



Revista de la Facultad de Medicina

### Publicación anticipada

Este artículo fue aprobado para publicación en el v69n2 de la Revista de la Facultad de Medicina teniendo en cuenta los conceptos de los pares evaluadores y los cambios realizados por los autores según estos conceptos. Por lo tanto, se publica la versión preliminar del artículo para su consulta y citación provisional, pero debe aclararse que esta puede diferir del documento final, ya que no ha completado las etapas finales del proceso editorial (corrección de estilo, traducción y diagramación) y solo los títulos, datos de autores, palabras clave y resúmenes corresponden a la versión final del artículo.

Esta versión puede consultarse, descargarse y citarse según se indique a continuación, pero debe recordarse que el documento final (PDF, HTML y XML) puede ser diferente.

#### Cómo citar:

Pardo-Gonzalez CA, Lagos-Ibarra JJ, Ballesteros-Linares A, Sarmiento-Urbina IC, Contreras-Acosta AD, Cabrera-Bernal EV, *et al.* [Resultados de la implementación del protocolo PETHEMA LPA 99 en el tratamiento niños con leucemia promielocítica aguda en Bogotá, Colombia]. Rev. Fac. Med. 2021;69(2)In press - 2020 English. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v69n2.80152>.

### Article in press

This article was accepted for publication in V69N2 of Revista de la Facultad de Medicina (Journal of the Faculty of Medicine), considering the concepts of the peer reviewers and the changes made by the authors based on said concepts. Therefore, the preliminary version of this article is published for consultation and provisional citation purposes. However, it should be noted that this version may differ from the final document since it has not completed the final stages of the editorial process (proof-editing, translation, and layout). Only the titles, authorship, keywords and abstracts will remain unchanged in the final version of the article.

This version can be consulted, downloaded, and cited as indicated below, but please bear in mind that the final document (PDF, HTML, and XML) may differ.

#### How to cite:

Pardo-Gonzalez CA, Lagos-Ibarra JJ, Ballesteros-Linares A, Sarmiento-Urbina IC, Contreras-Acosta AD, Cabrera-Bernal EV, *et al.* Results of the implementation of the PETHEMA LPA 99 for treating children with acute promyelocytic leukemia in Bogotá, Colombia. Rev. Fac. Med. 2021;69(2)In press - 2020English. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v69n2.80152>.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v69n2.80152>.

**Tipo de artículo:** Investigación original

**Results of the implementation of the PETHEMA LPA 99 for treating children with acute promyelocytic leukemia in Bogotá, Colombia**

**Resultados de la implementación del protocolo PETHEMA LPA 99 en el tratamiento niños con leucemia promielocítica aguda en Bogotá, Colombia**

**Running Title: Use of the PETHEMA LPA 99 protocol in Colombian children.**

**Título Corto: Uso del protocolo PETHEMA LPA 99 en niños colombianos.**

Recibido: 05/06/2019 Aceptado: 01/11/2019

Carlos Alberto Pardo-Gonzalez<sup>1,2</sup>, Jimmy Javier Lagos Ibarra<sup>1</sup>, Adriana Linares-Ballesteros<sup>1,2</sup>, Isabel Cristina Sarmiento-Urbina<sup>1,2</sup>, Agustín Darío Contreras-Acosta<sup>1</sup>, Edgar Vladimir Cabrera-Bernal<sup>1,2</sup>, Gloria Inés Uribe-Botero<sup>1</sup>, Gisela Barros-García<sup>1</sup>, Nelson Hernando Aponte-Barrios<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia – Departamento de Oncohematología Pediátrica - Bogotá D.C. - Colombia.

<sup>2</sup> Universidad Nacional de Colombia - Facultad de Medicina - Departamento de Pediatría - Bogotá D.C. - Colombia.

Número de ORCID:

Carlos Alberto Pardo González

0000-0003-1798-2947

[https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod\\_rh=0001167731#](https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001167731#)

Jimmy Javier Lagos Ibarra

0000-0002-6112-7297 [ht-](https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001640232)

[tps://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod\\_rh=0001640232](https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001640232)

Adriana Linares Ballesteros 0000-0001-7429-6850 [https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod\\_rh=0000744654](https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0000744654)

Isabel Cristina Sarmiento Urbina 0000-0002-0936-8405 [https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod\\_rh=0001355104](https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001355104)

Agustín Darío Contreras Acosta 0000-0003-4641-1916 [https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod\\_rh=0001538152](https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001538152)

Edgar Vladimir Cabrera Bernal 0000-0001-9494-1263 [https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod\\_rh=0001362942](https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001362942)

Gloria Inés Uribe Botero 0000-0001-5505-0740 [https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod\\_rh=0000197858](https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0000197858)

Gisela Barros García 0000-0001-7312-1274 [https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod\\_rh=0001562882](https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001562882)

Nelson Hernando Aponte Barrios 0000-0001-6238-9750 [https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod\\_rh=0001539736](https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001539736)

Correspondencia del autor: Carlos Alberto Pardo González - Fundación HOMI Hospital La Misericordia – Departamento de Oncohematología Pediátrica - Avenida Caracas 1-13 - Bogotá D.C. - Colombia. Número de Teléfono: 57 1 3811970 ext 1226 Email: [capardogo@unal.edu.co](mailto:capardogo@unal.edu.co).

Número de Palabras en el artículo: 2435 palabras.

Número de Tablas: 4 Tabla.

Número de Figuras: 5 Figuras.

Comité de ética de la Fundación Hospital de la Misericordia aprobación acta número CEI 006-17 del 17 de mayo de 2017.

