



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARIA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**MORBIMORTALIDAD ASOCIADA AL USO DE  
QUIMIOTERAPIA MULTIPLE COMBINADA EN  
NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA  
PRECURSOR DE CELULA B (PCB) EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:**

**ESPECIALISTA EN MEDICINA  
HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

**P R E S E N T A**

**GERARDO LOPEZ HERNANDEZ**

**TUTOR DE TESIS:**

DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA  
DRA. NORMA LOPEZ SANTIAGO



MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**MORBIMORTALIDAD ASOCIADA AL USO DE QUIMIOTERAPIA MULTIPLE  
COMBINADA EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA  
PRECURSOR DE CELULA B (PCB) EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRIA.**



**Dr. José Reynes Manzúr**  
Director de Enseñanza



**Dra. Mirella Vázquez Rivera**  
Jefa del Departamento de Pre y Posgrado



**Dr. Rogelio Paredes Aguilera**  
Profesor Titular del Curso de Especialización  
en Hematología Pediátrica



**Dra. Norma López Santiago**  
Tutor del Trabajo de Investigación

## **INDICE**

RESUMEN	3
INTRODUCCION	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
JUSTIFICACION	13
HIPOTESIS	14
OBJETIVOS	14
MATERIAL Y METODOS	15
CONSIDERACIONES ETICAS	19
RESULTADOS	21
DISCUSION	66
ANEXOS	68
BIBLIOGRAFIA	87

## **RESUMEN.**

ANTECEDENTES. Los importantes avances en el manejo de la Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) en la niñez en décadas recientes, han dado como resultado un incremento en la tasa de supervivencia en niños y adolescentes con LAL. Con los métodos de tratamiento contemporáneos, en los cuales en base al riesgo se adapta el tratamiento que el paciente recibirá, se ha logrado hasta un 80% de supervivencia libre de evento en pacientes con este diagnóstico. El mayor revés en esta serie de hechos, es que en la mayoría de los centros de tratamiento de cáncer infantil, alrededor del 5% de los niños mueren como consecuencia de los efectos tóxicos secundarios del tratamiento anti-leucémico. La mayoría de las muertes asociadas al tratamiento se presentan durante episodios de neutropenia o linfopenia prolongados, provocados por los medicamentos citotóxicos o inmunosupresores o por la leucemia misma, lo que inhibe la recuperación hematológica de la médula ósea, sobre todo, durante la fase de tratamiento conocida como inducción a la remisión. No existen reportes en la literatura de en las que se haga un análisis de morbilidad o muertes asociadas a tratamiento en cada una de las diferentes etapas de tratamiento. La literatura solamente menciona la frecuencia de estas durante tratamiento y sin actividad tumoral, esto es, en remisión hematológica, que resulta alrededor del 3.4% del total de muertes en tratamiento y las dos terceras partes corresponden a muertes asociadas a infección.

OBJETIVO. Conocer las causas de morbimortalidad durante el tratamiento de la LAL.

MATERIAL Y METODOS. Se revisaron los expedientes de manera retrospectiva de niños y niñas de 0 meses hasta 15 años de edad con diagnóstico *de novo* de leucemia aguda linfoblástica de riesgo habitual, bajo, alto y extremadamente alto tratados en el Instituto Nacional de Pediatría de enero de 1991 a diciembre del 2003. Se utilizó análisis univariado para conocer la frecuencia de presentación de toxicidad y mortalidad así como cálculo de riesgo relativo para la estimación de riesgo en las asociaciones estudiadas.

RESULTADOS. El mayor número de muertes observadas durante tratamiento fue en la etapa de inducción a la remisión. Aunque los pacientes del sexo masculino presentaron una mayor frecuencia de infecciones, las muertes asociadas a tratamiento fueron más frecuentes en pacientes de sexo femenino ( $p < 0.001$ ). Las muertes asociadas a tratamiento en remisión hematológica se presentaron con mayor frecuencia en etapa de mantenimiento, siendo también el sexo femenino el más afectado ( $p < 0.001$ ). La frecuencia de muertes en inducción a la remisión en pacientes de riesgo alto y extremadamente alto resultó mayor al reportado por la literatura (9.6% de muertes asociadas a tratamiento).

DISCUSION. La mayor morbilidad se observó en las etapas de inducción a la remisión y consolidación. Alrededor de 2/3 partes de las muertes en este estudio fueron causadas por infecciones, con un patógeno identificado en aproximadamente en el 70% de los casos de origen bacteriano, lo que es mayor a lo reportado en la literatura ya que solamente en la mitad de los casos de muertes asociados a infección se encuentra la etiología infecciosa, siendo más comunes los agentes virales que los bacterianos reportados en la literatura.

# MORBIMORTALIDAD ASOCIADA AL USO DE QUIMIOTERAPIA MULTIPLE COMBINADA EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA PRECURSOR DE CELULA B (PCB) EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.

## INTRODUCCIÓN.

### ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En 1827, Velpeau describió el primer reporte de leucemia en un florista quien *“Se había entregado así mismo al abuso de la espiritualidad del alcohol y las mujeres, sin desarrollar sífilis. Su sangre era gruesa como semejando la consistencia y color de las levaduras del vino tinto... semejando pus mezclado con una material negruzca en lugar de sangre”*. Casos similares fueron reportados por Barth y Craigie quienes refirieron sus casos a patólogos bien entrenados en microscopía; el primero a Alfred Donné en Paris, fundador de la clínica francesa de microscopía, y el segundo a John H. Bennett quien había estudiado con Donné. A pesar de estos reportes iniciales, fueron las observaciones del patólogo alemán Rudolf Virchow en 1845 cuando describió a un paciente con esplenomegalia y *“Weisses-Blut”* o “sangre blanca” y Bennet junto con Craige, quienes describieron el cuadro de *“supuración de la sangre”* en Escocia, en 1846 que llevaron al reconocimiento de la leucemia como una entidad específica y distinta. El reporte de Virchow era similar a casos reportados anteriormente en el que el paciente presentaba fiebre, cansancio, inflamación abdominal, edema y sangrado que lo llevaron a su muerte. La autopsia reveló esplenomegalia, *calculus* de ácido úrico y *sangre blancuzca* con apariencia de *“pus viscoso”*. Virchow observó la predominancia de corpúsculos incoloros (en la masa blanca) *“sin ningún agregado de químicos extraños o elementos morfológicos”*. Un año después, en 1847, se acuñó el término leucemia (*leukämie*) con base en las raíces griegas *leukos*, blanco *aima*, sangre.

Virchow describió dos tipos de leucemia basado en diferencias morfológicas nombradas como *forma esplénica* y *linfática*. Neumann, en 1878, describió por

primera vez a la forma esplénica como *mielógena* y fue también el primero en sugerir la relación de esta con algún tipo de alteración en la función de la médula ósea; ya para 1889, Ebstein describió el cuadro clínico de leucemia aguda como lo conocemos hoy en día. El desarrollo de los métodos de tinción por Paul Ehrlich permitió identificar al tipo de célula leucémica.

Los primeros intentos efectivos de tratamiento datan de 1948, cuando Farber et al fueron los primeros en utilizar al antagonista del ácido Fólico aminopterina. La remisión se alcanzó en algunos pacientes, pero la supervivencia fue menor a un año. No fue sino hasta finales de la década de los 60's, en que Pinkel y cols, al desarrollar un nuevo tipo de enfoque terapéutico, hicieron posible la cura, al menos en parte, de la enfermedad.

#### FISIOPATOLOGÍA.

Las leucemias agudas surgen de una célula progenitora hematopoyética que ha sufrido un daño genético específico, quedando bloqueada su diferenciación y perdiendo su control normal de proliferación y apoptosis dando lugar a una proliferación tumoral adquirida que se origina de esta expansión clonal de precursores inmaduros, ya sean de estirpe linfoides, mieloides o células madre, con una gran variedad de genotipos y fenotipos. El término *leucemia aguda* hace referencia a enfermedades caracterizadas por el predominio de precursores hematopoyéticos o linfoides inmaduros, mientras que el término *leucemia crónica* hace referencia a condiciones caracterizadas por la expansión de componentes maduros.

#### EPIDEMIOLOGÍA.

La leucemia es el padecimiento oncológico más común en la niñez, representando aproximadamente una tercera parte del cáncer en pediatría, cerca del 35% de las neoplasias malignas entre niños menores de 15 años de edad con una tasa anual de aproximadamente 31 por millón. La leucemia aguda linfoblástica (LAL) predomina con un aproximado de 2000 a 2500 nuevos casos diagnosticados en los Estados Unidos, comparado con 500



casos nuevos de Leucemia Aguda Mieloide (LAM) y 100 casos de Leucemia Mieloide Crónica (LMC). En México, la leucemia aguda es la más frecuente de las neoplasias malignas en la niñez correspondiéndole un 34.4% de los casos, de estas, el 89.1% corresponden a la variedad linfoblástica, con una mayor frecuencia entre los 2 a 6 años de edad y mayor presentación en hombres que en mujeres, con una relación de 1.3:1.

Los protocolos de quimioterapia actuales más efectivos permiten la cura del 70 al 83% de los niños con LAL, pero solo el 30 al 40% de aquellos con LAM y resulta ineficaz contra la LMC.

### CLASIFICACIÓN.

Adoptada a mediados de los años 70's, el sistema de clasificación celular de la FAB (French–American–British) permite identificar tres subtipos de leucemia aguda linfoblástica (L1, L2, y L3) definidos de acuerdo a sus características morfológicas (tabla I). En la actualidad, es posible identificar, utilizando un panel de anticuerpos monoclonales (AcMo), la línea específica de origen de las células y su nivel de maduración. En 1984 Nadler et al propusieron un modelo de diferenciación de los precursores de linfocitos B análogo a uno propuesto con anterioridad para la diferenciación de los linfocitos T. La mayoría de las células leucémicas comparten características con progenitores linfoides o mieloides normales, de igual manera, mediante el uso de anticuerpos monoclonales, al establecer su patrón de desarrollo por medio de la expresión de antígenos se pueden clasificar de acuerdo a su secuencia de maduración mediante inmunotipificación. Debido a que estos antígenos de diferenciación celular, con la excepción de algunos antígenos citoplasmáticos, carecen de especificidad absoluta de linaje, la clasificación usualmente se basa en la reactividad de un panel de anticuerpos asociados a linaje. Por este método, la LAL puede tener un origen T o B con una división de la LAL de linaje B en tres distintos subtipos: pre-B temprana, pre-B y B madura. La LAL de célula T ha sido subclasificada de acuerdo al estado de diferenciación del timocito o el estado de expresión del receptor de célula T, pero esto ha sido de poca utilidad

clínica. La importancia del uso del inmunofenotipo en esta enfermedad es que puede utilizarse para el diagnóstico de casos no diferenciados morfológicamente. Estudios en niños mexicanos han mostrado que el inmunofenotipo más frecuentemente encontrado es el denominado como *común*, en el cual las células leucémicas exhiben un patrón antigénico característico con HLA-DR, CD19 y CD10.

