

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ  
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA



**Título**

**Protocolo de tratamiento con el esquema NOPHO-AML93  
modificado en pacientes pediátricos del HIMFG con leucemia  
mieloide aguda**

**Investigadores participantes**

Investigador responsable:  
Dra. Elisa María Dorantes Acosta  
Médico Especialista "A" Departamento de Oncología  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. Aurora Medina Sanson  
Jefe del Departamento Hemato-Oncología  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Fecha:  
JULIO 2007

**Índice**  
**Protocolo de tratamiento con el esquema NOPHO-AML93 modificado en**  
**pacientes pediátricos del HIMFG con leucemia mieloide aguda**

	pág
Introducción	3
Objetivos	3
Criterios diagnósticos	4
Definiciones	4
Clasificación FAB	6
Clasificación OMS	7
Evaluación histoquímica	8
Valuación inmunofenotípica	8
Perfiles antigénicos	9
Evaluación citogenética y anomalías moleculares	9
Criterios de elegibilidad	
Criterios de inclusión	9
Criterios de exclusión	9
Antecedentes HIMFG	10
Bases del tratamiento	10
Inducción a la remisión	11
Tratamiento del SNC	12
Terapia post remisión	13
Factores pronósticos	15
Esquema de tratamiento utilizado	16
Terapia dirigida al SNC	18
Estudios en la evaluación inicial	19
Estudios durante tratamiento	19
Estudios al final del tratamiento	20
Modificaciones del tratamiento	20
Criterios para evaluar respuesta	20
Criterios para considerar a un paciente	
Fuera del protocolo	21
Medidas generales	
Prevención del síndrome de lisis tumoral	21
Hiperleucocitosis	
Profilaxis de la conjuntivitis por ARAC	21
Coagulopatía	21
Soporte transfusional	21
Prevención de neumonía por P jiroveci	22
Neutropenia y fibre	22
Información sobre medicamentos	22
Referencias	24

## **Introducción**

Las leucemias agudas constituyen el 30% del total del cáncer en la infancia, y de ellas, el 15-20% son Leucemias Agudas Mieloides (LMA). Con las terapias actuales de tratamiento la supervivencia libre de enfermedad a 5 años, es alrededor del 50%, e independientemente del tratamiento el 30% de los niños con LMA presentarán recurrencia de la enfermedad, esto en parte debido a la imposibilidad de erradicar el componente leucémico de las células madre o células troncales leucémicas (LSC).

Es importante considerar que, en contraste con la leucemia aguda linfoblástica o LAL, donde se han registrado avances significativos, la frecuencia de curación para LAM ha mejorado sólo en forma parcial en las últimas dos décadas. Esta leucemia (LAM) ha sido clasificada en 8 subtipos por el grupo cooperativo francés, americano y británico (FAB), basándose en la morfología y en la tinción histoquímica, lo que ha mejorado el conocimiento de esta enfermedad, de sus bases moleculares y su biología, desarrollándose mejores estrategias terapéuticas(1,2).

La Leucemia Mieloide Aguda infantil se diagnostica cuando hay más de 20% de mieloblastos en la médula ósea de acuerdo a la Organización mundial de la Salud.

## **Objetivos**

### **PRINCIPAL:**

Mejorar la sobrevida libre de enfermedad 5-años con al menos 50% en los pacientes menores de 18 años con leucemia mieloide aguda no-promielocítica, tratados con el régimen NOPHO-AML 93 Modificado para pacientes mexicanos

### **SECUNDARIOS**

Evaluar la respuesta completa, la sobrevida libre de eventos, la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global en los pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda no-promielocítica, tratados con el régimen NOPHO-AML 93 modificado para pacientes mexicanos.

Determinar la toxicidad de este régimen.

Determinar las causas de mortalidad.

## **Criterios diagnósticos**

Definiremos como leucemia mieloide aguda (LMA) a la proliferación maligna de blastos con diferenciación mieloide. Para ello el examen microscópico de la morfología de los elementos de la médula ósea se hará utilizando la coloración de Wright o Wright-Giemsa. Las coloraciones de mieloperoxidasa y esterasas no específicas serán para definición histoquímica del linaje celular. Se hará clasificación morfológica de acuerdo a los criterios FAB.

Médula ósea con la presencia de células blásticas en 20% o mas, determinado como porcentaje de todas las células nucleadas medulares, y con la confirmación de diferenciación mieloide de dichos blastos:  $\geq 3\%$  mieloperoxidasa, ó  $>20\%$  positividad de esterasas no específicas con patrón monocítico.

Evidencia extramedular de blastos leucémicos proliferantes en tejidos blandos con confirmación histológica de diferenciación mieloide (cloromas).

Leucemia en Sistema Nervioso Central (SNC) será definida como la presencia de cinco o más leucocitos en líquido cefalorraquídeo y la identificación de blastos en el citocentrifugado. También se definirá como leucemia en SNC la presencia de afectación clínica de nervios craneales, o signos de enfermedad meníngea o la presencia de una masa no-hemorrágica en SNC (por TAC o RM)

## **Definiciones**

Leucemia Mieloide Aguda:

Médula ósea con presencia de células blasticas en 20% o mas, determinado como porcentaje de todas las células nucleadas medulares, y con la confirmación de diferenciación mieloide de dichos blastos:  $\geq 3\%$  mieloperoxidasa, ó  $>20\%$  positividad de esterasas no específicas con patrón monocítico.

Enfermedad extramedular

Enfermedad en SNC:

Presencia de glóbulos blancos  $>5/4l$  en LCR, con la presencia de blastos en el citocentrifugado, ó

Independiente de los hallazgos en LCR, la presencia de manifestaciones clínicas como, afectación de nervios craneales o signos de enfermedad meníngea, o presencia de una masa no-hemorrágica en SNC (TAC o RM).

Sarcoma granulocítico: infiltración extramedular de blastos leucémicos proliferantes en tejidos blandos con confirmación histológica de diferenciación mieloide (cloromas).

Remisión Completa:

Estado clínico caracterizado por:

- a- Presencia de menos de 5% de blastos en una médula ósea normocelular, y en sangre periférica por lo menos 1,000/mm<sup>3</sup> neutrófilos, 50,000/ mm<sup>3</sup>. plaquetas -no transfundidas-; y hemoglobina  $\geq$  10 g/dl.
- b- LCR negativo (<5 globulos blancos/μl y sin la evidencia de blastos).
- c- Ninguna evidencia de enfermedad extramedular.

Fallo de inducción: Pacientes que después de haber completado los III bloques de terapia de inducción han sobrevivido y no han alcanzado la RC (presencia de >20% blastos en médula ósea o LCR positivo para enfermedad).

Muerte temprana: Todas las muertes que ocurran en los primeros 42 días (6 semanas) después de haber iniciado el tratamiento. Se analizaran en dos grupos: muerte temprana antes de dos semanas y muerte temprana después de dos semanas.

Recaída: Reaparecimiento de la enfermedad después de haber alcanzado la RC.

Recaída Medular: si se demuestra la presencia de  $\geq$  5% blastos en un aspirado de médula ósea, después de haber documentado una RC.

Recaída a SNC: si en LCR se demuestra la presencia de glóbulos blancos  $\geq$  5/ μl y con la presencia de blastos en el citocentrifugado

Será recaída combinada cuando ocurra recaída extramedular asociada a la recaída de la médula ósea.

**Clasificación FAB:  
Leucemia Aguda Mieloide Infantil**

El primer sistema amplio de clasificación morfológica e histoquímica de la LAM, fue el desarrollado por el Grupo Cooperativo Francés, Americano y Británico (FAB). Este sistema clasifica la LAM en los siguientes subtipos principales, basados esencialmente en la morfología y detección inmunohistoquímica de los marcadores de linaje:

<b>Tipo</b>	<b>Nombre</b>	<b>Morfología</b>	<b>Histoquímica</b>
<b>MO</b>	Indiferenciada	Blastos grandes, agranulares, indiferenciados. >90% blastos	MP- SN B – <sup>b</sup>
<b>M1</b>	Mieloblástica aguda sin maduración	Indiferenciada, >90% blastos, < 10% promielocitos/monocitos	MP+, SN+, PAS -
<b>M2</b>	Mieloblástica aguda con maduración	> 30% y < 89% blastos; >10% promielocitos, mielocitos ; < 20% monocitos	MP+, SN+, PAS-
<b>M3</b>	Aguda promielocítica hipergranular	>20% de promielocitos anormales hipergranulares, Cuerpos de Auer presentes	MP+, SN+, PAS-
<b>M3v</b>	Aguda promielocítica variante microgranular	Fina granularidad del citoplasma en los promielocitos, núcleos bilobulados.	MP+, SN+, PAS-
<b>M4</b>	Aguda mielomonocítica	>30% blastos en serie no eritroide, >20% pero <80% monolitos. Monocitos en sangre periférica >5x10 <sup>9</sup> /L; lisozima >3v lo normal.	MP+, NASDA +
<b>M4Eo</b>	Aguda mielomonocítica con eosinofilia	>5% eosinófilos anormales con gránulos basófilos.	MP+, NASDA+ eosinófilos, PAS+
<b>M5a</b>	Monocítica aguda	>80% células monocíticas son monoblastos, resto son promonocitos/monocitos	MP+, NASDA+
<b>M5b</b>	Monocítica aguda con diferenciación	<80% células monolíticas son monoblastos, el resto son promonocitos/ monocitos.	MP+,NASDA+
<b>M6</b>	Eritroleucemia	>30% de la serie no eritroide son blastos; >50% de la médula ósea son eritroblastos	PAS+, sideroblastos con tinción de Fe <sup>2+</sup>
<b>M7</b>	Megacarioblástica Aguda	>30% de la serie no eritroide son megacarioblastos;	MP-, SN-, NASDA plaquetaria +, MP+

		mielofibrosis frecuente	por ME.
--	--	-------------------------	---------

Ahora bien, por otro lado, el sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) incorpora información clínica, morfológica (información sobre la clasificación FAB) inmunofenotípica, citogenética y molecular, lo cual hace difícil que se pueda integrar en todo el país.

