



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Toxicidad asociada al tratamiento de niños con diagnóstico de leucemia mieloide aguda atendidos en un centro de referencia en Colombia

Johnny Francisco García Medina

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento Pediatría
Bogotá, Colombia
2018

Toxicidad asociada al tratamiento de niños con diagnóstico de leucemia mieloide aguda atendidos en un centro de referencia en Colombia

Johnny Francisco García Medina

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Oncohematología Pediátrica

Directora:

Médico Oncohematólogo Peditra Teresa Adriana Linares Ballesteros

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento Pediatría
Bogotá, Colombia

2018

Resumen

Antecedentes: La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas malignas, representan el 25% de las leucemias en pediatría. Hay poca información local sobre toxicidad asociada al tratamiento y desenlaces. **Objetivo:** Describir la toxicidad y complicaciones asociadas al tratamiento de la LMA con el protocolo de tratamiento institucional utilizado en Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia. **Materiales y métodos:** Estudio de cohorte descriptivo-retrospectivo de 33 pacientes menores de 18 años, con diagnóstico confirmado de LMA desde el 1 de Enero del 2012 hasta el 30 de Junio de 2016. Se incluyeron todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión. **Resultados:** Murieron 17 de 33 pacientes (51,5%). Cinco pacientes murieron en inducción (15,15%), dos (6,06%) tuvieron muerte relacionada con el tratamiento. Un paciente abandono posterior a la segunda inducción. Se presentó 1 abandono (3,03%) y 8 recaídas (28,57%). Todos los pacientes presentaron algún tipo de evento adverso durante el tratamiento, siendo la neutropenia febril la de mayor frecuencia. Se requirió soporte transfusional en todas las fases del tratamiento. Fueron a trasplante alogénico 14 pacientes. La sobrevida global y libre de eventos fue del 42% y 36% respectivamente. **Conclusiones:** La implementación del protocolo institucional para el manejo de LMA basado en la Guía de Práctica del Ministerio de Salud y Colciencias, ha permitido mejorar significativamente las cifras de sobrevida global y sobrevida libre de eventos al compararlas con los pocos datos existentes y publicados del tema en el país.

Palabras clave: Leucemia mieloide aguda, pediatría, toxicidad y sobrevida.

Abstract

Background: Acute Myeloid Leukemia (AML) is a heterogeneous group of malignant hematologic diseases that represent 25% of leukemias in pediatrics. There's little local information on the toxicity associated to the treatment and outcomes. **Objective:** Describe the toxicity and complications associated to the treatment of AML with the institutional protocol of treatment used in the Pediatric Hospital "La Misericordia". **Materials and methods:** Descriptive-retrospective study of 33 patients under 18 years old, all with confirmed diagnosis of AML from January 1st of 2012 to June 30th of 2016. All patients that met the criteria of inclusion were in fact, included. **Results:** 17 of the 33 patients deceased (51.5%). 5 deceased during the induction (15.15%), 2 had deaths related to the treatment (6,06%). One patient abandoned the treatment prior to the second induction (3,03%) and eight relapsed. All patients presented some type of adverse sign during treatment, being febrile neutropenia the most frequent one. Transfusion support was needed all the phases of the treatment. 14 patients were moved to allogeneic transplant. The overall and free survival rates were 42% and 36% respectively. **Conclusions:** The implementation of the institutional protocol for ha doing AML based on the practice Guide of the Ministry of Health and Colciencias, has allowed to significantly improve the overall and free survival rates when compared to the scarcely published and existing data in the country.

Key words: Acute myeloid leukemia, pediatrics, toxicity and survival.

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Abstract	X
Lista de figuras	XII
Lista de tablas	XIII
Introducción	1
1. Objetivos	4
1.1 Objetivo general.....	4
1.2 Objetivos específicos	4
2. Materiales y métodos	5
3. Diagnóstico	7
3.1 Clasificación de riesgo	7
3.2 Desenlaces	8
3.3 Análisis estadístico	9
4. Resultados	10
4.1 Mortalidad.....	12
4.2 Abandono y recaída.....	14
4.3 Eventos de toxicidad.....	15
4.3.1 Tratamiento de consolidación	18
4.3.2 Pacientes trasplantados	21
4.4 Análisis de sobrevida	22
4.5 Discusión	23
5. Conclusión	28
Bibliografía	29

Lista de ilustraciones

	Pág.
Ilustración 4-1 Sobrevida global.....	22
Ilustración 4-2 Sobrevida libre de eventos	22

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 2-1 Protocolo Institucional de tratamiento LMA	6
Tabla 3-1 Clasificación del riesgo en leucemia mieloide aguda en pediatría.....	8
Tabla 4-1 Características generales de los pacientes con LMA	10
Tabla 4-2 Respuesta al tratamiento y desenlaces según grupo de riesgo.....	13
Tabla 4-3 Eventos según clasificación de riesgo.....	15
Tabla 4-4 Eventos de toxicidad y complicaciones relacionadas con el tratamiento por fase de tratamiento.	16
Tabla 4-5 Eventos adversos y complicaciones relacionadas con el tratamiento por fase de tratamiento y por grupo de riesgo.	16
Tabla 4-6 Consolidación según riesgo.	18
Tabla 4-7 Comparación toxicidad en consolidación HAM vs Citarabina	19
Tabla 4-8 Citarabina según dosis y riesgo.	20
Tabla 4-9 Complicaciones según ciclo de consolidación y dosis de citarabina.....	20
Tabla 4-10 Pacientes trasplantados según grupo de riesgo.....	21

Introducción

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas malignas originadas en células precursoras de líneas mieloide, monocítica, eritroide, y/o megacariocítica (1). Representa aproximadamente el 25% de las leucemias en la edad pediátrica (1). Los datos exactos sobre incidencia global en población pediátrica con diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA) no están fácilmente disponibles, sin embargo basándose en la información sobre la incidencia promedio de cerca de 7.7 casos por millón de niños menores de 14 años y con el dato estimado de alrededor de 2 billones de niños en el mundo, se puede estimar que existen alrededor de 16,000 casos de LMA (2,3).

La incidencia es variable en diferentes grupos de edad, en lactantes menores de 1 año es de 18.4 por millón, disminuyendo progresivamente a 4.3 por millón en el grupo de 5-9 años e incrementándose nuevamente a 7.7 por millón en niños entre 10-14 años (3). A partir de esta edad la incidencia aumenta gradualmente hasta lograr su valor más alto reportado de 16,2 casos por cada 100,000 habitantes por encima de los 65 años (3). La incidencia anual por millón de niños también es variable según el área geográfica, observándose los valores más altos en Nueva Zelanda con 14,4 por millón de habitantes año (4). En Estados Unidos se diagnostican anualmente 730 casos de LMA en la edad pediátrica, de los cuales 500 casos corresponden al grupo de edad entre 0-14 años y los 230 casos restantes al grupo de edad entre los 15 y 19 años (5). En Colombia según el boletín de la Cuenta de Alto Costo acerca de las leucemias agudas (sept 22 de 2017), se registraron en el periodo comprendido entre 2 de enero de 2015 a 1 de enero de 2016, 150 casos registrados de LMA en menores de 18 años, 28 de ellos reportados como casos nuevos (6). En Cali la tasa ajustada está entre 6,7-7,9 casos por millón de habitantes en menores de 15 años (7).

La clasificación de LMA actual se hace según la Organización Mundial de la Salud (OMS), con su última revisión en el 2016, incorpora nueva información relacionada con aspectos clínicos, pronósticos y genético-moleculares (8). La clasificación de las neoplasias mieloides tiene en cuenta en principio características morfológicas, citoquímicas y de inmunotipificación para la definición del linaje celular. El descubrimiento de anormalidades citogenéticas y moleculares ha permitido un mayor entendimiento de la fisiopatología de la transformación neoplásica y su evaluación se ha convertido en un componente esencial tanto en el diagnóstico como para el tratamiento de pacientes con LMA. Las aberraciones cromosómicas detectadas, particularmente las translocaciones, también tienen un valor pronóstico y pueden ser usadas como marcadores tumorales y por ello se recomiendan que hagan parte de la evaluación al momento del diagnóstico (1,9). En Colombia la Guía de Práctica Clínica de Leucemia Mieloide Aguda en niños y adolescentes recomienda la clasificación incluyendo morfología, citometría y estudios moleculares (10).