## **Abstract**

**Introduction:** In the United States of America, between 4 and 8% of children with acute myeloid leukemia have acute promyelocytic leukemia (APL), while in Latin America, a higher incidence of this malignancy has been described (20%-28%). The PETHEMA LPA 99 protocol, designed to treat APL in adults, has shown overall survival (OS) rates greater than 80%.

**Objective:** To describe the results obtained after the implementation of the PETHEMA LPA 99 protocol to treat children with APL at the Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia in Bogotá, D.C., Colombia.

**Materials and methods:** Descriptive and retrospective cohort study. The medical records of 30 pediatric patients (<18 years) with APL, who were treated using the PETHEMA LPA 99 protocol between January 2005 and December 2012, were reviewed. Data on the following variables were obtained: early death, death during induction therapy, OS, event-free survival (EFS), and relapse.

**Results:** Among the 30 patients included in the study, the male sex was predominant (60%). Regarding risk classification, 13 (43%) were classified as high-risk patients, 12 (40%) as medium-risk, and 5 (17%) as low-risk. Seven individuals died: 2 before receiving cancer treatment, 2 during induction therapy, and 3 after relapse. Relapse was reported in 5 patients. There were no deaths during the consolidation or maintenance phases. OS was 75.4% (95%CI 55.1-87.5) and EFS was 64.3% (95%CI 40-80.5). OS at 11 years was 80%, 91.7%, and 59.2% for low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients, respectively. The median follow-up time was 6.35 years (0-11.43 years).

**Conclusions:** In general, the implementation of the PETHEMA LPA 99 protocol to treat APL in the study population showed very satisfactory results. Therefore, its use in pediatric population is recommended, taking into account the adjustments described in the protocol regarding the characteristics of this age group.

**Keywords:** Acute Promyelocytic Leukemia; Children; Survival; Treatment (MeSH).

**Pardo-Gonzalez CA, Lagos-Ibarra JJ, Ballesteros-Linares A, Sarmiento-Urbina IC, Contreras-Acosta AD, Cabrera-Bernal EV, et al.** Results of the implementation of the PETHEMA LPA 99 for treating children with acute promyelocytic leukemia in Bogotá, Colombia. Rev. Fac. Med. 2021;69(2): - English. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v69n2.80152>.

## Resumen

**Introducción.** En Estados Unidos de América, entre 4 y 8% de niños con leucemias mieloides agudas tienen leucemia promielocítica aguda (LPA), mientras que en Latinoamérica se ha descrito una mayor incidencia de esta neoplasia (20%-28%). El protocolo PETHEMA LPA 99, diseñado para el tratamiento de LPA en adultos, ha mostrado una supervivencia global (SG) mayor a 80%.

**Objetivo.** Describir los resultados de la aplicación del protocolo PETHEMA LPA 99 en el tratamiento de niños con LPA en la Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia, en Bogotá, D.C., Colombia.

**Materiales y métodos.** Estudio de cohorte descriptivo y retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas de 30 pacientes pediátricos (<18 años) con LPA que recibieron tratamiento mediante el protocolo PETHEMA LPA 99 entre enero de 2005 y diciembre de 2012. Se obtuvieron datos sobre las siguientes variables: muerte temprana, muerte en terapia de inducción, SG, supervivencia libre de evento (SLE) y recaída.

**Resultados.** De los 30 pacientes, la mayoría eran de sexo masculino (60%). Respecto a la clasificación de riesgo, 13 (43%) fueron clasificados como pacientes de riesgo alto, 12 (40%), de riesgo intermedio, y 5 (17%), de riesgo bajo. 7 individuos murieron: 2 antes del tratamiento oncológico, 2 durante la terapia de inducción, y 3 luego de presentar recaída. Se reportó recaída en 5 pacientes. No hubo muertes durante las fases de consolidación o de mantenimiento. La SG fue de 75.4% (IC95% 55.1-87.5) y la SLE fue de 64,3% (IC95% 40-80.5). La SG a

11 años fue de 80%, 91.7% y 59.2% para los pacientes de riesgo bajo, riesgo intermedio y riesgo alto, respectivamente. La mediana de seguimiento fue 6.35 años (0-11.43 años).

**Conclusiones.** En general, la implementación del protocolo PETHEMA LPA 99 en el tratamiento de la LPA en la población de estudio mostró resultados muy satisfactorios, por lo que se recomienda su uso en población pediátrica, teniendo en cuenta los ajustes recomendados por el protocolo en relación con las características de este grupo etario.

**Palabras clave:** Leucemia promielocítica aguda; Niños; Supervivencia, Tratamiento (DeCS).

**Pardo-Gonzalez CA, Lagos-Ibarra JJ, Ballesteros-Linares A, Sarmiento-Urbina IC, Contreras-Acosta AD, Cabrera-Bernal EV, et al.** [Resultados de la implementación del protocolo PETHEMA LPA 99 en el tratamiento niños con leucemia promielocítica aguda en Bogotá, Colombia]. Rev. Fac. Med. 2021;69(2): - English. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v69n2.80152>.

## INTRODUCCIÓN

La Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) tiene características morfológicas, citogenéticas y moleculares únicas, corresponde del 4 al 8% de las leucemias mieloides agudas en los niños en Estados Unidos (1) y en Latinoamérica la incidencia es mayor, con reportes de hasta el 28% en Brasil (2), o de 20% México y 22% en Venezuela y Perú (1-3).

Este tipo de leucemia se caracteriza por una translocación balanceada entre el gen PML en el cromosoma 15 y el gen del receptor alfa del ácido retinoico en el cromosoma 17 formando la proteína PML-RAR $\alpha$  que va a producir detención de la diferenciación en el estadio promielocítico (1,2). Esta t(15;17) se encuentra en 95% de los casos de LPA; pero, hay un 5% donde se encuentra t(5;17) o t(11;17) generando un efecto fisiopatológico similar (2,4).

