un protocolo de tratamiento uniforme. El diagnóstico se confirmó según la clasificación FAB utilizando los criterios de la OMS 2008. Los pacientes con $LEU \geq 50$ G / L habían pretratado 4 días de hidroxiaurea seguido de dos inducciones y dos consolidaciones. Se reclutaron 155 pacientes, 41 tenían <15 años (22 niños, mediana de edad 7.8 años). De los 114 AYA inscritos, (48 mujeres, mediana de edad 23 años). La remisión completa después de dos inducciones fue del 28/41 (68.3%) de los niños, incluido el 100% de los niños en el grupo favorable y el 71/114 (62.3%) del AYA, 22 de los cuales (68.7%) estaban en el grupo favorable. El número de muertes entre los niños fue de 6 (14,6%). La evaluación del Protocolo Nacional AML-MA-2011 en los grupos de edad de niños y AYA revela que el objetivo del tratamiento casi se logra en términos de remisión completa en los dos grupos de edad. (Housou, 2019)

Yixin Hu, et al., en el 2019 en un estudio de cohorte no aleatorizado en pacientes menores de 15 años con LMA en el Hospital Universitario en Suzhou, China, con el objetivo de determinar el

impacto de reducir la intensidad de la quimioterapia de inducción, fueron evaluados 140 niños menores de 15 años con LMA de los cuales 46 pacientes recibieron quimioterapia de baja dosis (LDC) simultáneamente con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) para el primer ciclo de inducción, mientras que 94 pacientes recibieron quimioterapia de dosis estándar (SDC), todos los pacientes recibieron un tratamiento estándar posterior a la remisión. La mediana de edad de los 82 hombres y 58 mujeres fue de 81 meses (5-170 meses). Los resultados clínicos de los niños se compararon entre los dos grupos. La remisión completa (RC) después de 2 ciclos de inducción se logró en 87.0% (40 de 46) y 85.1% (80 de 94) de los pacientes que recibieron LDC / G-CSF y SDC en la primera inducción, respectivamente ($P = 0.80$). Después del primer curso de inducción, la recuperación de glóbulos blancos (GB) y recuentos de plaquetas fueron significativamente más rápidos en pacientes que reciben LDC / G-CSF que en aquellos que reciben SDC (11.5 vs. 18.5 d para GB ($P < 0.001$); 15.5 vs. 22.0 d para plaquetas ($P < 0.001$). En este estudio no aleatorio, no hubo diferencias significativas en 4 años sin eventos (67.4 vs. 70.7%; $P = 0.99$) y la supervivencia global (70.3 vs. 74.6%, $P = 0.69$) en las cohortes LDC / G-CSF y SDC, respectivamente. (Hu, 2019)

Nacionales:

Castro Y. y Acevedo M., realizaron un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo de tipo serie de caso, en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, Managua, Nicaragua, con el objetivo de describir la respuesta terapéutica al tratamiento con citarabina y doxorubicina en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda, donde se incluyeron 192 pacientes mayores de 16 años diagnosticado entre enero 2008 y diciembre 2012 con leucemia mieloide aguda, encontrando

que el sexo masculino es el predominante con un porcentaje de 53.1% seguido del sexo femenino con un porcentaje de 46.9%, la media de leucocitos previas al tratamiento es de 11527cel/mm³, desviación standard de 16640.207 cel/mm³, Al finalizar el ciclo 3+7 con doxirubicina y citarabina tuvieron una remisión completa un 45.3% de los pacientes, en un 14.1% la respuesta fue parcial y en un 40.6% la respuesta fracaso, entre los efectos adversos al tratamiento encontraron que los procesos infecciosos se presentaron en un 73.4% y cardiotoxicidad 37.5%. En relación con la mortalidad fue de 60.9%, de estos un 28.1% murió en el periodo de inducción. (Castro Y, et al., 2016)

Molina T., en un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal, con el objetivo de identificar los microorganismos más frecuentemente aislados en pacientes oncológicos ingresados en el departamento Hemato-oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera durante el período del 01 de enero a 31 de diciembre del año 2014. El estudio incluyó 76 pacientes con diagnóstico Hemato-oncológico, a quienes se les realiza hemocultivo durante su estancia intrahospitalaria por diferentes procesos infecciosos, resultando este positivo, quienes además cumplieron los criterios de ingreso. Encontrando que el rango de edad 9 a 14 años con una frecuencia de 34.2% (26), el sexo que predominó fue el masculino con un 63.2% (48), las patologías hemato-oncológica más frecuentes fueron LLA 35.5% (27), LMA 17.1% (13), Tumores del SNC 11.8% (9), el foco infeccioso encontrado al ingreso se observa piel y mucosas 39.5% (30), respiratorio inferior 23.7% (18) y sin foco infeccioso aparente 7.9% (6), las complicaciones presentadas durante el tratamiento fueron: sepsis nosocomial 38.3% (13), shock séptico presentado en 20.6% (7), celulitis perianal y candidemia con un 11.7% (4) respectivamente, tiflitis con un 5.9% (2), neumonía nosocomial con un 8.8% (3) y necrosis perianal 3% (1). (Molina, 2015)

3. Justificación.

La LMA representa el segundo tipo más frecuente de leucemia en la infancia. Si bien no afecta un gran número de pacientes, la letalidad de esta enfermedad es mucho más elevada que la reportada para la leucemia linfoblástica aguda, que es el tipo de leucemia más común. Entre el año 2012-2016 en Estados Unidos la leucemia infantil representa el 24.9% de todos casos nuevos de cáncer infantil, siendo el número de casos nuevos de 4.6 por 100,000 niños por año y el número de muertes fue de 0.6 por 100,000 niños por año, siendo la edad media de muerte de 11 años. (SEER 21, 2016)

El uso de quimioterapia de dosis estándar y elevada para la inducción de LMA está asociada con una alta tasa de muerte toxica, alteración de la función cardiaca y un deterioro grave de la hematopoyesis y la respuesta inmune, lo que conlleva un aumento del riesgo de hemorragias e infecciones que comprometen la vida de los pacientes.

En Nicaragua las muertes tempranas durante el tratamiento de los niños con LMA se presentaron en un total de 46 pacientes siendo las complicaciones infecciosas las principales causas de muerte, teniendo en cuenta estos datos se ha buscado una estrategia para disminuir la mortalidad de los pacientes con LMA, logrando la remisión sin complicaciones infecciosas que comprometan la vida del paciente teniendo como principal opción el protocolo de intensidad reducida MAG, que utiliza bajas dosis de quimioterapia logrando remisión completa sin complicaciones graves derivadas del uso de la quimioterapia de intensidad normal.

Nicaragua ha empezado a utilizar esta estrategia desde abril del 2018 y hasta la actualidad no existen ningún estudio que demuestre la eficacia de la implementación de este, por lo que decidí realizar este estudio.

4. Planteamiento del Problema.

¿Cuál es la evolución clínica de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda tratados después del ciclo MAG 1 en el departamento de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en Abril 2018 - Octubre 2019?

5. Objetivos:

Objetivo general.

Determinar evolución clínica de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda tratados después del ciclo MAG 1 en el departamento de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. Abril 2018 - Octubre 2019

Objetivos específicos.

1. Identificar las características clínicas de los pacientes con LMA sometidos al protocolo de quimioterapia de intensidad reducida MAG 1.
2. Conocer el número de días hasta la recuperación hematológica de los pacientes en inducción MAG 1.
3. Determinar la frecuencia de complicaciones que se presentan durante el periodo de inducción MAG 1.
4. Establecer el porcentaje de pacientes con remisión completa al finalizar el protocolo de quimioterapia de intensidad reducida MAG 1.
5. Identificar la mortalidad de los pacientes con LMA sometidos al protocolo de intensidad reducida MAG 1.

6. Marco Teórico.

6.1 Epidemiología.

La incidencia de LMA en niños es de alrededor de 0.76 por 100.000 niños y representa alrededor del 20% de la leucemia aguda en este grupo de edad y alrededor del 5% del total del cáncer infantil.

Existe un incremento en la frecuencia de LMA, especialmente de la leucemia monoblástica aguda y la leucemia megacarioblástica aguda (LMKA) durante los dos primeros años de vida (1.5/100.000). La incidencia permanece relativamente baja durante la infancia (0.5/100.000) y comienza a incrementarse durante la adolescencia y el periodo de adulto joven (0.9/100.000).

La LMA presenta una distribución similar con el sexo y con la raza. Solamente la leucemia promielocítica aguda (LPA) es más frecuente en España, Italia, México, América Central y Sudamérica y el sarcoma granulocítico con traslocación t(8;21) parece ser más común en enfermos afroamericanos y en niños de raza negra de África y Turquía.

En los últimos años, parece existir un pequeño incremento en algunos tipos de cáncer infantil, y esto es especialmente cierto en las leucemias. La explicación de este hecho podría estar relacionado con el incremento de la supervivencia de los niños con cáncer. Este incremento de la supervivencia podría ser la causa de aumento de la LMA secundaria a tratamientos oncológicos, observada en las últimas décadas. La LMA es la más frecuente de las neoplasias secundarias de la infancia, siendo consecuencia de la exposición a agentes alquilantes y a inhibidores de la

topoisomerasa II, que reciben los pacientes con diagnóstico de LLA, linfoma no Hodgkin y diferentes tumores sólidos.

6.2 Etiología.

Aunque la etiología sigue siendo desconocida, existen algunos factores claramente asociados con LMA, entre los que se incluyen el Síndrome de Down (SD), otros trastornos genéticos constitucionales (síndromes de fracaso medular congénito, síndrome de Bloom, neurofibromatosis, síndrome de Noonan y síndrome de Kostmann).

Mención aparte merecen las ya descritas leucemias secundarias o relacionadas con el tratamiento. Además de fármacos como alquilantes o los inhibidores de la topoisomerasa II, las radiaciones utilizadas en el tratamiento del primer cáncer son, también, factores implicados en el desarrollo de una segunda neoplasia. Estas leucemias tienen características propias diferentes de las denominadas *de Novo*. En la edad pediátrica son especialmente frecuentes las secundarias a derivados de los inhibidores de la topoisomerasa II (VP-16 y VP-26) por tener un periodo de latencia extremadamente corto.

**Factores predisponentes
para Leucemia mieloide
aguda**

Factores ambientales

- Radiaciones ionizantes
- Exposición a productos químicos (pesticidas, petróleo)
- Quimioterapia
- Exposición prenatal al alcohol
- Exposición prenatal a marhuana y tabaco

Condiciones predisponentes Hereditarias (congénito)

- Gemelaridad
- Síndrome de Down
- Anemia de Fanconi
- Síndrome de Shwachman-Diamond
- Síndrome de Blackfan-Diamond
- Neurofibromatosis tipo I
- Síndrome de Noonan
- Disqueratosis congénita
- Síndrome de Li-Fraumeni
- Síndrome de Bloom

Condiciones predisponentes Adquirido

- Anemia Aplásica
 - Síndrome mielodisplásico
 - Hemoglobinuria paroxística nocturna
-

6.3 Fisiopatología de la LMA

A pesar de tratarse de una enfermedad heterogénea, conocemos como los diferentes subtipos de LMA comparten un modelo común de desarrollo leucémico. Existe de manera característica una alteración clonal en la célula precursora hematopoyética, transformándola en una célula “madre”

leucémica con capacidad, por tanto, de renovarse, proliferar y alterar la diferenciación y maduración de su progenie. Para que este proceso ocurra se describe un proceso de leucemogénesis donde es necesaria la presencia simultánea de dos alteraciones genéticas.