### **Clasificación de LMA de acuerdo a la OMS**

#### **1. LMA con anomalías genéticas recurrentes:**

a) LMA con t(8;21)(q22;q22); (LMA1[CBFA]/ETO).

b) LMA con eosinófilos de médulas anormales.

1. inv(16)(p13q22).
2. t(16;16)(p13;q22) (CBFB/MYH11).

c) Leucemia promielocítica aguda (LMA con t(15;17)(q22;q12) (PML/RARA) y variantes (incluido como M3 en la clasificación FAB).

d) LMA con anomalías 11q23 (MLL).

#### **2. LMA con displasia de multilineaje (de novo o seguimiento de un síndrome mielodisplásico, la mayoría de los casos de anemia resistente al tratamiento con exceso de blastos en la transformación cae en la categoría más abajo).**

#### **3. LMA, relacionada con la terapia:**

a) LMA relacionada con un fármaco alquilante.

b) LMA relacionada al inhibidor de la topoisomerasa II.

#### **4. Leucemia aguda de linaje ambiguo:**

Leucemia aguda no diferenciada (los blastos leucémicos muestran señales mínimas o ninguna de las señales de expresiones morfológicas o de proteínas de maduración).

1. Leucemia aguda bilineal (más de un linaje celular que muestra transformación leucémica).
2. Leucemia aguda bifenotípica (una población única de blastos leucémicos tiene expresión simultánea de marcadores de expresión proteínica de linajes celulares hematopoyéticos diferentes).

#### **5. LMA no categorizada de otra manera (incluyendo la morfología FAB basada en M0 a M2, y categorías de M4 a M7):**

1. LMA mínimamente diferenciada (FAB M0).
2. LMA sin maduración (FAB M1).
3. LMA con maduración (FAB M2).

4. AML (FAB M4).
5. Leucemia monoblástica aguda y monocítica (FAB M5a y M5b respectivamente).
6. Leucemia eritroide aguda (FAB M6).
  1. Eritroleucemia (FAB M6a).
  2. Leucemia eritroide pura (FAB M6b).
7. Leucemia megacarioblástica aguda (FAB M7).
8. Leucemia basofílica aguda.
9. Panmielosis aguda con mielofibrosis.
10. Sarcoma mielóide (granulocítico) sarcoma.

### Evaluación Histoquímica

Las tinciones empleadas más frecuentemente son la mieloperoxidasa, PAS, Sudán negro y esterasa. Este enfoque está siendo reemplazado por la inmunofenotipificación, mediante el uso de la citometría de flujo.

Patrones de tinción histoquímica <sup>10</sup>	M0	M1-M3	M4	M5	M6	M7	LAL
<i>(a) Estas reacciones están inhibidas por el fluoruro</i>							
Mieloperoxidasa	-	+	+	-	-	-	-
Esterasas no específicas							
Cloroacetato	-	+	+	±	-	-	-
Acetato de alfa-naftol	-	-	+(*)	+(*)	-	±(*)	-
Negro de Sudán	-	+	+	-	-	-	-
PAS	-	-	±	±	+	-	+

### Evaluación Inmunofenotípica

El uso de anticuerpos monoclonales para determinar los antígenos de superficie de las células de LAM ayuda a reforzar el diagnóstico morfológico. Al realizarse el diagnóstico inicial de la leucemia, deben emplearse varios anticuerpos monoclonales específicos según el linaje que detectan los antígenos en las células de LAM, junto a una batería de marcadores específicos del linaje de los linfocitos T y B, que ayude a distinguir la LAM de la LAL y de las leucemias de linaje bifenotípico. La expresión de proteínas, llamadas *cluster determinants* y consideradas como relativamente específicas al linaje para LAM comprenden CD33, CD13, CD14, CD41 (o glicoproteína plaquetaria IIB/IIIA), CD15, CD11B, CD36 y glicoforina A.(10)

Los antígenos linfocíticos B relacionados al linaje CD10, CD19, CD20, CD22 y CD24 están presentes en 10% a 20% de los casos de LAM, pero suelen faltar la inmunoglobulina monoclonal de superficie y las cadenas pesadas de inmunoglobulina citoplasmática. De manera similar, los antígenos linfocíticos T específicos de linaje CD2, CD3, CD5 y CD7 están presentes en 20% a 40% de los casos de LAM. La expresión aberrante de los antígenos linfoides relacionados a las células de LAM es relativamente frecuente pero carece de significado para el pronóstico.

El inmunofenotipo es también útil para distinguir algunos subtipos FAB de la LAM. La determinación de la presencia del HLA-DR contribuye a identificar la APL. En general, el HLA-DR se expresa en 75% a 80% de las LAM pero rara vez lo hace en

la APL. Además, se ha observado que los casos de APL en los cuales está presente el PML/RAR- $\alpha$  expresan CD34/CD15 y revelan un patrón heterogéneo de expresión de CD13. La prueba para la presencia de glicoproteína Ib, glicoproteína IIB/IIIa o expresión del antígeno del Factor VIII es útil para el diagnóstico de la M7 (leucemia megacariocítica). La expresión de glicoforina contribuye al diagnóstico de la M6 (eritroleucemia).(3)

### Perfiles antigénicos de los subgrupos de LAM

Subtipo FAB	CD34	DR	CD13	CD14	CD15	CD33	CD36	CD41a	CD65	CD117	GPA
M0	++	++	++	0	+	++	0	0	+	++	0
M1	++	++	++	0	++	++	0	0	++	++	0
M2	++	+++	+++	0	++	+++	0	0	++	++	0
M3	±	±	+++	0	++	+++	0	0	++	+	0
M4	++	+++	++	++	++	+++	+	0 <sup>b</sup>	+++	++	0
M5	±	+++	++	++	++	+++	++	0 <sup>b</sup>	+++	+	0
M6	+	++	++	0	+	++	++	0	++	+	+++
M7	+	+	+	0	+	++	++	+++	±	+	±

Abreviaciones: FAB= French-American-British, DR, HLA-DR antígeno; GPA, glicoproteína A. Porcentaje de casos que expresan antígeno CD: 0, ninguno; ±, <10%; +, 10-49%; ++, 50-80%; +++, >80%. <sup>b</sup> Expresión no específica de CD41a por monoblastos que ocurre ocasionalmente.

### Evaluación Citogenética y Anomalías Moleculares

En niños con LAM deben realizarse, idealmente, análisis cromosómicos de la leucemia, pues son importantes marcadores de diagnóstico y pronóstico. Se han identificado anomalías cromosómicas clonales en los blastos de cerca del 75% de los niños con LAM, y son útiles en la definición de los subtipos con características particulares como t(8;21) con M2, t(15;17) con M3, inv(16) con M4 Eo, anomalías 11q23 con M4 y M5, t(1;22) con M7.

### Criterios de elegibilidad

#### CRITERIOS DE INCLUSION.

Pacientes menores de 18 años de edad con LMA no-promielocítica, no tratada previamente.

Pacientes con pruebas de función cardíaca normal.

Pacientes cuyos familiares hayan firmado el consentimiento escrito.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Pacientes con leucemia promielocítica (FAB M3).

Pacientes con LMA secundaria a mielodisplasia.

Pacientes con LMA como segunda neoplasia.

Pacientes con LMA HIV positivos.

## **Antecedentes**

### **Antecedentes**

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

Este gran esfuerzo permitió que los pacientes pudieran iniciar su tratamiento dentro de protocolos establecidos, sin embargo en pacientes mexicanos no pudo ser reproducible en su totalidad este protocolo por la toxicidad, de hecho menos del 50% de los pacientes cumplieron el protocolo como fue establecido, lo cual hace difícil que el análisis de los pacientes sea comparativo, ya que los niños recibieron entre 1 y 6 ciclos dada la toxicidad.