La principal dificultad con este tipo de leucemia es la presentación con manifestaciones de coagulopatía severa y hemorragias, con mayor frecuencia en la variante microgranular (M3v). Durante 1980 con el descubrimiento del ácido holo-transretinoico (ATRA), medicamento que induce la diferenciación de los promielocitos a granulocitos maduros se inició una nueva era en el manejo de esta enfermedad, con marcado aumento en la supervivencia global (SG) y libre de evento (SLE) (1).

El protocolo PETHEMA LPA 99, desarrollado por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia en el marco del Programa Español para el Tratamiento de las Hemopatías malignas, para el tratamiento de LPA, ha mostrado SLE y SG favorables con toxicidad aceptable en las fases de inducción, consolidación y mantenimiento, en pacientes adultos con LPA. El protocolo tiene criterios de clasificación de riesgo de la enfermedad y utiliza ATRA en todas las fases de tratamiento, combinado con antraciclinas en la inducción-consolidación y en la fase de mantenimiento con mercaptopurina y metotrexate para completar 2 años de tratamiento. Con esta estrategia se ha logrado SG superior al 80%. Varios países han adoptado la estrategia terapéutica basada en este protocolo como España, Holanda, Bélgica, República Checa, Japón, Corea, Turquía, Túnez y en Latinoamérica Argentina, Brasil, Chile, México y Uruguay con buenos resultados de supervivencia como lo muestran las diferentes publicaciones (5-12).

En el año 2011 se desarrolló en Colombia, una guía de práctica clínica basada en evidencia para LPA en niños, en esa guía se incluyeron como medicamentos de tratamiento aquellos que usa el Protocolo PETHEMA LPA 99 (13).

El objetivo principal de esta publicación es describir los resultados del protocolo PETHEMA LPA 99 en un grupo de pacientes menores de 18 años diagnosticados con LPA, en un centro de referencia nacional de cáncer pediátrico en Bogotá, Colombia.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte descriptivo y retrospectivo. En el cual se revisaron las historias clínicas de 30 pacientes pediátricos con LPA que recibieron tratamiento mediante el protocolo PETHEMA LPA 99 en la Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia entre Enero de 2005 a Diciembre 2012, para recolectar los datos sobre las siguientes variables: Muerte temprana, muerte en terapia de inducción, supervivencia global (SG), supervivencia libre de evento (SLE) y recaída.

Como criterios de inclusión se definieron:

- Edad menor de 18 años.
- Diagnóstico de *novo* morfológico de LPA FAB M3 o M3 variante, con inmunofenotipo por citometría de flujo compatible con LPA.
- Presencia de la t(15;17).
- Diagnóstico de LPA de morfología atípica pero con t(15;17) positiva por RT-PCR.
- Tratamiento con protocolo basado en PETHEMA LPA 99 desde la fase de inducción en la institución.
- Ecocardiograma normal.
- Consentimiento firmado por los padres para la aceptación del tratamiento.

Para los pacientes de la cohorte en quienes no se logró obtener reporte de la t(15;17) (por no disponibilidad de la prueba en la institución o por fallas en el rendimiento de la misma), se decidió incluirlos en el protocolo basados en la morfología del mielograma y en la positividad de inmunofenotipo por citometría de flujo.

Como criterios de exclusión se consideraron el diagnóstico de cualquier otro tipo de leucemia aguda distinta a LPA, o haber recibido algún tipo de tratamiento oncológico en otra institución antes del ingreso.



### Tratamiento

Todos los pacientes con diagnóstico confirmado de LPA recibieron tratamiento basado en el protocolo PETHEMA LPA 99 , acorde con la clasificación del grupo de riesgo correspondiente. El tratamiento de soporte transfusional con plaquetas para mantener recuentos superiores a  $30 \times 10^9/L$  de sangre, crioprecipitados para mantener fibrinógeno sobre 100 mg/dL y plasma fresco congelado para mantener tiempos de coagulación menores del doble del valor normal. Se describe el protocolo utilizado en la tabla 1.

Tabla 1. Protocolo de manejo para Leucemia Promielocítica Institucional.

Protocolo Institucional basado en PETHEMA/LPA99	
Inducción a la Remisión	
Idarrubicina	12 mg/m <sup>2</sup> /d Los días 2,4,6,8
ATRA	25 mg/m <sup>2</sup> /d Los días 1 hasta RC
Prednisolona	0,5 mg/kg/d Los días 1-15
Consolidación (cada 21 días cada ciclo)	
Riesgo Bajo	
Idarrubicina	5 mg/m <sup>2</sup> /d Los días 1,2,3,4 + ATRA 25 mg/m <sup>2</sup> /d x 15 días
Mitoxantrona	10 mg/m <sup>2</sup> /d Los días 1,2,3,4,5 + ATRA 25 mg/m <sup>2</sup> /d x 15 días
Idarrubicina	12 mg/m <sup>2</sup> /d El día 1 + ATRA 25 mg/m <sup>2</sup> /d x 15 días
Riesgo Intermedio y alto	
Idarrubicina	7 mg/m <sup>2</sup> /d Los días 1,2,3,4 + ATRA 25 mg/m <sup>2</sup> /d x 15 días
Mitoxantrona	10 mg/m <sup>2</sup> /d Los días 1,2,3,4,5 + ATRA 25 mg/m <sup>2</sup> /d x 15 días
Idarrubicina	12 mg/m <sup>2</sup> /d El día 1,2 + ATRA 25 mg/m <sup>2</sup> /d x 15 días
Mantenimiento (Inicio un mes posterior a la consolidación hasta completar 2 años)	
ATRA	25 mg/m <sup>2</sup> /d por 15 días cada 3 meses x 6 ciclos.
Metotrexate	15 mg/m <sup>2</sup> /d cada semana
6- Mercaptopurina	50 mg/m <sup>2</sup> /d

*Definiciones:*

*Asignación del Riesgo:*

*Riesgo Bajo:* Paciente con leucocitos menores a 10,000/L y plaquetas superiores a  $40 \times 10^9/L$  al momento del diagnóstico.