- Mutaciones tipo I. Permiten a la célula transformada autorrenovarse y proliferar.
- Mutaciones tipo II. Se originan en genes implicados en la diferenciación y maduración de los progenitores hematopoyéticos.

Según este modelo son necesarias las dos alteraciones para que se origine LMA, considerando la presencia de una única alteración como un evento preleucémico.

Actualmente, muchas de estas alteraciones clonales cromosómicas constituyen, además, el factor pronóstico más importante en la evolución de la LMA. Este modelo molecular de leucemogénesis es trascendental, ya que está permitiendo el desarrollo de fármacos diana frente a las diferentes alteraciones moleculares en las vías de señalización implicadas y de transducción. Sin embargo, existen limitaciones, entre ellas la ausencia de alteraciones citogenéticas y moleculares encontradas en un importante grupo de pacientes con LMA, y donde juegan un papel fundamental otras alteraciones no genéticas como los fenómenos epigenéticos, los trastornos del microambiente medular y las disfunciones inmunológicas.

El conocimiento de estos nuevos mecanismos fisiopatológicos y el fracaso de fármacos dirigidos a las vías genéticas alteradas conocidas están conduciendo actualmente al desarrollo de nuevas terapias, como los fármacos demetilantes y la terapia celular adoptiva.

6.4 Clasificación de LMA

El grupo cooperativo FAB propuso lo que fue durante años la clasificación más comúnmente aceptada. Se propuso en 1976 y se basó en criterios cito morfológicos y citoquímicos de las células leucémicas; revisada en 1985, se comenzó a aplicar la inmunofenotipificación. En 1997, la WHO revisó la clasificación FAB incluyendo los criterios morfológicos y del inmunofenotipo y rebajó el porcentaje de blastos mieloides al 20% al momento del diagnóstico de LMA. En 2001 la WHO nuevamente revisó la clasificación y aportó, además de los datos morfológicos, citoquímicos e inmunofenotípicos, algunos de los hallazgos genéticos.

Clasificación FAB:

FAB	Morfología
M ₀	Indiferenciada
M ₁	Mieloblasto inmaduro
M ₂	Mieloblasto maduro
M ₃	Promielocito
M ₄ E ₀	Mielomonocítico
M ₄	Mielomonocito
M ₅	Monocito
M ₆	Eritrocito
M ₇	Megacariocito

6.5 Manifestaciones Clínicas

La LMA en la edad pediátrica puede debutar de forma similar a la LLA, aunque niños con LMA suelen tener mayor edad (7-10 años). El cuadro clínico es inespecífico caracterizado por fiebre/febrícula, decaimiento, anorexia, palidez progresiva y/o aparición brusca de signos hemorrágicos cutáneos.

Afectación Extramedular

Alrededor de un 30% de los niños presentan signos de infiltración extramedular y son ellos en ocasiones, los que constituyen el motivo de consulta al pediatra, de ahí la importancia de su reconocimiento. Los órganos que con mayor frecuencia se afectan son la piel, el SNC y el tejido celular subcutáneo y/o el hueso adyacente, habiéndose encontrado correlación entre el subtipo de leucemia y la afectación extramedular.

- La infiltración cutánea se caracteriza por aparición de lesiones máculo-papulosas o nódulos de consistencia blanda, de color rosáceo o violáceo, diseminadas por todo el cuerpo, que suele aparecer en niños menores de 1 año y que es típica de la leucemia monoblástica (LMA M₅)
- La infiltración del SNC es más frecuentes en niños con M₄ o M₅ y puede ser asintomática o manifestarse con signos de hipertensión intracraneal aguda o afectación de pares craneales. La afectación de pares craneales, en ausencia de otra patología que lo explique, se considera un signo de infiltración del SNC, aunque no se encuentren blastos en el LCR, ni ninguna imagen patológica con los diferentes métodos de radiodiagnóstico.
- Los denominados sarcomas granulocíticos son tumores sólidos, que tienden a aparecer en huesos que poseen actividad hematopoyética intensa y poco periostio como lo

es el caso de los huesos peri orbitarios y de la base del cráneo, así como las vértebras. Los sarcomas granulocíticos de esta localización pueden producir compresión medular. Existe una asociación con el subtipo M₂ AML/ETO. En un pequeño porcentaje, inferior al 3%, se ha descrito el sarcoma granulocítico como única manifestación de la enfermedad.

- La hipertrofia gingival es observada en un 10% de los niños. Aproximadamente la mitad de los niños tiene el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos aumentados de tamaño de forma moderada.
- También se han descrito infiltraciones ganglionares, mediastínicas y pleuropulmonares, dando lugar a cuadros de presentación atípica.

Hiperleucocitosis

Debido al gran tamaño de los blastos mieloides y a sus propiedades de adhesión, los niños con LMA e hiperleucocitosis tienen un riesgo derivado de la leucostasis.

Como consecuencia de la leucostasis a nivel de pequeños vasos del SNC y/o del pulmón, pueden producirse síntomas neurológicos o respiratorios. Las alteraciones hemorrágicas, consecuencia de la leucostasis, pueden producir la muerte entre el 2-4% en las dos primeras semanas. Los síntomas de leucostasis del SNC incluyen confusión, dolor de cabeza y síndrome confusional que puede progresar incluso al coma. Las manifestaciones pulmonares aparecen en forma de edema pulmonar, fallo respiratorio y, en muchas ocasiones, hemorragia pulmonar. Los niños <2 años, que tienen afectación extramedular y que han desarrollado coagulopatía tienen un mayor riesgo de leucostasis y también un mayor índice de muerte precoz.

Coagulopatía

El sangrado y la trombosis son importantes causas de morbilidad y mortalidad, que pueden acontecer como forma de presentación o como consecuencia del tratamiento en niños con LMA.

Generalmente los pacientes presentan petequias, epistaxis, sangrado gingival o hemorragias. Más raramente puede haber sangrado digestivo o hemorragia en el SNC. La trombocitopenia es frecuente y hay evidencia de coagulación intravascular diseminada (CID) en el 5% de los niños con LMA. La CID puede ser, también, la consecuencia de una infección o de la liberación de procoagulantes por parte de los gránulos citoplásmicos de algunos blastos de LPA, pero también puede ocurrir en M₄ y en la M₅. Estos trastornos pueden verse acentuados al iniciarse la quimioterapia, al liberarse más factores procoagulantes y, por tanto, empeorar la CID.

6.6 Diagnóstico

Las alteraciones en los recuentos sanguíneos están casi siempre presentes en el diagnóstico de LMA. EL recuento medio de leucocitos (RAN) en el diagnóstico es aproximadamente de $20 \times 10^9/L$. Aproximadamente un 20% de los pacientes tienen un RAN por encima de $100 \times 10^9/L$ y un 40% con menos de $10 \times 10^9/L$. La media inicial del recuento de plaquetas es de $70 \times 10^9/L$ con un 15% de los niños presentando un recuento de plaquetas por debajo del $10 \times 10^9/L$. La extensión de sangre periférica muestra blastosis en la gran mayoría de los casos; sin embargo, en el 10% de los enfermos, en particular aquellos con cloromas o con LMKA, los blastos periféricos son difíciles de detectar.

La confirmación diagnóstica se obtiene al identificar más de un 20% de células en médula ósea, con las características morfológicas, citoquímicas e inmunofenotípicas descritas para estas células leucémicas.

En más del 80-90% de los casos el linaje mieloide se puede determinar por los estudios morfológicos y citoquímicos. En el resto de los casos, en particular, si la médula ósea tiene escasos blastos, son necesarias otras técnicas para establecer el linaje. El análisis del inmunofenotipo puede ser de gran ayuda en los casos de FAB M₀ o M₇. Los estudios citogenéticos y moleculares son fundamentales para confirmar el diagnóstico y aportan una importante información sobre el pronóstico.

Las clasificaciones actuales tienen una mayor precisión y técnicas más sofisticadas como los perfiles de expresión génica (genómica), así como la modulación de proteínas (proteómica) pueden proporcionar indicadores pronósticos relevantes.

6.7 Factores pronósticos

El análisis de la supervivencia de los niños con LMA tratados con las estrategias actuales ha relevado una serie de características clínicas, biológicas y relacionadas con la respuesta al tratamiento (pacientes que sobrevivían frente a los que no lo hacían), que pueden ser considerados como factores pronósticos.

Factores derivados del Huésped

En algunos estudios, la edad, la raza y determinadas anomalías constitucionales han demostrado tener una correlación con la supervivencia de los niños con LMA.

En la actualidad, se sabe que la edad no tiene valor pronóstico, aunque hay estudios que decían que los niños menores de 1 año con leucemia megaloblástica parecían tener peor pronóstico que los mayores de un año.

Los niños con alteraciones constitucionales pueden ser clasificados de bajo o alto riesgo. Así, los pacientes con Síndrome de Down y sobre todo si son menores de 2 años tienen tasas de recaídas del 90%. Por el contrario, los enfermos con síndromes de inestabilidad cromosómica pueden desarrollar una mayor toxicidad y presentar alteraciones citogenéticas desfavorables.

El estado nutricional en el momento del diagnóstico también tiene un impacto pronóstico en la supervivencia. Se ha comprobado que los enfermos con un percentil inferior al 10 o superior al 95, tienen una supervivencia global inferior a la de los pacientes de percentiles intermedios.

Factores derivados de la respuesta a la terapia

Desde siempre en oncología, la respuesta al tratamiento ha sido un importante factor pronóstico. Históricamente la respuesta al tratamiento de inducción, utilizando la morfología como criterio de remisión, ha sido el la de mayor relevancia. En la actualidad, la utilización de la enfermedad mínima residual (EMR), permite identificar pacientes de alto riesgo. No obstante, y a diferencia de lo que ocurre en otros tipos de leucemia, se ha establecido en algunos estudios de EMR que los pacientes con remisión parcial (entre un 5 y 15% de células blásticas), al finalizar el tratamiento de inducción, tienen una supervivencia similar a los que tienen menos de un 5%.

Asimismo, los pacientes con más de un 15% de blastos, evaluados por EMR al finalizar el tratamiento de inducción, tienen una supervivencia muy desfavorable. Este criterio ha sido utilizado por CCG para definir el fallo primario del tratamiento de inducción.

La EMR puede proporcionar una muy buena evaluación de la respuesta inicial al tratamiento y, por tanto, puede ser un excelente dato pronóstico. Para que la EMR tenga utilidad clínica, debería de cumplir los siguientes criterios: a) ser aplicable a todos los pacientes con LMA; b) transcurrir un tiempo razonable desde la EMR positiva a la recaída morfológica; c) ser costo-efectiva; d) poder ser reproducible.

6.8 Tratamiento

Los altos índices de muertes tóxicas, y el deterioro clínico de los pacientes en el momento del diagnóstico han llevado al desarrollo de régimen de inducción menos intensos pero capaces de inducir remisión completa en el paciente. Estos estudios se han desarrollado principalmente en pacientes adultos y en centros de atención con recursos limitados y sin opción al tratamiento con trasplante.

Uno de los esquemas mejor estudiado, principalmente en el continente asiático, es a base de "priming" con factor estimulante de colonias de granulocitos asociado a bajas dosis de Ara-C y mitoxantrona. La base teórica de este esquema es movilizar a la clona leucémica desde la fase G0 del ciclo celular hacia la fase G1 y S, donde los agentes quimioterapéuticos ejercen su mecanismo de acción. Esto potencia los efectos del agente quimioterapéutico, disminuyendo la

concentración mínima necesaria para alcanzar el efecto deseado entre 10-70 veces en los ensayos clínicos, favoreciendo la tolerancia del medicamento y disminuyendo los efectos tóxicos (12).