A partir de julio del 2007 se decidió adoptar el protocolo NOPHO-AML 93 con la modificación en la inducción en la remisión, ya que en nuestro país no contamos con tioguanina y en su lugar usamos 6- mercaptopurina que pertenece a la misma familia de medicamentos. El resto del protocolo permanece sin cambio.

### **Bases del tratamiento**

Las bases del tratamiento La LMA representa un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas que se originan en la médula ósea a partir de los precursores mieloides, monocíticos, eritroides y megacariocíticos.

Es la forma mas frecuente de neoplasia mieloide en la edad pediátrica. Entre el 80% y el 90% de los niños con LMA pueden alcanzar RC y cerca del 50% de ellos permanecen libres de enfermedad cinco años después de haber sido diagnosticados -y son probablemente curados- cuando son tratados con un régimen adecuado de quimioterapia (4,5,6,7,8)

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

Una de estas estrategias en particular es el uso de bloques de poliquimioterapia intensa, en donde los fármacos como citarabina, un antracíclico, y la epipodofilotoxina son utilizados en dosis acumuladas particularmente elevadas (9,10,11)

El tratamiento óptimo de la LMA requiere del control de la enfermedad ya sea en la médula ósea, o el cualquier otro sitio del organismo; de tal manera que además de la quimioterapia sistémica, el tratamiento del SNC constituye un componente integrado en muchos protocolos -aunque no en todos- ; este tratamiento es generalmente con quimioterapia intratecal y sin radioterapia craneal, (12) ya que no ha sido

adecuadamente demostrada la verdadera eficacia de esta última modalidad en el mejoramiento de la sobrevida en LMA pediátrica.

De igual manera la terapia de mantenimiento no ha sido utilizada de manera rutinaria en muchos protocolos, hay estudios que sugieren que esta terapia puede omitirse si se da un tratamiento suficientemente intenso en el período inmediato posterior a la remisión. (13)

Probablemente solo con la excepción de algunos subgrupos, como en APL, el beneficio de la terapia de mantenimiento en AML no ha sido demostrado. (14)

Dos estudios aleatorizados con o sin terapia de mantenimiento -CCG 213 y LAME 91 demostraron la falta de beneficio de la terapia de mantenimiento, e incluso sugiriendo disminución de la sobrevida global con esta terapia, probablemente debido a que la exposición a bajas dosis de quimioterapia puede contribuir a desarrollar resistencia clínica y fallo en la terapia en pacientes que recaen.

Por su parte el grupo BFM utiliza en su estrategia la radioterapia craneal y la terapia de mantenimiento, teniendo resultados comparables con los grupos que no utilizan estos dos componentes de la terapia (15)

El grupo NOPHO además del uso de bloques de quimioterapia intensa basada en elevadas dosis-acumuladas de citarabina, antracíclico y epipodilotoxina, ha desarrollado una estrategia basada en la estratificación de los pacientes en base a la respuesta al primer ciclo de terapia de inducción

Las recaídas continúan siendo el evento más frecuente; 30%-40% de los pacientes recaen, siendo la mayoría de ellas en la médula ósea. Las recaídas suelen ocurrir dentro del primer año después del diagnóstico. Las recaídas en SNC de manera aislada o asociada con otra recaída son de 2% -9 %, constituyendo el 6% - 18% del total de recaídas. Los pacientes con LMA refractaria al tratamiento o en recaída presentan un pobre pronóstico. (16)

### **Inducción a la remisión**

El objetivo principal en el tratamiento de LMA es obtener una remisión prolongada. Para obtener mejores resultados en la terapia de inducción a la remisión deben combinarse medicamentos con una secuencia que induzca una rápida hipoplasia medular. La combinación de un medicamento ciclo-celular-específico, citarabina y uno no-ciclo-celular-específico, la daunorubicina continúa siendo la base de la terapia de inducción a la remisión. La mayoría de los regímenes de inducción a la remisión comprenden tres días de antraciclina más siete días de citarabina obteniéndose la remisión en cerca del 80% de los pacientes pediátricos.

Con el propósito de intensificar la terapia, un tercer fármaco, etoposido ó 6-thioguanina usualmente ha sido agregada a esta combinación; un estudio aleatorizado demostró que no hubo diferencia en el porcentaje de RC o en la sobrevida global entre los pacientes pediátricos con LMA que recibieron 6-thioguanina y aquellos que recibieron etoposido. (17)

Con dos cursos de inducción de esta combinación de tres drogas y una adecuada terapia de soporte, más del 90% de los niños van a obtener RC; el porcentaje de enfermedad resistente al final de la inducción en niños nuevos con LMA es de aproximadamente 5%, y la mortalidad temprana no debería de exceder 2%.

Con el propósito principal de mejorar la sobrevida a largo plazo, más que el de incrementar las tasas de RC, se han utilizado varias estrategias para intensificar la terapia de inducción; en estas estrategias generalmente se ha substituido

daunorubicina por idarubicina o mitoxantrona, también se ha incrementando las dosis de citarabina (18,19) o reducido el intervalo entre los ciclos iniciales de quimioterapia ("intensive timing"). Los porcentajes de CR obtenidos utilizando estos modelos han sido similares, o en algunos casos menores (debido a la toxicidad) que aquellos obtenidos con citarabina y daunorubicina más 6-thioguanina o etoposido.

Se ha reportado una mejor reducción de blastos en médula ósea cuando se utiliza idarubicina en sustitución de daunorubicina, principalmente en los pacientes de alto riesgo; aunque se obtienen similares tasas CR y DFS EFS. Por otra parte, la toxicidad de la inducción se ve disminuida en regímenes que utilizan daunorubicina en lugar de doxorubicina, por lo menos en lo que respecta a la disminución de la incidencia de tiflitis (20,21)

### **Tratamiento del SNC**

La incidencia de afectación inicial a SNC varía de 5% a 30% dependiendo de los criterios para su diagnóstico. Los factores asociados con leucemia en SNC incluyen hiperleucocitosis (leucostasis), leucemia con componente monocítico (FAB M4 ó M5) y corta edad

El control de la enfermedad en el SNC es de gran importancia ya que se ha sugerido que el SNC es un santuario en donde las células leucémicas se encuentran relativamente protegidas de los medicamentos antineoplásicos, con el riesgo potencial de que las células leucémicas residuales en SNC pueden ser el origen de las recaídas ya sea a SNC o sistémicas.

Para pacientes sin afectación de SNC, la profilaxis dirigida a SNC ha variado desde quimioterapia intratecal ya sea sólo con citarabina o MTX, o ambos medicamentos con hidrocortisona. (22)

Hay ensayos clínicos que han asociado el régimen de quimioterapia intratecal triple con bajos porcentajes de recaída a SNC aun cuando la mayoría de los pacientes no reciben radiación craneal. Por otra parte LAME y POG no aplican rutinariamente de manera profiláctica quimioterapia intratecal o radiación en un gran número de sus pacientes y observan un 3% - 7% de recaídas en SNC respectivamente.

Para pacientes con afectación de SNC al momento del diagnóstico, usualmente se ha recomendado quimioterapia intratecal más radiación craneal. Un estudio de St Jude demostró que la enfermedad en SNC no tiene efecto adverso en el pronóstico y que estos pacientes pueden ser curados sin el uso de radioterapia craneal; evidenciando esto que en el contexto de una terapia intensa con un mejor control sistémico puede resultar en menos recaídas a SNC incluso en aquellos pacientes con afectación al SNC al momento del diagnóstico; siendo esto aun más importante teniendo en cuenta que la radiación craneal incrementa la morbilidad y mortalidad a largo plazo, incluyendo el riesgo de segundas neoplasias y secuelas neurológicas y endócrinas.(23)

Un tratamiento aceptado para los pacientes con enfermedad inicial a SNC es la administración de quimioterapia intratecal administrada de manera semanal hasta que el LCR este libre de células leucémicas y luego administrada mensualmente hasta el final de la terapia.

Las recaídas a SNC de manera aislada o asociada con otras recaídas ocurren en 2% - 9% de todos los pacientes con LMA, constituyendo este evento cerca del 15% del total de recaídas en esta enfermedad. Los factores de riesgo de recaída a SNC,

como la afectación inicial a SNC, son menos claros en AML que en ALL. Aunque algunos estudios sugieren que esto es un factor adverso, un estudio de SJCRH - confirmado posteriormente por otros grupos cooperativos- demostró la presencia de enfermedad en SNC al momento del diagnóstico no afectó adversamente los porcentajes de remisión o la duración de la remisión completa. (24) .

### **Terapia postremisión**

Para eliminar la enfermedad residual no aparente en la médula ósea en pacientes con LMA en remisión completa han explorado varias estrategias que han incluido ya sea terapias de consolidación intensa, altas dosis de quimioterapia, trasplante de células troncales hematopoyéticas - alogénico o autólogo-, o bajas dosis de quimioterapia de mantenimiento (25).