## PRONOSTICO.

Con la fusión del Pediatric Oncology Group y el Children's Cancer Group en un solo Children's Oncology Group se pudo dar la oportunidad de revalorar la estadificación terapéutica puesto que cada grupo utiliza el mismo enfoque pero de alguna manera, algo diferente el uno del otro. Las variables seleccionadas fueron incorporadas en un nuevo sistema de clasificación en el cual los pacientes serán asignados a uno de cuatro grupos al momento de su diagnóstico basándose de acuerdo a la edad, la carga tumoral al diagnóstico y el inmunofenotipo. La asignación del riesgo de la enfermedad es un prerrequisito importante para la selección de la terapia para LAL, para así asegurarse de que los pacientes no son sobre o sub tratados. En el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría se considera como factores de riesgo los siguientes: *Riesgo bajo*: pacientes con edad entre 1 a 9 años, género femenino, ausencia de infiltración extramedular (sistema nervioso central, masa mediastinal), ausencia de síndrome leucemia/linfoma, leucocitos al diagnóstico  $<10 \times 10^9/L$ , clasificación FAB L1, Inmunofenotipo precursor de célula B CD10+, Hiperdiploidía ( $>50$  cromosomas), con presencia de trisomía 4, 10 ó 17, Índice de DNA (IDNA)  $>1.16$ , Traslocación  $t(12;21)(p13;q28)$ , proteína de fusión *TEL-AML1* y buena respuesta al tratamiento de inducción a la remisión; *Riesgo habitual o intermedio*: Edad 1 a 9 años de edad con cuenta de leucocitos al diagnóstico entre  $10-49 \times 10^9/L$ , Hiperdiploidía (47-50 cromosomas), IDNA 1-1.5 y respuesta al tratamiento de inducción a la remisión; *Riesgo alto*: edad  $<1$  ó  $>10$  años, Leucocitos  $>50 \times 10^9/L$ , infiltración extramedular,  $t(1;19)(q23;p23)$ , proteína de fusión E2A-PBX1, lenta respuesta al tratamiento de inducción a la remisión; *Riesgo extremadamente alto*: Leucocitos  $>200,000/uL$ ,

t(9;22)(q43;q11) proteína de fusión BCR/ABL, t(4;11)(q21;q23) proteína de fusión AF4-MLL en niños menores de 1 año, Hipodiploidía (<45 cromosomas), IDNA <0.81 y falla terapéutica al tratamiento de inducción a la remisión.

## TRATAMIENTO.

*Inducción a la remisión.* El principal objetivo de la terapia es el de inducir la remisión con la restauración de la hematopoyesis normal. El régimen de inducción invariablemente incluye un glucocorticoide (prednisona, prednisolona o dexametasona), vincristina y por lo menos otro agente (asparaginasa o un antracíclico). Al final de esta, al día 28 de la inducción a la remisión se deben de alcanzar los valores normales en sangre periférica y con una celularidad en la médula ósea con < 5% de linfoblastos . Con la mejora en la terapia de sostén y en la quimioterapia, la tasa de remisión completa alcanza un rango entre el 96 al 98%. Se han hecho intentos para intensificar la terapia de inducción a la remisión, especialmente en aquellos pacientes con riesgo alto y riesgo muy alto, con el concepto que a mayor rapidez y profunda sea la reducción de las células leucémicas puede evitar el desarrollo de una clona resistente a la quimioterapia, sin embargo, varios estudios han demostrado que la terapia de inducción a la remisión no amerita su intensificación en vista de que los pacientes reciben terapia de intensificación post inducción. Más aún, una terapia de inducción a la remisión intensa puede llevar a un incremento en la morbilidad y la mortalidad. Cada vez es más frecuente el uso de la dexametasona sobre la prednisona, al mejorar el pronóstico de los pacientes a causa de su mayor penetración al sistema nervioso central (SNC) y su mayor vida media. Estudios recientes han demostrado que la dexametasona ha disminuido la tasa de recaída a SNC, aumentando la supervivencia libre de evento a diferencia de los pacientes tratados con prednisona. Pero, la dexametasona causa una mayor incidencia de efectos secundarios, como miopatía más grave y alteraciones en la conducta, infecciones diseminadas por agentes oportunistas, principalmente hongos y potencialmente mayor mortalidad durante el tratamiento de inducción a la remisión a diferencia de el tratamiento con prednisona.

*Terapia de intensificación (consolidación).* Con la restauración de la hematopoyesis normal, los pacientes en remisión reciben terapia de intensificación (consolidación). La importancia de esta fase no es discutida sin embargo, no se ha llegado aún a un consenso de cual es la mejor combinación de agentes quimioterapéuticos a utilizarse. La intensificación retardada (o reinducción), es tal vez el régimen más utilizado. Es básicamente, la repetición de la terapia de inducción inicial a los tres meses de remisión y en los grupos donde se ha demostrado su mayor eficacia en los pacientes de riesgo habitual. Investigadores del Children's Cancer Group demostraron que una doble intensificación retardada a la semana 32 del tratamiento mejora el pronóstico en pacientes con LAL de riesgo intermedio y alto. Los esquemas de intensificación post remisión más exitosos generalmente están constituidos por terapia continua, mientras que la terapia intermitente con dosis altas y largos periodos de descanso secundarios a mielosupresión aparentemente son menos efectivos. Esta observación es consistente con el concepto de dosificación metronómica para tumores sólidos, basado en la idea de que la administración continua o frecuente de fármacos citotóxicos puede mejorar el pronóstico al suprimir la habilidad de las células endoteliales de lenta proliferación, esencial para la supervivencia de las células tumorales así como su reparación y recuperación durante los periodos de reposo. También se ha observado angiogénesis en la LAL y la quimioterapia pudiera afectar la recuperación de las células mesenquimatosas y endoteliales de la médula ósea, las cuales proveen a los linfoblastos leucémicos de factores esenciales para su supervivencia.

La intensificación post inducción a la remisión ha demostrado mejorar la supervivencia libre de evento en leucemia aguda linfoblástica en la niñez y al día de hoy, es un componente habitual en su tratamiento. Para muchos protocolos, la terapia temprana post inducción a la remisión se basa en el modelo de consolidación del Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) a base de un protocolo interim continuando con re-inducción/re-consolidación durante los primeros 6 meses de tratamiento <sup>28</sup>. El Metotrexate a altas dosis (con rescate con ácido folínico), administrado generalmente al completar la inducción a la

remisión es la terapia utilizada con mayor frecuencia como terapia de consolidación.

*Terapia de mantenimiento.* Por razones aún no comprendidas, los niños con LAL requieren de un periodo de mantenimiento prolongado. En estudios recientes, los intentos por intensificar la terapia temprana, pero acortar el tratamiento total a 1 año han dado como resultado una pobre supervivencia libre de evento por lo que actualmente se sigue considerando como regla general el continuar el tratamiento para una duración total de 2.0-2.5 años. La combinación de metotrexate semanal y mercaptopurina diaria constituye la base de la terapia de mantenimiento en la LAL ajustando las dosis al límite de la tolerancia (a juzgar por la cuenta total de neutrófilos) lo que se ha asociado con una mejoría en el pronóstico. Algunos grupos extienden la duración del tratamiento a tres años en los varones a causa de que estos generalmente tienen un peor pronóstico a comparación de las niñas, aunque esta ventaja terapéutica aún permanece por demostrar. Hoy en día, la leucemia aparentemente resulta erradicada en pacientes que permanecen en remisión completa por tres o más años después de completado el tratamiento. La incidencia de muerte debida a causas no asociadas a leucemia permanece entre el 4 al 6% a pesar de los tratamientos más intensivos.

#### ESTRATEGIAS A FUTURO.

El pronóstico de los niños con leucemia aguda linfoblástica ha mejorado dramáticamente con las terapias actuales, sin embargo, aún existen retos significativos para el futuro que incluyen el desarrollo de mejores técnicas para predecir que tipo de pacientes pueden ser curados con un tratamiento menos tóxico y cuales se beneficiarían de una terapia mas intensa. La LAL en la niñez representa una enfermedad que teóricamente se puede beneficiar de la individualización de las dosis de tratamiento. Los medicamentos por si solos pueden curar la enfermedad en un 75% (63-83%), pero por otra parte, pueden resultar extremadamente tóxicos y por lo tanto, mortales ya que estos tienen un

margen terapéutico estrecho, provocando entonces muerte por toxicidad o incluso segundas neoplasias, que junto con la recaída de la enfermedad, son las principales causas de mortalidad. Todo lo anterior sugiere entonces que los efectos adversos inducidos por los distintos fármacos pueden ser limitados al ajustar las dosis de estos: la intensidad de la dosis resulta importante en el pronóstico de la enfermedad; existe una gran variabilidad entre pacientes que resulta significativa en la exposición sistémica a la mayoría de los agentes antileucémicos que se han examinado; y hay la prueba que el ajuste de las dosificaciones basadas en el aclaramiento del fármaco mejora el pronóstico de la LAL.

Los esfuerzos actuales para mejorar las posibilidades de curación en la LAL se ven dirigidos a: 1) evaluación precisa del riesgo para así evitar el sobre tratar o dar tratamiento menor al necesario; 2) estudios de farmacodinamia o farmacogenética que ayuden a optimizar la terapia; 3) estudios de biología molecular de las células leucémicas así como la farmacogenómica del huésped normal para así entender los mecanismos de la leucemogénesis y la resistencia a los fármacos; y 4) desarrollar terapia específicas.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de que la leucemia aguda linfoblástica ha sido tratada con éxito creciente en las últimas cinco décadas, existe poca información de los efectos tóxicos de la quimioterapia durante su aplicación y que se ven reflejados en tasas desconocidas de morbimortalidad lo que hace deseable este estudio que nos permitirá conocer estos datos para tomar estrategias pertinentes.

## PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿La morbilidad por citotoxicidad secundaria a quimioterapia múltiple combinada modifica el pronóstico de los pacientes con LAL?



## **JUSTIFICACIÓN.**

La LAL es una enfermedad presente con más frecuencia en la infancia año con año. En la actualidad es tratada con fármacos de diversos mecanismos y sitios de acción. Los tratamientos usados no son inocuos y en muchos casos los eventos adversos son algo más que neutropenia y fiebre. Hoy día es necesario identificar en el esquema múltiple combinado de quimioterapia utilizado para el tratamiento de la LAL de precursores de célula B, las etapas de mayor morbimortalidad que puedan estar afectando la evolución de los pacientes. La supervivencia del paciente con leucemia no solo es alargar los días de vida sino días de vida libres de enfermedad. Este trabajo busca determinar el momento de la quimioterapia en que las enfermedades concurrentes secundarias a la citotoxicidad aparecen con mas frecuencia, para con ello poder ofrecer a los médicos tratantes una herramienta mas para su trabajo y para los pacientes la oportunidad de ser mejor atendidos con nuevas estrategias terapéuticas que permitan prolongar la remisión completa de la enfermedad y el apego a la quimioterapia programada.

## **HIPÓTESIS.**

La citotoxicidad secundaria al uso de quimioterapia múltiple asociada que provoca retraso en el tratamiento de leucemia aguda linfoblástica resulta en recaída de la enfermedad o muerte por toxicidad.

## OBJETIVO.

### OBJETIVO GENERAL.

Conocer la combinación de citotóxicos asociados a mayor morbimortalidad durante el tratamiento de la LAL.

### OBJETIVOS PARTICULARES.

Conocer el tiempo real de duración de las distintas etapas de tratamiento de la LAL de PCB.