Esta forma de tratamiento se ha utilizado en varios ensayos clínicos en adultos, consiguiendo RC entre 29% en pacientes de alto riesgo (LMA en contexto de mielodisplasia) y hasta 75% en aquellos con factores pronósticos favorables (recaída de LMA con t(8:21)). Los candidatos a recibir este tratamiento son aquellos que tienen una pobre condición clínica, diagnóstico de LMA secundaria, LMA resistente al tratamiento standard o LMA en el contexto de síndrome mielodisplásico (13,14). Luego de entrar en RC con régimen de bajas dosis, la sobrevida es superior si el paciente tiene posibilidad de trasplante. Sin oportunidad de trasplante, la sobrevida es igual en pacientes que han recibido inducción con bajas dosis o con dosis standard si tienen oportunidad de consolidación con altas dosis de quimioterapia post remisión.

El esquema de quimioterapia con intensidad reducida fue evaluado en un grupo de pacientes pediátricos en un Hospital Universitario en Suzhou, China, los pacientes elegibles para este tratamiento fueron aquellos que tuvieran infecciones al diagnóstico o con bajos recursos económicos, fueron incluidos 31 paciente en el régimen de inducción con dosis reducida (homoharringtonine 1 mg/m² /día IV por 7 dosis; Ara-C 10 mg/m² /12 hr SC por 20 dosis y G-CSF 5 µg/kg/día SC por 10 dosis (HAG). En el día 28 de inducción, los pacientes con menos de 10% blastos recibieron otro ciclo HAG y los demás pacientes recibieron mitoxantrone 5 mg/m² /día por 3 dosis; Ara-C 10 mg/m² /12 hr SC por 20 dosis; y G-CSF 5 µg/kg/día SC por 10 dosis (MAG). En el grupo de pacientes con dosis standard se incluyeron 59 pacientes (homoharringtonina 3 mg/m² /día IV por 7 dosis; Ara-C 100 mg/m² /12 hr IV por 20

dosis; y etopósido 100 mg/m² /día por 5 dosis (HAE) La segunda inducción fue con el esquema DAE: Daunorubicina 50 mg/m² /día IV por 3 dosis; Ara-C 100 mg/m² /12 h IV por 20 dosis; y etopósido 100 mg/m² /día IV por 5 dosis). La terapia de consolidación se realizó con altas dosis de Ara-C en ambos grupos (HAM, HAE y HL), y el trasplante se reservó sólo para pacientes de muy alto riesgo. Se obtuvo una RC de 71.0% por morfología con el régimen HAG+MAG y del 74.6% con el régimen HAE+DAE y una SG de 66.7% y 70.5% respectivamente.

Para los pacientes del brazo con inducción reducida el régimen MAG: (el Mitoxantrone puede ser sustituido por Daunorubicina a dosis de 25 mg/mt2/ día en caso de desabastecimiento de este medicamento) (DAG)

Mitoxantrone: 5mg / mt2 IV cada día ×3d (días 1, 3 and 5)

Cytarabine: 10mg/m2 SC q12h, d1-10

Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF): 5ug/kg/d, SC, d1-10.

MTX-Hidrocloruro-AraC intratecal en dosis de acuerdo con la edad, en el día

Los pacientes que obtengan una remisión completa continuaran con un segundo bloque de quimioterapia reducida. Si obtiene una medula con blastos < 5% e hipocelulares y sin recuperación hematológica en el día 22 (CRi) el Segundo bloque de inducción puede ser diferido hasta tener datos de recuperación hematológica, pero se sugiere iniciar antes del día 36.

Los pacientes con blastos ≥ 5% y < 25%, Respuesta Parcial (PR) al día 22 deben iniciar el segundo bloque de inducción de manera inmediata aun sin recuperación de valores normales en sangre periférica.

INFORMACION SOBRE MEDICAMENTOS

Cytarabina (Ara-C)

Medicamento antimetabolito, antagonista de las pirimidinas, es un inhibidor específico de la síntesis de DNA; es metabolizado en gran parte a nivel hepático. Vía de administración: en este protocolo será por vía intravenosa e intratecal.

Efectos colaterales: mielo supresión, náuseas, vómitos, cambios megaloblásticos, úlceras en la cavidad oral, disfunción hepática, hipertermia, reacción alérgica; menos frecuente pancreatitis, parotiditis.

En altas dosis: fiebre, diarrea severa, alteraciones SNC como somnolencia, síndrome cerebeloso, ataxia, nistagmo; mialgias, dolor óseo o torácico, exantema maculo-papuloso, conjuntivitis. Se recomienda el uso de corticoesteroides sin suspender el fármaco.

La administración intratecal puede causar cefalea, fiebre, vomito; pleocitosis, aracnoiditis química.

Daunorrubicina (DNR)

Medicamento antracíclico. Vía de administración: intravenosa.

Efectos colaterales: toxicidad cardiaca (insuficiencia cardiaca congestiva, arritmia aguda, otras cardiomiopatías). La cardiotoxicidad está relacionada directamente con la dosis aculada de antracíclicos (daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrone). Mielo supresión, toxicidad hepática y renal, náuseas, vómitos, estomatitis, y diarrea; alopecia, exantema, urticaria, hiperpigmentación ungueal. Es vesicante si ocurre extravasación.

Equivalencia con mitoxantrone: 40 mg. daunorrubicina = 10 mg. mitoxantrone ¹⁰.

Etopósido (VP-16)

Es una epipodofilotoxina. Vía de administración: intravenosa en por lo menos 1 hora o más. Debe evitarse la administración intravenosa rápida porque puede causar hipotensión severa. Se debe diluir en solución fisiológica obteniendo una concentración final de 0.2 a 0.4 mg/ml. No debe administrarse si hay evidencia de precipitación del fármaco.

Efectos colaterales: mielo supresión, náuseas, vómitos, estomatitis, dolor abdominal, alopecia, irritación local en caso de extravasación; hipotensión secundaria a la administración rápida del fármaco; broncoespasmo, sibilancias. Leucemia aguda secundaria.

Mitoxantrone

Medicamento antracíclico (es una antracenodione) estructuralmente similar a la doxorubicina. Actúa intercalando el DNA a través de enlaces entre las cadenas nucleótidos. También causa ruptura del DNA mediante enlaces con los grupos fosfato del DNA. Vía de administración: intravenosa.

Efectos colaterales: Toxicidad cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva, otras cardiomiopatías). La cardiotoxicidad está relacionada directamente con la dosis aculada de antracíclicos (daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrone). Mielo supresión, náuseas, vómitos, diarrea. Mucositis; esterilidad como manifestación de disfunción gonadal. Orina azul-verdosa. Flebitis. Vesicante si hay extravasación.

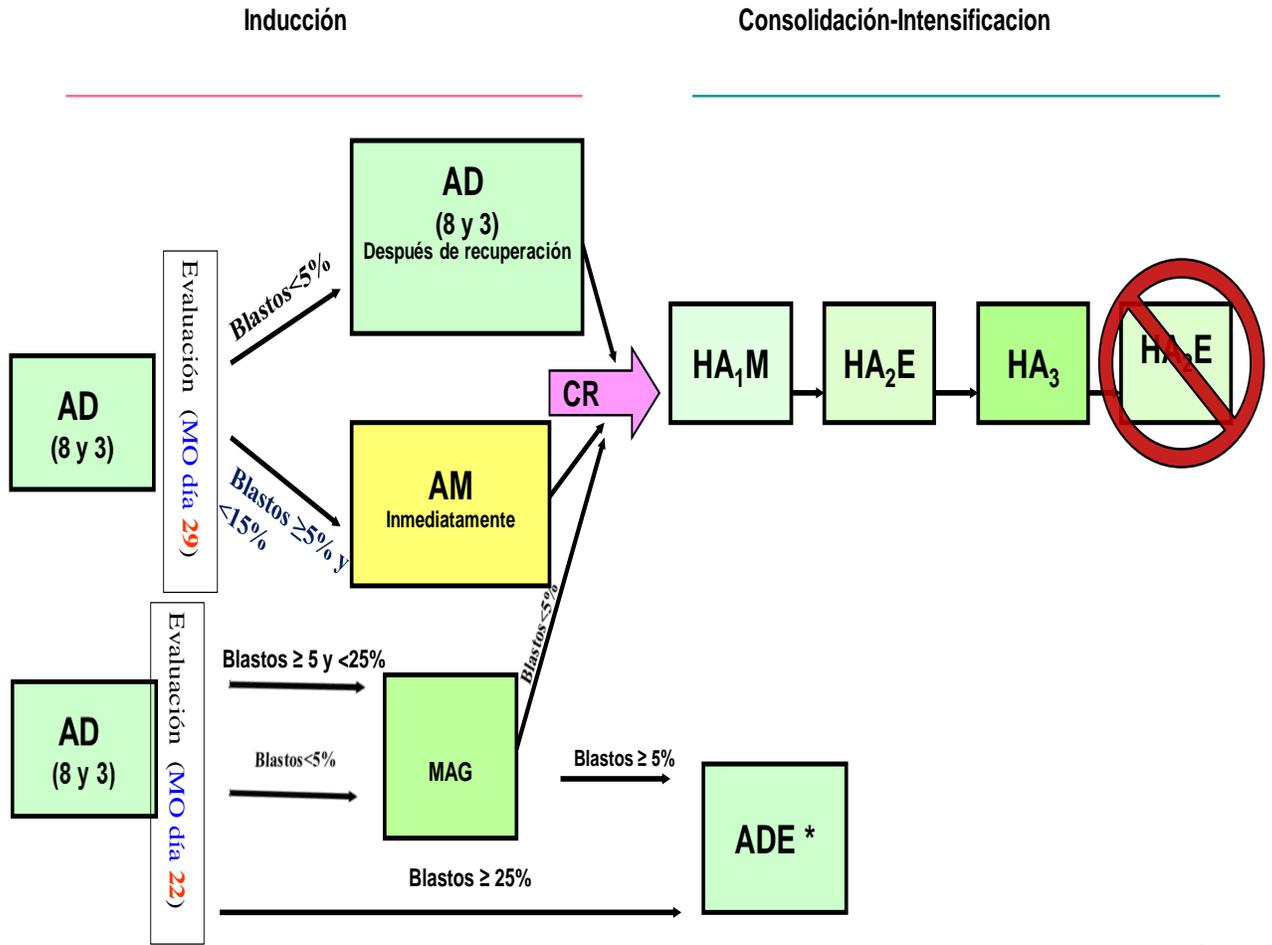
Equivalencia con daunorrubicina: 40 mg. daunorrubicina = 10 mg. mitoxantrone ¹⁰.