El pronóstico de esta enfermedad ha mejorado significativamente en las últimas décadas, logrando tasas actuales de curación que oscilan entre el 60-70% en países desarrollados (9,11). Este avance significativo en términos de supervivencia libre de eventos, ha sido consecuencia de la sumatoria de varios factores, principalmente de la evaluación, clasificación de riesgo, la intensificación de la terapia y los avances enormes en el cuidado de soporte (1,11).

El manejo de los pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA incluye quimioterapia intensiva, en algunos pacientes consolidación con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TPH) (12). La combinación de antraciclinas y citarabina, representa el eje fundamental del tratamiento inicial en la mayoría de los grupos colaborativos (13). El régimen de la terapia de inducción está basado en la estrategia "3+7", establecido desde 1970 y consiste en uno o dos ciclos con infusión continua de citarabina (100-200 mg/m²/día) por 7 días, en asociación con una antraciclina que puede ser daunorrubicina (DNR) a 45-60 mg/m²/día por 3 días (10,13). Algunos grupos colaborativos utilizan un tercer agente de quimioterapia en inducción (14,15). La terapia post-remisión se

estratifica en grupos de riesgo de acuerdo al tipo de respuesta obtenida en la terapia inicial de inducción y además a la presencia de características citogenéticas características y mutaciones puntuales (1). Dos a cuatro cursos repetidos de Ara-C a dosis altas, asociados a otros agentes citotóxicos, han sido usados en la terapia post-remisión (10,14). La mayoría de los grupos colaborativos no utilizaron terapia de mantenimiento en LMA (solo la utilizan en la variante promielocítica) (16). Desde 1980 el TPH de donantes familiares HLA idénticos, ha sido ampliamente utilizado como parte de la estrategia para la consolidación en la primera remisión en la mayoría de pacientes (10,14).

Los diferentes grupos colaborativos han desarrollado pruebas clínicas que buscan optimizar la respuesta al tratamiento, sin aumentar la toxicidad. En reportes del grupo BFM consideran que la posibilidad de mejorar los resultados con la intensificación de la quimioterapia convencional que permita el control de la población blástica, se considera tolerable para un grupo de pacientes y se limita para otros por la toxicidad asociada aguda y tardía (14). Las toxicidades reportadas con mayor frecuencia incluyen mielosupresión severa con infecciones durante episodios de neutropenia, mucositis y cardiotoxicidad aguda. Agentes terapéuticos con nuevas propiedades farmacocinéticas, el creciente desarrollo de la inmunoterapia y la acción sobre vías de señalización molecular, buscan resolver el problema de los efectos secundarios (11)

En Colombia se tiene poca información sobre desenlaces de LMA en niños, Vizcaíno et al, informaron en 2008, sobrevida de 22% en una cohorte de niños tratados en el Instituto Nacional de Cancerología en Bogotá (17). No se han descrito efectos adversos, toxicidad temprana y complicaciones del tratamiento.

El objetivo principal de este trabajo es describir la toxicidad asociada al tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda (se excluyó la variante promielocítica) con el protocolo de tratamiento institucional, basado en la Guía de Práctica Clínica de Atención Integral del Ministerio de Salud y Seguridad Social de Colombia (10), utilizado en HOMI Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia.

1. Objetivos

1.1 Objetivo general

Describir la toxicidad y complicaciones asociadas al tratamiento de la leucemia mieloide aguda con el protocolo de tratamiento institucional, utilizado en la HOMI Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia.

1.2 Objetivos específicos

- Describir la mortalidad asociada a la quimioterapia en cada una de las fases del tratamiento.
- Describir la frecuencia y causa de ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátrico (UCIP), por complicaciones secundarias al tratamiento de manera global y relacionada a cada una de las fases de tratamiento.
- Describir la frecuencia y características de las infecciones secundarias al tratamiento a nivel global y en cada una de las fases de tratamiento.
- Describir la frecuencia y características de eventos adversos relacionados con toxicidad cardíaca, hepática y gastrointestinal secundarios al tratamiento de forma global y discriminados para cada una de las fases del tratamiento.
- Describir el tipo y frecuencia de requerimiento transfusional de manera global y definida para cada una de las fases del tratamiento.

2. Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte descriptivo-retrospectivo de 33 pacientes menores de 18 años, con diagnóstico confirmado de leucemia mieloide aguda, diagnosticados y tratados en HOMI Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia desde el 1 de Enero del 2012 hasta el 30 de Junio de 2016. Se realizó un muestreo no probabilístico a conveniencia, en el que se incluyeron la totalidad de pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión.

Se definieron los siguientes criterios de inclusión: edad entre 0-18 años al momento del diagnóstico confirmado en HOMI Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia en el periodo comprendido entre 1 del 2012 al 30 de Junio del 2016, con esquema de tratamiento recibido ajustado a las recomendaciones del protocolo institucional. Los criterios de exclusión fueron todos aquellos pacientes con diagnóstico extra-institucional de LMA remitidos para continuar tratamiento y aquellos con diagnóstico confirmado de LMA subtipo morfológico M3 (promielocítica) atendidos en HOMI Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia durante el mismo periodo de tiempo. El tiempo de seguimiento se tuvo en cuenta en meses y fue medido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta los desenlaces, los cuales se definieron como: muerte en inducción, muerte por toxicidad o relacionada al tratamiento, recaída, abandono y traslado.

El protocolo de tratamiento utilizado fue tomado de la Guía de Práctica Clínica de LMA en niños y adolescentes del Ministerio de Salud de Colombia (10), el cual se fundamenta en dos pilares fundamentales: la inducción y la consolidación, además de la consideración del trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) alogénico en los pacientes con riesgo intermedio y desfavorable. El protocolo de tratamiento incluye un esquema de quimioterapia de inducción con dos ciclos de una combinación de antraciclina (daunorrubicina) más citarabina, sin interrupciones injustificadas y siempre acompañado

de profilaxis del SNC con la aplicación de quimioterapia intratecal triple (metotrexate, citarabina y dexametasona). Posteriormente la terapia de consolidación que incluye el uso de citarabina a dosis altas, acompañado o no de antraciclina (mitoxantrona) según la estratificación de riesgo (Tabla 2-1).

Tabla 2-1 Protocolo Institucional de tratamiento LMA

Protocolo LMA			
	Vía	Dosis Por Día	Días De Administración
Primera inducción			
Citarabina	IV	100 Mg/M ² /Día	1-7
Daunorrubicina	IV	60 Mg/M ² /Día	1,3 Y 5
QMT IT Triple	IT	Según Edad	1,7
Segunda inducción			
Citarabina	IV	100 mg/m ² /día	1-7
Daunorrubicina	IV	45 mg/m ² /día	1,3 Y 5
QMT IT Triple	IT	Según edad	1,7
Esquema de consolidación			
Citarabina	IV	1500 mg/m ² /dosis cada 12 h (6 dosis)	1-3
Mitoxantrona	IV	10 mg/m ² /día	4 Y 5
QMT IT triple	IT	Según edad	1
Los pacientes de riesgo favorable e intermedio reciben 2 a 3 ciclos de consolidación sin mitoxantrona. Los pacientes de riesgo desfavorable reciben mitoxantrona en la primera consolidación.			

Fuente: elaboración propia.

3. Diagnóstico

El diagnóstico de LMA se realizó con la presencia de mínimo 20% de mieloblastos en médula ósea o menor si se documentaba la presencia de translocaciones específicas de LMA: t(8;21), inv(16) o t(16;16). Para la clasificación inmunológica de las células tumorales se utilizó la citometría de flujo con los criterios del panel EuroFlow para evaluación de LMA. Se hizo evaluación citogenética con cariotipo de estados leucémicos, cariotipo de fragilidad cromosómica y análisis molecular específico para las mutaciones FLT-3, nucleofosmina y las translocaciones ya especificadas. La evaluación al diagnóstico se puede realizar en sangre periférica si la condición del paciente no es adecuada para llevarlo al procedimiento de biopsia de médula ósea. Siempre se hace evaluación del líquido cefalorraquídeo (LCR) al momento del diagnóstico y siempre que se administre quimioterapia intratecal o se haga evaluación en médula ósea. Los estudios del LCR comprenden: citoquímico y citológico por citospin.

3.1 Clasificación de riesgo

La clasificación de riesgo se basa principalmente en la presencia o ausencia de alteraciones citogenéticas - moleculares al momento del diagnóstico y en la respuesta en la evaluación de médula ósea realizada al día 14 de iniciado el primer ciclo de inducción medida por citometría de flujo. De acuerdo a esta definición los pacientes fueron clasificados en 3 grupos de riesgo así: riesgo favorable, riesgo intermedio y riesgo desfavorable (Tabla 3-1).