Identificar la etapa de morbilidad asociada a fracaso terapéutico.

Conocer la incidencia de mortalidad durante el tratamiento de leucemia aguda linfoblástica de riesgo habitual, intermedio y riesgo alto.

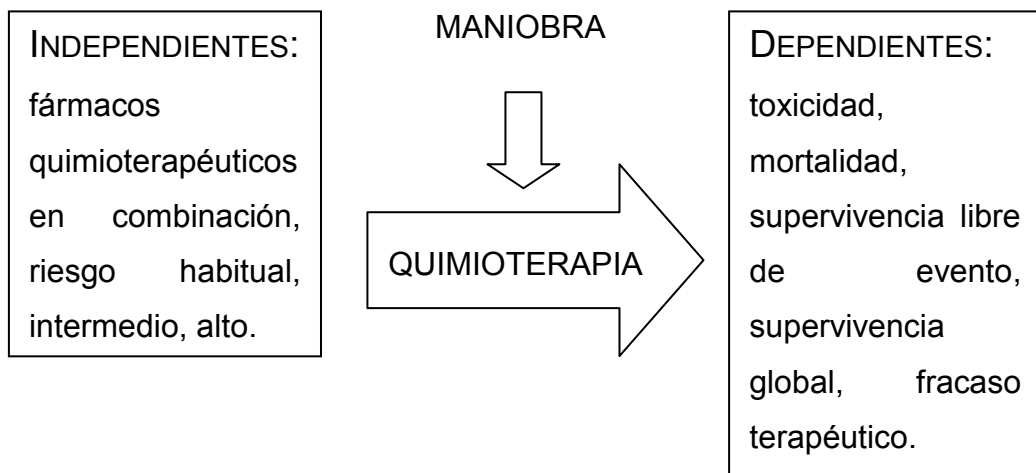
Conocer las causas de mortalidad durante el tratamiento de leucemia aguda linfoblástica de riesgo habitual, intermedio y riesgo alto.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio retrospectivo, observacional, analítico, longitudinal, prolectivo, de maniobra: Estudio de Cohorte

### VARIABLES.



Del Paciente: edad, sexo, origen, residencia.

Modificadores: Toxicidad y recaída de la enfermedad.

Nominales: evento secundario a toxicidad.

Cuantitativas: duración de las diferentes etapas de tratamiento hasta el desarrollo de un evento.

## MATERIAL.

### POBLACIÓN.

OBJETIVO: Niños y niñas de 0 meses hasta 15 años de edad con diagnóstico *de novo* de leucemia aguda linfoblástica de riesgo habitual, intermedio y alto

ELEGIBLE: Tratados en el Instituto Nacional de Pediatría de enero de 1991 a diciembre del 2003.

## CRITERIOS DE SELECCIÓN.

### CRITERIOS DE INCLUSION:

Varones y niñas.

De 0 meses a 15 años de edad.

Con diagnóstico de LAL PCB.

Que hayan recibido tratamiento para LAL PCB de acuerdo al protocolo 91-08 del servicio de hematología del INP.

En el período de enero de 1991 a diciembre de 2003.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Varones y Niñas con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica, que hayan recibido tratamiento previo a su ingreso con quimioterapia.

Paciente con leucemia aguda como neoplasia secundaria.

### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

Niños (as) con diagnóstico de *novo* de leucemia aguda linfoblástica, quienes abandonen tratamiento en cualquier momento de la inducción o remisión completa continua.

## MÉTODO.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizará análisis univariado para conocer la frecuencia de presentación por edad, sexo y riesgo, recaída de la enfermedad, frecuencia de toxicidad y mortalidad.

Se realizará análisis bivariado para conocer las asociaciones entre las variables pronósticas (combinación de fármacos quimioterapéuticos que provocaron toxicidad, retraso en la quimioterapia y que condicionó recaída de la enfermedad).

Cálculo de riesgo relativo para la estimación de riesgo en las asociaciones estudiadas (quimioterapia/toxicidad, toxicidad/retraso en el tratamiento/, retraso en el tratamiento/recaída o falla terapéutica, recaída o falla terapéutica/muerte y supervivencia libre de evento).

Se utilizará chi cuadrada y test de Fisher para determinación de **p**, análisis de supervivencia con Kaplan-Meier y la comparación de supervivencia global con supervivencia libre de evento así como la falla terapéutica con log-rank.

Los pacientes que sean eliminados por los Criterios de Eliminación, serán considerados en el análisis estadístico en intención a tratar.

#### DEFINICIONES OPERACIONALES.

Duración de la remisión completa continua: tiempo de duración de la enfermedad libre de evento una vez alcanzada la remisión completa.

Enfermedad libre de evento: tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte y/o recaída de la enfermedad después de la remisión.

Estado del SNC se definió como a continuación se marca:

SNC1 (punción lumbar no traumática sin la presencia de blastos después de la cito centrifugación),

SNC2 (punción lumbar no traumática,  $\leq 5$  leucocitos/ $\mu$ L de LCR Sin blastos Identificables),

SNC3 (punción lumbar no traumática,  $\geq 5$  leucocitos/ $\mu$ L de LCR con blastos identificables, masa cerebral o parálisis de par craneal en combinación con la presencia de blastos después de la centrifugación).

Evento: falla para alcanzar la remisión completa al día 28 de inducción, recaída a cualquier sitio después de la remisión inicial, muerte durante la inducción o la remisión o la aparición de segunda neoplasia.

Punción lumbar traumática: la presencia de 10 o más eritrocitos por microlitro de LCR o contaminación macroscópica de LCR.

Recaída: recurrencia de blastos o infiltrado leucémico localizado en cualquier sitio.

Recaída aislada a SNC: recaída única sin otra simultánea.

Recaída simultánea a SNC: recaída a SNC acompañada por recaída a médula ósea u otro sitio extramedular.

Remisión completa: ausencia de blastos en sangre periférica y líquido cefalorraquídeo con menos de 5% de blastos en el aspirado de médula ósea y sin evidencia de enfermedad localizada.

Riesgo alto: edad <1 o >10 años, cuenta de leucocitos  $>50 \times 10^9/L$ , presencia de enfermedad extramedular (SNC o MM), respuesta lenta al tratamiento de inducción a la remisión.

Riesgo bajo: pacientes con edad entre 1-9 años, con ausencia de infiltración extramedular (sistema nervioso central o masa mediastinal), ausencia de síndrome leucemia/linfoma, cuenta de leucocitos al diagnóstico  $<10 \times 10^9/L$ , clasificación FAB L1, estirpe precursor de célula B CD10+ (PCB CD10+), hiperdiploidía (más de 50 cromosomas con presencia de trisomía 4, 10 ó 17),  $t(12;21)(p13;q28)$  y buena respuesta al tratamiento de inducción a la remisión.

Riesgo intermedio o habitual: Edad entre 1-9 años, leucocitos  $10-49 \times 10^9/L$ , clasificación FAB L1, PCB CD10+, hiperdiploidía, respuesta temprana al tratamiento de inducción a la remisión.

Supervivencia libre de evento: tiempo de duración desde el diagnóstico hasta la fecha aparición de cualquiera de los siguientes eventos (fecha de falla): muerte en inducción, falla a la terapia de inducción a la remisión, recaída o muerte en remisión o el desarrollo de una neoplasia secundaria así como la fecha en que

se tuvo por última vez contacto con el paciente libre de evento; los pacientes que no alcanzan la remisión completa se consideran como falla.

Fracaso terapéutico: Falla terapéutica o recaída asociada a periodos de reposo prolongado

Toxicidad: el o los eventos asociados al uso de quimioterapia como lo son: Neutropenia (cuenta absoluta de neutrófilos ( $CAN \leq 1000/mL$ ), Neutropenia y fiebre ( $CAN$  mas temperatura axilar en dos ocasiones de  $38^{\circ}C$  o en una sola de  $38.5^{\circ}C$ ), Anemia ( $Hb \leq 8.0$  g/dL), Trombocitopenia (plaquetas  $\leq 100,000/mL$ ), Bicitopenia o Pancitopenia (dos o mas de las mencionadas previamente), Pancreatitis, Colitis neutropénica, Infección asociadas a neutropenia: cualquier infección sin importar etiología o sitio anatómico con  $CAN \leq 1000/mL$  y/o fiebre).

## CONSIDERACIONES ÉTICAS.

De acuerdo a los establecido por el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en el titulo segundo: De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capitulo I, Disposiciones comunes, el articulo 17 dice: "Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta"; El articulo 23 señala la obligatoriedad o no de obtener el consentimiento informado, dice: "En caso de investigaciones con riesgo mínimo, la Comisión de Ética, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito, y tratándose de



investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado” y el artículo 21, “para que el consentimiento informado se considere existente, el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal, deberá recibir una explicación clara y completa, de tal forma que pueda comprenderla, por lo menos, sobre los siguientes aspectos; particularmente nos interesa la fracción VIII nos obliga a reservar la posibilidad de identificación del paciente: “VIII. La seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad”

## RESULTADOS.

### MORBILIDAD. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

#### Pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica de Riesgo Bajo y Riesgo Habitual.

Se revisaron 77 expedientes de pacientes del sexo femenino de los cuales se excluyeron 7 por abandono, 2 por traslado a otra institución y 1 por no contarse con el expediente completo, Al final, ingresaron para revisión 67 expedientes. La comparación entre el tiempo programado y la duración real del tratamiento, así como el promedio eventos observados durante cada etapa de tratamiento así como la media ( $\bar{x}$ ) y Desviación Estándar ( $\sigma$ ) de todo el protocolo, se resume en la **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Se muestra el tiempo esperado de duración de las diferentes etapas de tratamiento, la duración real de las mismas, media y DS así como el promedio de eventos observados/paciente.

Etapa de tratamiento	Tiempo programado <sup>*</sup>	Duración Promedio aplicación <sup>*</sup>	Intervalos <sup>*</sup>	$\bar{x}$	$\sigma$	No. Eventos/paciente	Falla terapéutica	Recaídas
Inducción a la remisión	35	42.5	8.5-134	44.5	16.2	1.05	2 <sup>a</sup>	0
Consolidación	117	206	62-436	196.5	73.8	6.1	0	8 <sup>b</sup>
Intensificación Temprana	32	102	29-317	94.5	50.73	2.7	0	4 <sup>c</sup> /2 <sup>d</sup>
Intensificación Tardía	32	93	30-240	91.75	45.97	2.1	0	1 <sup>e</sup>
Mantenimiento	90	92.5	55-144	93	17.1	2.4	0	14 <sup>f</sup> /3 <sup>g</sup> / 1 <sup>h</sup>
Vigilancia		31.87 <sup>i</sup>	1-93	30	20.81	1	0	13 <sup>j</sup> /1 <sup>k</sup> /2/1 <sup>m</sup>

<sup>\*</sup> El intervalo es en días. <sup>a</sup> Las dos fallas terapéuticas en inducción a la remisión corresponden a pacientes del sexo masculino. <sup>b</sup> Las recaídas fueron a médula ósea y corresponden a 6 mujeres y 2 hombres. <sup>c</sup> Corresponde a recaída a médula ósea, de las cuales 2 fueron en hombres y 2 fueron en mujeres. <sup>d</sup> Corresponde a recaída a sistema nervioso central, de las cuales cada una corresponde a un paciente de cada sexo. <sup>e</sup> Corresponde a una recaída a médula ósea, en un paciente del sexo masculino. <sup>f</sup> Corresponde a recaída a médula ósea, 4 mujeres y 10 hombre. <sup>g</sup> Corresponde a recaída a sistema nervioso central, de las cuales 1 fue en una paciente del sexo femenino y 2 a hombres. <sup>h</sup> Corresponde a una recaída a testículo. <sup>i</sup> Solamente se refiere a la duración de la vigilancia en meses al momento de presentar el evento. <sup>j</sup> Corresponde a las recaídas a médula ósea, de las cuales 5 fueron mujeres y 8 hombres.