Metotrexate (MTX)

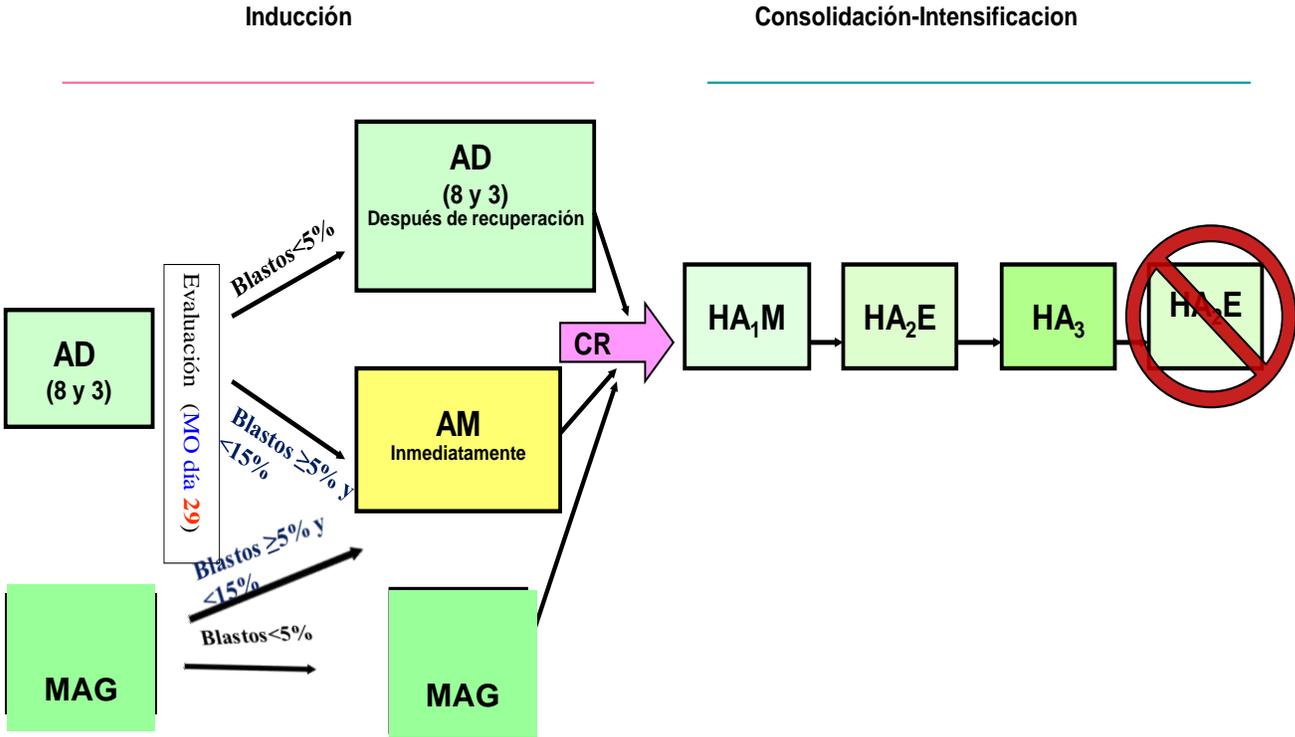
Es un análogo de los folatos que inhibe la acción de la dihidrofolatoreductasa resultando en la inhibición de DNA, RNA y la síntesis proteica. Vía de administración: en este protocolo solamente intratecal, debe utilizarse solamente la forma libre de preservativos.

Efectos colaterales de manera general: mielo supresión, estomatitis ulcerativa, diarrea, alopecia, toxicidad hepática y renal. La administración intratecal se asocia a cefalea, aracnoiditis, convulsiones y paresias. Puede producir encefalopatía cuando es utilizado en altas dosis y asociado con radioterapia.

AML-AHOPCA 2007/ induccion reducida



AML-AHOPCA Propuesta (modificado NOPHO-93)



AHOPCA LMA-07

Inducción- reducida: MAG

peso = _____ kg talla = _____ cm
 sup. Corp. = _____ m²

Paciente: _____
 Fecha de.Nac |_____|._____|._____|

Inducción MAG

En niños menores de 2 años calcular dosis en base al peso corporal (1m²=30 Kg)

Cytarabina 10 mg/m²/12h, SC por 10 días = _____mg/día



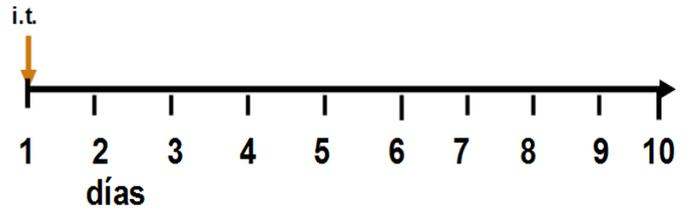
GCSF 5 mcg/m²/día SC por 10 días = _____ mg/dosis



Mitozantrone 5 mg/m²/día, IV inf 30m días 1 - 3 = _____mg/día



MTX-HC-AraC i.t. día 1 , dosis ajustada para la edad = _____, _____, _____ mg/dosis



Fecha de inicio _____

7. Material y Método

Tipo de estudio: De acuerdo con el método de investigación el presente estudio es **observacional** y según el nivel inicial de profundidad del conocimiento es descriptivo. De acuerdo con la clasificación de Hernández, Fernández y Baptista, el tipo de estudio es **no correlacional**. De acuerdo, al tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información, el estudio es **retrospectivo**, por el período y secuencia del estudio es **transversal** y según el análisis y alcance de los resultados el estudio es **descriptivo de serie de caso**.

Área de estudio: Departamento de Hemato- oncología del Hospital Infantil “Manuel de Jesús Rivera LA MASCOTA”.

Población de estudio:

Corresponde a los 27 pacientes con diagnóstico de LMA no promielocítica diagnosticados en el servicio de Hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” durante el periodo del 1 de abril de 2018 al 31 de octubre de 2019.

Muestra:

Está conformado por 20 pacientes con diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda que sean tratados bajo el protocolo de intensidad reducida y que cumplan con los criterios de inclusión durante el periodo 1 de abril de 2018 al 31 de octubre de 2019.

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes menores de 15 años con Diagnostico de LMA no promielocítica

2. Pacientes con función cardiaca normal
3. Pacientes con glóbulos blancos <70mil al momento del diagnostico
4. Paciente con infecciones severas al diagnostico
5. Pacientes con glóbulos blancos >100mil al momento del diagnóstico y que recibió cito reducción.

Criterios de Exclusión:

1. LMA Pro mielocitica (M3)
2. LMA y VIH positivo
3. Glóbulos blancos >70 mil en el momento del diagnóstico.
4. Función cardiaca anormal

Recolección de datos

La fuente de información fue secundaria a través de la revisión de expedientes clínicos. Se solicitó autorización a la dirección del hospital para la revisión de los expedientes. Se utilizó un instrumento de recolección que contenía las variables a estudio para responder los objetivos del presente estudio.

Análisis:

A partir de los datos que se recolectaron, fueron procesados y analizados en el software SPSS versión 26.0. El análisis descriptivo se realizó a través de números absolutos, razones y porcentajes. Las variables numéricas fueron analizadas a través de medidas de centro y de dispersión. Los resultados se presentan en tablas y gráficos.

Aspectos éticos: Se solicitó acceso a las estadísticas hospitalarias a la dirección del hospital bajo estudio. Los nombres de los pacientes se mantuvieron en el anonimato. El único identificador de los casos fue el número de los expedientes clínicos para corregir datos o verificar la veracidad de la información.

Operacionalización de las variables:

Objetivo	Variable	Concepto	Indicador	Categorías estadísticas
Especificar las características	Edad	Tiempo transcurrido en meses o años cumplidos desde el nacimiento hasta el momento del manejo hospitalario	Edad en meses y Años	1. 0-23 meses 2. 2-4 años 3. 5-9 años 4. 10-14 años
	Sexo	Características fenotípicas que diferencian al hombre de la mujer	Genero	1. Masculino 2. Femenino
	Procedencia	Lugar de residencia de los pacientes	Localidad	1. Urbano 2. Rural
	Clasificación FAB	Clasificación de la LMA propuesta por el cooperativo FAB, según morfología, inmunofenotipo y citoquímica de LMA.	Clasificación FAB	1. M0 2. M1 3. M2 4. M4 5. M5

clínicas de los pacientes con LMA sometidos al protocolo de quimioterapia de intensidad reducida MAG 1				6. M6 7. M7
	Leucocitos	Célula sanguínea que se produce en la médula ósea y que se encuentra en la sangre y los tejidos linfáticos. Los leucocitos son parte del sistema inmunitario del cuerpo.	Conteo de Leucocitos en sangre periférica	1. <20000 2. 20000 a 50 000 3. 50 000 a 100 000 4. >100 000
	Estatus del SNC	Realización de punción lumbar con fines diagnósticos para determinar afectación del SNC al momento del diagnóstico de LMA	Resultado de análisis de LCR	1. Positivo 2. Negativo
	Neumonía	Infección del parénquima pulmonar con acumulación de exudado inflamatorio, causado por bacterias, virus u hongos.	Diagnóstico de neumonía	1. Si 2. No
	Infección de tejidos blandos	Conjunto muy amplio de procesos infecciosos que pueden afectar a la piel y los anexos cutáneos, el tejido celular subcutáneo, la fascia profunda y el músculo estriado	Diagnóstico de infección de tejido blando	1. Si 2. No
Sepsis	Complicación que tiene lugar cuando el organismo produce una respuesta inmunitaria desbalanceada, anómala, frente a una infección.	Diagnóstico de sepsis	1. Si 2. No	

				1.
	Función cardiaca	Porcentaje de sangre expulsada de un ventrículo con cada latido. La FEVI en un corazón sano es de entre un 55 y 70 por ciento.	Fracción de Eyección	1. Normal 2. Disminuida
Identificar el número de días hasta la recuperación hematológica de los pacientes en inducción MAG 1	Recuperación hematológica	Días que transcurrieron posterior a la administración de quimioterapia para que se lograra recuperación hematológica	Número de días	1. Menos de 10 días 2. 10 a 14 días 3. > a 15 días
	Tiflitis	Es una enfermedad caracterizada por un proceso inflamatorio con daño a la mucosa intestinal; es una complicación de la quimioterapia citotóxica en enfermedades oncológicas.	Diagnóstico de tiflitis	1. Si 2. no

Determinar la frecuencia de complicaciones que se presentan durante el periodo de inducción MAG 1	Fiebre y Neutropenia	Afección caracterizada por fiebre y un número de neutrófilos en la sangre más bajo que el normal.	Temperatura $\geq 38^{\circ} \text{C}$ Conteo de Neutrófilos ≤ 500	1. Si 2. No
	Mucositis	Complicación producida por algunas terapias contra el cáncer en la que el revestimiento del aparato digestivo se inflama. Se observa a menudo en las llagas de la boca.	Diagnostico Mucositis	1. Si 2. No
	Bacteriemia	Paso de bacterias al torrente sanguíneo, por inoculación directa, al puncionar venas o arterias, o espontáneamente, a partir de una infección de algún órgano o tejido del organismo.	Diagnóstico de bacteriemia	1. SI 2. No
Establecer el porcentaje de pacientes con remisión completa al finalizar el protocolo de	Blastos en Medula Ósea	Porcentaje de blastos encontrados al analizar muestra de medula ósea.	Porcentaje de Blastos em Medula Ósea	2. M1: menos del 5% 3. M2: 5-25% M3: más del 25%

quimioterapia de intensidad reducida MAG 1				
Identificar la mortalidad de los pacientes con LMA sometidos al protocolo de intensidad reducida MAG 1	Fallecido	Defunción del paciente	Defunción del paciente durante tratamiento	1. Si 2. No

8. Resultados

Los pacientes que fueron diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda durante el periodo abril 2018 a octubre 2019 y que cumplieron los criterios de inclusión para iniciar el protocolo de quimioterapia de intensidad reducida MAG 1 fueron 20 pacientes.