*Riesgo Intermedio:* Paciente con leucocitos menores a 10,000/L y plaquetas menores a  $40 \times 10^9/L$  al momento del diagnóstico.

*Riesgo Alto:* Paciente con leucocitos mayores a 10,000/L al momento del diagnóstico.

*Remisión completa morfológica:* se define como la ausencia de infiltración leucémica extra medular, un hemograma con neutrófilos mayores de  $1.5 \times 10^9/L$ , plaquetas más de  $100 \times 10^9/L$  y ausencia de blastos o promielocitos atípicos y un aspirado de médula ósea normocelular con menos de 5% de blastos o promielocitos atípicos. Para que se cumplan los criterios previamente mencionados, el protocolo de tratamiento establece como tiempo límite máximo el día 90 de iniciado el tratamiento con ácido holo-transretinoico (ATRA).

Eventos: se consideraron los siguientes:

- Muerte en inducción: Fallecimiento ocurrido entre el día en que se inicia el tratamiento de inducción y antes de que se documente la remisión al final de inducción.
- Muerte durante tratamiento: Fallecimiento ocurrido entre el primer día del tratamiento hasta la finalización del mismo.
- Recaída: Presencia de más de 20% de blastos/promielocitos atípicos en un aspirado de médula ósea después de haber entrado en remisión o presencia de más de 5% de blastos/promielocitos atípicos en

dos exámenes de médula ósea separados por 1 semana o reaparición del gen PML-RARa por técnica de RT-PCR en dos muestras de médula ósea consecutivas en cualquier momento, una vez finalizada la fase de consolidación.

Desenlaces: se consideraron los siguientes:

- Supervivencia global: es el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la fecha de la muerte por cualquier causa o del último control vivo.
- Supervivencia libre de evento: Tiempo transcurrido entre la fecha de inicio del tratamiento y la fecha de muerte temprana, muerte en inducción, recaída de la enfermedad, desarrollo de segunda neoplasia o muerte por toxicidad. Para aquellos vivos en remisión, será la fecha del último control vivo en remisión.

Esta investigación se considera sin riesgo según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud (14) dado que no se realizó intervención, no se expuso a los pacientes a mayor riesgo ya que solo se analizó la información de los datos de la historia clínica previa, se garantizó la confidencialidad de los datos personales, la información obtenida es de carácter privado y los historiales fueron re-identificados, respetando así el secreto médico y cumpliendo lo dictaminado en el artículo 8 de la resolución y en concordancia con lo estipulado en la declaración de Helsinki (15).

Se solicitó autorización por el comité de ética de la Fundación Hospital de la Misericordia para la realización del estudio obteniendo respuesta de aprobación acta número CEI 006-17 del 17 de mayo de 2017.

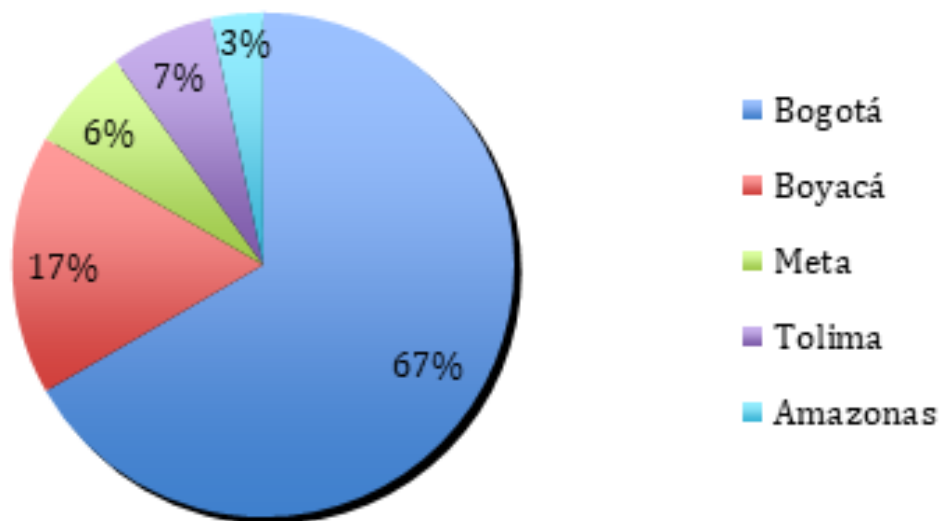
## ANALISIS ESTADISTICOS

Las variables cualitativas se analizaron por medio de frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas por medio de promedios, medianas y medidas de dispersión como rango intercuartilico, valor mínimo y máximo. Por último, para el análisis de supervivencia se usó el método de Kaplan – Meier y evaluación de Log Rank test.

## RESULTADOS:

Se analizaron 30 pacientes, 18 (60%) hombres y 12 mujeres con una mediana de edad de 10 años (1-16 años), la mayoría de los pacientes vivían en Bogotá al momento del diagnóstico (67%) como se muestra en la figura 1.

Figura 1. Ciudades de origen de los pacientes con LPA.



Fuente de elaboración propia basada en los datos obtenidos en el estudio.

Los hallazgos de laboratorio al momento del diagnóstico en los pacientes analizados se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Hallazgos en el hemograma al momento del diagnostico.