Aunque no hay duda de la necesidad de una terapia post-remisión para la curación de los pacientes con LMA; para la mayoría de éstos aun no están claramente establecidas las dosis, frecuencia y número de ciclos de terapia de consolidación. Por su parte en los pacientes pediátricos, los ciclos intensos de quimioterapia de consolidación, a menudo con -pero no limitados a- altas dosis de citarabina (HDAC) prolongan la DFS y OS.

Probablemente solo con la excepción de APL, la necesidad de terapia de mantenimiento en LMA parece controversial. Dos estudios aleatorizados, (26,27) con o sin terapia de mantenimiento, demostraron -en el contexto de regimenes de terapia intensa- la falta de beneficio de la terapia de mantenimiento con bajas dosis de quimioterapia; e incluso hay estudios que sugieren una disminución de la sobrevida global con esta terapia, como consecuencia del desarrollo de resistencia clínica y el consecuente fallo de la terapia en aquellos pacientes que recaen.

Por otra parte hay estudios que sugieren que se puede omitir la terapia de mantenimiento si se da un tratamiento suficientemente intenso en el período inmediato post-remisión. Estos regimenes de quimioterapia intensa post-remisión se asocian con una disminución de las recaídas y con una mejoría en la probabilidad de EFS y OS.

Estudios del POG han demostrado que citarabina usada en altas dosis como intensificación temprana de la terapia de LMA tiene un impacto positivo en EFS y en DFS. De igual manera un estudio de CCG demostró que las altas dosis de citarabina (HDAC) usadas como terapia de intensificación post-remisión, eliminaban el beneficio de una terapia prolongada de mantenimiento y mejoraban la sobrevida en pacientes pediátricos con LMA.(28)

El incremento de las dosis de citarabina se ha constituido en el paradigma de la intensificación de la terapia en LMA , el impacto de las altas dosis de citarabina (HDAC) ha sido demostrado por el estudio NOPHO-AML 93 en donde se han obtenido mejores resultados después de cuatro bloques de intensificación con HDAC utilizadas de manera escalada .

El uso de etopósido como estrategia de intensificación de la terapia en LMA, ya sea de inducción o de post-remisión, ha contribuido a mejorar los resultados.(29)

De igual manera el estudio AML-BFM 93 evidenció que (HDAC) y mitoxantrona (HAM) usada como terapia de intensificación mejora los resultados en los pacientes con LMA siendo este beneficio principalmente para los pacientes de alto riesgo.

El beneficio de HDAC es mayor en pacientes con traslocación (8;21) o inv (16) ; resultados de ensayos clínicos de Cancer and Leukemia Group B (CALGB) indican que los pacientes con estas anormalidades tienen un mejor pronóstico cuando son

tratados con HDAC ; particularmente en los pacientes con t(8;21) este beneficio es mayor cuando son tratados con tres o cuatro cursos secuenciales de HDAC .(30)

En LMA la terapia para niños con síndrome de Down (SD) debe ser menos intensa que para los niños no-SD. Se ha sugerido que la LMA en niños con SD (LMA-SD) es una forma demográfica y biológicamente distinta de la LMA en otros niños. Se reconoce que la leucemia megacarioblástica (FAB M7) es la forma mas común de LMA en niños con SD, estimando que la incidencia de M7 es 400 veces mayor en niños con SD que en niños normales. Parece ser que tanto la enfermedad es diferente o el huésped es diferente (o ambos) que cuando se comparan con niños con LMA sin SD. Por su parte los niños con LMA-SD responden particularmente bien a la quimioterapia convencional por lo que pueden incluso ser tratados con menos quimioterapia.(31)

Se reportan porcentajes de EFS a 5 años (75% - 80%) en niños con LMA-SD sugiriendo que estos altos porcentajes se deben a un aumento en la sensibilidad de las células en los niños con SD a medicamentos como citarabina, mitoxantrona y etopósido basado en un efecto genético que involucra genes en el cromosoma 21, que incrementa la sensibilidad de las células LMA-SD hacia estos medicamentos. Estudios *in vitro* demuestran una mayor actividad citotóxica de citarabina hacia los blastos de LMA-SD que hacia los de LMA no-SD,(32)

También hay mayor actividad citotóxica *in vitro* de citarabina en LMA-SD cuando compara con células de leucemia linfoblástica aguda en niños con SD. Una expresión clínica de esto parece ser los bajos porcentajes de recaída en LMA-SD, es probable que ocurra una destrucción significativa de células leucémicas antes de que se pueda desarrollar resistencia a la quimioterapia .

Aunque la trisomía 21 constitucional incrementa el riesgo de desarrollar leucemia o síndrome mielodisplásico, y aunque en estos pacientes la LMA a menudo es precedida de síndrome mielodisplásico, la trisomía 21 simultáneamente se convierte en factor pronóstico favorable ya que la enfermedad es muy sensible a la terapia convencional para LMA .

La mayoría de los niños con SD y LMA pueden ser curados de su leucemia solamente con quimioterapia que debe ser menos intensa que la utilizada en los pacientes con LMA no-SD. Estudios de CCG demostraron que la terapia de inducción intensa y el trasplante de células hematopoyéticas (autólogo o alogénico) en niños con LMA-SD se asocian con una muy alta mortalidad sin mostrar beneficio en DFS; por lo que no es necesario intensificar la terapia; aún mas, reduciendo la intensidad de la terapia se puede reducir las muertes relacionadas al tratamiento manteniendo los buenos resultados en EFS

### Factores Pronósticos

Se han identificado varios factores pronósticos en la LAM infantil, en el siguiente cuadro se resumen los factores que han demostrado tener valor pronóstico aceptado por la mayoría de los grupos cooperativos además de los factores pronóstico que se encuentran en investigación (33)

FACTOR PRONOSTICO	ALTO RIESGO DE RECAIDA	RIESGO FAVORABLE	EN ESTUDIO...
Citogenética	Deleción cromosoma 5q Monosomía 7 y 5	t(15:17) inv 16 t (8:21)	Citogenética compleja, t(9:11)
Mutaciones en rutas de señalización intracelular	FLT3/ITD		c-kit mutaciones CEBP- $\alpha$ Mutaciones en NPM
Respuesta a la quimioterapia de inducción a la remisión	Mala respuesta a la inducción a la remisión	Buena respuesta a la inducción a la remisión	

Abreviaturas ; CEBP  $\alpha$  -enhancer binding protein-alpha; *FLT3/ITD*, FLT3/internal tandem duplication; ITD-AR, internal tandem duplication allelic ratio; NPM nucleophosmin.

Otros factores como el número de leucocitos al diagnóstico se encuentran en discusión por los diferentes grupos cooperativos, el grupo de St Jude acepta como mas de 50 000 leucocitos al diagnóstico alto riesgo, y los otros grupos cooperativos aceptan mas de 100 000 leucocitos para establecer punto de corte para considerarlos de alto riesgo, de la misma forma el grupo de St Jude considera que los pacientes con morfología FAB M4 o M5 tienen estadísticamente un riesgo mayor de recaída.(34,35)

### Factores Pronósticos Adversos

Se han identificado varios factores pronósticos en la LAM infantil

#### Características

Citogenética

Cuenta de leucocitos

LAM secundaria

Subtipos FAB

Curso de remisión completa

#### Característica favorable

t(15;17), t(8;21), inv(16)

< 100 x 10<sup>9</sup> / L

Ausente

M1o M2 con cuerpos de Auer; M3 y M4Eo

Al primer ciclo



## Segunda inducción

### ATEDox

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

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

AraC 200mgm2día en infusión continua días 1-4

6-Mercaptopurina 75mgm2día en días 1-4

Etopósido 100mgm2día en infusión continua día 1-4

Doxorrubicina 75mgm2 en infusión de 8 horas día 5

Quimioterapia intratecal con tres medicamentos día 1.

## Segunda inducción

### AM

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

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

AraC 100mgm2día en infusión continua día 1-5

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

Quimioterapia intratecal día 1

## Tercera inducción

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

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

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

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

AraC 2grm2 en infusión de 2 horas cada 12 hoas días 1 a 3

Etopósido 100mgm2 día en infusión de 1 hora días 2 a 5

Quimioterapia intratecal Día 1

## **CONSOLIDACION**

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

### **Primera consolidación**

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

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

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

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

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

Quimioterapia intratecal día 1

### **Segunda consolidación**

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

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

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

Quimioterapia intratecal Día 1

### **Tercera consolidación**

#### **HA<sub>3</sub>**

#### **TODOS LOS PACIENTES**

*HA<sub>3</sub>:*

Ara C 3grm<sup>3</sup> en infusión de 2 horas cada 12 horas en días 1-3

Quimioterapia intratecal día 1

### **Cuarta consolidación**

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

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

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

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

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

### **Terapia dirigida al SNC**

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

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

## DOSIS

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

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

### **Radioterapia craneal**

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

### **Estudios**

#### **En la evaluación inicial**

Aspirado de médula ósea, biometría hemática con cuenta de plaquetas, estudios de coagulación, química sanguínea: nitrógeno uréico, creatinina, ácido úrico, bilirrubinas, transaminasas, proteínas séricas, deshidrogenasa láctica, electrolitos séricos; punción lumbar, evaluación cardíaca con Rx de tórax, EKG, ecocardiograma; examen de orina

En todos los casos se enviará inmunofenotipo y determinación de alteraciones citogenéticas al laboratorio central de este Hospital.