En cuanto a las características generales de la población en estudio, la media de edad fue de 6 (+/- 4.5), los grupos etáreo el predominante fue 5-9 años con el 40% (8) seguidos por el grupo de 10-14 años con el 30% (6), y en tercer lugar fue el grupo de 2-4 años con el 20% (4). En relación al sexo fue ligeramente predominante el sexo femenino con el 55% (11) mientras que el sexo masculino correspondía al 45 % (9). (Ver Tabla 1)

Del total de pacientes investigados el 65% (13) fueron originarios de zonas rurales del país mientras que los de zona urbana fueron el 35% (7). (Ver Tabla 1)

De acuerdo con la clasificación FAB de las leucemias mieloides agudas predomino el subtipo M1 con el 35% (7), seguidos de la M4 con el 30% (6), la M0 con el 25% (5), y la M2 con el 10% (2). (Ver Tabla 2)

El recuento de leucocitos al momento del diagnóstico se encontró que el 35% (7) oscilo menor de 20 000. EL 30% (6) presento leucocitos mayores a 100 000, sin embargo, estos pacientes

recibieron cito reducción. Presentaron leucocitos entre 50 000 a 70 000 en el 25% (5) y el 10% (2) presentaron entre 20 000 y 50 000 leucocitos. (Ver Tabla 2)

En cuanto al estado del Sistema Nervioso Central de los pacientes en estudio se encontró que el 90% (18) no tenían afectación del Sistema Nervioso central, y solo el 10% (2) tenían afectado el Sistema Nervioso Central, de esta 1 paciente presento cloroma orbitario. (Ver Tabla 2)

En relación con los procesos infecciosos al diagnóstico de LMA se encontró que 60% (12) presentaron un proceso infeccioso mientras que el 30% (6) no presentaron ningún proceso infeccioso y tan solo un 10% (2) presentaron 2 o más procesos infecciosos. En base al tipo de proceso infeccioso que presentaron estos pacientes el 40% (8) tenían neumonía, las infecciones de tejidos blandos en 20% (4) de los pacientes, enfermedad diarreica aguda 10% (2) y otras infecciones (gingivitis y sinusitis) con el 15% (3). (Ver Tabla 2)

En cuanto a la función cardiaca los resultados revelaron que 80% (16) se encontraba conservada, mientras que el 20% (4) tenía la función cardiaca disminuida, estos pacientes presentaban insuficiencia mitral y tricúspidea leve. (Ver Tabla 2)

En base a profilaxis antimicrobiana al iniciar la quimioterapia de dosis reducida MAG1 el 80% (16) recibieron profilaxis, mientras con un 20% (4) no recibieron profilaxis. (Ver Tabla 2)

En relación con la recuperación hematológica esta se produjo en una media de días de 16 (+/- 3), de estos el 70% (14) tardo más de 15 días en lograr la recuperación, mientras que el 30% (6) necesito entre 10 a 14 días para lograr la recuperación hematológica. (Ver Tabla 3)

En relación con los Blastos encontrados en medula ósea al día 22 posterior al inicio de MAG 1 se encontró que el 60% (12) correspondía a M1, 30% (6) a M3 y el 10% (2) a M2. (Ver Tabla 3)

En cuanto al estado de la medula ósea al día 22 y el subtipo de LMA se encontró que en la M0 el 60% (3) tenían medula ósea M1, el subtipo M1 presentaron en su mayoría medula ósea M1 con un 71% (5), mientras que en el subtipo M2 el 50% (1) presento medula ósea M1, y en el subtipo M4 presentaron de manera equitativa medula ósea M1 y M3 con el 50% (3) respectivamente. (Ver Tabla 4)

En relación con la recuperación completa en los pacientes con protocolo de inducción MAG 1 fue del 60% (12) mientras que el 40% (8) la recuperación no fue completa. (Ver Tabla 3)

En cuanto a las complicaciones durante la inducción con el protocolo MAG 1 los resultados revelaron que el 70% (14) tuvieron fiebre y neutropenia, mucositis en un 30% (6), además 65% (13) presentaron complicaciones infecciosas en el seguimiento, siendo estas: siendo flebitis el 40% (8), y presentaron tiflitis y bacteriemia el 10% (2) respectivamente y tan solo el 5% (1) presento enfermedad diarreica aguda. (Ver Tabla 3)

En relación con la mortalidad durante y al terminar la inducción con dosis baja de quimioterapia con el protocolo MAG 1 fue de 0%. (Ver Tabla 3)

9. Discusión de Resultados

En relación con la media de edad fue de 6 (+/- 4.5), resultados similares a los encontrados por Mejía J, et. al., en México ^(Mejía, 2016) donde la edad media al diagnóstico fue de 7 años con una desviación estándar de 4.5 años, además en relación al grupo etario, la mayor proporción de niños se encuentran entre 2 a 9 años con 60% de la población en estudio, similar a lo expuesto por Hanafy A. en Egipto ^(Hafez, 2016) donde evidencio que más de la mitad de los pacientes estaban en el grupo etario entre 2 a 10 años, similar de igual manera corresponde con la literatura internacional donde se señala que este grupo etario es el predominante en esta patología.

En relación con el sexo un poco más de la mitad (55%) corresponde al sexo femenino, contradictorio por lo encontrado por Mejía J, et. al., en México ^(Mejía, 2016) donde el sexo masculino fue predominante con más de la mitad (57.1%) de la población estudiada, además en la bibliografía internacional se reporta que la LMA es más frecuentes en hombre que en mujeres, aunque no se ha establecido una razón de este comportamiento, esto concuerda con algunos autores hacen referencia a una menor incidencia en el sexo femenino debido a que los estrógenos pueden jugar un papel protector en el desarrollo de leucemia.

De acuerdo con la clasificación FAB de las leucemias mieloides agudas se encontró que el subtipo de LMA más frecuente en la población estudiada fue la M1 con más de un tercio de los pacientes (35%), seguidos de la M4 con el 30% (6), mientras que, en México en el estudio realizado por Mejía J, et. al., ^(Mejía, 2016) encontró que el subtipo de mayor incidencia fue M3 con un 25.3%, mientras que en marruecos ^(Housou, 2019) fue M2 (30%), estas diferencias en el subtipo entre

poblaciones pueden deberse a las diferencias genóticas y sociodemográficas que se presentan entre estas 3 poblaciones.

El recuento de leucocitos al momento del diagnóstico se encontró una media de $85.6 \times 10^9/L$ ($\pm 109.5 \times 10^9/L$), mucho mayor que lo reportado por Yixin Hu, et al., de $16.05 \times 10^9/L$ en el estudio realizado en la población china. (Hu, 2019) En relación a la distribución en grupo según el conteo de leucocitos en la literatura internacional se describe que los pacientes con Leucemia Mieloide aguda tienen un recuento medio de leucocitos en el diagnóstico es aproximadamente de $20 \times 10^9/L$, y que aproximadamente en un 20% de los pacientes tienen un por encima de $100 \times 10^9/L$. Similar a lo encontrado en este estudio en donde un tercio de los pacientes presentaban leucocitos al diagnóstico menos de $20 \times 10^9/L$ y un cuarto presento más de $100 \times 10^9/L$.

En cuanto al estado del Sistema Nervioso Central de los pacientes en estudio se encontró que una pequeña parte de los pacientes (10%) presentaban afectación. Este resultado es cercano (4.3%) en el estudio de Sorrell A. et al., en el año 2012. (Sorrell, 2012)

En relación con la recuperación hematológica esta se produjo en una media de días de 16 (± 3), mientras que en el estudio de Enciso L fue de una mediana de 20 días para la recuperación de neutrófilos y de 23 días para las plaquetas. (Enciso, 2014)

En cuanto a las complicaciones durante la inducción con el protocolo MAG 1 los resultados revelaron que el 70% (14) tuvieron fiebre y neutropenia, mayor fue el resultado en el estudio AML-BFM 2004 por Bochennek k et al., (Bochennek, 2016) donde el 80% de los pacientes presentaron

neutropenia, esto se debe a que la inducción baja intensidad de quimioterapia en el régimen MAG tiene un efecto menor sobre la medula ósea disminuyendo así la mielo supresión.

El 65% de los pacientes presentaron complicaciones infecciosas en el seguimiento, resultado mayor que lo reportado por Xie M, et al., (Xie, 2016) con 50% de complicaciones infecciosas, esta diferencia puede deberse primero a la edad de los pacientes estudiados y segundo a las condiciones de la estancia hospitalaria de estos pacientes, además que no se establece en el estudio de Xie M, et al., la proporción de pacientes que recibieron profilaxis antibiótica.

En relación a la recuperación completa en los pacientes con protocolo de inducción MAG 1 fue del 60% (12), siendo mayor que el que se estableció en el meta análisis en adultos realizado por Xie M. et al., del 53% donde se utilizó el régimen HAG (Xie, 2016), nuestro resultado fue más bajo al compararlo con el reportado por Yixin Hu, et al., de 74% al utilizar esquema de baja intensidad de quimioterapia (LDC/G-CSF) y en el mismo estudio fue casi similar a la quimioterapia de intensidad estándar (68%) al finalizar la primera inducción, (Hu, 2019) Esta diferencia en el resultado considero que puede deberse al pequeño tamaño de la población estudiada.

En relación con la mortalidad en la inducción con dosis baja de quimioterapia con el protocolo MAG 1 fue del 0%, debajo del objetivo internacional de 10% de mortalidad durante el tratamiento con quimioterapia, además resultado fue más bajo al compararlo con el reportado por Yixin Hu, et al., de 26% al utilizar esquema de baja intensidad de quimioterapia (LDC/G-CSF) y en el mismo estudio fue casi similar a la mortalidad al usar quimioterapia de intensidad estándar (25%). (Hu, 2019)

Limitaciones del Estudio

Las debilidades de nuestro estudio son: su naturaleza retrospectiva, el número pequeño de casos incluidos, la falta de la valoración de la segunda inducción para establecer si hay mejoría en la recuperación completa con este protocolo.

10. Conclusiones

1. Las principales características clínicas de los pacientes de este estudio al iniciar el protocolo de inducción MAG 1 fueron: el 35% fueron clasificados como M1 según FAB, el 35% presentaron leucocitos $< 20\,000\text{ cel/mm}^3$, el 70% presentaron procesos infecciosos previo al inicio de la inducción.
2. El tiempo de recuperación hematológica fue de 16 (+/- 3) días.
3. Las complicaciones más frecuentes durante la aplicación del protocolo de inducción MAG 1 fueron: fiebre y neutropenia (70%), infecciones (65%) y mucositis (30%).
4. El 60% de los pacientes tuvieron una remisión clínica completa al finalizar la primera fase de inducción con MAG.
5. La mortalidad durante la aplicación del protocolo de inducción con MAG 1 fue del 0%.

11.Recomendaciones

- Continuar implementando estrategias terapéuticas innovadoras como el protocolo de baja intensidad con el objetivo de reducir la morbi mortalidad relacionada a los esquemas de quimioterapia.
- Continuar con la detección y tratamiento oportuno de los procesos infecciosos en los pacientes con LMA.
- Realizar actualizaciones continuas acerca de LMA, centrándose en diagnóstico y tratamiento de esta.
- Promover la realización de estudios sobre mortalidad y sobrevida de los pacientes al finalizar todo el protocolo de tratamiento, ya que este estudio se evaluó únicamente la fase de inducción.