Tabla 3-1 Clasificación del riesgo en leucemia mieloide aguda en pediatría

Riesgo favorable	Riesgo intermedio	Riesgo desfavorable
<ul style="list-style-type: none"> • Translocaciones: t(8;21), Inv (16), t(16;16). Independiente que se encuentran otras alteraciones. • En niños > 3 años: Se recomienda utilizar los estudios de Nucleofosmina (npsc) e ITD-FLT3 	<ul style="list-style-type: none"> • Los pacientes no clasificados como riesgo favorable o desfavorable. 	<ul style="list-style-type: none"> • Anormalidades de los cromosomas 12, monosomía 7, anormalidades del brazo largo del cromosoma 5, t(6;19), t(9;22) y pacientes con citogenética normal pero con ITD-FLT3 positivo. • Pacientes > 15 años: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anormalidades 3q (Excluyendo t(3;5). ○ Inv 3 / t(3;3). ○ +(5q), del(5q), -5 ○ -7,+ (7q)/del(7q) ○ T(6;11),t(10;11),t(11q23) ○ Cariotipo complejo: ≥ 3 anormalidades no relacionadas.

Los pacientes con EMR \geq 1% en MO tomada al día 14 de iniciado el 1er ciclo de inducción, serán reclasificados como riesgo desfavorable.

Fuente: elaboración propia.

3.2 Desenlaces

Se evaluarán los resultados teniendo en cuenta la definición de los siguientes desenlaces:

- Muerte en inducción: muerte que se presenta dentro de los 2 primeros ciclos de quimioterapia de inducción (3+7) o antes del inicio del primer ciclo de consolidación.
- Muerte relacionada con el tratamiento ó muerte por toxicidad: muerte después de haber alcanzado remisión completa al final de los 2 primeros ciclos de inducción, sin evidencia de actividad de enfermedad.
- Falla de la inducción: \geq 5% de blastos en médula ósea al final de la inducción (después de segundo ciclo 3+7).
- Recaída: aparición de blastos nuevamente en médula ósea después de haber alcanzado remisión completa al final de inducción o aparición de enfermedad extramedular.

- Traslado: cambio a otro centro de tratamiento.
- Abandono de tratamiento: no cumplimiento o inasistencia por un periodo de tiempo igual o mayor a 4 semanas sin razón médica.
- Sobrevida libre de evento: tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la fecha de presentación de situaciones como falla de remisión, recaída, traslado, abandono de tratamiento, aparición de segunda neoplasia, muerte por cualquier causa o del último control vivo en remisión para aquellos que no tienen eventos.
- Sobrevida global: es el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la fecha de la muerte por cualquier causa o del último control vivo para aquellos que están vivos.
- Otros desenlaces fueron la descripción de los eventos adversos (infecciones, toxicidad hepática, gastrointestinal, cardíaca y mucositis grados 3-4) los cuales se evaluaron con base a los criterios del Instituto Nacional de Cáncer (CTCAE) versión 4.0. También se describió el ingreso a la unidad de cuidado intensivo y los requerimientos transfusionales (transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas).

3.3 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la información, las variables cualitativas se analizaron con frecuencias absolutas y relativas, las variables cuantitativas con medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a la distribución de los datos (prueba de Shapiro Wilk). La sobrevida libre de evento y la sobrevida global fueron estimadas de acuerdo al método de Kaplan Meier.

El análisis de la información fue procesado en Stata 12.0. Este estudio fue evaluado y aprobado por el comité de ética de HOMI Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia.

4. Resultados

De un total de 55 pacientes registrados durante el periodo de observación, se excluyeron 22 pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión por las siguientes razones: 16 pacientes fueron diagnosticados con LMA promielocítica, 4 pacientes con diagnóstico de LMA-bifenotípica, 1 paciente con diagnóstico de LMA-Recaída y 1 paciente con diagnóstico extrainstitucional de LMA. La muestra incluye 33 pacientes que cumplen los criterios de inclusión en el periodo especificado. Las características demográficas se observan en la Tabla 4-1. La mediana de edad del grupo fue de 6 años (RIQ 1,6-14 años), la relación varones a mujeres fue de 1:1,06.

Tabla 4-1 Características generales de los pacientes con LMA

Características	Total pacientes		Pacientes riesgo favorable		Pacientes riesgo intermedio		Pacientes riesgo desfavorable		Pacientes no clasificados	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Edad	33	100	7	21,21	3	9,09	21	63,63	2	6,06
0 a < 2 Años	7	21,21	3	9,09	0	0	3	9,09	1	3,03
2 a < 15 años	23	69,69	3	9,09	2	6,06	15	45,45	1	6,06
15 a < 18 años	4	12,13	0	0	1	3,03	3	9,09	0	0
Estatus SNC	33	100	6	18,18	3	9,09	21	63,63	2	9,09
SNC 1	29	87,87	6	18,18	2	6,06	20	60,6	1	3,03
SNC 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SNC 3	1	3,03	0	0	0	0	1	3,03	0	0
No realizado	3	9,09	1	3,03	1	3,03	0	0	1	3,03

Tabla 4-1 (Continuación)

Características	Total pacientes		Pacientes riesgo favorable		Pacientes riesgo intermedio		Pacientes riesgo desfavorable		Pacientes no clasificados	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Morfología (FAB)	31	93,94	5	15,15	3	9,09	20	60,6	2	6,06
M1	5	15,15	1	3,03	0	0	4	12,12	0	0
M2	10	30,30	1	3,03	1	3,03	8	24,24	0	0
M4	7	21,21	1	3,03	1	3,03	4	12,12	0	0
M5	7	21,21	0	0	1	3,03	4	12,12	2	6,06
M7	3	9,1	3	9,09	0	0	0	0	0	0
Recuento inicial leucocitos	33	100	7	21,21	3	9,09	21	63,63	2	6,06
<10.000	14	42,42	5	15,15	1	3,03	8	24,24	0	0
10.000-20.000	6	18,18	1	3,03	1	3,03	4	12,12	0	0
20.000-50.000	8	24,24	0	0	1	3,03	6	18,18	1	3,03
50.000-100.000	2	6,06	1	3,03	0	0	0	0	1	3,03
Más de 100.000	3	9,09	0	0	0	0	3	9,09	0	0
Translocación 8;21	33	100	7	21,21	3	9,09	21	63,63	2	6,06
Positiva	5	15,15	2	6,06	0	0	3	9,09	0	0
Negativa	21	63,63	2	6,06	2	6,06	16	48,48	1	3,03
No realizado	7	21,21	3	9,09	1	3,03	2	6,06	1	3,03
Inversión 16	33	100	7	18,18	3	9,09	21	63,63	2	6,06
Positiva	1	3,03	1	3,03	0	0	0	0	0	0
Negativa	23	69,69	2	6,06	3	9,09	17	51,51	1	3,03
No realizado	9	27,28	4	12,12	0	0	4	12,12	1	3,03
Nucleofosmina	33	100	7	18,18	3	9,09	21	63,63	2	6,06
Positiva	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Negativa	17	51,51	3	9,09	3	9,09	10	30,3	1	3,03
No realizado	16	48,49	4	12,12	0	0	11	33,33	1	3,03
Mutación FLT3D3	33	100	7	21,21	3	9,09	21	63,63	2	6,06
Positiva	1	3,03	0	0	0	0	1	3,03	0	0

Tabla 4-1 (Continuación)

Características	Total pacientes		Pacientes riesgo favorable		Pacientes riesgo intermedio		Pacientes riesgo desfavorable		Pacientes no clasificados	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Negativa	20	60,6	3	9,09	3	9,09	13	39,39	1	3,03
No realizado	12	36,37	4	12,12	0	0	7	21,21	1	3,03
Cariotipo	33	100	7	18,18	3	9,09	21	63,63	2	6,06
Normal	18	54,54	1	3,03	3	9,09	13	39,39	1	3,03
Anormal	14	42,42	6	18,18	0	0	8	24,24	0	0
No realizado	1	3,04	0	0	0	0	0	0	1	3,03
Enfermedad Genética previa	33	100	7	21,21	3	9,09	21	63,63	2	6,06
Positiva	4	12,12	3	9,09	0	0	1	3,03	0	0
Negativa	29	87,88	4	12,12	3	9,09	20	60,6	2	6,06
Estudio HLA	33	100	7	21,21	3	9,09	21	63,63	2	6,06
Idéntico	4	12,12	0	0	1	3,03	3	9,09	0	0
Haploidéntico	21	63,63	3	9,09	1	0	17	51,51	0	3,03
Disparidad	2	6,06	1	3,03	0	3,03	1	3,03	0	0
No realizado	6	18,19	3	9,09	1	3,03	0	0	2	3,03

Fuente: elaboración propia.