	Mediana	Rango (máx-mín)	Rango Intercuartilico
Hemoglobina	8,65	4,6-13,7	3,18
Leucocitos	6045	1200-350000	24617
Plaquetas	33000	6000-454000	49750

Fuente de elaboración propia basada en los datos obtenidos en el estudio.

El diagnóstico se realizó por morfología y citometría de flujo en los 30 casos (100%). El inmunofenotipo por citometría de flujo fue característico en todos los casos. Se muestran los hallazgos en la tabla 3.

Tabla 3. Fenotipo por citometría de flujo al diagnostico.

Marcadores Positivos	N	%
Mieloperoxidasa	30	100
CD 13	28	93
CD 33	30	100
CD 117	28	93
CD 38	14	47
CD 64	21	70
CD 45	6	20
CD 34	1	3

La positividad para la t(15;17) por RT-PCR se encontró en 18 pacientes (60%), en 11 casos (37%) no se obtuvo dato de la translocación (por no disponibilidad de la prueba en la institución o por fallas en el rendimiento de la misma) y 1 paciente fue negativo para la t(15;17) que por morfología celular y características clínicas típicas de LPA recibió tratamiento con este protocolo y se incluyó en el análisis.

Los 5 (16.7%) pacientes con variante morfológica microgranular fueron clasificados todos como alto riesgo, tres fallecieron y dos pacientes se encuentran vivos.

### Recaídas:

Entre los 30 pacientes se presentaron 5 recaídas, cuatro con compromiso aislado en médula ósea y uno combinado médula ósea y sistema nervioso central (SNC). Tres pacientes con recaída fallecieron y dos actualmente se encuentran vivos, ellos tuvieron recaída hematológica aislada, uno de alto riesgo y el otro de riesgo intermedio, se presentaron al año y medio y a los 3 años y medio del diagnóstico, ambos con morfología clásica, fueron llevados a segunda remisión con trióxido de arsénico y recibieron consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

### Mortalidad:

De los 7 pacientes que fallecieron dos murieron en las primeras 24 horas de ingreso al hospital uno por hemorragia intracraneana y uno por leucostasis sin alcanzar a recibir tratamiento con quimioterapia. Un paciente ingresó con hemorragia intracraneana masiva se dieron medidas de soporte; pero, a los 7 días falleció, por su condición clínica no alcanzo a recibir quimioterapia, otro paciente presentó epistaxis severa, hemorragia intracraneana y fallece a los 12 días. Tres pacientes fallecieron posterior a recaída. Dos presentaron recaída durante el mantenimiento ambos de morfología microgranular fallecieron a los 10 y 12 meses posterior al diagnóstico y el tercer paciente fue llevado a segunda remisión molecular con el protocolo de tratamiento PETHEMA LPA 99 para recaída y consolidación con trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos; falleció posterior a segunda recaída 3 meses después del trasplante a los 3 años y medio del diagnóstico. En la tabla 4 se describen las características de los pacientes que fallecieron en nuestra cohorte.

Tabla 4. Descripción de pacientes fallecidos en la cohorte.

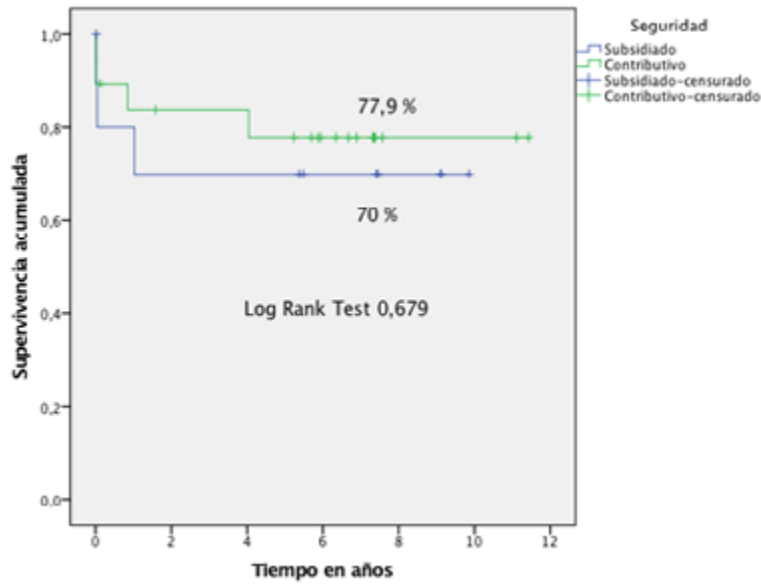
Edad y riesgo al ingreso – morfología M3v	Momento de la muerte	Causa de la muerte
1. Varón 2 años (Alto riesgo)	En las primeras 24 h	HIC severa.
2. Varón 15 años (Alto riesgo-microgranular)	En las primeras 24 h	Leucostasis (350000 leucos al diagnóstico).
3. Varón 5 años (Alto riesgo)	En el día 7	HIC masiva.
4. Varón 15 años (Riesgo Intermedio)	En el día 12	HIC severa.
5. Mujer 9 años (Riesgo Alto-microgranular)	A los 10 meses	Presentó recaída y falleció durante el mantenimiento.
6. Varón 14 años (Riesgo Alto-microgranular)	A los 12 meses	Presentó recaída y falleció durante el mantenimiento.
7. Mujer 10 años (Riesgo Bajo)	A los 42 meses	Segunda recaída 3 meses pos TPH y fallece.

HIC, hemorragia intracraneana.

Fuente de elaboración propia basada en los datos obtenidos en el estudio.