Bibliografía

1. Abbott BL, Rubnitz JE, Tong X, Srivastava DK, Pui C-H, Ribeiro RC, Razzouk BI. (2003). Clinical significance of central nervous system involvement at diagnosis of pediatric acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Leukemia* **17**: 2090–2096.
2. Bishop JF, Lowenthal RM, Joshua D, Matthews JP, Todd D, Cobcroft R, Whiteside MG, Kronenberg H, Ma D, Dodds A. (1990). Etoposide in acute nonlymphocytic leukemia. Australian Leukemia Study Group. *Blood* **75**: 27-32.
3. Bochennek, K., Hassler, A., Perner, C., Gilfert, J., Schöning, S., Klingebiel, T., Reinhardt, D., Creutzig, U., & Lehrnbecher, T. (2016). Infectious complications in children with acute myeloid leukemia: decreased mortality in multicenter trial AML-BFM 2004. *Blood cancer journal*, *6*(1), e382. <https://doi.org/10.1038/bcj.2015.110>
4. Buckley JD, Lampkin BC, Nesbit ME, Bernstein ID, Feig SA, Kersey JH, Piomelli S, Kim T, Hammond GD. (1989). Remission induction in children with acute non-lymphocytic leukemia using cytosine arabinoside and doxorubicin or daunorubicin: a report from the Childrens Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol* **17**: 382-390.
5. Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, Baer MR, Edwards C, Stamberg J, Qumsiyeh M, Joseph O, Moore JO, Mayer RJ, Davey F, Schiffer CA, Bloomfield CD. (1999). Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior Failure-Free and Overall

Survival when repetitive cycles of High-Dose Cytarabine are administered. *J Clin Oncol* **17**: 3767-3775.

6. Castro Y, Acevedo M. (2016). Respuesta terapéutica a Citarabina y Doxorubicina en pacientes diagnosticado con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez durante el período Enero 2008-Diciembre 2012. (Tesis Pregrado). Managua, Nicaragua.
7. Craze JL, Harrison G, Wheatley K, Hann IM, Chessells JM. (1999) Improved outcome of acute myeloid leukaemia in Down's syndrome. *Arch Dis Child* **81**: 32-37.
8. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Hermann J, Gadner H, Blütters Zawatzki D, Niemeyer CM, Schwabe D, Selle B, Boos J, Köhl J, Feldges A. (2001). Idarubicin improves blast cell clearance during induction therapy in children with AML: Results of study AML-BFM 93 -AML-BFM Study Group. *Leukemia* **15**: 348-354.
9. Creutzig U, Zimmermann M, T. Lehrnbecher T, Graf N, Hermann J, Niemeyer C, Reiter A, Ritter J, Dworzak M, Stary J, Reinhardt D. (2006). Less toxicity by optimizing chemotherapy, but not by addition of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in children and adolescents with acute myeloid leukemia: Results of AML-BFM 98. *J Clin Oncol* **24**: 4499-4506.

10. Golub T, Arceci R. (2002). Acute myelogenous leukemia, in Pizzo PA, Poplack DG (eds): Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia, PA, Lippincot, pp 545-589
11. Hafez H, Solaiman R, Bilal D, Shalaby L; (2016). Early Deaths in Pediatric Acute Leukemia; A Challenge in Developing Countries. *Blood*; 128 (22): 5160. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.5160.5160>
12. Hann IM, Stevens RF, Goldstone AH, Rees JKH, Wheatley K, Gray RG, Burnett A. (1997). Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and younger adults with acute myeloid leukemia: results of the Medical Research Council's 10th AML trial (MRC AML10) *Blood* **89**: 2311-2318.
13. Housou, B., Cherkaoui, S., Lamchahab, M., Massi, R., Khoubila, N., Qachouh, M., Rachid, M., Madani, A., Athale, U. H., & Quessar, A. (2019). Outcome of Acute Myeloid Leukemia in Children Adolescents and Young Adults Treated with an Uniform Protocol in Casablanca, Morocco. *Indian journal of hematology & blood transfusion: an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion*, 35(2), 255–259. <https://doi.org/10.1007/s12288-018-1013-2>
14. Hu Y , Chen A , Zheng X , et al. (2019). Ecological principle meets cancer treatment: treating children with acute myeloid leukemia with low-dose chemotherapy. *Natl Sci Rev*; 6: 469 - 479.

15. Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, Lange BJ, Woods WG. (2005). Risk factors and therapy for isolated central nervous system relapse of pediatric acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* **23**: 9172-9178.
16. Kaspers GJL, Creutzig U. (2005). Pediatric acute myeloid leukemia: international progress and future directions. *Leukemia* **19**: 2025-2029.
17. Lange BJ, Kobrinsky N, Barnard DR, Arthur DC, Buckley JD, Howells WB, Gold S, Sanders J, Neudorf S, Smith FO, Woods WG. (1998). Distinctive demography, biology, and outcome of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children with Down syndrome: Children's Cancer Group Studies 2861 and 2891. *Blood* **91**: 608-615.
18. Leung W, Hudson MM, Strickland DK, Phipps S, Srivastava DK, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Sandlund JT, Kun LE, Bowman LC, Razzouk BI, Mathew P, Shearer P, Evans WE, Pui C-H. (2000). Late Effects of treatment in survivors of childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* **18**: 3273-3279.
19. Lie SO, Abrahamsson J, Clausen N, Forestier E, Hasle H, Hovi L, Jonmundsson G, Mellander L, Siimes MA, Yssing M, Zeller B, Gustafsson G, on Behalf of the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). (2005). Long-term results in children with AML: NOPHO-AML Study Group - report of three consecutive trials. *Leukemia* **19**: 2090-2100.

20. Lie SO, Abrahamsson J, Clausen N, Forestier E, Hasle H, Hovi L, Jonmundsson G, Mellander L, Gustafsson G. (2003). Treatment stratification based on initial in vivo response in acute myeloid leukemia in children without Down's syndrome: results of NOPHO-AML trials. *Br J Haematol* **122**: 217-225.
21. Mejía J, Núñez J, Fajardo A, Rodríguez M, et al. (2016). 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. *Gac Méd Méx*; 152(S2):66-77.
22. Molina T. (2015). Características clínicas y microbiológicas en pacientes hemato-oncológicos ingresados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera durante el período del 01 de Enero al 31 de Diciembre del año 2014. Tesis Posgrado. Managua, Nicaragua.
23. O'Brien TA, Russell SJ, Vowels MR, Oswald CM, Tiedemann K, Shaw PJ, Lokwood L, Teague L, Rice M, Marshall GM. (2002). Results of consecutive trials for children newly diagnosed with acute myeloid leukemia from the Australian and New Zealand Children's Cancer Study Group. *Blood* **100**: 2708–2716, 2002
24. Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, Michel G, Reguerre Y, Vannier J-P, Dalle J-H, Gandemer V, Schmitt C, Méchinaud F, Lejars O, Piguet C, Couillaud G, Pautard B, Landman-Parker J, Thuret I, Aladjidi N, Baruchel A, Leverger G. (2005). Treatment of childhood acute myeloblastic leukemia: dose intensification improves outcome and

maintenance therapy is of no benefit. Multicenter studies of the French LAME (Leucémie Aiguë Myéloblastique Enfant) Cooperative Group. *Leukemia* **19**: 2082-2089.

25. Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, Vannier J-P, Michel G, Nelken B, Gandemer V, Schmitt C, Lamagnere J-P, De Lumley L, Bader-Meunier B, Couillaud G, Schaison G, Landman-Parker J, Thuret I, Dalle J-H, Baruchel A, Leverger G. (2002). Impact of addition of maintenance therapy to intensive induction and consolidation chemotherapy for childhood acute myeloblastic leukemia: results of a prospective randomized trial, LAME 89/91. (Leucémie Aigue Myeloide Enfant). *J Clin Oncol* **20**: 2774–2782.

26. Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, Vannier J-P, Michel G, Nelken B, Gandemer V, Schmitt C, Lamagnere J-P, De Lumley L, Bader-Meunier B, Couillaud G, Schaison G, Landman-Parker J, Thuret I, Dalle J-H, Baruchel A, Levergeret G. (2002). Impact of addition of maintenance therapy to intensive induction and consolidation chemotherapy for childhood acute myeloblastic leukemia: results of a prospective randomized trial, LAME 89/91. (Leucémie Aiguë Myéloblastique Enfant) *J Clin Oncol* **20**: 2774–2782.

27. Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, Michel G, Reguerre Y, Vannier J-P, Dalle J-H, Gandemer V, Schmitt C, Méchinaud F, Lejars O, Piguet C, Couillaud G, Pautard B, Landman-Parker J, Thuret I, Aladjidi N, Baruchel A, Leverger G. (2005). Treatment of childhood acute myeloblastic leukemia: dose intensification improves outcome and maintenance therapy is of no benefit – multicenter studies of the French LAME (Leucémie Aiguë Myéloblastique Enfant) Cooperative Group. *Leukemia* **19**: 2082–2089.

28. Pession A, Rondelli R, Basso G, Rizzari C, Testi AM, Fagioli F, De Stefano P, Locatelli F, on the behalf of the AML Strategy & Study Committee of the Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP). (2005). Treatment and long-term results in children with acute myeloid leukemia treated according to the AIEOP AML protocols . *Leukemia* **19**: 2043-2053.
29. Pui C, Schrappe M, Ribeiro R, Niemeyer C. (2004). Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*; 118-145.
30. Ravindranath Y, Chang M, Steuber CP, Becton D, Dahl G, Civin C, Camitta B, Carroll A, Raimondi SC, Weinstein HJ. (2005). 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.
31. Ravindranath Y, Steuber CP, Krischer J, Civin CI, Ducore J, Vega R, Pitel P, Inoue S, Bleher E, Sexauer C. (1991). High-dose cytarabine for intensification of early therapy of childhood acute myeloid leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* **9**: 572–580.
32. Rubnitz J, Razzouk B, Ribeiro R. (2006). Acute myeloid leukemia, in Pui C-H (ed): *Childhood Leukemias*. Cambridge University Press, pp 499 – 539.