### **Estudios**

#### **Durante el tratamiento**

Aspirado de médula ósea:

- en el día 16 después de la quimioterapia de inducción
- en el grupo de pacientes con buena respuesta después de la segunda inducción, cuando haya recuperación hematológica.
- después de segunda y tercera inducción en los pacientes con pobre respuesta a la inducción.
- al final de la terapia post-remisión.

Biometría hemática 1 vez por semana durante la primera y segunda inducción (y tercera inducción si ésta ocurre).

Biometría hemática antes y al final de cada bloque de consolidación.

Química sanguínea, transaminasas, bilirrubinas y proteínas séricas; antes de iniciar cada bloque de quimioterapia

Evaluación cardíaca cada dos meses durante el tratamiento (principalmente en niños con Síndrome de Down y cardiopatía), luego cada seis meses durante un año

## **Estudios**

### **Al final del tratamiento**

Biometría hemática completa cada mes por 12 meses. Después cada tres meses por un año; luego cada 6 meses hasta completar 5 años desde el momento del diagnóstico.

Aspirado de médula ósea al final del tratamiento.

Punción lumbar para análisis de líquido cefalorraquídeo al final del tratamiento.

Evaluación cardíaca al menos una vez al año hasta completar 5 años.

### **Modificaciones del tratamiento**

No se planea hacer reducciones en las dosis de los medicamentos.

En los casos de hiperleucocitosis ( $GB > 200,000/mm^3$ ) se debe:

a) Diferir la primera punción lumbar (diagnóstica), debido al riesgo de leucostasis, hasta que haya reducción de los GB, preferiblemente hasta  $< 100,000/mm^3$ .

Se debe diferir el inicio del segundo y del tercer bloque de inducción y de cada uno de los bloques de post-remisión cuando:

a) cuando ocurra toxicidad grado 3 ó 4 en cualquier órgano, según la escala de toxicidad de la OMS (Apéndice \_\_\_\_\_)

b) cuando las cuentas de plaquetas sean menores de  $80,000/mm^3$ .  
cuando los neutrófilos sean menores de  $1,000/mm^3$ .

En el caso de plaquetas y neutrófilos bajos, debe repetirse en una semana la biometría hemática; si los valores antes mencionados hacen diferir la terapia por más de dos semanas, entonces realizar examen de médula ósea con aspirado y biopsia.

Los niños con Síndrome de Down serán tratados con quimioterapia al 75% de la dosis total.

### **Criterios para evaluar la respuesta**

Se realizará aspirado de médula ósea en el día 16 de la inducción, y de encontrarse hipocelular puede diferirse al día 21

M1: médula ósea hipo o normocelular, con blastos  $< 5\%$ ; y con los resultados de la biometría hemática que puedan indicar recuperación de la función medular: neutrófilos más de  $1,000/mm^3$  y plaquetas más de  $50,000/mm^3$ .

M2: 5 a 19% blastos en médula ósea.

M3: médula ósea con blastos  $\geq 20\%$ , determinado como porcentaje de las células nucleadas medulares.

La respuesta en el SNC será cuando ocurra negativización de LCR en los casos inicialmente positivos.

Se realizará aspirado de médula ósea si por más de dos semanas persisten las plaquetas  $< 100,000/mm^3$  ó los neutrófilos absolutos  $< 1,000/mm^3$ . También cuando, a discreción del investigador, se sospeche recaída medular o extramedular como en el caso de la persistencia o recurrencia de blastos en sangre periférica, signos de recurrencia de enfermedad en SNC o recurrencia de cloroma.

### **Criterios para considerar a un paciente fuera del protocolo de tratamiento**

- a. No remisión después de haber recibido el III bloque de inducción (**HA<sub>2</sub>E**).
- b. Recaída a cualquier sitio.
- c. Abandono del tratamiento.
- d. Toxicidad que impida continuar el tratamiento

### **Medidas generales**

#### **Prevención del síndrome de lisis tumoral**

Antes del inicio de la terapia se debe descartar la presencia de Síndrome de Lisis Tumoral evaluando Acido Úrico, Fósforo, Potasio y Calcio. En el caso de emitir factores de riesgo para lisis tumoral como leucocitos mayores a 100 000, hiperkalemia, hiperuricemia o hiperfosfatemia tratar como sigue:

- a) Balance hídrico
- b) Hidratación 3000 ml/m<sup>2</sup>/día, d SG5% con 50mEq de HCO<sub>3</sub> por cada litro de solución, con el propósito de mantener un pH entre 7 y 8
- c)- en caso de oliguria o retención hídrica se recomienda el uso de furosemide 1-2 mg./Kg dosis IV.
- d)- alopurinol 300 mg/m<sup>2</sup>/día (10 mg/Kg/día) VO en 3 dosis diarias.

#### **Hiperleucocitosis**

Los pacientes con GB > 200,000/mm<sup>3</sup>, particularmente cuando se acompaña de importante organomegalia, tienen un mayor riesgo de descompensación metabólica, hemorragia y daño por leucostasis.

Por tal motivo, es necesario tener algunas precauciones:

- a. No realizar la punción lumbar diagnóstica (inicial); esta debe diferirse hasta que GB < 100,000 x mm<sup>3</sup>.
- b. Transfundir concentrado de plaquetas cuando la cuenta de plaquetas sea menor de 30,000/mm<sup>3</sup>.
- c. No superar el valor de Hb de 10g/dl.
- d. Dar terapia correctiva de las alteraciones en la coagulación que puedan estar presentes.
- e. Utilizar el recurso de la leucoféresis o exanguineotransfusión en caso necesario si el paciente presenta algún dato de leucostasis

#### **Profilaxis de la conjuntivitis secundaria a ARAC**

Para la prevención de la conjuntivitis secundaria a Ara-C es conveniente la administración de dexametasona en solución oftálmica cada 6 horas durante la administración de los bloques de altas dosis de Ara-C y por 24-48 horas después de haber finalizado dicho bloque de tratamiento.

#### **Coagulopatía**

En todos los casos se determinará perfil de coagulación con al menos plaquetas, tiempos de coagulación y fibrinógeno al momento del diagnóstico y durante cada episodio de sangrado que se presente posteriormente.

En caso de alteración en las pruebas de coagulación, debe usarse plasma fresco congelado, vitamina K o crioprecipitados según corresponda para corregirla.

#### **Soporte transfusional**

Concentrado de glóbulos rojos: debe ser utilizado para corregir una hipovolemia por pérdida hemática, una anemia con HB < 8g/dl. Concentrado de plaquetas: Los sangrados secundarios a plaquetopenia deben ser tratados prontamente. También

es recomendable que durante la fase de inducción, cuando se realicen PL o en los casos de fiebre y neutropenia mantener las cuentas de plaquetas en valores superiores a 30,000xmm<sup>3</sup>

### **Prevención de neumonías por *P jiroveci***

Prevención de la infección con *Pneumocystis jiroveci*: Todos los pacientes recibirán trimetoprim/sulfametoxazol 150/750 mg/m<sup>2</sup>/día. V.O. dividida en dos dosis diarias durante tres días consecutivos por semana, durante todo el tratamiento, iniciando después de finalizada la primera inducción

### **Tratamiento de la infección Fiebre y neutropenia**

Definiremos como fiebre, cualquier temperatura oral (o su equivalente)  $\geq 38.3$  °C ó cualquier temperatura oral (o su equivalente)  $\geq 38.0$  °C sostenida por mas de una hora.

Definiremos como neutropenia la cuenta de neutrófilos absolutos  $<500/\text{mm}^3$ .

En caso de fiebre y neutropenia

El paciente debe ser ingresado para recibir tratamiento intrahospitalario.

Debe suspenderse la quimioterapia.

Efectuar inmediatamente cultivos y examen radiográfico del tórax.

Iniciar inmediatamente una terapia antibiótica sistémica de amplio espectro, se sugiere aminoglicósido + cefepime (de acuerdo al aislamiento local del HIM).

Considerar las indicaciones de vancomicina de acuerdo a las guías internacionales de neutropenia y fiebre-

Si hay bacteria cultivada y persiste la fiebre: modificar el tratamiento en base al resultado del antibiograma.

Todo paciente que persiste febril y neutropenico después de 5 días de antibióticos debe iniciar Anfotericina B.

El tratamiento antibiótico no deberá ser discontinuado antes de 7 días (deberá continuarse hasta 4<sup>o</sup>-5<sup>o</sup> día afebril).