Con respecto al régimen de seguridad social, pertenecían al régimen contributivo 19 (63%) y al subsidiado 11 (37%), no se observó diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global entre estos dos grupos (figura 2).

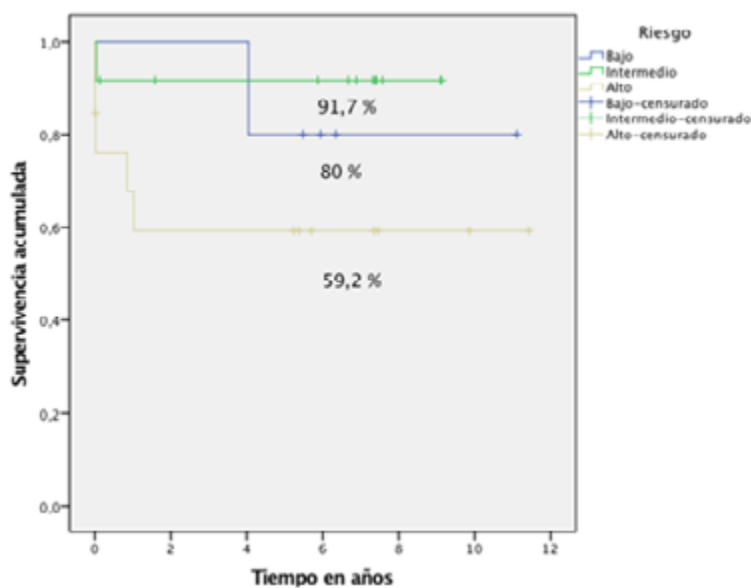
Figura 2. Supervivencia según seguridad social.



Fuente de elaboración propia basada en los datos obtenidos en el estudio.

Los pacientes fueron clasificados como riesgo alto 13 (43%) riesgo intermedio 12 (40%) y riesgo bajo 5 niños (17%). La probabilidad de supervivencia global a 11 años de acuerdo al riesgo fue 59,2%, 91,7% y 80% respectivamente (figura 3).

Figura 3. Supervivencia según el riesgo.

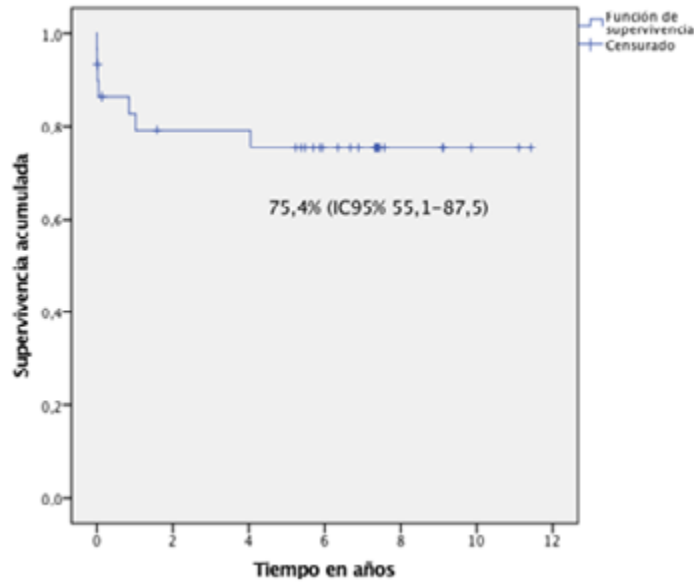


Fuente de elaboración propia basada en los datos obtenidos en el estudio.



La supervivencia global en todos los pacientes fue de 75.4% (IC95% 55.1-87.5) (figura 4)

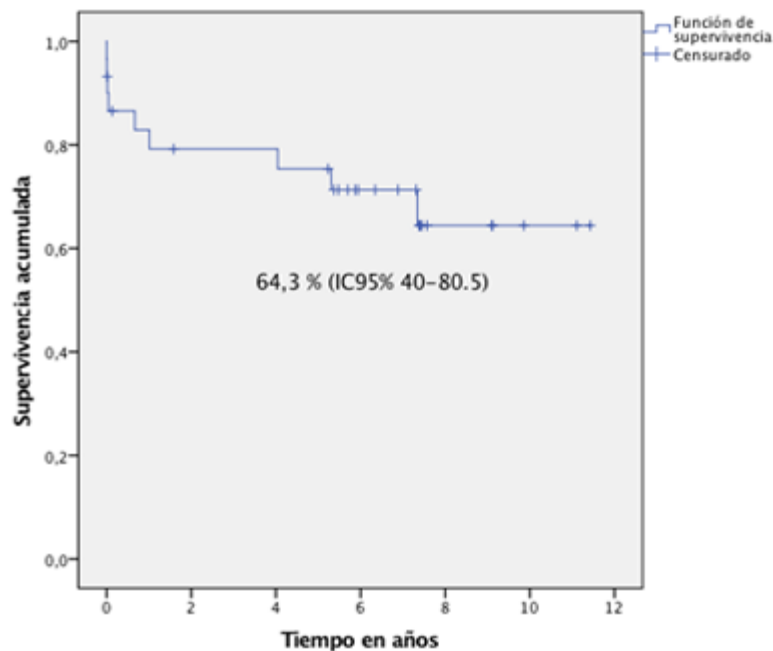
Figura 4. Supervivencia Global



Fuente de elaboración propia basada en los datos obtenidos en el estudio.

La supervivencia libre de evento 64,3 % (IC95% 40-80.5) con una mediana de seguimiento de 6,35 años (0-11.43 años) (figura 5).

Figura 5. Supervivencia Libre de Evento.