4.1 Mortalidad

Fallecieron en total 17 de los 33 pacientes (51,5%). Cinco pacientes murieron en inducción (15,15%), 2 pacientes eran de riesgo desfavorable, 1 de riesgo favorable y 2 de riesgo no clasificado.

Dos pacientes (6.06%) tuvieron muerte en remisión relacionada con el tratamiento: un paciente en la primera consolidación, por disfunción miocárdica severa y el otro paciente en la segunda consolidación, por sepsis y disfunción multiorgánica, ambos clasificados como riesgo desfavorable.

Tres pacientes tuvieron falla de remisión al finalizar la inducción. Los 3 pacientes recibieron la primera consolidación, uno logro remisión morfológica continuando tratamiento y dos murieron por progresión de la enfermedad. Un paciente abandono después de la segunda inducción, sin lograrse hacer evaluación posterior, sin remisión posterior al primer ciclo 3+7.

Seis pacientes murieron después de haber alcanzado remisión completa por recaída, uno después de haber finalizado tratamiento y cinco posterior al TPH (Tabla 4-2).

Tabla 4-2 Respuesta al tratamiento y desenlaces según grupo de riesgo

Respuesta y desenlaces	Total pPacientes		Pacientes riesgo favorable		Pacientes riesgo intermedio		Pacientes riesgo desfavorable		Pacientes no clasificados	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
EMR 1ra Inducción	33	100	7	21,21	3	9,09	20	60,60	2	6,06
≥ 1,0	20	60,6	0	0	1	3,03	19	57,57	0	0
≤0,99	10	30,3	6	18,18	3	9,09	1	3,03	0	0
No aplica*	3	9,1	1	3,03	0	0	0	0	2	6,06
EMR 2da Inducción	30	100	6	20	3	10	21	70	0	0
≥1,0	9	30	1	3,3	0	0	8	26,66	0	0
≤0,99	18	60	5	16,6	3	10	10	33,33	0	0
No realizado	3	10	0	0	0	0	3	10	2	0
Remisión final inducción	33	100	6	18,18	3	9,09	21	63,63	0	0
SI	24	72,72	6	18,18	3	9,09	15	45,45	0	0
NO	3	9,09	0	0	0	0	3	9,09	0	0
No aplica*	6	18,18	1	3,03	0	0	3	9,09	2	6,06
Recaída	25	100	6	24	3	12	16	64	2	0
SI	9	36	1	4	0	0	8	32	0	0
NO	16	64	5	20	3	12	8	32	0	0
No Aplica**	7		1		0		5		2	

Tabla 4-2 (Continuación)

Respuesta y desenlaces	Total pacientes		Pacientes riesgo favorable		Pacientes riesgo intermedio		Pacientes riesgo desfavorable		Pacientes no clasificados	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Eventos	33	100	7	21,21	3	9,09	21	63,63	2	6,06
Muerte en inducción	5	15,15	1	3,03	0	0	2	6,06	2	6,06
Muerte por toxicidad	2	6,06	0	0	0	0	2	6,06	0	0
Falla de remisión	3	9,09	0	0	0	0	3	9,09	0	0
Abandono	1	3,03	0	0	0	0	1	3,03	0	0
Traslado	1	3,03	0	0	1	3,03	0	0	0	0
Libre de eventos	13	39,39	5	15,15	2	6,06	6	18,18	0	0
Estado al último seguimiento	33	100	7	21,1	3	9,09	21	63,63	2	6,06
Vivo	16	48,48	6	18,18	3	9,09	7	21,21	0	0
Muerto	17	51,52	1	3,03	0	0	14	42,42	2	6,06

Fuente: elaboración propia.

No aplica *: No fueron evaluados: 5 pacientes fallecieron y 1 abandono.

No aplica **: 5 fallecieron, 2 falla de remisión y 1 abandono.

4.2 Abandono y recaída

Se presentaron 1 abandono (3,03%) y 8 recaídas (28,57%), de las cuales 7 fueron en médula ósea aislada (87,5%) y 1 en SNC aislado (12,5%). Del grupo de pacientes recaídos, 7 pertenecían al grupo de riesgo desfavorable y 1 de riesgo favorable por translocación 8;21; dos de las recaídas se presentaron después de haber finalizado el tratamiento con quimioterapia, ambas entre los 8 y 9 meses del diagnóstico (uno de riesgo desfavorable y uno riesgo favorable). Los 6 eventos de recaída restantes, todos de riesgo desfavorable, habían recibido en la consolidación TPH en primera línea, las recaídas se presentaron posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, ninguno de los casos dentro de los primeros 100 días del TPH, con una mediana de 160 días. Los 7 pacientes de riesgo desfavorable que recayeron, todos habían entrado en

remisión morfológica al final de la inducción. El paciente de riesgo favorable por translocación 8;21 positiva recaído tenía remisión morfológica al final de la inducción, pero con EMR positiva posterior al segundo ciclo de inducción. Siete de los 8 que recayeron tenían EMR positiva al final de la inducción, con excepción del paciente con recaída extramedular aislada en SNC. Un paciente que presentó como primer evento falla de remisión, presentó recaída hematológica post-trasplante (Tablas 4-2 y 4-3).

Tabla 4-3 Eventos según clasificación de riesgo.

Eventos	Favorable N=7	Intermedio N=3	Desfavorable N=21
Vivos en remisión completa	6	3	7
Recaída	1	0	7
Muerte	1 1(MI)	0	14 7 (R) 2(MT) 2(MI) 3(FI)
Traslado/abandono	0	1 (T)	1(A)
Libre de eventos	5	2	6

MI: muerte en inducción, MT: muerte por toxicidad, R: recaída, FI: falla de inducción, T: traslado, A: abandono.

Fuente: elaboración propia.

4.3 Eventos de toxicidad

La descripción de los diferentes eventos adversos asociados con toxicidad del tratamiento, por cada fase de tratamiento y por grupo de riesgo se pueden observar en: (Tablas 4-4 y 4-5).

Tabla 4-4 Eventos de toxicidad y complicaciones relacionadas con el tratamiento por fase de tratamiento.

Toxicidad y complicaciones	Inducción 1 y 2		Consolidación 1		Consolidación 2		Consolidación 3	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Pacientes por fase	33	100	27	100	21	100	8	100
Requerimiento transfusional	33	100	26	96,3	20	95,23	7	87,50
Neumonía	9	27,27	3	11,11	3	14,28	0	0
Infección tejidos blandos	15	45,45	6	22,22	3	14,28	3	37,5
Neutropenia febril	31	93,93	23	85,18	16	76,19	6	75
Ingreso a UCIP	12	36,36	7	25,92	1	4,76	1	12,5
Elevación de transaminasas								
Grado III-IV	3	9,09	0	0	1	4,76	0	0
Cardiotoxicidad								
Grado III-IV	7	21,21	5	18,51	2	9,52	1	12,5
Colitis neutropénica	14	42,42	9	33,33	4	19,04	1	12,5
Mucositis								

Fuente: elaboración propia.

Tabla 4-5 Eventos adversos y complicaciones relacionadas con el tratamiento por fase de tratamiento y por grupo de riesgo.

Eventos adversos y complicaciones	Inducción N=33				Consolidación 1 N=27			Consolidación 2 N=21			Consolidación 3 N=8	
	RF	RI	RD	SCR	RF	RI	RD	RF	RI	RD	RF	RD
Número pacientes	7	3	21	2	6	3	18	6	2	13	3	5
Porcentaje	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Requerimiento transfusional	100	100	100	100	100	66,6	100	100	100	92,3	100	80
Neumonía	14,2	66,6	15,1	50	16,6	0	11,1	0	50	15,3	0	0
Infección tejidos blandos	0	66,6	86,6	0	50	33,3	11,1	33,3	50	0	33,3	40
Neutropenia febril	100	100	95,2	50	100	66,6	83,3	100	100	61,5	100	60
Ingreso UCIP	14,2	33,3	38	50	16,6	0	38,8	0	0	7,6	0	20
Elevación de transaminasas Grado III-IV	14,2	0	9,5	0	0	0	0	0	0	7,6	0	0
Cardiotoxicidad Grado III-IV	0	0	33,3	0	16,6	0	22,2	16,6	0	7,6	0	20
Colitis neutropénica	0	33,3	39,3	0	16,6	33,3	38,8	33,3	0	15,3	0	20
Mucositis Grado III-IV	0	0	9,5	0	0	0	11,1	0	50	7,6	0	0
Infección fúngica	28,5	66,6	66,6	0	50	0	22,2	0	50	7,6	0	0
Muerte	14,2	0	9,5	100	0	0	5,5	0	0	7,6	0	0

RF: riesgo favorable, RI: riesgo intermedio, RD: riesgo desfavorable.