Los pacientes que inicien terapia antifúngica, deberán continuarla al menos durante dos semanas si no se demuestra infección por hongos; y por 4-6 semanas si hay infección por hongos evidente y grave.

### **Infeccion documentada**

En caso de infección documentada, el tratamiento empírico debe ser ajustado inmediatamente cuando se identifique el agente etiológico

### **Información sobre medicamentos**

Ara-C

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

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

#### Etoposido (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: mielosupresión, náuseas, vómitos, estomatitis, dolor abdominal, alopecia, irritación local en caso de extravasación; hipotensión secundaria a la administración rápida del fármaco; brocoespasmo, sibilancias. Leucemia aguda secundaria.

#### Mitoxantrona

Medicamento antracíclico (es una antraciclina) 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 acumulada de antracíclicos (daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrone). Mielosupresión, náuseas, vomitos, diarrea. Mucositis; esterilidad como manifestación de disfunción gonadal. Orina azul-verdosa. Flebitis. Vesicante si hay extravasación.

#### 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: mielosupresión, 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

## REFERENCIAS

- 1.- Xie Y, Davies SM, Xiang Y, et al. Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973–1998). *Cancer* 2003;97(9):2229–35.
- 2.- Rubnitz JE , Gibson B., Smith FO Acute Myeloid Leucemia *Pediatr Clin N Am* 55 (2008) 21–51
- 3.-Dash A, Gilliland DG. Molecular genetics of acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001;14(1):49–64.
- 4.-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): Treatment and long-term results in children with acute myeloid leukemia treated according to the AIEOP AML protocols . *Leukemia* **19**: 2043-2053, 2005
- 5.-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: 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, 2001
- 6.-Lie SO, Abrahamsson J, Clausen N, Forestier E, Hasle H, Hovi L, Jonmundsson G, Mellander L, Siimes MA, Yssing M, Zeller B, Gustafsson G, on Behalf of the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO): Long-term results in children with AML: NOPHO-AML Study Group - report of three consecutive trials. *Leukemia* **19**: 2090-2100, 2005.
- 7.-Webb DKH, Harrison G, Stevens RF, Gibson BG, Hann IM, Wheatley K. Relationships between age at diagnosis, clinical features, and outcome of therapy in children treated in the Medical Research Council AML 10 and 12 trials for acute myeloid leukemia. *Blood* **98**: 1714-1720, 2001
- 8.-Stevens RF, Hann IM, Wheatley K, Gray RG. 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, 1998
- 9.-Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, Vannier J-P, Michel G, Nelken B, Gandemer V, Schmitt C, Lamagnere J-P, De Lumley L, Bader-Meunier B, Couillaud G, Schaison G, Landman-Parker J, Thuret I, Dalle J-H, Baruchel A, Leverger G. Impact of addition of maintenance therapy to intensive induction and consolidation chemotherapy for childhood acute myeloblastic leukemia: results of a prospective randomized trial, LAME 89/91. (*Leucemie Aigue Myeloide Infant*). *J Clin Oncol* **20**: 2774–2782, 2002
- 10.-Ravindranath Y, Chang M, Steuber CP, Becton D, Dahl G, Civin C, Camitta B, Carroll A, Raimondi SC, Weinstein HJ. Pediatric Oncology Group (POG) studies of acute myeloid leukemia (AML): a review of four consecutive childhood AML trials conducted between 1981 and 2000. *Leukemia* **19**: 2101-2116, 2005

- 11.-Lie SO, Abrahamsson J, Clausen N, Forestier E, Hasle H, Hovi L, Jonmundsson G, Mellander L, Gustafsson G. Treatment stratification based on initial in vivo response in acute myeloid leukemia in children without Down's syndrome: results of NOPHO-AML trials. *Br J Haematol* **122**: 217-225, 2003
- 12.-Pui C-H, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2004; 118-145
- 13.- Wells RJ, Woods WG, Buckley JD, Odom LF, Benjamin D, Bernstein I, Betcher D, Feing S, Kim T, Ruyman F. Treatment of newly diagnosed children and adolescents with acute myeloid leukemia: a Childrens Cancer Group study. *J Clin Oncol* **12**: 2367-2377, 1994
- 14.- Kaspers GJL, Creutzig U. Pediatric acute myeloid leukemia: international progress and future directions. *Leukemia* **19**: 2025-2029, 2005
- 15.-Rubnitz JE, Razzouk BI, Ribeiro RC: Acute myeloid leukemia, in Pui C-H (ed): *Childhood Leukemias*. Cambridge University Press, 2006, pp 499 - 539
- 16.-Golub TR, Arceci RJ: Acute myelogenous leukemia, in Pizzo PA, Poplack DG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia, PA, Lippincot, 2002, pp 545-589
- 17.-Hann IM, Stevens RF, Goldstone AH, Rees JKH, Wheatley K, Gray RG, Burnett AK. 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, 1997
- 18.-Ravindranath Y, Steuber CP, Krischer J, Civin CI, Ducore J, Vega R, Pitel P, Inoue S, Bleher E, Sexauer C. High-dose cytarabine for intensification of early therapy of childhood acute myeloid leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* **9**: 572-580, 1991
- 19.-O'Brien TA, Russell SJ, Vowels MR, Oswald CM, Tiedemann K, Shaw PJ, Lokwood L, Teague L, Rice M, Marshall GM. 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
- 20.-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: Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: a CALGB Study. *Blood* **60**: 454-462, 1982

21.-Buckley JD, Lampkin BC, Nesbit ME, Bernstein ID, Feig SA, Kersey JH, Piomelli S, Kim T, Hammond GD. Remission induction in children with acute non-lymphocytic leukemia using cytosine arabinoside and doxorubicin or daunorubicin: a report from the Children's Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol* **17**: 382-390, 1989

22.-Abbott BL, Rubnitz JE, Tong X, Srivastava DK, Pui C-H, Ribeiro RC, Razzouk BI. Clinical significance of central nervous system involvement at diagnosis of pediatric acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Leukemia* **17**: 2090–2096, 2003

23.-Walter AW, Hancock ML, Pui C-H, Hudson MM, Ochs JS, Rivera GK, Pratt CB, Boyett JM, Kun LE. Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* **16**: 3761-3767, 1998

24.-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. Late Effects of treatment in survivors of childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* **18**: 3273-3279, 2000

24.-Abbott BL, Rubnitz JE, Tong X, Srivastava DK, Pui C-H, Ribeiro RC, Razzouk BI. Clinical significance of central nervous system involvement at diagnosis of pediatric acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Leukemia* **17**: 2090–2096, 2003

25.-Tallman MS, Gilliland DG, Rowe JM. Drug therapy for acute myeloid leukemia. *Blood* **106**: 154-1163, 2005

26.-CCG 213 y LAME 91 Smith FO, Alonzo TA, Gerbing RB, Woods WG, Arceci RJ. 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, 2005

27.-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. 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, 2002

28.-Wells RJ, Woods WG, Lampkin BC, Nesbit ME, Lee JW, Buckley JD, Versteege C, Hammond GD. Impact of high-dose cytarabine and asparaginase intensification on childhood acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* **11**: 538-545, 1993

29.-Whitlock JA, Wells RJ, Hord JD, Janco RL, Greer JP, Gay JC, Edwards JR, McCurley TL, Lukens JN. High-dose cytosine arabinoside and etoposide: an effective

regimen without anthracyclines for refractory childhood acute non-lymphocytic leukemia. *Leukemia* **11**: 185-189, 1997

30.-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. 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, 1999

31.- Lange BJ, Kobrinsky N, Barnard DR, Arthur DC, Buckley JD, Howells WB, Gold S, Sanders J, Neudorf S, Smith FO, Woods WG. 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, 1998

32.- Taub JW, Matherly LH, Stout ML, Buck SA, Gurney JG, Ravindranath Y. Enhanced metabolism of 1- $\beta$ -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, 1996

33.-Meshinchi S and Arceci RJ Prognostic Factors and Risk-Based Therapy in Pediatric Acute Myeloid Leukemia *Oncologist* 2007;12;341-355

34.- Pui CH, Raimondi SC, Srivastava DK, Tong X, Behm FG, Razzouk B et al , Prognostic factors in infants with acute myeloid leukemia *Leukemia* (2000) 14, 684–687

35.- Rubnitz JE, Razzouk BI, Lensing S, Pounds S, Pui CH, and Ribeiro RC Prognostic Factors and Outcome of Recurrence in Childhood Acute Myeloid Leukemia , *Cancer* 2007;109:157–63