## DISCUSIÓN

Hay pocos estudios realizados en cohortes exclusivamente pediátricas a nivel mundial (16–18) is a distinct subtype of acute myeloid leukemia (AML y principalmente a nivel latino-americano (19,20), la mayoría de los resultados pediátricos se encuentran reportados dentro de estudios de pacientes adultos. Este estudio recopila la experiencia en el tratamiento de Leucemia Promielocítica Aguda de la Fundación Hospital la Misericordia durante 7 años, con seguimiento hasta de 11.4 años. Estos resultados ofrecen una visión de la respuesta al protocolo basado en PETHEMA LPA 99 que se utilizó como tratamiento en ésta cohorte pediátrica. El protocolo está basado en ATRA mas quimioterapia con antraciclinas, con supervivencia global y libre de evento similares a las alcanzadas en países desarrollados (6,9,11,18,21)

Se encontró predominio de presentación en el sexo masculino 1.5:1 similar a lo reportado en algunos artículos (16,17,19) "container-title": "Hematology (Amsterdam, Netherlands. La clasificación en riesgo alto (43%) fue mayor que la del grupo GIMEMA (22.6%) pero similar a las observados en los grupos latinoamericanos (39.6%) (9). La supervivencia en el grupo de bajo riesgo fue afectada de forma marcada porque uno de los 5 pacientes clasificados en este riesgo presento recaída requiriendo manejo con el protocolo de recaída PETHEMA consolidándose con trasplante autólogo pero presento segunda recaída y murió 3 meses después, disminuyendo la supervivencia de este grupo al 80% en el grupo de riesgo intermedio que tuvo 12 pacientes con una muerte por lo que la supervivencia fue de 91,7% este efecto se observó en otros estudios (9).

La muerte temprana es frecuente en los pacientes con LPA. En ésta cohorte se presentó en un 10% de los casos, quienes no alcanzaron a iniciar quimioterapia, siendo este hallazgo similar a la mayoría de los reportes (9,16,18,19,22). La principal causa de muerte fue hemorragia intracraneana y el tiempo de mayor

riesgo los primeros 15 días posterior al diagnóstico, a pesar de recibir un soporte transfusional intensivo, como lo mencionan las demás publicaciones. Por esta razón durante las dos primeras semanas del diagnóstico, es una recomendación primordial del protocolo PETHEMA LPA 99 brindar soporte transfusional oportuno y adecuado para sostener niveles seguros, bajo la estrategia transfusional profiláctica de plaquetas, fibrinógeno y demás factores de coagulación, así como el soporte para el manejo de leucostasis y se resalta que se siguieron en la cohorte aquí analizada (6,9-13,16,19).

La variante microgranular de la leucemia promielocítica pareciera tener una peor evolución, pero, en la cohorte aquí analizada el número de pacientes fue muy pequeña para poder realizar algún análisis estadístico (23,24).

Por último el inmunofenotipo por citometría de flujo en esta cohorte de pacientes fue positivo para los marcadores MPO, CD 13, CD 33, CD 117, CD 64 similar al descrito en otras publicaciones (25).

Como parte de las limitaciones del estudio, es que se trata de una cohorte retrospectiva y además no poder realizar análisis molecular a todos los pacientes. De la misma manera en el estudio analizamos un número limitado de pacientes, sin embargo hacemos énfasis que se trata de pacientes exclusivamente menores de 18 años al diagnóstico, se debe tener en cuenta que es un subtipo de leucemia poco frecuente y de un solo centro, que es exclusivamente pediátrico. Los datos obtenidos son muy importantes para el manejo de los pacientes menores de 18 años con ésta estrategia de tratamiento. Por último y para trabajos posteriores planteamos la necesidad de realizar análisis individual del marcador de inmunofenotipo CD 56, ya que se han encontrado publicaciones que lo mencionan como factor de mal pronóstico (26,27)

## **CONCLUSIÓN**

En general, la implementación del protocolo PETHEMA LPA 99 en el tratamiento de la LPA en la población de estudio, mostró resultados muy satisfactorios. Aunque los valores de supervivencia global aquí reportados fueron menores a los descritos en poblaciones pediátricas de otros países, por ejemplo el estudio de Dorantes et al. (20), quienes describen una SG del 90%, con base en nuestros resultados, es posible recomendar el uso del protocolo PETHEMA LPA 99 en población pediátrica una vez ajustado a las características de este grupo etario según las recomendaciones del protocolo.

## **CONFLICTOS DE INTERÉS**

Ninguno de los autores tiene conflictos de interés que declarar.

## **FINANCIACIÓN**

Los gastos generados por el estudio fueron financiados con recursos propios de los autores.

## **AGRADECIMIENTOS**

A todos los niños y familias de la Fundación HOMI Hospital de la Misericordia, que fueron la base para obtener los datos necesarios para realizar este estudio.

## **REFERENCIAS**

1. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Wolters Kluwer Health; 2015. 5113 p.
2. Melo RA, de Vasconcellos JF, Melo FC, Machado CG, Lacerda TM, Souto FR. PML-RAR alpha fusion gene transcripts and biological features in acute promyelocytic leukemia patients. Clin Lab Haematol. 2006;28:126-129:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2257.2006.00763.x>.