Fuente: elaboración propia.

El 100% de los pacientes presentó algún tipo de evento adverso durante el tratamiento. Durante la fase de inducción, el evento más frecuente de toxicidad fue neutropenia febril en 31 pacientes (94%), de los cuales 11 requirieron ingreso a UCIP. Infección de tejidos blandos y neumonía se presentaron con menor frecuencia, ambas situaciones con mayor número de casos durante la fase de inducción. La infección fúngica se presentó en 51,5% de los pacientes durante la inducción, el 70% de los casos en pacientes con riesgo desfavorable. Se presentaron 3 infecciones por *Candida*: 2 probadas (1 episodio de fungemia y 1 episodio IVU) y 1 caso probable (candidiasis hepato-esplénica). Los pacientes restantes correspondieron a 4 casos posibles y 10 casos probables de aspergilosis pulmonar.

En el grupo de pacientes con síndrome de Down y LMA (3 pacientes), solo se reportó un evento de toxicidad cardíaca durante el primer ciclo de consolidación. Los tres pacientes recibieron esquemas de quimioterapia con dosis reducidas de antraciclinas. Para el resto de pacientes en este estudio, la frecuencia de complicaciones cardíacas durante los dos primeros ciclos de inducción fue del 21%, presentándose con una frecuencia menor en los siguientes ciclos de consolidación.

La colitis neutropénica se presentó durante todas las etapas del tratamiento, con el mayor número de casos (14 pacientes) registrados durante los dos primeros ciclos de inducción. Siete pacientes presentaron toxicidad hepática durante los dos primeros ciclos de inducción, tres correspondiente a grados III-IV. Un caso adicional se presentó en la segunda consolidación.

Los ciclos de inducción fueron el período donde se requirió mayor soporte transfusional, en el 100% de los pacientes fueron necesarias transfusiones tanto de plaquetas como de glóbulos rojos. El mayor número de unidades transfundidas por paciente se observó en esta fase del tratamiento. Para las siguientes etapas del tratamiento el requerimiento transfusional osciló entre el 86-97%.

4.3.1 Tratamiento de consolidación

En cuanto al número de ciclos de consolidación administrados, los pacientes de riesgo favorable recibieron todos 3 bloques. De los 3 pacientes del grupo de riesgo intermedio, todos recibieron la primera consolidación, 2 pacientes recibieron la segunda consolidación, un paciente fue trasladado a otro centro de atención y ninguno recibió el tercer ciclo de consolidación: en uno se consideró finalizado el tratamiento, en otro se completó la consolidación con TPH de donante idéntico y el otro había sido trasladado de centro de tratamiento. En el grupo de riesgo desfavorable, 18 pacientes recibieron el 1er ciclo: 1 paciente falleció al final de ese ciclo, 2 pacientes continuaron con falla de remisión y 2 pacientes consolidaron tratamiento con TPH. 13 pacientes recibieron la segunda consolidación: 7 pacientes pasaron a TPH y uno falleció posterior a la quimioterapia. Cinco pacientes recibieron los 3 ciclos completos de consolidación: 3 pacientes pasaron a TPH, 1 paciente presentó recaída después de la tercera consolidación de tratamiento en la espera del TPH y una paciente cumplió 18 años al momento de finalizar el tratamiento y fue enviada por su asegurador a valoración por grupo de trasplante a otra institución (Tabla 4-6).

Tabla 4-6 Consolidación según riesgo.

Consolidación 1 n=27	
HAM N=21	HiDAC=6
5 Favorable	1 favorable
2 intermedio	1 intermedio
14 Desfavorable	4 desfavorable (2 murieron/1 abandono)
Consolidación 2 n= 21	
HAM N=9	HiDAC=12
3 Favorable	3 favorable
2 Intermedio	1 (traslado)
4 Desfavorable	9 desfavorable
Consolidación 3 n=8	
HAM N= 2	HiDAC= 6
1 Favorable	2 favorable
0 Intermedio	0 intermedio
1 Desfavorable	4 desfavorable

HAM: dosis altas de citarabina más mitoxantrona, HiDAC: dosis altas de citarabina.

Fuente: Elaboración propia.

Los ciclos de consolidación fueron HiDAC (dosis altas de citarabina) entre 1,5 y 3 gramos por metro cuadrado de superficie corporal, cada 12 horas 6 dosis, otros recibieron dosis de citarabina más mitoxantrona (HAM) que incluye las dosis de citarabina antes mencionadas más mitoxantrona 10 mg/m²/dosis por dos dosis. En la tabla de toxicidad comparativa durante los 3 ciclos de consolidación entre la utilización de protocolo de quimioterapia HAM vs Citarabina dosis altas únicamente, se observa mayor frecuencia de toxicidad en aquellos pacientes donde se usó la combinación HAM (Tabla 4-7).

Tabla 4-7 Comparación toxicidad en consolidación HAM vs Citarabina

Esquema Quimioterapia	Consolidación 1				Consolidación 2				Consolidación 3			
	HAM		Citarabina		HAM		Citarabina		HAM		Citarabina	
Número pacientes por esquema	21		6		9		12		2		6	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Requerimiento transfusional	21	100	5	83,3	9	100	11	91,6	2	100	5	83,3
Neumonía	3	14,2	0	0	3	33,3	0	0	0	0	0	0
Infección tejidos blandos	6	28,5	0	0	3	14,2	0	0	1	50	2	33,3
Neutropenia febril	20	95,2	3	50	8	88,8	8	66,6	2	100	4	66,6
Ingreso UCIP	6	28,5	1	16,6	1	11,1	0	0	0	0	1	16,6
Elevación de transaminasas grado III-IV	0	0	0	0	0	0	1	8,3	0	0	0	0
Cardiotoxicidad grado III-IV	4	19	1	16,6	2	22,2	0	0	0	0	1	16,6
Colitis neutropénica	8	38	1	16,6	2	22,2	2	16,6	0	0	1	16,6
Mucositis Grado III-IV	2	9	0	0	2	22,2	0	0	0	0	0	0
Infección fúngica	6	28,5	0	0	1	11,1	1	8,3	0	0	0	0
Muerte	0	0	1	0	1	11,1	0	0	0	0	0	0

HAM: dosis altas de citarabina más mitoxantrona, HiDAC: dosis altas de citarabina.

Fuente: Elaboración propia.

En la administración de citarabina durante los 3 ciclos de consolidación, se observó una tendencia al descenso de la dosis en el grupo de riesgo favorable, se pasó de utilizar 3 gr/m²/dosis en la mitad de los pacientes en la consolidación uno, a utilizar dosis menores (1,5 gr/m²/dosis) en la totalidad de los pacientes en la consolidación tres. Por el contrario, en los grupos de riesgo intermedio y desfavorable, en general siempre predominó la utilización de dosis de citarabina de 3 gr/m²/dosis por 6 dosis (Tabla 4-8).

Tabla 4-8 Citarabina según dosis y riesgo.

Clasificación riesgo	Dosis citarabina					
	Consolidación 1		Consolidación 2		Consolidación 3	
	3gr	1,5 gr	3gr	1,5 gr	3gr	1,5gr
Riesgo favorable	3	3	2	4	0	3
Riesgo intermedio	2	1	2	0	0	0
Riesgo desfavorable	11	7	5	8	3	2

Fuente: Elaboración propia

En los pacientes de riesgo favorable el uso de dosis de citarabina de 3 gr/m²/dosis durante los primeros dos ciclos de consolidación, se asoció a mayor frecuencia de infección de tejidos blandos y colitis neutropénica. En los 2 pacientes clasificados como riesgo intermedio que recibieron altas dosis de citarabina durante la consolidación 1, se reportó mayor requerimiento de soporte transfusional, mayor frecuencia de neutropenia febril y al igual que el grupo anterior, más casos de infección de tejidos blandos y colitis neutropénica. En las posteriores consolidaciones no se pudo establecer diferencias, por cuanto en la segunda consolidación, todos recibieron dosis de 3gr/m²/dosis de citarabina con mitoxantrona y ningún paciente de riesgo intermedio requirió una tercera consolidación (Tabla 4-9).