<sup>k</sup> Corresponde a recaída a sistema nervioso central en un paciente de sexo masculino. <sup>l</sup> Corresponde a recaída simultánea a sistema nervioso central y médula ósea, de las cuales 1 paciente correspondió al sexo femenino y 1 al sexo masculino. <sup>m</sup> Corresponde a recaída a testículo.

**Etapa de Inducción a la remisión para pacientes de sexo femenino Riesgo Bajo y Riesgo Habitual:** La etapa de inducción a la remisión fue en promedio de 47.79 días (V. máx= 124 días, V, mín= 5 días, Mo= 35 días, Me= 45 días, DS 16.29), cuando se esperaba de 35 días. De las 67 pacientes que ingresaron al protocolo, solo 29 no presentaron ningún evento durante la etapa de Inducción a la remisión (43.2% del total de pacientes). Cinco pacientes presentaron dos eventos cada uno, 4 pacientes presentaron 3 eventos cada uno, 1 paciente presentó 4 eventos y 2 pacientes presentaron 6 eventos cada uno. El promedio de eventos observados por pacientes del sexo femenino en inducción a la remisión fue de 1.03 eventos/paciente. Los eventos observados se enumeran en el **cuadro 1**.

**Cuadro 1.** Frecuencia de eventos en pacientes del sexo femenino durante la etapa de Inducción a la Remisión, pacientes Riesgo Bajo y Riesgo Habitual.

<i>EVENTO</i>	<i>EVENTOS DURANTE LA ETAPA DE TRATAMIENTO</i>
1. Neutropenia sin fiebre	14
2. Neumonía	6
3. Neutropenia y fiebre	5
4. Varicela	4
5. Defunción	4
6. Celulitis/absceso tejidos blandos	3
7. Colitis neutropénica	3
8. Choque Mixto	2
9. Gastroenteritis infecciosa	2
10. Infección en vía aérea superior	2
11. Candidiasis oral	1
12. Diabetes esteroidea	1
13. Hemorragia intracerebral	1
14. Hipertensión arterial sistémica	1
15. Isquemia intestinal	1
16. Pancreatitis	1

***Etapa de Inducción a la remisión para pacientes de sexo masculino, Riesgo Bajo y Riesgo Habitual:*** Se revisaron 108 expedientes de varones con diagnóstico de LAL PCB CD10+ de Riesgo Bajo y Riesgo Habitual. Se excluyeron 17 expedientes por: 1) Cuatro pacientes por traslado a otras instituciones, 2) 13 abandonos por lo que no fue posible analizar el protocolo de quimioterapia. En total se revisaron 91 expedientes de pacientes con diagnóstico de LAL PCB CD10+ Riesgo Bajo y Riesgo Habitual. La etapa de inducción a la remisión en estos pacientes tuvo una duración en promedio de 50 días (V. max= 144 días, V. min= 12 días, Mo= 37, Me= 44. DS 17.83), cuando se esperaba de 35 días. Treinta y ocho pacientes (45.2% del total de pacientes) no presentaron ningún evento durante la inducción a la remisión. El promedio de eventos por paciente fue de 1.97 eventos por paciente. Los eventos más comúnmente encontrados fueron **neutropenia aislada** y **neutropenia y fiebre**, que se presentaron cada uno en 11 pacientes (26% de los pacientes). Trece pacientes presentaron al menos 2 eventos; cuatro pacientes presentaron 3 eventos; tres pacientes presentaron cinco eventos y dos pacientes 6 eventos. Los eventos observados se detallan en el **cuadro 2**.

**Cuadro 2.** Frecuencia de eventos en pacientes del sexo masculino durante la etapa de Inducción a la Remisión, pacientes Riesgo Bajo y Riesgo Habitual.

<b>EVENTO</b>	<b>EVENTOS DURANTE LA ETAPA DE TRATAMIENTO</b>
1. Gastroenteritis infecciosa	6
2. Absceso/celulitis en tejidos blandos	5
3. Neumonía	5
4. Varicela	5
5. Íleo por Vincristina	3
6. Colitis neutropénica	2
7. Crisis convulsivas	2
8. Dolor abdominal	2
9. Infección en vía aérea superior	2
10. Mielotoxicidad (leucopenia) grado 4	2
11. Osteomielitis	2
12. Otitis media aguda	2
13. Pancreatitis	2
14. Choque séptico	1
15. Mielotoxicidad (anemia) grado 3	1
16. Necrosis y perforación en íleon	1

Dos pacientes evolucionaron en falla terapéutica, no alcanzando la remisión hematológica.

***Etapa de Consolidación para pacientes de sexo femenino, protocolo Riesgo Bajo y Riesgo Habitual.*** Ingresaron a esta etapa 63 pacientes del sexo femenino con diagnóstico de LAL PCB CD10+ de Riesgo Bajo y Riesgo Habitual. La duración promedio fue de 221.97 días, con un esperado de 117 días (V.max=456, V.min=20, Mo=156, Me=203, DS 85.90). Del total de pacientes, solamente tres no presentaron ningún evento durante esta etapa de tratamiento (5.08% del total de pacientes). El promedio de eventos presentados por paciente fue de 5.5 eventos/paciente, siendo la neutropenia aislada el más frecuente, con un promedio de eventos por paciente fue de 4.86 eventos de neutropenia/paciente. Un paciente presentó dos eventos, cinco pacientes presentaron 4 eventos cada una, cuatro pacientes presentaron cinco eventos cada una. Diez pacientes presentaron 6 eventos cada una, ocho pacientes

presentaron siete eventos cada una, cuatro pacientes presentaron nueve eventos, un paciente presentó doce eventos, dos pacientes presentaron trece eventos cada una y un solo paciente presentó 14 eventos. Los eventos observados se mencionan en el **Cuadro 3**.

**Cuadro 3.** Frecuencia de eventos en pacientes del sexo femenino durante la etapa de Consolidación, pacientes Riesgo Bajo y Riesgo Habitual.

<i><b>EVENTO</b></i>	<i><b>EVENTOS DURANTE LA ETAPA DE TRATAMIENTO</b></i>
1. Neumonía	10
2. Neutropenia y fiebre	10
3. Infección en vía aérea superior	8
4. Varicela	5
5. Fiebre sin foco aparente	4
6. Abandonos	3
7. Recaída a Médula ósea	2
8. Gastroenteritis infecciosa	2
9. Mielotoxicidad (Hb <8 g/dL) grado 3	2
10. Mielotoxicidad (plaquetopenia < 20.0 K/uL)	2
11. Otitis Media Serosa	2
12. Ptosis por Vincristina	2
13. Choque séptico	1
14. Defunción	1
15. Derrame pericárdico	1
16. Elevación de enzimas hepáticas	1
17. Glaucoma	1
18. Intoxicación por digoxina	1
19. Herpes zoster	1
20. Leucocitosis	1
21. Mielotoxicidad (pancitopenia) grado 3	1
22. Miocardiopatía	1
23. Neuropatía por vincristina	1
24. Sepsis sin germen aislado	1

***Etapa de consolidación para pacientes del sexo masculino, protocolo Riesgo Bajo y Riesgo Habitual.*** Ochenta y cinco pacientes ingresaron a etapa de consolidación, con un promedio en su duración de 205.6 días, cuando se esperaba de 117 días (V.max= 416, V. min= 104, Mo= 203, Me= 190, DS=

61.7). Solamente 5 pacientes (6.6% del total de pacientes) no presentaron ningún evento. Se tuvo un promedio de 5.4 eventos/paciente. El evento más frecuente fue el de neutropenia aislada con un promedio de 4.8 eventos/paciente, seguido de gastroenteritis infecciosa en 6 pacientes. El resto de eventos se mencionan en el **Cuadro 4**.

**Cuadro 4.** Frecuencia de eventos en pacientes del sexo masculino durante la etapa de Consolidación, pacientes Riesgo Bajo y Riesgo Habitual.

<i>EVENTO</i>	<i>EVENTOS DURANTE LA ETAPA DE TRATAMIENTO</i>
1. Infección en vía aérea superior	7
2. Gastroenteritis infecciosa	6
3. Recaída a médula ósea	6
4. Varicela	5
5. Mucositis	3
6. Celulitis/absceso tejidos blandos	2
7. Herpes Zoster	2
8. Abandono	1
9. Candidiosis oral	1
10. Elevación enzimas hepáticas	1
11. Fiebre sin foco aparente	1
12. Fisura anal	1
13. Hepatitis por virus A	1
14. Mielotoxicidad (Plaquetopenia <20.0 K/uL)	1
15. Neuropatía por quimioterapia	1
16. Neurotoxicidad por quimioterapia intratecal	1
17. Otitis Media Aguda	1
18. Respuesta inflamatoria sistémica	1
19. Toxocariasis	1

Quince pacientes presentaron 4 eventos cada uno, doce pacientes 2 eventos cada uno, 10 pacientes presentaron 5 eventos, 5 pacientes presentaron 7 eventos, 4 pacientes presentaron 7 eventos, 3 pacientes presentaron 8 eventos, 3 pacientes presentaron 9 eventos y 2 pacientes presentaron 11 eventos; un paciente presento 10 eventos.

***Etapa de Intensificación temprana para pacientes del sexo femenino, protocolo Riesgo Bajo y Riesgo Habitual.*** Cincuenta y siete pacientes iniciaron la etapa de intensificación temprana en promedio a los 373 días de la remisión hematológica (V.max= 565 días, V. min= 229 días, Mo= 328 días, Me= 349 días, DS= 83.2), cuando se esperaba su inicio a los 208 días. El promedio de duración de la intensificación temprana fue de 107 días (V.max= 274 días, V. mín= 41 días), cuando se esperaba de 32 días. Solamente el 15.3% de las pacientes no presentaron ningún evento durante esta etapa.

El principal evento observado fue el de **neutropenia aislada** en el 88.8% de las pacientes, con un promedio de 3/eventos por paciente (V. Max= hasta 10 eventos de neutropenia aislada por paciente, V.min= 1 evento de neutropenia aislada por paciente). El resto de los eventos observados se mencionan en el **Cuadro 5**.

**Cuadro 5.** Frecuencia de eventos en pacientes del sexo femenino durante la etapa de Intensificación Temprana, pacientes Riesgo Bajo y Riesgo Habitual.