3. Rego E, Jacomo R. Epidemiology and treatment of Acute Promyelocytic Leukemia in Latin America. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011, 3(1): e20110: <http://www.mjhid.org/article/view/9100>
4. Lin RJ, Egan DA, Evans RM. Molecular genetics of acute promyelocytic leukemia. *Trends Genet TIG*. 1999 May;15(5):179–84.
5. Sanz MA, Martín G, González M, León A, Rayón C, Rivas C, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood*. 2004 Feb 15;103(4):1237–43.
6. Sanz MA, Montesinos P, Vellenga E, Rayón C, de la Serna J, Parody R, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: long-term outcome of the LPA 99 multicenter study by the PETHEMA Group. *Blood*. 2008 Oct 15;112(8):3130–4.
7. Yamamoto M, Okada K, Akiyama H, Kurosu T, Miura O. Evaluation of the efficacy of maintenance therapy for low-to-intermediate-risk acute promyelocytic leukemia in molecular remission: A retrospective single-institution study. *Mol Clin Oncol*. 2015 Mar;3(2):449–53.
8. Yoo ES. Recent advances in the diagnosis and management of childhood acute promyelocytic leukemia. *Korean J Pediatr*. 2011 Mar;54(3):95–105.
9. Serefhanoglu S, Buyukasik Y, Goker H, Sayinalp N, Haznedaroglu IC, Aksu S, et al. Clinical features and outcomes of 49 Turkish patients with acute promyelocytic leukemia who received ATRA and anthracyclines (PETHEMA protocol) therapy. *Leuk Res*. 2010 Dec;34(12):e317–9.
10. Jeddi R, Ghédira H, Menif S, Ben Neji H, Ben Amor R, Kacem K, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia with PETHEMA LPA 99 protocol: a Tunisian single center experience. *Hematol Amst Neth*. 2010 Aug;15(4):204–9.

11. Ortega JJ, Madero L, Martín G, Verdeguer A, García P, Parody R, et al. Treatment with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy for children with acute promyelocytic leukemia: a multicenter study by the PETHEMA Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Oct 20;23(30):7632–40.
12. Rego EM, Kim HT, Ruiz-Argüelles GJ, Uriarte M del R, Jacomo RH, Gutiérrez-Aguirre H, et al. The impact of medical education and networking on the outcome of leukemia treatment in developing countries. The experience of International Consortium on Acute Promyelocytic Leukemia (IC-APL). *Hematol Amst Neth*. 2012 Apr;17 Suppl 1:S36–8.
13. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes. Guía Completa. [Internet]. [cited 2019 Oct 20]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC\\_Prof\\_Sal\\_Leucemia.pdf](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Prof_Sal_Leucemia.pdf)
14. RESOLUCION NUMERO 8430 DE 1993 [Internet]. [cited 2019 Jul 28]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
15. Manzini JL. DECLARACIÓN DE HELSINKI: PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LA INVESTIGACIÓN MÉDICA SOBRE SUJETOS HUMANOS. *Acta Bioethica*. 2000 Dec;6(2):321–34.
16. Aksu T, Fettah A, Bozkaya İO, Baştumur M, Kara A, Çulha VK, et al. Acute Promyelocytic Leukemia in Children: A Single Centre Experience from Turkey. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018;10(1):e2018045.
17. Jastaniah W, Alsultan A, Al Daama S, Ballourah W, Bayoumy M, Al-Anzi F, et al. Clinical characteristics and outcome of childhood acute promyelocytic leukemia (APL) in Saudi Arabia: a multicenter SAPHOS leukemia group study. *Hematol Amst Neth*. 2018 Jul;23(6):316–23.

18. Takahashi H, Watanabe T, Kinoshita A, Yuza Y, Moritake H, Terui K, et al. High event-free survival rate with minimum-dose-anthracycline treatment in childhood acute promyelocytic leukaemia: a nationwide prospective study by the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group. *Br J Haematol.* 2016;174(3):437–43.
19. Lins MM, Mello MJG, Ribeiro RC, De Camargo B, de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque M, Thuler LCS. Survival and risk factors for mortality in pediatric patients with acute myeloid leukemia in a single reference center in low-middle-income country. *Ann Hematol.* 2019 Mar 26;
20. Dorantes-Acosta E, Medina-Sanson A, Jaimes-García Y, López-Martínez B. Clinical features and treatment outcomes of pediatric acute promyelocytic leukemia in a Mexican pediatric hospital. *Rev Investig Clin Órgano Hosp Enfermedades Nutr.* 2013 Oct;65(5):392–8.
21. Lengfelder E, Saussele S, Weisser A, Büchner T, Hehlmann R. Treatment concepts of acute promyelocytic leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005 Nov;56(2):261–74.
22. Sultan S, Irfan SM, Ashar S. Acute Promyelocytic Leukemia: a Single Center Study from Southern Pakistan. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2015;16(17):7893–5.
23. Chen C, Huang X, Wang K, Chen K, Gao D, Qian S. Early mortality in acute promyelocytic leukemia: Potential predictors. *Oncol Lett.* 2018 Apr;15(4):4061–9.
24. McDonnell MH, Smith ET, Lipford EH, Gerber JM, Grunwald MR. Microgranular acute promyelocytic leukemia presenting with leukopenia and an unusual immunophenotype. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017 Mar;10(1):35–8.
25. Orfao A, Chillón MC, Bortoluci AM, López-Berges MC, García-Sanz R, Gonzalez M, et al. The flow cytometric pattern of CD34, CD15 and CD13 expression

in acute myeloblastic leukemia is highly characteristic of the presence of PML-RARa gene rearrangements. *Haematologica*. 1999 May;84(5):405–12.

26. Montesinos P, Rayón C, Vellenga E, Brunet S, González J, González M, et al. Clinical significance of CD56 expression in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline-based regimens. *Blood*. 2011 Feb 10;117(6):1799–805.

27. Ono T, Takeshita A, Kishimoto Y, Kiyoi H, Okada M, Yamauchi T, et al. Expression of CD56 is an unfavorable prognostic factor for acute promyelocytic leukemia with higher initial white blood cell counts. *Cancer Sci*. 2014 Jan;105(1):97–104.

Publicación anticipada.  
Rev. Fac. Med.