Tabla 4-9 Complicaciones según ciclo de consolidación y dosis de citarabina.

Complicaciones Vs. Dosis	Consolidación 1 N=27						Consolidación 2 N=21						Consolidación 3 N=8			
	RF		RI		RD		RF		RI		RD		RF		RD	
Dosis citarabina en gr/m²/dosis	3	1,5	3	1,5	3	1,5	3	1,5	3	1,5	3	1,5	3	1,5	3	1,5
Número pacientes	3	3	2	1	11	7	2	4	2	0	5	8	0	3	3	2
Porcentaje %	50	50	66,6	33,3	61,1	38,9	33,3	66,6	100	0	38,4	61,6	0	100	60	40
Requerimiento transfusional	3	3	2	0	11	7	2	4	2	0	4	8	0	3	3	1
	50	50	100	0	100	100	100	100	100	0	80	100	0	100	100	50
Neumonía	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0
	0	33	0	0	9	14	0	0	50	0	20	12,5	0	0	0	0
Infección tejidos blandos	3	0	1	0	0	2	1	1	1	0	0	0	0	1	0	2
	100	0	50	0	0	28	50	25	50	0	0	0	0	33	0	100
Neutropenia febril	3	3	2	0	10	5	2	4	2	0	2	6	0	3	3	0
	100	100	100	0	90	71	100	100	100	0	40	75	0	100	100	0

Tabla 4-9 (Continuación)

Complicaciones Vs. Dosis	Consolidación 1 N=27						Consolidación 2 N=21						Consolidación 3 N=8			
	RF		RI		RD		RF		RI		RD		RF		RD	
Ingreso UCIP	0	1	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Elevación de transaminasas Grado III-IV	0	33	0	0	18	28	0	0	0	0	0	12,5	0	0	33	0
Cardiotoxicidad Grado III-IV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12,5	0	0	0	0
Colitis neutropénica	0	1	0	0	2	2	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0
Mucositis Grado III-IV	1	0	1	0	6	1	1	0	0	0	0	2	0	0	1	0
Infección fúngica	33	0	50	0	54	14	50	25	0	0	0	25	0	0	33	0
Muerte	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	9	14	0	0	50	0	20	0	0	0	0	0
	1	1	0	0	1	3	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	33	33	0	0	9	42	0	0	50	0	0	12,5	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	14	0	0	0	0	0	12,5	0	0	0	0

RF: riesgo favorable, RI: riesgo intermedio, RD: riesgo desfavorable. *Citarabina asociado a mitoxantrona. Fuente: Elaboración propia

4.3.2 Pacientes trasplantados

En total fueron a trasplante alogénico 14 pacientes: 9 de sangre de cordón no emparentado y 5 de donante idéntico emparentado. Un paciente clasificado como riesgo favorable requirió TPH por recaída hematológica después de finalizar el tratamiento. Un paciente de riesgo intermedio con disponibilidad de donante idéntico fue trasplantado en primera remisión. El mayor número de pacientes trasplantados pertenecían al grupo de riesgo desfavorable, 12 pacientes. En la mayoría de los casos los pacientes requirieron previo al TPH, 2 ciclos de consolidación, 40% de ellos con dosis de citarabina de 3 gr/m²/dosis por 6 dosis (Tabla 4-10).

Tabla 4-10 Pacientes trasplantados según grupo de riesgo.

Pacientes que recibieron trasplante alogénico en LMA N=14			
Clasificación riesgo	Numero pacientes	Numero consolidaciones	Dosis citarabina
Riesgo favorable	*1	2	3 GR
Riesgo intermedio	1	2	3 GR
Riesgo desfavorable	12	2 (N=10) / 3 (N=3)	3 GR (3) 1,5 GR (7) / 1,5GR(2) 3GR(1)

*Segundo ciclo 3+7 con EMR positiva. Se trasplanta por recaída después de finalizar tratamiento. Fuente: Elaboración propia.

4.4 Análisis de sobrevida

Para los 33 pacientes evaluados la probabilidad de sobrevida global a 5 años fue del 42 %. La probabilidad de sobrevida libre de evento (SLE) a 5 años, considerando el abandono y traslado a otra institución como evento, fue de 36 % para toda la población evaluada (Ilustraciones 4-1 y 4-2).

Ilustración 4-1 Sobrevida global

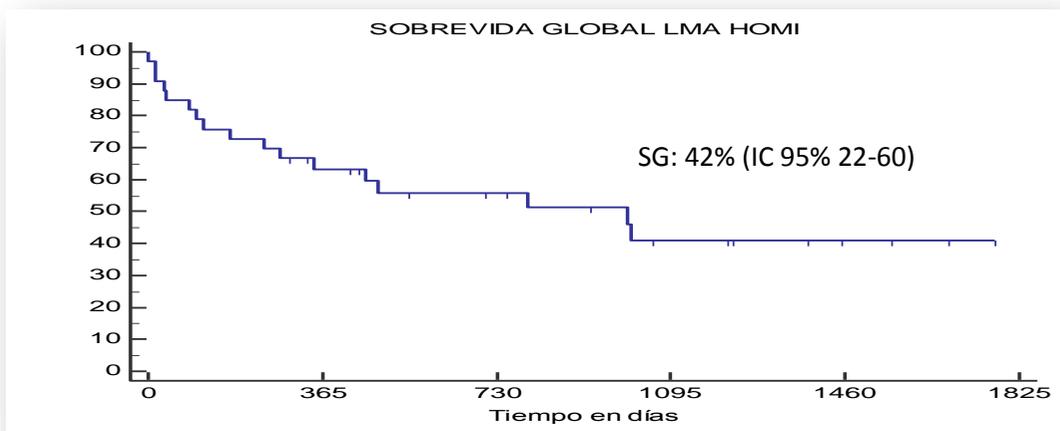
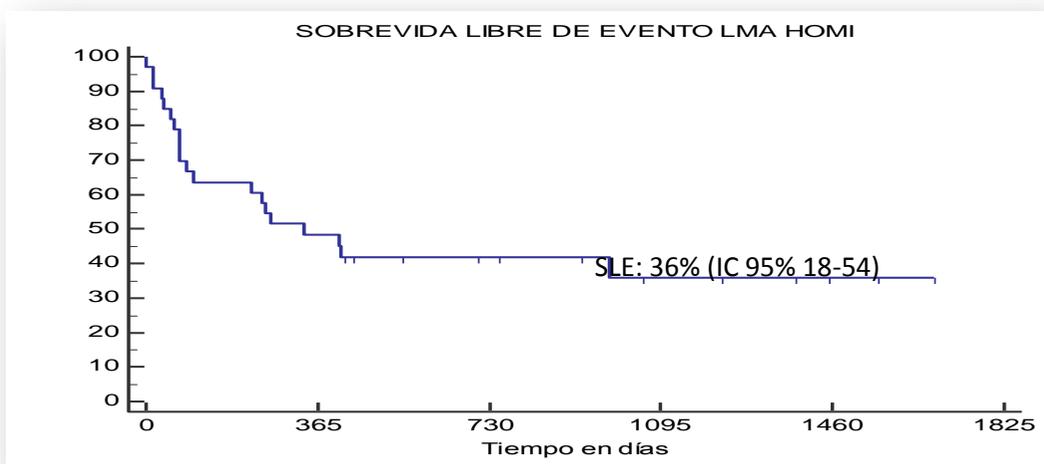


Ilustración 4-2 Sobrevida libre de eventos



4.5 Discusión

La Leucemia Mieloide Aguda, representa alrededor del 20% de las leucemias agudas en menores de 18 años (2). En HOMI Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia, se presentaron durante el periodo de revisión 49 casos, para una frecuencia de 11 casos nuevos año. En forma global la sobrevida a largo plazo del cáncer pediátrico en países desarrollados ha mejorado notablemente en los últimos años y es cercano actualmente al 80%, siendo en promedio entre el 60-70% para el caso de Leucemia Mieloide Aguda debido a las nuevas estrategias de tratamiento adaptadas al riesgo implementadas en las últimas tres décadas (4); sin embargo estas cifras disminuyen entre 10 y 20 puntos en países en vías de desarrollo como consecuencia de varios factores, entre los que se destacan principalmente las dificultades de un diagnóstico y tratamiento oportunos y de complicaciones relacionadas con el tratamiento (18).