<b>EVENTO</b>	<b>EVENTOS DURANTE LA ETAPA DE TRATAMIENTO</b>
1. Neutropenia y Fiebre	5
2. Infección en vías urinarias	2
3. Rec MO	2
4. sepsis sin germen aislado	2
5. Absceso periodontal	1
6. Herpes Zoster	1
7. Infección asociada a catéter puerto	1
8. Mielotoxicidad (Hb <8 g/dL) grado 3	1
9. Neumonía	1
10. Rec SNC	1

***Etapa de Intensificación temprana para pacientes del sexo masculino, protocolo Riesgo Bajo y Riesgo Habitual.*** Setenta y ocho pacientes iniciaron la etapa de intensificación temprana en promedio a los 353 días de la remisión hematológica (V.max= 666 días, V. min= 126 días, Mo= 284 días, Me= 334 días, DS= 94.6), cuando se esperaba su inicio a los 208 días. El promedio de duración de la intensificación temprana fue de 95 días (V.max= 360 días, V. mín= 17 días), cuando se esperaba de 32 días. Solamente el 13.4% de los



pacientes no presentaron ningún evento durante esta etapa. El principal evento observado fue el de **neutropenia aislada** en el 86.2% de los pacientes, con un promedio de 2.4/eventos por paciente (V. Max= hasta 7 eventos de neutropenia aislada por paciente, V.min= 1 evento de neutropenia aislada por paciente). El resto de los eventos observados se mencionan en el **Cuadro 6**.

**Cuadro 6.** Frecuencia de eventos en pacientes del sexo masculino durante la etapa de Intensificación Temprana, pacientes Riesgo Bajo y Riesgo Habitual.

<b>EVENTO</b>	<b>EVENTOS DURANTE LA ETAPA DE TRATAMIENTO</b>
1. Neutropenia y Fiebre	11
2. Neumonía	3
3. Bronquiolitis	2
4. Herpes Zoster	2
5. Recaída a médula ósea	2
6. Celulitis periorbitaria	1
7. Infección en vía aérea superior	1
8. Mielotoxicidad (Hb <8 g/dL) grado 3	1
9. Mucositis oral grado IV	1
10. Pancitopenia (mielotoxicidad) grado 3	1
11. Recaída a sistema nervioso central	1

**Etapa de Intensificación tardía para pacientes del sexo femenino, Riesgo Bajo y Riesgo Habitual.** El inicio de la intensificación tardía en las mujeres fue en promedio a los 607 días de la remisión hematológica (V.max= 799 días, V. min= 442 días, Mo= 556 días, Me= 589 días, DS= 87.1), con un promedio de duración de 100 días (V.max= 247 días, V. mín= 33 días), cuando se esperaba de 32 días. Solamente el 10% de los pacientes no presentaron ningún evento durante esta etapa. El principal evento observado fue el de **neutropenia aislada** en el 84.4% de los pacientes, con un promedio de 2.3/eventos por paciente (V. Max= hasta 6 eventos de neutropenia aislada por paciente, V.min= 1 evento de neutropenia aislada por paciente). El resto de los eventos observados se mencionan en el **Cuadro 7**.

**Cuadro 7.** Frecuencia de eventos en pacientes del sexo femenino durante la etapa de Intensificación Tardía, pacientes Riesgo Bajo y Riesgo Habitual.

<i>EVENTO</i>	<i>EVENTOS DURANTE LA ETAPA DE TRATAMIENTO</i>
1. Neutropenia y Fiebre	4
2. Neumonía	5
3. Varicela	2
4. Infección en vía aérea superior	1
5. Otitis Media Aguda	1
6. Pielonefritis	1

**Etapa de Intensificación tardía para pacientes del sexo masculino, protocolo Riesgo Bajo y Riesgo Habitual.** El inicio de la intensificación tardía en los varones fue en promedio a los 620 días de la remisión hematológica (V.max= 891 días, V. min= 404 días, Mo= 578 días, Me= 616 días, DS= 107.7), con un promedio de duración de 86 días (V.max= 234 días, V. mín= 27 días), cuando se esperaba de 32 días. El 9.5% de los pacientes no presentaron ningún evento durante esta etapa. El principal evento observado fue el de **neutropenia aislada** en el 87.5% de los pacientes, con un promedio de 1.9/eventos por paciente (V. Max= hasta 5 eventos de neutropenia aislada por paciente, V.min= 1 evento de neutropenia aislada por paciente).El resto de los eventos observados se mencionan en el **Cuadro 8**.

**Cuadro 8.** Frecuencia de eventos en pacientes del sexo masculino durante la etapa de Intensificación Tardía, pacientes Riesgo Bajo y Riesgo Habitual.

<i>EVENTO</i>	<i>EVENTOS DURANTE LA ETAPA DE TRATAMIENTO</i>
1. Mucositis oral grado IV	2
2. Neumonía	2
3. Herpes Zoster	1
4. Mielotoxicidad (Hb <8 g/dL) grado 3	1
5. Mielotoxicidad (Plaquetopenia <20 K/uL)	1
6. Otitis Media Aguda	1
7. Recaída a médula ósea	1
8. Rubeola	1

**Etapa de Mantenimiento para pacientes del sexo femenino, Riesgo Bajo y Extremadamente Bajo.** La duración en promedio de la etapa de mantenimiento fue de 94 días (V.max= 137, V.min= 59, Mo=102, Me= 94, DS 15.8), cuando se esperaba de 90 días. El evento que se presentó con mayor frecuencia fue el de **neutropenia aislada** en el 78% de las pacientes, 2.6 eventos de neutropenia aislada/paciente (V.max= 8 eventos de neutropenia aislada/paciente. V. min= 1 evento de neutropenia aislada/paciente). El 15% de las pacientes no presentaron ningún evento. El resto de los eventos se mencionan en el **Cuadro 9**.

**Cuadro 9.** Frecuencia de eventos en pacientes del sexo femenino durante la etapa de Mantenimiento, pacientes Riesgo Bajo y Riesgo Habitual.

<b>EVENTO</b>	<b>EVENTOS DURANTE LA ETAPA DE TRATAMIENTO</b>
1. Neutropenia y Fiebre	11
2. Defunción	3
3. Recaída a Médula Ósea	4
4. Otitis Media Aguda	3
5. Neumonía	2
6. Sepsis sin gérmen aislado	2
7. Abandono	1
8. Encefalitis	1
9. Gastroenteritis infecciosa	1
10. Herpes Zoster	1
11. Infección en vía aérea	1
12. Infección en vías urinarias	1
13. Recaída a SNC	1
14. Varicela	1

El abandono fue a los 18 meses (618 días) de remisión hematológica.

**Etapa de Mantenimiento para pacientes del sexo masculino, protocolo Riesgo Bajo y Riesgo Habitual.** La duración en promedio de la etapa de mantenimiento fue de 91 días (V.max= 151, V.min= 51, Mo y Me= 92, DS 18.4), cuando se esperaba de 90 días. El evento que se presentó con mayor frecuencia fue el de **neutropenia aislada** en el 75.6% de las pacientes, 2.3

eventos de neutropenia aislada/paciente (V.max= 7 eventos de neutropenia aislada/paciente. V. min= 1 evento de neutropenia aislada/paciente). El 7% de las pacientes no presentaron ningún evento. El resto de los eventos se describen en el **Cuadro 10**.

**Cuadro 10.** Frecuencia de eventos en pacientes del sexo masculino durante la etapa de Mantenimiento, pacientes Riesgo Bajo y Riesgo Habitual.

<i>EVENTO</i>	<i>EVENTOS DURANTE LA ETAPA DE TRATAMIENTO</i>
1. Neumonía	8
2. Recaída a MO	10
3. Varicela	6
4. Otitis Media Aguda	5
5. Infección en vía aérea superior	4
6. Gastroenteritis de origen infeccioso	3
7. Infección de tejidos blandos	3
8. Neutropenia y Fiebre	3
9. Recaída a SNC	2
10. Defunción	2
11. Encefalitis viral	1
12. Cistitis hemorrágica por infección viral	1
13. Leucopenia grado 3 (<1000/mm <sup>3</sup> )	1
14. Mucositis oral grado IV	1
15. Recaída a testículo	1

**Cese electivo de quimioterapia, pacientes de sexo femenino, Riesgo Bajo y Riesgo Habitual.** Cuarenta y cinco (71.4% de las pacientes que iniciaron consolidación), completaron el esquema de quimioterapia e iniciaron vigilancia, con un promedio de duración de esta última de 34.5 meses (V.max= 73 meses, V. min= 1 mes).

**Cese electivo de quimioterapia, pacientes de sexo masculino Riesgo Bajo y Riesgo Habitual.** Cincuenta y nueve pacientes (69.4% de los pacientes que iniciaron consolidación), completaron el esquema de quimioterapia e iniciaron vigilancia, con un promedio de duración de esta última de 28.3 meses (V.max= 113 meses, V. min= 1 mes).

## MORBILIDAD. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

### **Pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica de Riesgo Alto y Extremadamente Alto.**

Se revisaron un total de 175 expedientes de pacientes con diagnóstico de LAL PCB CD10+ de Riesgo Alto y Extremadamente Alto, de los cuales 50 pacientes fueron excluidos ya que: 1) Veintisiete abandonaron tratamiento, por lo que no fue posible evaluar el protocolo de quimioterapia; 2) Catorce expedientes se encontraron incompletos, por lo que no fue posible realizar un análisis del protocolo de quimioterapia y de su evolución libre de evento mientras fueron tratados; 3) Cuatro pacientes no fueron diagnosticados en el INP e iniciaron tratamiento en otra institución con un protocolo de quimioterapia diferente al esquema de quimioterapia a evaluar; 4) Tres pacientes fueron diagnosticados y se trasladaron a otra institución para continuar su atención médica y 5) un paciente murió antes de iniciar tratamiento y un paciente no inició tratamiento por que sus padres se negaron. Al final se revisaron un total de 126 expedientes de pacientes con diagnóstico de LAL PCB CD10+ de Riesgo Alto, de los cuales, 76 fueron hombres y 50 mujeres. La comparación entre el tiempo programado y la duración real del tratamiento, así como el promedio de eventos observados durante cada etapa de tratamiento así como la  $\bar{x}$  y  $\sigma$  de todo el protocolo se resume en la **Tabla 2**.

**Tabla 2.** Se muestra el tiempo esperado de duración de las diferentes etapas de tratamiento, la duración real de las mismas, media y DS así como el promedio de eventos observados/paciente.