33. SEER 21 Incidence & U.S. Mortality 2012-2016, Ages 0-19. Rates are Age-Adjusted.
Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/childleuk.html>
34. Smith FO, Alonzo TA, Gerbing RB, Woods WG, Arceci RJ. (2005). Long-term results of children with acute myeloid leukemia: a report of three consecutive Phase III trials by the Children's Cancer Group: CCG 251, CCG 213, CCG 2891. *Leukemia* **19**: 2054–2062.
35. Sorrell, A. D., Alonzo, T. A., Hilden, J. M., Gerbing, R. B., Loew, T. W., Hathaway, L., Barnard, D., Taub, J. W., Ravindranath, Y., Smith, F. O., Arceci, R. J., Woods, W. G., & Gamis, A. S. (2012). Favorable survival maintained in children who have myeloid leukemia associated with Down syndrome using reduced-dose chemotherapy on Children's Oncology Group trial A2971: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer*, *118*(19), 4806–4814. <https://doi.org/10.1002/cncr.27484>
36. Stevens RF, Hann IM, Wheatley K, Gray RG. (1998). Marked improvements in outcome with chemotherapy alone in paediatric acute myeloid leukemia: results of the United Kingdom Medical Research Council's 10th AML trial: MRC Childhood Leukaemia Working Party. *Br J Haematol* **101**: 130-140.
37. Tallman MS, Gilliland DG, Rowe JM. (2005). Drug therapy for acute myeloid leukemia. *Blood* **106**: 154-1163.
38. Taub JW, Matherly LH, Stout ML, Buck SA, Gurney JG, Ravindranath Y. (1996). Enhanced metabolism of 1- β -D-arabinofuranosylcytosine in Down syndrome cells: a

- contributing factor to the superior event free survival of Down syndrome children with acute myeloid leukemia. *Blood* **87**: 3395-3403.
39. U. Creutzig, J. Ritter, M. Zimmermann, D. Reinhardt, J. Hermann, F. Berthold, G. Henze, H. Jurgens, H. Kabisch, W. Havers, A. Reiter, U. Kluba, F. Niggli, and H. Gadner. (2001). Improved Treatment Results in High-Risk Pediatric Acute Myeloid Leukemia Patients After Intensification With High-Dose Cytarabine and Mitoxantrone: Results of Study Acute Myeloid Leukemia-Berlin-Frankfurt-Münster 93. *J Clin Oncol* **19**: 2705 – 2713.
40. Walter AW, Hancock ML, Pui C-H, Hudson MM, Ochs JS, Rivera GK, Pratt CB, Boyett JM, Kun LE. (1998). Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children’s Research Hospital. *J Clin Oncol* **16**: 3761-3767.
41. Webb DKH, Harrison G, Stevens RF, Gibson BG, Hann IM, Wheatley K. (2001) Relationships between age at diagnosis, clinical features, and outcome of therapy in children treated in the Medical Research Council AML 10 and 12 trials for acute myeloid leukemia. *Blood* **98**: 1714-1720.
42. Wells RJ, Woods WG, Buckley JD, Odom LF, Benjamin D, Bernstein I, Betcher D, Feing S, Kim T, RUymann F. (1994). Treatment of newly diagnosed children and adolescents with acute myeloid leukemia: a Childrens Cancer Group study. *J Clin Oncol* **12**: 2367-2377.
43. Wells RJ, Woods WG, Lampkin BC, Nesbit ME, Lee JW, Buckley JD, Versteeg C, Hammond GD. (1993). Impact of high-dose cytarabine and asparaginase intensification on

- childhood acute myeloid leukemia: a report from the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol* **11**: 538-545.
44. Whitlock JA, Wells RJ, Hord JD, Janco RL, Greer JP, Gay JC, Edwards JR, McCurley TL, Lukens JN. (1997). High-dose cytosine arabinoside and etoposide: an effective regimen without anthracyclines for refractory childhood acute non-lymphocytic leukemia. *Leukemia* **11**: 185-189.
45. Woods WG, Kobrinsky N, Buckley JD, Lee JW, Sanders J, Neudorf S; Gold S, Barnard DeSwarte DR, Dusenbery K, Kalousek D, Arthur DC, Lange BJ. (1996). Timed-sequential induction therapy improves postremission outcome in acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* **87**: 4979–4989.
46. Xie M, Jiang Q, Li L, et al. (2016). HAG (Homoharringtonine, Cytarabine, G-CSF) Regimen for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome: A Meta-Analysis with 2,314 Participants. *Plos one*; 11(10):e0164238. DOI: 10.1371/journal.pone.0164238.
47. Yates J, Glidewell O, Wiernik P, Cooper MR, Steinberg D, Dosik H, Levy R, Hoagland C, Henry P, Gottlieb A, Cornell C, Berenberg J, Hutchison JL, Raich P, Nissen N, Ellison RR, Frelick R, James GW, Falkson G, Silver RT, Haurani F, Green M, Henderson E, Leone L, Holland JF. (1982). Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocitic leukemia: a CALGB Study. *Blood* **60**: 454-462.

48. Zipursky A, Peeters M, Poon A. (1987). Megakaryoblastic leukemia and Down's syndrome: a review. *Pediatr Hematol Oncol* **4**: 211-230.
49. Zwaan CM, Kaspers GJL, Pieters R, Hähnen K, Janka-Schaub GE, van Zantwijk CH, Huismans DR, de Vries E, Rots MG, Peters GJ, Jansen G, Creutzig U, Veerman AJP. (2002). Different drug sensitivity profiles of acute myeloid and lymphoblastic leukemia and normal peripheral blood mononuclear cells in children with and without Down syndrome. *Blood* **99**: 245-251.
50. Elgarten, C.W, & Aplenc, R. (2020). Pediatric acute myeloid leukemia on biology, risk stratification, and therapy. *Current Opinion in Pediatrics*, 32(1), 57-66.
51. Im, H.J. (2018). Current treatment for pediatric acute myeloid leukemia. *Blood research*, 53(1),1-2.
52. Wolfson, J, Sun. C, Wyatt L, Stock W & Btatia S. (2017). Adolescents and young adults with acute lymphoblastic and acute myeloid leukemia: impact of care specialized cancer centers on survival outcome. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 26(3), 312-320.

Anexos.

A. Instrumento de recolección:

No de EXP:

I. Características sociodemográficas

a) Edad:

- 0-23 meses
- 2-4 años
- 5-9 años
- 10-14 años

b) Sexo:

- Masculino
- Femenino

c) Procedencia:

- Urbano
- Rural
-

II. Estado del paciente al diagnóstico:

a) Leucocitos al diagnóstico:

- $< 20\ 000 \times 10^9/L$
- $20\ 000$ a $50\ 000 \times 10^9/L$
- $50\ 000$ a $100\ 000 \times 10^9/L$
- $> 100\ 000 \times 10^9/L$

b) Clasificación FAB para LMA:

- M0
- M1
- M2
- M4
- M5
- M6
- M7

c) Estatus del SNC

- Positivo
- Negativo

d) Procesos infecciosos al ingreso

- neumonía
- infección de tejidos blandos
- Sepsis
- EDA
- Otros
- Ninguna

e) Profilaxis antimicrobiana

- Si
- No

III. Evolución durante el tratamiento

a) Blastos en medula ósea al día 21

- M1 (<5%)
- M2 (5-25%)
- M3 (> 25%)

b) Función cardíaca

- Normal
- Disminuida

c) Días hasta recuperación hematológica

- $> \text{ de } 10 \text{ días } \leq 14$
- ≥ 15

d) Infecciones durante el tratamiento

- Tiflitis
- Fiebre y neutropenia
- Mucositis
- Bacteriemia

IV. Fallecido

- Si
- No

B. Tablas

Tabla 1: Características demográficas de los pacientes en estudio con LMA sometidos al protocolo de quimioterapia de intensidad reducida MAG 1. (N=20)

Variable		Frecuencia (%)	Media (DE)
Edad	0 a 23 meses	1 (5%)	6 (+/- 4.5)
	2 a 4 años	4 (20%)	
	5 a 9 años	8 (40%)	
	10 a 14 años	6 (30%)	
	Mayor de 14 años	1 (5%)	
Sexo	Masculino	9 (45%)	
	Femenino	11 (55%)	
Procedencia	Urbano	7 (35%)	
	Rural	13 (65%)	

Fuente: Expediente Clínico

Tabla 2: Características clínicas de los pacientes con LMA sometidos al protocolo de quimioterapia de intensidad reducida MAG 1. (N=20)

Variable		Frecuencia(%)	Media (DE)
Clasificación FAB de LMA	M0	5 (25%)	
	M1	7 (35%)	
	M2	2 (10%)	
	M4	6 (30%)	
Número de Leucocitos	< 20 000	7 (35%)	85 624 (+/- 109 484)
	≥ 20 000 y < 50 000	2 (10%)	
	≥ 50 000 y < 70 000	5 (25%)	
	≥ 100 000	6 (30%)	
Número de Procesos Infecciosos	0	6 (30%)	
	1	12 (60%)	
	≥ 2	2 (10%)	
Proceso Infeccioso	Neumonía	8 (40%)	
	Diarrea	2 (10%)	
	Infección de tejidos blandos	4 (20%)	
	Otros	3 (15%)	
Profilaxis antimicrobiana	Si	16 (80%)	
	No	4 (20%)	
Afectación SNC	Si	2 (10%)	
	No	18 (90%)	
Fracción de Eyección	Normal	16 (80%)	
	Disminuida	4 (20%)	

Fuente: Expediente Clínico

Tabla 3: Evolución de los pacientes con LMA sometidos al protocolo de quimioterapia de intensidad reducida MAG 1. (N=20)

Variable		Frecuencia (%)	Media (DE)
Número de días hasta la recuperación Inmunológica	≥ 10 y ≤ 14 días	6 (30%)	16 (+/- 3)
	> 15 días	14 (70%)	
Blastos En Medula Ósea día 22	M1	12 (60%)	
	M2	2 (10%)	
	M3	6 (30%)	
Complicaciones Durante Inducción	Neutropenia	14 (70%)	
	Mucositis	6 (30%)	
	Infecciones	13 (65%)	
	Tiflitis	2 (10%)	
	EDA	1 (5%)	
	Flebitis	8 (40%)	
	Bacteremia	2 (10%)	
	Fallecidos	0 (0%)	

Fuente: Expediente Clínico

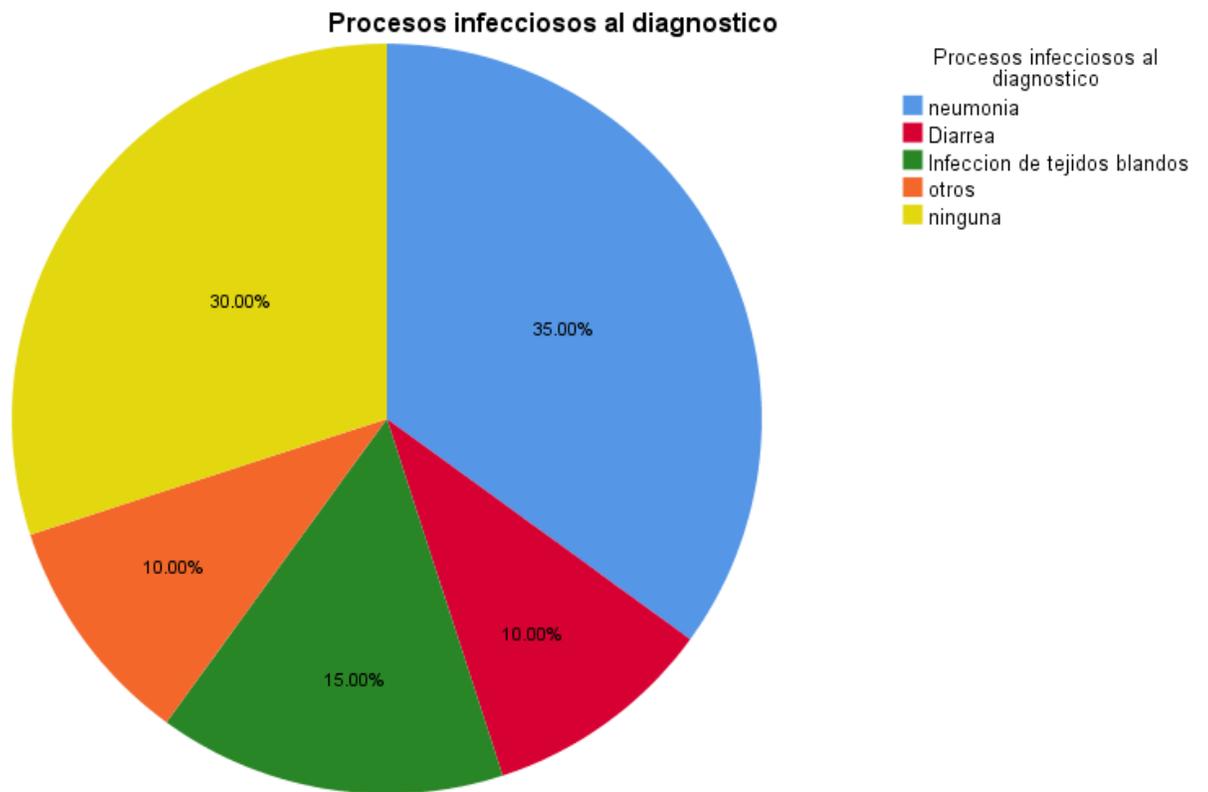
Tabla 4: Frecuencia de blastos en medula ósea al día 21 según clasificación FAB de los pacientes con LMA sometidos al protocolo de quimioterapia de intensidad reducida MAG 1. (N=20)