## ANEXO 1 para el expediente clínico

### CICLO LMA

**ATEDox:**

**Nombre:**

**Registro:**

**Fecha:**

**Peso:**

**Superficie corporal:**

- 1.- Dieta normal para la edad
  - 2.- Soluciones para mantener vena permeable  
(NO necesita hiperhidratación)
  - 3.- **Arabinósido C (200mgm2día)**  
\_\_\_\_\_ diluidos en \_\_\_\_\_ ml de solución glucosada al 5% para pasar IV en infusión continua de 24 horas (días 1 a 4)
  - 4.- **6-Mercaptopurina (Purinethol) (75mgm2scdía)**  
Tomar \_\_\_\_\_ tabletas de 50mg vía oral por las noches 2 horas después de cenar (días 1 a 4)
  - 5.- **Etopósido (VP 16) (100 mgm2día)**  
\_\_\_\_\_ mg IV diluir en \_\_\_\_\_ ml de SF 0.9% pp IV en infusión continua de 24 horas (días 1-4)
  - 6.- **Desraxosane** \_\_\_\_\_ mg diluir en \_\_\_\_\_ ml de sol. Hartmann para pasar IV en 20 min, 20 min antes de la doxorubicina.
  - 7.- **Doxorrubicina (75mgm2scdía)**  
Administrar \_\_\_\_\_ mg IV diluidos en \_\_\_\_\_ ml de SG5% pp en 8 horas (sólo el día 5)
  - 8.- Triple quimioterapia intratecal a las 24 horas de iniciar el tratamiento (Dexametasona, AraC, metotrexate)
  - 9.- **Ondasetron** \_\_\_\_\_ mg IV cada 8 horas
  - 10.- Reportar eventualidades a residente de Oncología
- MUCHAS GRACIAS

## CICLO LMA

**HA,M**

**Nombre:**

**Registro:**

**Fecha:**

**Peso:**

**Superficie corporal:**

- 1.- Dieta normal para la edad
  - 2.- Soluciones para manter vena permeable  
(NO necesita hiperhidratación)
  - 3.- **Arabinósido C (1g m2 dosis)**  
\_\_\_\_\_ diluidos en \_\_\_\_\_ ml de solución glucosada al 5% para pasar IV en 2 horas cada 12 horas (días 1 a 3)
  - 6.- **Desraxosane** \_\_\_\_\_ mg diluir en \_\_\_\_\_ ml de sol. Hartmann para pasar IV en 20 min, 20 min antes de la mitoxantrona.
  - 7.- **Mitoxantrona (10mgm2 dosis)**  
Administrar \_\_\_\_\_ mg IV diluidos en \_\_\_\_\_ ml de SG5% pp en 30 min (días 3 a 5)
  - 8.- Triple quimioterapia intratecal a las 24 horas de iniciar el tratamiento (Dexametasona, AraC, metotrexate)
  - 9.- **Ondasetron** \_\_\_\_\_ mg IV cada 8 horas
  - 10.- **Dexametasona** \_\_\_\_\_ gotas **oftálmicas**  
aplicar 2 gotas en cada ojo cada 6 horas del día 1 a 3 de la quimioterapia
  - 11.- Reportar eventualidades a residente de Oncología
- MUCHAS GRACIAS

**CICLO LMA**

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

**Nombre:**

**Registro:**

**Fecha:**

**Peso:**

**Superficie corporal:**

- 1.- Dieta normal para la edad
- 2.- Soluciones para manter vena permeable  
(NO necesita hiperhidratación)
- 3.- Arabinósido C (2g m<sup>2</sup> dosis)**  
\_\_\_\_\_ diluidos en \_\_\_\_\_ ml de solución glucosada al 5% para pasar IV en 2 horas cada 12 horas (días 1 a 3)
- 4.- Etopósido (100mgm<sup>2</sup> dosis)**  
Administrar \_\_\_\_\_ mg IV diluidos en \_\_\_\_\_ ml de SF 0.9% en 1 hora los día 2 a 5 de la quimioterapia.
- 8.- Triple quimioterapia intratecal a las 24 horas de iniciar el tratamiento (Dexametasona, AraC, metotrexate)
- 9.- Ondasetron** \_\_\_\_\_ mg IV cada 8 horas
- 10.- Dexametasona gotas oftálmicas**  
aplicar 2 gotas en cada ojo cada 6 horas del día 1 a 3 de la quimioterapia
- 11.- Reportar eventualidades a residente de Oncología**
- MUCHAS GRACIAS

## CICLO LMA

**HA<sub>3</sub>**

**Nombre:**

**Registro:**

**Fecha:**

**Peso:**

**Superficie corporal:**

- 1.- Dieta normal para la edad
  - 2.- Soluciones para manter vena permeable  
(NO necesita hiperhidratación)
  - 3.- **Arabinósido C (3g m2 dosis)**  
\_\_\_\_\_ diluidos en \_\_\_\_\_ ml de solución glucosada al 5% para pasar IV en 2 horas cada 12 horas (días 1 a 3)
  - 4.- Triple quimioterapia intratecal a las 24 horas de iniciar el tratamiento (Dexametasona, AraC, metotrexate)
  - 5.- **Ondasetron** \_\_\_\_\_ mg IV cada 8 horas
  - 6.- **Dexametasona gotas oftálmicas** aplicar 2 gotas en cada ojo cada 6 horas del día 1 a 3 de la quimioterapia
  - 7.- Reportar eventualidades a residente de Oncología
- MUCHAS GRACIAS

## CICLO LMA

**AM**

**Nombre:**

**Registro:**

**Fecha:**

**Peso:**

**Superficie corporal**

- 1.- Dieta normal para la edad
  - 2.- Soluciones para manter vena permeable  
(NO necesita hiperhidratación)
  - 3.- **Arabinósido C (100mgm2día)**  
\_\_\_\_\_ diluidos en \_\_\_\_\_ ml de solución glucosada al 5% para pasar IV en infusión continua de 24 horas horas (días 1 a 5)
  - 4.- **Desraxosane** \_\_\_\_\_ mg diluir en \_\_\_\_\_ ml de sol. Hartmann para pasar IV en 20 min, 20 min antes de la mitoxantrona.
  - 7.- **Mitoxantrona (10mgm2scdosis)**  
Administrar \_\_\_\_\_ mg IV diluidos en \_\_\_\_\_ ml de SG5% pp en 30min (Días 1 a 3)
  - 8.- Triple quimioterapia intratecal a las 24 horas de iniciar el tratamiento (Dexametasona, AraC, metotrexate)
  - 9.- **Ondasetron** \_\_\_\_\_ mg IV cada 8 horas
  - 10.- Reportar eventualidades a residente de Oncología
- MUCHAS GRACIAS

**Protocolo de tratamiento en pacientes pediátricos del HIMFG con leucemia mieloide aguda M3 de acuerdo al *ASH International Committee Acute Promyelocytic Leukemia Protocol (IC-APL2006) modificado***

ATRA 45mgm<sup>2</sup> vía oral desde el diagnóstico hasta remisión hematológica (máximo 90 días)  
 Dexametasona 2.5mgm<sup>2</sup> vía oral cada 12 horas por 15 días si el paciente tiene más de 5000 leucocitos/ml

**INDUCCION A LA REMISION CICLO 1(Todos los pacientes)**

Daunorrubicina 60mgm<sup>2</sup>día días 1,3,5, y 7  
 ATRA 45mgm<sup>2</sup>sc vía oral días 1-7 o hasta la remisión completa

**CONSOLIDACIONES**

<b>RIESGO BAJO:</b> -10 000 leucocitos/ml y +40 000 plaquetas	<b>RIESGO ALTO:</b> +10 000 leucocitos/ml o - 40 000 plaquetas
<b>CICLO 2</b> DAUNORRUBICINA 35mgm <sup>2</sup> día días 1,2,3 y 4 ATRA 45mgm <sup>2</sup> día vía oral cada 24 horas por 15 días	<b>CICLO 2</b> DAUNORRUBICINA 25mgm <sup>2</sup> día días 1,2,3,4 AC 1000mgm <sup>2</sup> día en infusión de 2 horas días 1,2,3,4 ATRA 45mgm <sup>2</sup> día vía oral cada 24 horas por 15 días
<b>CICLO 3</b> MITOXANTRONA 10mgm <sup>2</sup> día días 1,2,3 ATRA 45mgm <sup>2</sup> día vía oral cada 24 horas por 15 días	<b>CICLO 3</b> MITOXANTRONA 10mgm <sup>2</sup> día días 1,2,3,4 y 5 ATRA 45mgm <sup>2</sup> día vía oral cada 24 horas por 15 días
<b>CICLO 4</b> DAUNORRUBICINA 60mgm <sup>2</sup> día día 1,2 ATRA 45mgm <sup>2</sup> día vía oral cada 24 horas por 15 días	<b>CICLO 4</b> DAUNORRUBICINA 60mgm <sup>2</sup> día día 1 AC 150mgm <sup>2</sup> día en infusión de 8 horas días 1,2,3 y 4 ATRA 45mgm <sup>2</sup> día vía oral cada 24 horas por 15 días

**Mantenimiento**

Todos los pacientes recibirán por 2 años:  
 ATRA 45mgm<sup>2</sup>día vía oral cada 24h por 15 días (cada 3 meses)  
 Metotrexate 15mgm<sup>2</sup>día (semanal. Tres dosis cada 3 meses)  
 Purinethol 50mgm<sup>2</sup>día por 21 días cada 3 meses