Etapa de tratamiento	Tiempo programado <sup>*</sup>	Duración Promedio aplicación <sup>*</sup>	Intervalos <sup>*</sup>	$\bar{x}$	$\sigma$	No. Eventos/paciente	Falla terapéutica	Recaídas
Inducción a la remisión	35	54.7	9-195	50	21.05	2.03	2 <sup>a</sup>	0
Consolidación	147	246.5	52-473.5	232	96	4.9	0	15 <sup>b</sup> /6 <sup>c</sup> /1 <sup>d</sup>
Intensificación Temprana	125	130.5	5.5-243.5	133	53.06	3.2	0	2 <sup>e</sup> /1 <sup>f</sup> /1 <sup>g</sup>
Intensificación Tardía	80	90	28-170.5	88	34.05	2.3	0	0
Mantenimiento	90	95.5	71.5-159	94	14.74	3.5	0	5 <sup>h</sup> /2 <sup>i</sup> /1 <sup>j</sup>
Vigilancia	0	24.05 <sup>k</sup>	1-60	20	18.5	1	0	7 <sup>l</sup> /0 <sup>m</sup> /1 <sup>n</sup> /2 <sup>o</sup>

<sup>\*</sup> El Intervalo es en días. <sup>a</sup> Corresponde a dos mujeres que evolucionaron en falla terapéutica. <sup>b</sup> Corresponden a recaída a médula ósea, de las cuales 6 fueron mujeres y 9 hombres. <sup>c</sup> Corresponden a recaída a sistema nervioso central, de las cuales 3 fueron mujeres y 3 hombres. <sup>d</sup> Corresponde a recaída a testículo. <sup>e</sup> Corresponde a recaída a médula ósea en dos pacientes masculinos. <sup>f</sup> Corresponde a recaída simultánea a sistema nervioso central y médula ósea en un paciente del sexo masculino. <sup>g</sup> Corresponde a recaída aislada a sistema nervioso central en un paciente de sexo masculino. <sup>h</sup> Corresponde a las recaídas a médula ósea, de las cuales 1 fue en una paciente de sexo femenino y 4 a pacientes del sexo masculino. <sup>i</sup> Corresponde a las recaídas simultáneas a médula ósea y sistema nervioso central, de las cuales 1 corresponde a una paciente de sexo femenino y 1 a un paciente del sexo masculino. <sup>j</sup> Corresponde a las recaídas a testículo. <sup>k</sup> Indica solamente el promedio de meses en que se presentaron las recaídas. <sup>l</sup> Corresponde a las recaídas a médula ósea, de las cuales 2 fueron en mujeres y 5 en hombres. <sup>m</sup> Corresponde a las recaídas simultáneas a médula ósea y sistema nervioso central. <sup>n</sup> Corresponde a las recaídas aisladas a sistema nervioso central en una mujer. <sup>o</sup> Corresponde a las recaídas a testículo.

**Etapa de Inducción a la Remisión:** La etapa de inducción a la remisión en pacientes de Riesgo Alto fue en promedio de 54.7 días, (V.max 195, V.min 9, Mo 48 días, Me 50 días), cuando se esperaba de 35 días. El promedio de duración de esta para pacientes del sexo masculino fue de 52.9 días (V.max 127, V.min 12, Mo 48 días, Me 48.5 días) y para los de sexo femenino fue de 57.1 días (V.max 195, V.min 9, Mo 58 días, Me 53.5 días). En esta etapa, solamente 42 pacientes no presentaron ningún evento, lo que corresponde al 28.3% del total de los pacientes (35 hombres -23.64%- y 7 mujeres -4.72%-). Cinco pacientes (3.37%), presentaron dos o más eventos durante la etapa de Inducción a la Remisión. La frecuencia de presentación de eventos en esta etapa de tratamiento en relación H:M fue de 1.01:1. El principal evento observado en esta etapa de tratamiento fueron las infecciones, presentándose en 50 de los pacientes (que corresponde al 33.78% del total), 26 hombres (17.56%) y 24 mujeres (16.21%). Las principales infecciones encontradas fueron:

EVENTO		
	Hombres	Mujeres
1. Sepsis sin germen aislado	7	4
2. Varicela	4	3
3. Infecciones en tejidos blandos	4	3
4. Neumonía	4	3
5. Sepsis por <u>Candida sp</u>	1	2
6. Gastroenteritis infecciosa	2	1
7. Rinofaringitis	2	0
8. Sepsis por <u>Aspergillus</u>	1	1
9. Sepsis por <u>Enterobacter cloacae</u>	1	0
10. Sepsis por <u>Salmonella sp.</u>	1	0
11. Sepsis por bacilo gran negativo	0	1
12. Sepsis por <u>Pseudomonas aureginosa</u>	0	1
13. Sepsis por <u>Klebsiella pneumoniae</u>	1	0
14. Sepsis por <u>S. haemolyticus</u>	0	1
15. Sepsis por <u>candida sp</u> y <u>Pseudomonas aureginosa</u>	1	0

Los eventos de causa no infecciosa observados fueron:

EVENTO		
	Hombres	Mujeres
1. Pielonefritis	0	1
2. Neutropenia y fiebre	7	10
3. Síndrome de lisis tumoral	0	2
4. Pancreatitis	1	3
5. Colitis neutropénica	3	4
6. Apendicitis aguda	0	1
7. Ileo por Vincristina	2	0
8. Pancitopenia (mielotoxicidad grado 3)	5	3
9. Trombosis cerebral	1	0
10. Leucoestasis pulmonar	1	0
11. Hemorragia cerebral	1	0
12. Mucositis oral grado IV	2	0
13. Defunciones	6	12

Dos pacientes del sexo femenino y cuatro del sexo masculino evolucionaron en falla terapéutica y fallecieron como consecuencia de progresión de la enfermedad.

**Etapa de Consolidación pacientes sexo femenino, protocolo de Riesgo Alto y Extremadamente Alto:** Treinta y ocho mujeres completaron remisión hematológica e iniciaron protocolo de consolidación para pacientes de riesgo alto. El promedio de duración de la etapa de consolidación para pacientes del sexo femenino fue de 258 días (V. máximo 553 días, V. mínimo 41 días, Mo= 182 días, Me= 228 días, DS 126.1 días), cuando se esperaba de 147 días. Todas las pacientes presentaron al menos un evento, con un promedio de 6.7 eventos por paciente durante toda la etapa (V. max=14, V. min=1, Mo=5, Me=5, DS=3.38). El evento observado en todas las pacientes fue el de **neutropenia aislada** (79.4% del total de eventos), un promedio de 4.7 episodios/pacientes. El resto de los eventos observados se describe en el **Cuadro11**.

**Cuadro 11.** Frecuencia de eventos en pacientes del sexo femenino durante la etapa de Consolidación, pacientes Riesgo Alto y Extremadamente Alto.

<b>EVENTO</b>	<b>EVENTOS DURANTE LA ETAPA DE TRATAMIENTO</b>
1. Recaída a MO	6
2. Gastroenteritis infecciosa	5
3. Neutropenia y Fiebre	4
4. Infección en vías urinarias	4
5. Infección en vía aérea superior	3
6. Neumonía	3
7. Recaída a SNC	3
8. Varicela	3
9. Bacteremia asociada a catéter	2
10. Mucositis oral grado IV	2
11. Aracnoiditis	1
12. Choque séptico	1
13. Infección en tejidos blandos	1
14. Mielotoxicidad grado IV	1
15. Sepsis por <u>Candida sp</u>	1

**Etapa de consolidación para pacientes del sexo masculino, protocolo Riesgo alto y Extremadamente Alto.** Sesenta y ocho hombres completaron remisión hematológica e iniciaron protocolo de consolidación para pacientes de riesgo alto y extremadamente alto. El promedio de duración de la etapa de



consolidación para pacientes del sexo masculino fue de 235 días (V. max= 394 días, V. min= 63 días, Mo= 281 días, Me= 236 días, DS 65.9), cuando se esperaba de 147 días. El 95.5% presentaron uno o más eventos durante esta etapa, siendo la neutropenia aislada el más común observado. (V. max=14, V. min=1, Mo=5, Me=5, DS=3.38).

El evento observado en el 83.1% del total de eventos presentados durante la etapa de consolidación, fue el de **neutropenia aislada**, un promedio de 4.3 eventos de neutropenia aislada/paciente (V.max= 11 eventos de neutropenia aislada/paciente, V. min= 1 evento de neutropenia/ aislada, Mo y Me= 4 eventos de neutropenia aislada/paciente, DS 2.13). Los siguientes eventos observados se describen en el **Cuadro 12**.

**Cuadro 12.** Frecuencia de eventos en pacientes del sexo masculino durante la etapa de Consolidación, pacientes Riesgo Alto y Riesgo Extremadamente Alto.

<b>EVENTO</b>	<b>EVENTOS DURANTE LA ETAPA DE TRATAMIENTO</b>
1. Neutropenia y fiebre	13
2. Recaída a médula ósea	9
3. Neumonía	3
4. Recaída a sistema nervioso central	3
5. Varicela	3
6. Celulitis periorbitaria	2
7. Herpes zoster	2
8. Mucositis oral grado IV	2
9. Toxicidad hepática por metotrexate	2
10. Apendicitis	1
11. Aspergillosis	1
12. Bacteremia asociada a catéter puerto	1
13. Candidiosis esofágica	1
14. Choque séptico	1
15. Croup	1
16. Defunción	1
17. Infección en tejidos blandos	1
18. Infección en vías urinarias	1
19. Infección en vías urinarias por <b><u>P.</u></b> <b><u>aureginosa</u></b>	1

20. Laringotraqueitis	1
21. Mielotoxicidad (Hb <8 g/dL) grado 3	1
22. Mielotoxicidad (Plaquetopenia <20,000 K/uL)	1
23. Osteomielitis	1
24. Otitis media aguda	1

***Etapa de Intensificación temprana pacientes femeninos Riesgo Alto y Extremadamente Alto.*** Veintinueve pacientes iniciaron la etapa de intensificación temprana en promedio a los 362 días de haber iniciado la consolidación (V. max= 584, V. min= 242, Mo= 371, Me=357, DS= 72.5), cuando se esperaba su inicio a los 258 días. El promedio de duración de la intensificación temprana fue de 135 días (V.max= 240 días, V. mín=7 días), cuando se esperaba de 125 días. Todas las pacientes presentaron al menos 1 evento, con un promedio de 3.5 eventos/paciente. El principal evento observado fue el de **neutropenia aislada** en el 86.6% de las pacientes, con un promedio de 3.4/eventos por paciente (V. Max= hasta 8 eventos de neutropenia aislada por paciente, V.min= 1 evento de neutropenia aislada por paciente). El resto de los eventos observados se mencionan en el **Cuadro 13**.

**Cuadro 13.** Frecuencia de eventos en pacientes del sexo femenino durante la etapa de Intensificación Temprana, pacientes Riesgo Alto y Extremadamente Alto.

<b><i>EVENTO</i></b>	<b><i>EVENTOS DURANTE LA ETAPA DE TRATAMIENTO</i></b>
1. Neumonía	4
2. Neutropenia y fiebre	3
3. Herpes zoster	2
4. Infección asociada a catéter central	2
5. Mielotoxicidad (Hb <8 g/dL) grado 3	2
6. Apendicitis aguda	1
7. Aspergillosis	1
8. Celulitis en tejidos blandos	1
9. Croup	1
10. Defunción	1

11. Infección en vía aérea superior	1
12. Mielotoxicidad (plaquetopenia <20 K/uL)	1
13. Otitis media aguda	1
14. Síndrome encefálico	1
15. Varicela	1

***Etapa de Intensificación temprana para pacientes de sexo masculino Riesgo Alto y Extremadamente Alto.***

Cincuenta y cuatro pacientes iniciaron la etapa de intensificación temprana en promedio a los 396 días de haber iniciado la consolidación (V. max= 630, V. min= 285, Mo= 371, Me=395, DS= 56.3), cuando se esperaba su inicio a los 258 días. El promedio de duración de la intensificación temprana fue de 126 días (V.max= 247 días, V. mín=4 días), cuando se esperaba de 125 días. El 13.7% de los pacientes no presentaron ningún evento. El principal evento observado fue el de **neutropenia aislada** en el 81.5% de las pacientes, con un promedio de 2.9/eventos por paciente (V. Max= hasta 7 eventos de neutropenia aislada por paciente, V.min= 1 evento de neutropenia aislada por paciente). El resto de los eventos observados se mencionan en el **Cuadro 14**.