Siendo el cáncer pediátrico una enfermedad no muy frecuente, representando aproximadamente un 3% de los casos nuevos en nuestro país, se siguen presentando altas tasas de mortalidad en el grupo de las leucemias agudas pediátricas, relacionadas según las publicaciones en el tema, a eventos de abandono y situaciones ligadas a demoras sin justificación médica (19). En Colombia solo se encontró una publicación con resultados de LMA en población pediátrica, del Instituto Nacional de Cancerología publicadas en el 2003, informando tasas de supervivencia del 22%(17). Según cifras del registro poblacional de cáncer en Cali a través de su sistema de monitoreo (VIGICANCER) para el periodo comprendido entre 2009 a 2015, se estima una probabilidad de sobrevida para leucemia mieloide aguda a 1 año y a los 3 años del 45% y 33% respectivamente (7). En el análisis de sobrevida en los pacientes de la cohorte de leucemias agudas pediátricas 2013-2015 del Ministerio de Salud y Protección Social, la sobrevida a 1 año en LMA fue del 28,5% (20). Queda claro entonces, que las cifras actuales demandan la implementación de nuevas estrategias terapéuticas que permitan mejorar estas cifras tan desalentadoras.

En la cohorte de pacientes revisados, el mayor porcentaje fue clasificado como riesgo desfavorable (63%), muy diferente a lo observado en la revisión de los grandes grupos

colaborativos como AML-99 y MRC-AML), donde predominaron los pacientes de riesgo favorable e intermedio (84-89%) respectivamente, basándose en todos los casos en características citogenéticas, moleculares y respuesta al tratamiento al finalizar la inducción, sin la utilización de citometría de flujo multiparametro para la medición de enfermedad mínima residual (21,22).

En relación al grupo etario, la mayoría de los casos (66,6%) se presentaron entre los 2-15 años, muy similar a lo reportado en la literatura (22). El compromiso del SNC al diagnóstico en pacientes pediátricos con Leucemia Mieloide Aguda se presenta según estudios previamente publicados, en porcentajes que oscilan entre el 10-30%. El manejo en estos casos diferente a lo que ocurre en LLA es aún muy controvertido y los resultados de la evaluación de sus consecuencias a largo plazo en este subgrupo de pacientes son contradictorios (23). En esta revisión solamente un paciente (3,03%) presentó compromiso del SNC al diagnóstico, exhibiendo como única característica descrita asociada a esta presentación, un fenotipo morfológico FAB M5, sin anormalidad molecular asociada. Otras características asociadas al compromiso del SNC, con gran significancia estadística son la edad menor de 1 año, la hiperleucocitosis y la inversión 16 (24).

Las anormalidades genéticas recurrentes más frecuentemente asociadas al desarrollo de Leucemia Mieloide Aguda son: t(8;21), t(16;16), inv (16) y las mutaciones en el gen de la nucleofosmina y en el FLT3. En la última actualización WHO 2016 se incluyen otra serie de alteraciones genéticas de valor pronóstico aun por dilucidar (8). En el quehacer diario de la práctica médica oncológica en Colombia, no siempre es posible la realización completa del perfil genético en la totalidad de los pacientes. En la serie de casos revisada, se pudo realizar estudio genético en 32 pacientes (97%), siendo la t(8;21) y la inv 16 las más solicitadas; la anormalidad genética más prevalente fue la translocación 8;21, positiva en 5 de los 26 evaluados (19,2%), asociada a EMR > 1% en 3 de los 5 casos. Podría por ello ser importante la evaluación conjunta de las mutaciones KIT, en el contexto de las leucemias-CBF positivas (translocación 8;21 e inversión 16) como modificadoras de la significancia pronóstica (25).

En esta serie de pacientes, 3 presentaban Síndrome de Down; todos presentaron morfología FAB M7, recibieron esquemas de tratamiento durante la inducción de menor intensidad (2+7 y 2+5) y fueron consolidados con quimioterapia. A la fecha tanto la sobrevida libre de eventos, como la sobrevida global es del 100%, en ninguno de los casos se ha reportado toxicidad cardíaca secundaria y solo uno de los pacientes, presentó infección severa con necesidad de ingreso a unidad de cuidados intensivos durante la primera consolidación. Los mejores resultados referidos en la literatura para el grupo de pacientes con síndrome de Down, relacionados con la mayor sensibilidad a los agentes quimioterapéuticos utilizados (citarabina y daunorrubicina), han sido el resultado de la implementación de esquemas alternativos de tratamiento, que aunque de menor intensidad que los protocolos convencionales, mantienen los buenos resultados, disminuyendo la toxicidad asociada a los mismos (26).

En este estudio el porcentaje de pacientes con EMR < 1% (Riesgos favorable e intermedio) libre de eventos fue del 80%, mientras que en el grupo de pacientes con riesgo desfavorable o EMR > 1%, el porcentaje de pacientes libre de eventos no superó el 25%. Los niveles de enfermedad residual asociados con significancia pronóstica para recaída difieren entre los diferentes estudios realizados. En el ensayo LMA02 y en estudios del grupo BFM, la medición de la enfermedad mínima residual (EMR) en médula ósea después del primer curso de tratamiento, fue el mayor predictor de sobrevida libre de eventos. La presencia de EMR > 1% después del primer curso de inducción fue asociado con resultado adverso, muy similar a los resultados de este estudio (27).

Tres pacientes (10%) no lograron remisión al final de la inducción, siendo la muerte el desenlace final en todos los casos. La falla de remisión a la inducción de pacientes con LMA se relaciona directamente con menores tasas de sobrevida, situación reportada en grupos colaborativos con tasas de mortalidad que alcanzan hasta el 75% (22). Conseguir mejores cifras de remisión al final de la inducción, es un objetivo que se ha logrado en los diferentes estudios prospectivos de otros grupos de estudio en LMA como el BFM (28). Buscando optimizar los desenlaces sin incrementar significativamente la toxicidad, recientes pruebas clínicas han evaluado el impacto de aumentar la dosis de daunorrubicina hasta 90 mg/m²/dosis por 3 días (29).

La recaída continúa siendo el principal obstáculo y la principal causa de falla de tratamiento, afectando hasta el 30-40% de los pacientes pediátricos. Con las modificaciones realizadas en la intensidad de los diferentes protocolos de tratamiento adaptados al riesgo y la implementación del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas como estrategia de consolidación en la terapia de primera línea, enfocados a impactar en las tasas de recaída, en países del oriente europeo como Lituania, se han reportado incrementos estadísticamente significativos en las tasas de supervivencia libre de eventos del 31 al 63% y en la supervivencia global del 31 al 72%, al comparar el periodo de tiempo 2000-2006 vs 2007-2013 (30). Concordante con lo referido en la literatura, durante el periodo de estudio en este centro de atención, de un total de 33 pacientes, 9 casos (27%) presentaron recaída, siendo la hematológica la más frecuente con 8 de los 9 casos. Los principales desenlaces, recaída y muerte, se presentaron casi exclusivamente en el grupo de riesgo desfavorable. La intensificación y la utilización del TPH como estrategia de consolidación del tratamiento en primera línea en este grupo de pacientes, ha mejorado los resultados comparando las cifras actuales con las referidas en décadas anteriores, pero quizás aún puedan llevarse a cabo nuevas estrategias que permitan continuar optimizando los resultados.

La muerte en inducción en este estudio fue del 15% (5 pacientes), superior a la reportada en los grupos de estudio internacionales con porcentajes que oscilan entre el 1,5-7% (21,22,28). Las razones de esta elevada mortalidad son de origen multifactorial, posiblemente relacionado entre otros factores a retrasos en la primera consulta, inicio no oportuno de medidas de soporte.

En esta cohorte el 97% de los pacientes presentó algún cuadro infeccioso durante los protocolos de inducción. En concordancia con lo referido en la literatura, la mayoría de niños con Leucemia Mieloide Aguda experimentan por lo menos un episodio infeccioso, coincidiendo el mayor número de ellos con nadir de neutropenia y asociados muchas veces a necesidad de ingreso a unidades de cuidado intensivo e incluso a casos de mortalidad (31).