**Para el expediente:**

TODOS LOS PACIENTES

Inician ATRA 45mgm<sup>2</sup> tomar \_\_\_\_\_mg vía oral desde el día del diagnóstico hasta la remisión hematológica (máximo 90 días)

Dexametasona 2.5mgm<sup>2</sup> vía oral cada 12 horas por 15 días si el paciente tiene más de 5000 leucocitos/ml al diagnóstico

**INDUCCION A LA REMISION (todos los pacientes)**

**Nombre:**

**Registro:**

**Fecha:**

**Peso:**

**Superficie corporal:**

- 1.- Dieta normal para la edad
  - 2.- Soluciones para mantener vena permeable (NO necesita hiperhidratación)
  - 3.- Desraxosane \_\_\_\_\_ mg diluir en \_\_\_\_\_ ml de sol. Hartmann para pasar IV en 20 min, 20 min antes de la daunorrubicina
  - 4.- Daunorrubicina 60mgm<sup>2</sup>día  
Administrar \_\_\_\_\_mg IV diluir en \_\_\_\_\_ml de SG5% pp IV en 2 horas días 1,3,5, y 7 de la quimioterapia
  - 5.- ATRA 45mgm<sup>2</sup>sc. Tomar \_\_\_\_\_mg vía oral días 1-7 o hasta la remisión completa.
  - 6.- Triple quimioterapia intratecal a las 24 horas de iniciar el tratamiento (Dexametasona, AraC, metotrexate)
  - 7.- Ondasetron \_\_\_\_\_ mg IV cada 8 horas
  - 8.- Realizar fracción de eyección y acortamiento antes del inicio de la daunorrubicina
  - 11.- Reportar eventualidades
- MUCHAS GRACIAS

## CICLO 2 ALTO RIESGO

Nombre:

Registro:

Fecha:

Peso:

Superficie corporal:

- 1.- Dieta normal para la edad.
  - 2.- Soluciones para mantener vena permeable (NO necesita hiperhidratación)
  - 3.- Desraxosane \_\_\_\_\_ mg diluir en \_\_\_\_\_ ml de sol. Hartmann para pasar IV en 20 min, 20 min antes de la daunorrubicina
  - 4.- DAUNORRUBICINA 25mgm2día  
Administrar \_\_\_\_\_mg IV diluir en \_\_\_\_\_ml de SG5% pp IV en 2 horas días 1,2,3 Y 4 de la quimioterapia
  - 5.- ARA C 1000mgm2día. Aplicar \_\_\_\_\_ mg IV diluir en \_\_\_\_\_ml de SG5% pp IV en 2 horas días 1,2,3,4
  - 6.- ATRA 45mgm2sc. Tomar \_\_\_\_\_mg vía oral cada 24h días 1-15.
  - 7.- Ondasetron \_\_\_\_\_ mg IV cada 8 horas
  - 8.- Realizar fracción de eyección y acortamiento antes del inicio de la daunorrubicina
  - 11.- Reportar eventualidades
- MUCHAS GRACIAS

### **CICLO 3 ALTO RIESGO**

**Nombre:**

**Registro:**

**Fecha:**

**Peso:**

**Superficie corporal:**

- 1.- Dieta normal para la edad
  - 2.- Soluciones para mantener vena permeable (NO necesita hiperhidratación)
  - 3.- Desraxosane \_\_\_\_\_ mg diluir en \_\_\_\_\_ ml de sol. Hartmann para pasar IV en 20 min, 20 min antes de la mitoxantrona
  - 4.- MITOXANTRONA 10mgm2día  
Administrar \_\_\_\_\_mg IV diluir en \_\_\_\_\_ml de SG5% pp IV en 1 hora días 1,2,3, 4 y 5 de la quimioterapia
  - 5.- ATRA 45mgm2sc. Tomar \_\_\_\_\_mg vía oral cada 24h, días 1-15.
  - 6.- Ondasetron \_\_\_\_\_ mg IV cada 8 horas
  - 7.- Realizar fracción de eyección y acortamiento antes del inicio de la mitoxantrona
  - 8.- Reportar eventualidades
- MUCHAS GRACIAS

#### **CICLO 4 ALTO RIESGO**

**Nombre:**

**Registro:**

**Fecha:**

**Peso:**

**Superficie corporal:**

- 1.- Dieta normal para la edad
  - 2.- Soluciones para mantener vena permeable (NO necesita hiperhidratación)
  - 3.- Desraxosane \_\_\_\_\_ mg diluir en \_\_\_\_\_ ml de sol. Hartmann para pasar IV en 20 min, 20 min antes de la daunorrubicina
  - 4.- DAUNORRUBICINA 60mgm2día  
Administrar \_\_\_\_\_mg IV diluir en \_\_\_\_\_ml de SG5% pp IV en 1 hora día 1 de la quimioterapia
  - 5.- ARAC 150mgm2día  
Aplicar \_\_\_\_\_mg diluir en \_\_\_\_\_ml de SG5% pp IV en infusión de 8 horas días 1,2,3 y 4
  - 6.- ATRA 45mgm2sc. Tomar \_\_\_\_\_mg vía oral cada 24h días 1-15.
  - 7.- Ondasetron \_\_\_\_\_ mg IV cada 8 horas
  - 8.- Realizar fracción de eyección y acortamiento antes del inicio de la daunorrubicina
  - 11.- Reportar eventualidades
- MUCHAS GRACIAS

## CICLO 2 BAJO RIESGO

**Nombre:**

**Registro:**

**Fecha:**

**Peso:**

**Superficie corporal:**

- 1.- Dieta normal para la edad
  - 2.- Soluciones para mantener vena permeable (NO necesita hiperhidratación)
  - 3.- Desraxosane \_\_\_\_\_ mg diluir en \_\_\_\_\_ ml de sol. Hartmann para pasar IV en 20 min, 20 min antes de la daunorrubicina
  - 4.- DAUNORRUBICINA 35mgm2día  
Administrar \_\_\_\_\_mg IV diluir en \_\_\_\_\_ml de SG5% pp IV en 1 hora días 1,2,3 y 4 de la quimioterapia
  - 6.- ATRA 45mgm2sc. Tomar \_\_\_\_\_mg vía oral cada 24h días 1-15.
  - 7.- Ondasetron \_\_\_\_\_ mg IV cada 8 horas
  - 8.- Realizar fracción de eyección y acortamiento antes del inicio de la daunorrubicina
  - 11.- Reportar eventualidades
- MUCHAS GRACIAS

### CICLO 3 BAJO RIESGO

Nombre:

Registro:

Fecha:

Peso:

Superficie corporal:

- 1.- Dieta normal para la edad
  - 2.- Soluciones para mantener vena permeable (NO necesita hiperhidratación)
  - 3.- Desraxosane \_\_\_\_\_ mg diluir en \_\_\_\_\_ ml de sol. Hartmann para pasar IV en 20 min, 20 min antes de la mitoxantrona
  - 4.- MITOXANTRONA 10mgm2día  
Administrar \_\_\_\_\_mg IV diluir en \_\_\_\_\_ml de SG5% pp IV en 1 hora días 1,2,3 de la quimioterapia
  - 5.- ATRA 45mgm2sc. Tomar \_\_\_\_\_mg vía oral días 1-15.
  - 6.- Ondasetron \_\_\_\_\_ mg IV cada 8 horas
  - 7.- Realizar fracción de eyección y acortamiento antes del inicio de la mitoxantrona.
  - 8.- Reportar eventualidades
- MUCHAS GRACIAS

#### CICLO 4 BAJO RIESGO

Nombre:

Registro:

Fecha:

Peso:

Superficie corporal:

- 1.- Dieta normal para la edad
  - 2.- Soluciones para mantener vena permeable (NO necesita hiperhidratación)
  - 3.- Desraxosane \_\_\_\_\_ mg diluir en \_\_\_\_\_ ml de sol. Hartmann para pasar IV en 20 min, 20 min antes de la daunorrubicina
  - 4.- DAUNORRUBICINA 60mgm2día  
Administrar \_\_\_\_\_mg IV diluir en \_\_\_\_\_ml de SG5% pp IV en 1 hora días 1 y 2 de la quimioterapia
  - 5.- ATRA 45mgm2sc. Tomar \_\_\_\_\_mg vía oral días 1-15.
  - 6.- Ondasetron \_\_\_\_\_ mg IV cada 8 horas
  - 7.- Realizar fracción de eyección y acortamiento antes del inicio de la daunorrubicina
  - 11.- Reportar eventualidades
- MUCHAS GRACIAS

Mantenimiento todos los pacientes recibirán por 2 años  
ATRA 45mgm2día vía oral cada 24h por 15 días (cada 3 meses)  
Metotrexate 15mgm2día (semanal. Tres dosis cada 3 meses)  
Purinethol 50mgm2día por 21 días cada 3 meses