**Cuadro 14.** Frecuencia de eventos en pacientes del sexo masculino durante la etapa de Intensificación Temprana, pacientes Riesgo alto y Extremadamente alto.

<b>EVENTO</b>	<b>EVENTOS DURANTE LA ETAPA DE TRATAMIENTO</b>
1. Neutropenia y Fiebre	5
2. Gastroenteritis infecciosa	2
3. Neumonía	2
4. Recaída a Médula ósea	2
5. Aspergillosis	1
6. Colitis neutropénica	1
7. Fisura anal	1
8. Herpes Zoster	1
9. Mielotoxicidad (Hb <8 g/dL) grado 3	1
10. Mucositis oral grado IV	1
11. Otitis Media Aguda	1
12. Otitis Media Serosa	1

13. Otomastoiditis	1
14. Recaída MO y SNC	1
15. Recaída SNC	1
16. Sinusitis	1
17. Varicela	1

**Etapa de intensificación tardía pacientes sexo femenino Riesgo Alto y Extremadamente Alto.** El promedio de inicio de la intensificación tardía fue a los 650 días de alcanzada la remisión hematológica completa continua (V.max= 758, V.min= 567, Mo= 631, Me= 632, DS= 59.6), cuando se esperaba a los 505 días del inicio de la consolidación. El promedio de duración de la intensificación tardía fue de 90 días, (V.max= 178, V.min= 28), cuando se esperaba de 80 días. El evento observado en el 80% de los pacientes fue el de **neutropenia aislada**, un promedio de 2.3 eventos/paciente (V.max= 7 eventos de neutropenia aislada/paciente, V. min= 1 evento de neutropenia aislada/paciente); el resto de los eventos se mencionan en el **Cuadro 15**.

**Cuadro 15.** Frecuencia de eventos en pacientes del sexo femenino durante la etapa de Intensificación Tardía, pacientes Riesgo Alto y Extremadamente Alto.

<b>EVENTO</b>	<b>EVENTOS DURANTE LA ETAPA DE TRATAMIENTO</b>
1. Mielotoxicidad: plaquetopenia <20 K/uL	1
2. Neumonía	1
3. Otitis Media Serosa	1
4. Sepsis grave	1

Dos pacientes (10%), no presentaron ningún evento.

**Etapa de intensificación tardía para pacientes del sexo masculino, Riesgo Alto y Extremadamente Alto.** El promedio de inicio de la intensificación tardía fue a los 677 días de alcanzada la remisión hematológica completa continua (V.max= 841, V.min= 455, Mo= 841, Me= 670, DS= 82), cuando se esperaba a los 505 días del inicio de la consolidación. El promedio de duración de la intensificación tardía fue de 88 días, (V.max= 163, V.min= 28), cuando se esperaba de 80 días. El evento observado en el 90.8% de los pacientes fue el

de **neutropenia aislada**, un promedio de 2.3 eventos/paciente (V.max= 5 eventos de neutropenia aislada/paciente, V. min= 1 evento de neutropenia aislada/paciente); el resto de los eventos que se presentaron se mencionan en el **Cuadro 16**.

**Cuadro 16.** Frecuencia de eventos en pacientes del sexo masculino durante la etapa de Intensificación Tardía, pacientes Riesgo Alto y Extremadamente Alto.

<i><b>EVENTO</b></i>	<i><b>EVENTOS DURANTE LA ETAPA DE TRATAMIENTO</b></i>
1. Neutropenia y Fiebre	4
2. Aspergillosis	1
3. Celulitis en tejidos blandos	1
4. Mucositis oral grado IV	1
5. Neumonía	1

***Etapa de Mantenimiento para pacientes del sexo femenino.*** La duración en promedio de la etapa de mantenimiento fue de 94 días (V.max= 118, V.min= 66, Mo y Me= 93, DS 11.08), cuando se esperaba de 90 días. El evento que se presentó con mayor frecuencia fue el de **neutropenia aislada** en el 41.3% de las pacientes, 2.4 eventos de neutropenia aislada/paciente (V.max= 6 eventos de neutropenia aislada/paciente. V. min= 1 evento de neutropenia aislada/paciente). El 27.5% de las pacientes no presentaron ningún evento. El resto de los eventos observados se mencionan en el **Cuadro 17**.

**Cuadro 17.** Frecuencia de eventos en pacientes del sexo femenino durante la etapa de Mantenimiento, pacientes Riesgo Alto y Extremadamente Alto.

<b>EVENTO</b>	<b>EVENTOS DURANTE LA ETAPA DE TRATAMIENTO</b>
1. Neutropenia y fiebre	6
2. Varicela	4
3. Neumonía	3
4. Otitis Media Aguda	2
5. Defunción	1
6. Aspergillosis	1
7. Escabiasis	1
8. Infección en tejidos blandos	1
9. Infección en vía aérea superior	1
10. Mielotoxicidad grado IV	1
11. Neumonía secundaria a infección por <u><i>Candida sp</i></u>	1
12. Osteomielitis	1
13. Recaída a médula ósea	1
14. Recaída a médula ósea y sistema nervioso central	1
15. Sepsis por <u><i>E.coli</i></u>	1

Hubo un promedio de 3 mantenimientos/paciente (V.max=4 mantenimientos/paciente en el 21% de los casos, V.min= 2 mantenimientos/paciente en el 14% de los pacientes).

***Etapa de Mantenimiento para pacientes del sexo masculino, Riesgo alto y Extremadamente Alto.*** La duración promedio de la etapa de mantenimiento fue de 97 días (V.max= 200, V.min= 77, Mo=97 y Me= 95, DS 18.4), cuando se esperaba de 90 días. El evento que se presentó con mayor frecuencia fue el de **neutropenia aislada** en el 72.9% de los pacientes, 4.6 eventos de neutropenia aislada/paciente (V.max= 7 eventos de neutropenia aislada/paciente. V. min= 1 evento de neutropenia aislada/paciente). El 30.3% de los pacientes no presentaron ningún evento. El resto de los eventos observados se mencionan en el **Cuadro 18**.

**Cuadro 18.** Frecuencia de eventos en pacientes del sexo masculino durante la etapa de Mantenimiento, pacientes Riesgo Alto y Extremadamente Alto.

<i>EVENTO</i>	<i>EVENTOS DURANTE LA ETAPA DE TRATAMIENTO</i>
1. Recaída a Médula ósea	4
2. Neumonía	3
3. Varicela	3
4. Neumonía x <i><b>P. carinii</b></i>	2
5. Choque séptico	1
6. Defunción	1
7. Gastroenteritis infecciosa	1
8. Infección en vía aérea superior	1
9. Neutropenia y Fiebre	1
10. Osteomielitis	1
11. Otitis media aguda	1
12. Recaída a MO y SNC	1
13. Recaída a Testículo	1

Hubo un promedio de 2.4 mantenimientos/paciente (V.max=4 mantenimientos/paciente en el 7.2% de los casos, V.min= 1 mantenimientos/paciente en el 14.5% de los pacientes).

**Cese electivo de quimioterapia, pacientes del sexo femenino Riesgo Alto y Extremadamente Alto.** Veinticinco pacientes (50% del total que alcanzaron la remisión hematológica completa continua e iniciaron la consolidación) llegaron al cese de quimioterapia. El promedio de la supervivencia libre de evento fue de 21.8 meses al momento del corte de esta revisión, (V.max= 58 meses, V.min= 1 mes, Mo= 36, Me= 15, DS= 17.7).

**Cese electivo de quimioterapia, pacientes del sexo masculino, Riesgo Alto y Extremadamente Alto.** 43 (58.1% del total de pacientes que alcanzaron la remisión hematológica e iniciaron la consolidación) llegaron al cese de quimioterapia. El promedio de la supervivencia libre de evento fue de 26.3 meses al momento del corte de esta revisión, (V.max= 62 meses, V.min= 1 mes, Mo= 49, Me= 25, DS= 19.3). Un paciente abandono seguimiento. Un paciente abandono seguimiento al primer mes de vigilancia posterior al cese de quimioterapia.

## MORTALIDAD DURANTE REMISIÓN HEMATOLÓGICA. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y CAUSAS DE DEFUNCIÓN. PROTOCOLO RIESGO BAJO Y RIESGO HABITUAL.

**Inducción a la Remisión.** Las causas de muerte en pacientes del sexo femenino fueron: Choque mixto por *Serratia marcerens* 3 días después de la aplicación del día 7, complicaciones de sepsis por *E.coli* 3 días después de la aplicación del día 7, síndrome de dificultad respiratoria del adulto en el niño en un paciente con neumonía apical derecha 5 días después de la aplicación del día 1 y complicaciones de una neumonía con choque mixto a los cinco días de haberse aplicado el día 1 de la inducción a la remisión. Salvo en el primer caso, en el que se aplicó en el día 1 de la inducción a la remisión, al resto de los pacientes no se les aplicó en ninguno de los ciclos antracíclico. En el grupo de pacientes de sexo masculino, dos pacientes fallecieron por complicaciones secundarias a sepsis sin germen aislado y en ambas situaciones, después de la aplicación del día 1 de la inducción a la remisión con vincristina y esteroide más una dosis de L-Asparaginasa sin antracíclico.

**Consolidación.** Sólo se presentó una muerte durante esta etapa, la cual correspondió a una paciente del sexo femenino 25 días después de haber iniciado la fase de consolidación, secundaria a un cuadro de choque séptico con antecedente de mucositis más otitis media derecha y neutropenia severa cuatro días después de la aplicación de la cuarta dosis de VM-26.

**Intensificación Temprana y Tardía:** Ningún paciente falleció en remisión hematológica durante las diferentes etapas de intensificación.

**Mantenimiento:** Las defunciones en pacientes de sexo femenino durante esta etapa se presentaron a los 15 meses (296 días), 18 meses (543 días) y 18 meses (578 días) respectivamente. Los tres casos fueron por complicaciones asociadas a infecciones y sin actividad tumoral: varicela y neumonía, sepsis sin germen aislado y meningitis por neumococo. Dos pacientes de sexo masculino fallecieron durante esta etapa; la primera ocurrió a los 9 meses de remisión hematológica, se desconoce la causa ya que solo se menciona en el expediente clínico que fue en su domicilio y el paciente se encontraba previamente sano; la segunda defunción se presentó a los 14 meses de



remisión hematológica, secundaria a complicaciones de una neuroinfección, aparentemente de origen viral.

**Tabla 8.** Se resume el número de muertes por etapa de tratamiento en pacientes de Riesgo Bajo y Riesgo Habitual.

	<i>IR</i>		<i>Consolidación</i>		<i>Intensificación temprana</i>		<i>Intensificación tardía</i>		<i>Mantenimiento</i>	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
<b>DEFUNCIONES</b>	2	4	0	1	0	0	0	0	2	3
<b>TOTAL</b>	6		1		0		0		5	

## MORTALIDAD DURANTE REMISIÓN HEMATOLÓGICA. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y CAUSAS DE DEFUNCIÓN. PROTOCOLO RIESGO ALTO Y EXTREMADAMENTE ALTO.