		BLASTOS MEDULA OSEA			
		M1	M2	M3	TOTAL
CLASIFICACION	M0	3	1	1	5
FAB	M1	5	1	1	7
	M2	1	0	1	2
	M4	3	0	3	6
TOTAL		12	2	6	20

Fuente: Expediente Clínico

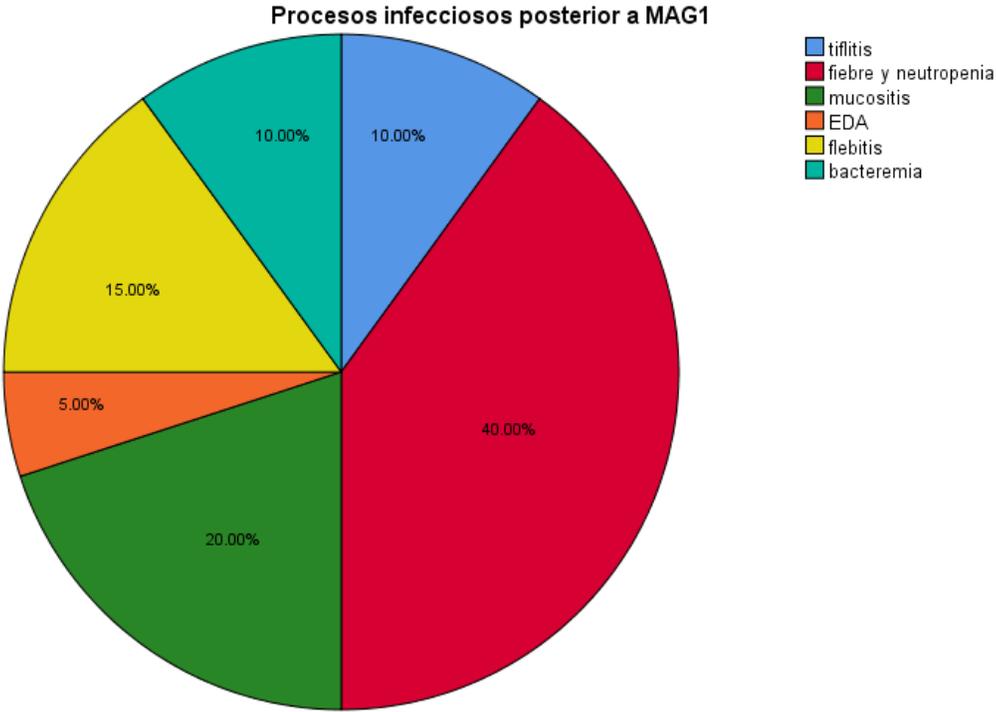
C. Gráficos

1. Procesos infecciosos al diagnostico



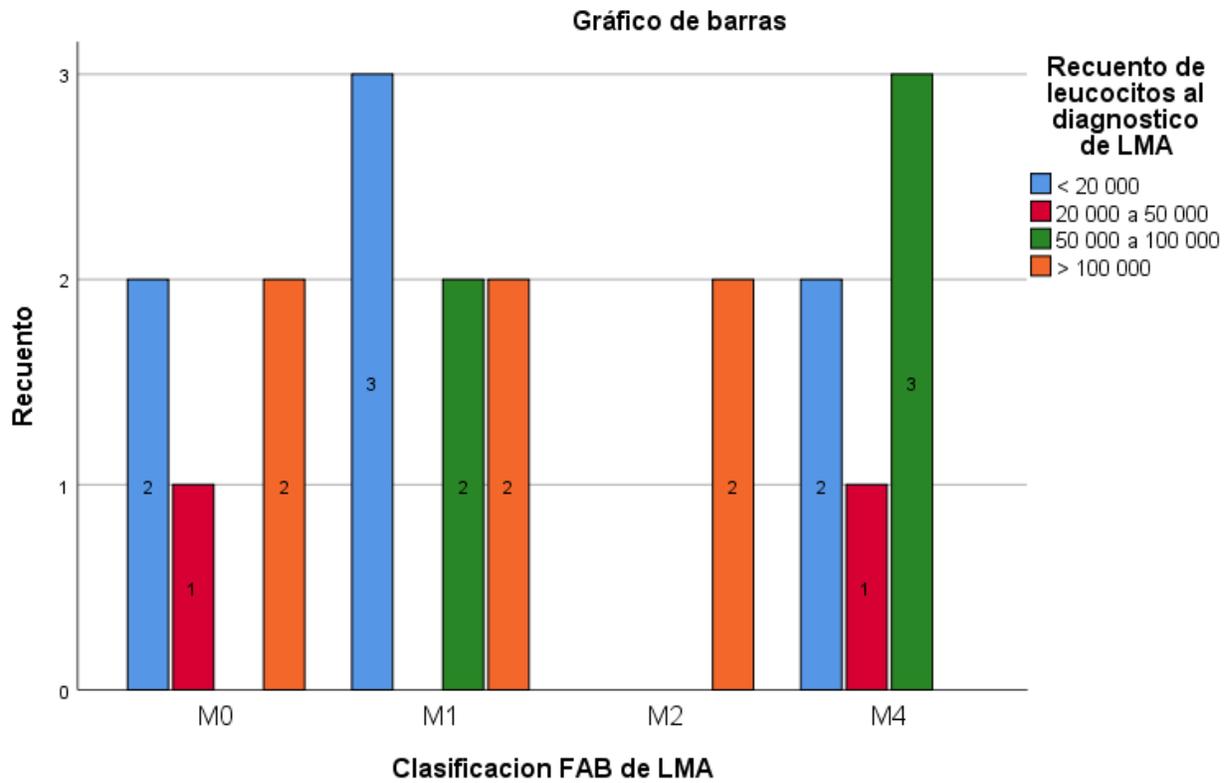
Fuente: Tabla 2

2. Procesos infecciosos durante el MAG 1



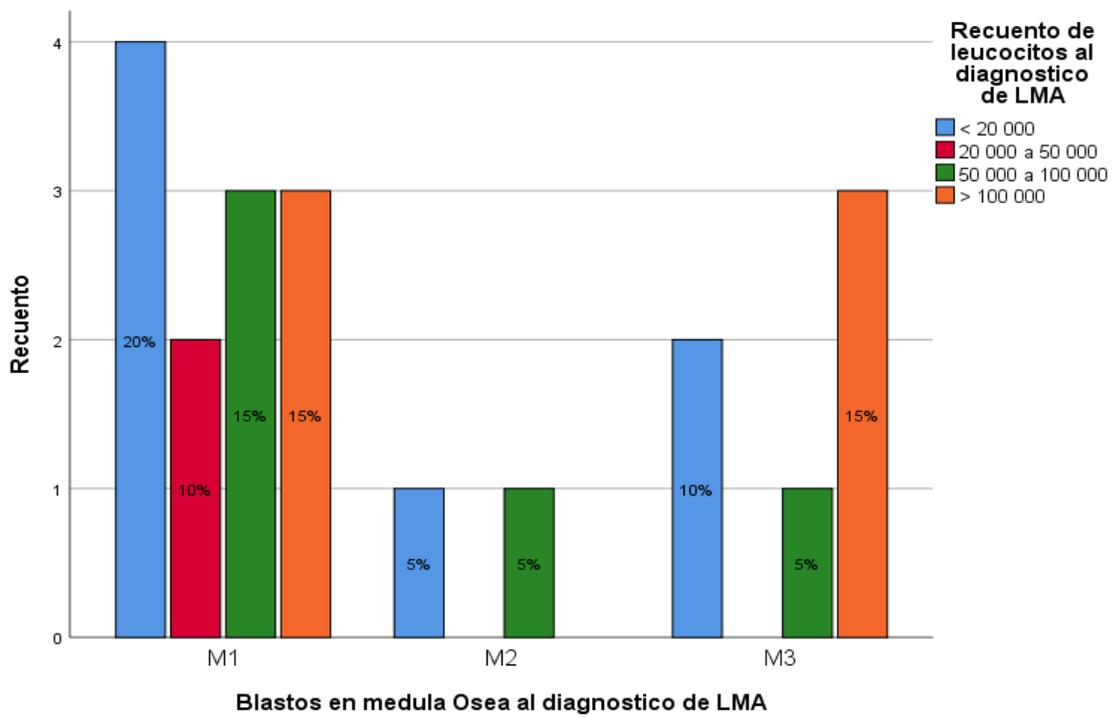
Fuente: Tabla 3

3. Clasificación FAB y recuento de leucocitos al diagnóstico



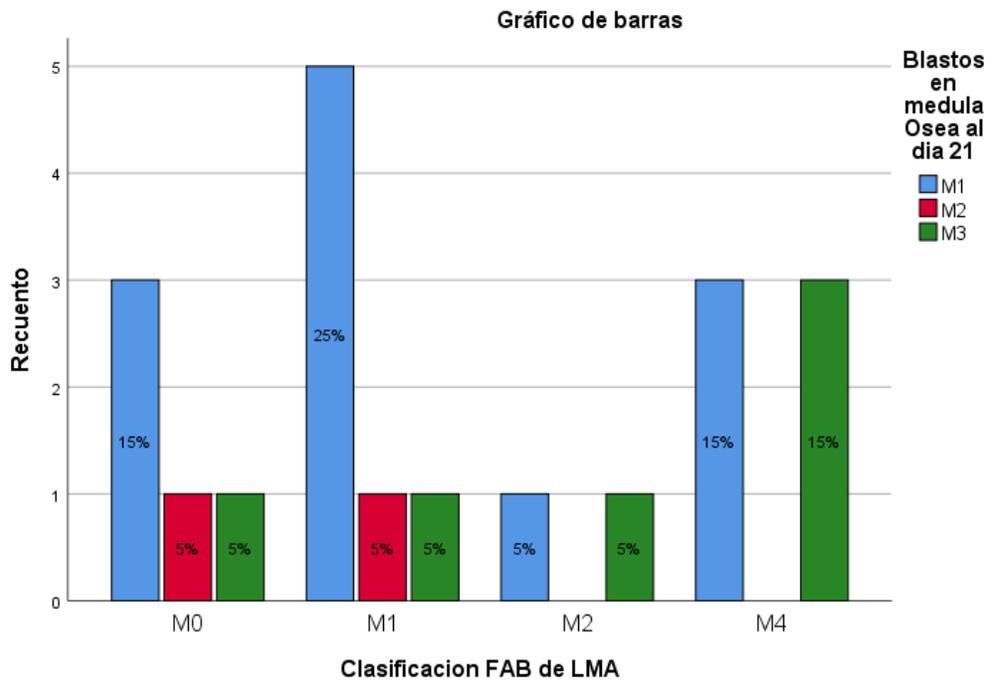
Fuente: Tabla 2

3. Recuento de leucocitos al diagnóstico y blastos en medula ósea al día 21.



Fuente: Tabla 2

4. Clasificación FAB y Blastos en Medula ósea al día 21



Fuente: Tabla 2