La infección fúngica probable se presentó en 11 (33,3%) pacientes durante los primeros dos ciclos de inducción, la mayoría (73%) en el grupo de riesgo desfavorable durante

todo el periodo de seguimiento; valores por encima de los reportados en los grandes estudios colaborativos como el AML-BFM 2004 con porcentaje del 3% (31).

En relación a eventos de cardiotoxicidad, durante la fase de inducción no se presentaron casos en el grupo de pacientes con síndrome de Down y LMA (3 pacientes). En una revisión de la literatura del tema, la frecuencia de eventos de toxicidad cardíaca en esta población de pacientes oscila entre 0-17,5% (32). Para el resto de pacientes en este estudio, la frecuencia de complicaciones cardíacas durante los dos primeros ciclos de inducción fue del 21%, generalmente documentadas en el contexto de cuadros infecciosos. Grupos como el BFM en sus protocolos 93-98, han reportado cifras de cardiotoxicidad temprana del 4,3% (28). La mayoría de estudios en LMA no reportan datos relacionados con esta complicación.

5. Conclusión

La implementación adecuada del protocolo institucional para el manejo de LMA basado en la Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes del Ministerio de Salud y Colciencias, ha permitido mejorar significativamente las cifras de sobrevida global y sobrevida libre de eventos al compararlas con los pocos datos existentes y publicados del tema en el país. La frecuencia de muertes en inducción en un porcentaje superior al reportado en la mayoría de grupos colaborativos, demanda el análisis de cada caso, y esta información permitirá tomar acciones para el descenso de esta complicación y en un futuro lograr resultados similares a los reportados en países desarrollados

Bibliografía

1. Takashi T, Tomizawa D, Takahashi H, Adachi S. Acute myeloid leukemia in children: Current status and future directions. *Pediatr Int.* 2016; 58(2): 71–80. DOI: 10.1111/ped.12865.
2. Puumala SE, Ross JA, Aplenc R, Spector LG. Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60(5): 728–33. DOI: 10.1002/pbc.24464.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations) National Cancer Institute; Bethesda, MD: 2012.
4. Parkin, DM, Kramarova E, Draper GJ, Masuyer E, Michaelis J, Neglia J et al, editors (1988). *International Incidence of Childhood Cancer, Vol. 2.* IARC Scientific Publications No. 144. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
5. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997–2002. *Cancer Causes Control.* 2008; 19(4): 379–90. DOI: 10.1007/s10552-007-9097-2.
6. Acuña L, Sánchez P, Sóler L, Valderrama F, Daza M, Moreno L et al. Boletín de información técnica especializada de la Cuenta de Alto Costo. Volumen 3, número 15. Bogotá D.C, 22 de Septiembre de 2017. Unidad de Comunicación y difusión Cuenta de Alto Costo. Disponible en:

http://www.cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/boletines/2017/Boletin-Dia_Mundial_Leucemia.pdf. Acceso noviembre 6 de 2017.

7. Bravo LE, García LS, Collazos P, Aristizabal P, Ramirez O. Descriptive epidemiology of childhood cancer in Cali: Colombia 1977-2011. *Colomb Med.* 2013; 44(3): 155-64.
8. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016; 127(20): 2391-405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
9. de Rooij JD, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: From Biology to Clinical Management. *J Clin Med.* 2015; 4(1): 127-49. DOI: 10.3390/jcm4010127.
10. Linares A, Vizcaino M, Ramirez O. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes. 2013. Disponible en https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Prof_Sal_Leucemia.pdf. Acceso noviembre 5 de 2016.
11. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol.* 2011; 29(5): 551–65. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.7405.
12. Niewerth D, Creutzig U, Bierings MB, Kaspers GJ. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. *Blood.* 2010; 116(13): 2205-14. DOI: 10.1182/blood-2010-01-261800.
13. Creutzig U, Ritter J, Riehm H et al. Improved treatment results in childhood acute myelogenous leukemia: A report of the German cooperative study AML-BFM-78. *Blood* 1985; 65: 298 – 304.

14. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adacho S, de Bont E et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2012; 120(16): 3187–205. DOI: 10.1182/blood-2012-03-362608.
15. Krance RA, Hurwitz CA, Head DR, Raimondi SC, Behm FG, Crews KR, Srivastava DK et al. Experience with 2-chlorodeoxyadenosine in previously untreated children with newly diagnosed acute myeloid leukemia and myelodysplastic diseases. *J Clin Oncol*. 2001; 19(11): 2804-11. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.11.2804.
16. Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, Vannier JP, Michel G, Nelken B et al. 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. *J Clin Oncol* 2002; 20(12): 2774-82. DOI: 10.1200/JCO.2002.07.300.
17. Vizcaíno M, Martínez T. Evaluación del protocolo BFM-93 (Modificado para MISPHO, Sept 97) en niños menores de 15 años con leucemia mieloide aguda en el Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia. *Rev. Colomb. Cancerol*. 2003; 7(2):11-22.
18. Ribeiro RC. Improving survival of children with cancer worldwide: the St. Jude International Outreach program approach. *Stud Health Technol Inform*. 2012; 172:9-13.
19. Suarez A, Piña M, Nichols-Vinueza DX, Lopera J, Rengifo L, Mesa M et al. A strategy to improve treatment-related mortality and abandonment of therapy for childhood ALL in a developing country reveals the impact of treatment delays. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62(8): 1395-402. DOI: 10.1002/pbc.25510.
20. Ministerio de Salud y Protección Social. Situación del cáncer en Niños, Niñas, Adolescentes y Jóvenes en Colombia, 2015. Dirección de Epidemiología y Demografía. Minsaud. Visita Organización Panamericana de la Salud OPS para

21. Evaluación Atención Cáncer Infantil Bogotá, D.C., Septiembre 7 de 2015.
Disponible en:
https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Prof_Sal_Leucemia.pdf. Acceso noviembre 5 de 2016.
22. Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, Tabuchi K, Kigasawa H, Tsuchida M et al. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol*. 2009; 27(24): 4007-13. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.7948.
23. Gibson BE, Webb DK, Howman AJ, De Graaf SS, Harrison CJ, Wheastley K et al. Results of randomized trial in children with acute myeloid leukemia: medical research council AML12 trial. *Br J Haematol*. 2011; 155(3): 366-76.
24. Gruber TA, Zwaan CM. Central nervous system disease in pediatric acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64(12). DOI: 10.1002/pbc.26782.
25. Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, Aplenc R, Woods WG, Meshinchi S et al. Central nervous system disease in pediatric acute myeloid leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64(12). DOI: 10.1002/pbc.26612.
26. Chen W, Xie H, Wang H, Chen L, Sun Y, Chen Z et al. Prognostic Significance of KIT Mutations in Core-Binding Factor Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11(1):e0146614. DOI: 10.1371/journal.pone.0146614.
27. Taub JW, Berman JN, Hitzler JK, Sorrell AD, Lacayo NJ, Mast K et al. Improved outcomes for myeloid leukemia of Down syndrome: a report from the Children's Oncology Group AAML0431 trial. *Blood*. 2017; 129(25): 3304-13. DOI: 10.1182/blood-2017-01-764324

28. Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G, Ribeiro RC, Bowman WP, Taub J et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukemia: results of the AML02 multicenter trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(6): 543-52. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70090-5.
29. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Reinhardt 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(12): 2030-42. DOI: 10.1038/sj.leu.2403920.
30. Pophali P, Litzow M. What is the best daunorubicin dose and schedule for acute myeloid leukemia Induction?. *Curr Treat Options Oncol.* 2017; 18(1): 3. DOI: 10.1007/s11864-017-0446-4.
31. Kairiene I, Pasauliene R, Lipunova N, Vaitkeviciene G, Rageliene L, Rascon J. Improved outcome of childhood acute myeloid leukemia in an Eastern European country: Lithuanian experience. *Eur J Pediatr.* 2017; 15. DOI: 10.1007/s00431-017-2978-9.
32. Bochennek K, Hassler A, Perner C, Gilfert J, Schoning S, Klingebiel T et al. Infectious complications in children with acute myeloid leukemia: decreased mortality in multicenter trial AML-BFM 2004. *Blood Cancer J.* 2016; 15(10): 1329-37. DOI: 10.1038/bcj.2015.110.
33. Hefti E, Blanco JG. Anthracycline-related cardiotoxicity in patients with acute myeloid leukemia and Down syndrome: A literature review. *Cardiovasc Toxicol.* 2016; 16(1): 5-13. DOI: 10.1007/s12012-015-9307-1.