**Inducción a la Remisión.** Dieciocho pacientes fallecieron durante la fase de inducción a la remisión (12.16.%), 6 hombres y 12 mujeres. Las causas de defunción en pacientes de sexo femenino fueron las siguientes; (1) nueve pacientes fallecieron por complicaciones infecciosas: neumonía sin germen aislado: 2 casos; Sepsis sin germen aislado 2 casos; Varicela: 1 caso; Sepsis por *Pseudomonas aureginosa*: 1 caso; Sepsis por *Aspergillus* y *Candida sp*: 1 caso, Sepsis por *Candida sp*: 1 caso; Sepsis de foco abdominal: 1 caso. (2) Una paciente falleció por complicaciones de Pancreatitis y choque distributivo y dos pacientes evolucionaron en falla terapéutica.

Dos de los hombres fallecieron por complicaciones por sepsis sin germen aislado. El resto de los pacientes (4) presentaron falla al tratamiento de inducción a la remisión y murieron consecuencia de la progresión de la enfermedad.

**Consolidación:** La única defunción durante la consolidación se debió a choque séptico en un paciente del sexo masculino, por complicaciones de colitis neutropénica y candidiasis esofágica a los 5 meses (170 días) de haber alcanzado la remisión hematológica.

**Intensificación Temprana y Tardía:** La única defunción en etapa de Intensificación temprana fue en una paciente del sexo femenino 7 días después de la segunda dosis de VM-26 + ARA-C, asociado a un cuadro neumónico y sin mielotoxicidad. No hubo defunciones durante la etapa de Intensificación Tardía.

**Mantenimiento:** Hubo dos defunciones en esta etapa, una para cada grupo. La única paciente que falleció, fue a los 30 meses de remisión hematológica consecuencia de un choque séptico antecedido por una gastroenteritis infecciosa no asociada a neutropenia. La defunción en el grupo de pacientes del sexo masculino ocurrió por complicaciones de choque mixto secundario a sepsis sin germen aislado en un paciente que presentó neutropenia y fiebre antecedido por un cuadro de gastroenteritis infecciosa y dolor abdominal, al final del primer mantenimiento, a los 11 meses de remisión hematológica.

**Tabla 9.** Se resume el número de muertes por etapa de tratamiento en pacientes de Riesgo Alto y Extremadamente Alto.

	<i>IR</i>		<i>Consolidación</i>		<i>Intensificación temprana</i>		<i>Intensificación tardía</i>		<i>Mantenimiento</i>	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
<b>DEFUNCIONES</b>	6	12	1	0	0	1	0	0	1	1
<b>TOTAL</b>	18		1		1		0		1	

## RECAÍDAS HEMATOLÓGICAS DURANTE TRATAMIENTO Y CESE ELECTIVO DE QUIMIOTERAPIA.

El número de recaídas por etapa de tratamiento así como por sexo, se describen en la **Tabla 3**, para ambos protocolos de tratamiento y la **Tabla 4** resume el número de pacientes que presentaron recaída como evento durante el cese electivo de Quimioterapia, tanto Riesgo Bajo y Riesgo Habitual como Riesgo Alto y Extremadamente Alto.

**Tabla 3.** Número de pacientes que presentaron recaída hematológica como evento durante tratamiento, tanto Riesgo bajo y Riesgo Habitual como Riesgo Alto y Extremadamente Alto.

	Total de Recaídas			
	Riesgo Habitual		Riesgo Alto	
	♂	♀	♂	♀
<b>Recaída a Médula ósea</b>	19	8	15	7
Recaída a Sistema Nervioso Central	3	2	4	3
<b>Recaída a Testículo</b>	1	0	1	0
<b>Otras</b>	0	0	2 <sup>†</sup>	1

<sup>†</sup> Hace referencia a recaída simultánea a sistema nervioso central y médula ósea.

**Tabla 4.** Número de pacientes que presentaron recaída como evento durante el cese electivo de Quimioterapia, tanto Riesgo bajo y Riesgo Habitual como Riesgo Alto y Extremadamente Alto.

	Total de Recaídas			
	Riesgo Habitual		Riesgo Alto	
	♂	♀	♂	♀
<b>Recaída a Médula ósea</b>	8	5	5	2
Recaída a Sistema Nervioso Central	1	0	0	1
<b>Recaída a Testículo</b>	1	0	2	0
<b>Otras</b>	1 <sup>†</sup>	2 <sup>†</sup>	0	0

<sup>†</sup> Hace referencia a recaída simultánea a sistema nervioso central y médula ósea.

#### **Protocolo Riesgo Bajo y Riesgo Habitual.**

**Etapa de Consolidación.** Las recaídas a médula ósea en pacientes del sexo femenino se presentaron en promedio a los 4.3 meses de remisión hematológica en la fase de consolidación (Me=4, DS=3.5). Ninguna de las pacientes alcanzó una segunda remisión hematológica y fallecieron por complicaciones de progresión de la enfermedad e infecciones concomitantes en promedio 94 días después de la recaída a médula ósea. Seis pacientes del sexo masculino recayeron a medula ósea en etapa de consolidación, en un promedio de 7.3 meses (221 días) después de la fecha de remisión hematológica (Me= 6.5 meses, DS1.29). Todos los pacientes alcanzaron una segunda remisión completa continua, pero cinco presentaron nuevamente recaída hematológica en promedio a los 78 días después de la segunda remisión (Me= 96.5, DS 14.8). Solo uno de los pacientes aún se encontraba libre de enfermedad, con 27 meses de su segunda remisión hematológica.

**Intensificación Temprana.** Hubo cinco recaídas en esta etapa, tres mujeres y dos hombres. Las recaídas a médula ósea en pacientes del sexo femenino se presentaron en promedio a los 14.5 meses (441 días) de remisión hematológica. Una de las pacientes alcanzó una segunda remisión completa, pero abandono un mes después de haber iniciado la consolidación. La segunda paciente murió durante la segunda inducción a la remisión por complicaciones

de sepsis, aún con actividad tumoral. La paciente que recayó a sistema nervioso central lo hizo a los 26 meses (767 días) de remisión hematológica, alcanzó una segunda remisión completa y al momento de la captura de datos tenía 5 meses de su segunda remisión hematológica, encontrándose en su segunda consolidación. En pacientes del sexo masculino las recaídas a médula ósea se presentaron en promedio a los 273 días de la remisión hematológica (V.max= 319 días, V. min= 227días). Ambos pacientes evolucionaron en falla terapéutica y fueron dados de alta como máximo beneficio en promedio a los 120 días de la recaída a médula ósea. La recaída a sistema nervioso central se presentó a los 27 meses (837 días) de remisión hematológica, el paciente alcanzó una segunda remisión completa y abandono seguimiento 150 días después de la segunda remisión hematológica.

***Intensificación Tardía.*** Solo un paciente, de sexo masculino, recayó en esta etapa de tratamiento. La recaída a médula ósea se presentó a los 27 meses de remisión hematológica, alcanzó una segunda remisión y falleció 69 días después, sin actividad tumoral, por complicaciones de sepsis sin germen aislado.

***Mantenimiento.*** Hubo 18 recaídas en esta etapa de tratamiento, 5 en pacientes del sexo femenino y 13 en pacientes del sexo masculino. De las recaídas en el grupo de mujeres, 4 fueron a médula ósea en promedio a los 73.2 días de haber iniciado y una a sistema nervioso central a los 104 días. Una de las recaídas a médula ósea fue como segunda neoplasia (LAM M4). En el grupo de hombres, hubo 10 recaídas a médula ósea, que se presentaron en promedio a los 10.4 meses de remisión hematológica; una fue como segunda neoplasia (LAM). Dos de los pacientes que recayeron a médula ósea alcanzaron una segunda remisión hematológica, para nuevamente recaer en promedio 10 meses después de la segunda remisión. Uno de los pacientes murió 240 días después aún con actividad tumoral, el segundo completó una tercera remisión pero nuevamente recayó 2 meses después de la tercera remisión y abandono seguimiento durante la 4ta inducción a la remisión. Los pacientes restantes evolucionaron como falla terapéutica y murieron en promedio 190 días después de la recaída. Hubo dos recaídas a sistema nervioso central, que ocurrieron en promedio a los 19.6 meses de remisión hematológica. Uno de los pacientes murió durante el tratamiento de segunda

inducción a la remisión por complicaciones de sepsis sin germen aislado que provocó coagulación intravascular diseminada. El paciente restante completó una segunda remisión hematológica, para posteriormente presentar una segunda recaída aislada a sistema nervioso central cinco meses después de la segunda remisión y murió por complicaciones de la misma recaída que provocó una hemorragia intracraneal. La recaída aislada a testículo ocurrió a los 18 meses de remisión hematológica. Completó una segunda inducción a la remisión y al momento de la captura de datos tenía 27 meses de segunda remisión hematológica.

**Cese electivo de quimioterapia:** Diecisiete pacientes presentaron recaída hematológica, de los cuales 6 fueron mujeres y 11 hombres.

De las 6 pacientes (13.3% de las pacientes en vigilancia) que tuvieron un evento, el sitio de recaída fue:

**Recaída a médula ósea:** Cinco pacientes recayeron a médula ósea en promedio a los 25 meses de cese de quimioterapia (V.max= 43 meses, V. min= 2 meses). Cuatro de las pacientes fallecieron durante la segunda inducción a la remisión por complicaciones de sepsis sin germen aislado, aún con actividad tumoral. Una de las pacientes recayó como segunda neoplasia (LAM) y falleció 8 meses después por complicaciones de progresión de la enfermedad.

**Recaída a Médula ósea y sistema nervioso central.** Una de pacientes recayó a los 2 meses de cese de quimioterapia de manera simultánea a médula ósea y sistema nervioso central, alcanzó una segunda remisión hematológica, pero recayó a los 8 meses de su segunda remisión y falleció durante la tercera inducción a la remisión.

A continuación se presentan la duración de las diferentes etapas del protocolo de tratamiento de Leucemia Aguda Linfoblástica PCB CD10+ para pacientes de Riesgo Bajo y Riesgo Habitual del sexo femenino quienes presentaron alguna recaída como evento:

Etapa de la Recaída		IR	Consolidación	Intensificación temprana		Intensificación Tardía		Mantenimiento
		Duración	Duración	Inicio	Duración	Inicio	Duración	Duración
1	Rec MO Consolidación	54	18					
2	Rec MO Consolidación	43	105					
	<b>Promedio</b>	<b>48,5</b>	<b>61,5</b>					
3	Rec Intensificación temprana-MO	45	277	335	94			
4	Rec Intensificación temprana-MO	37	199	432	110			
	<b>Promedio</b>	<b>41</b>	<b>238,0</b>	<b>383,5</b>	<b>102,0</b>			
5	Rec Intensificación temprana-SNC	51	350	492	287			
	<b>Promedio</b>							
6	Rec Mantenimiento-MO	49	269					73
7	Rec Mantenimiento-MO	55	209	493	145			96
8	Rec Mantenimiento-MO	46	162	427	118			70
9	Rec Mantenimiento-MO	45	176					69
	<b>Promedio</b>	<b>48,75</b>	<b>204</b>	<b>460</b>	<b>131,5</b>			<b>77</b>
10	Rec Mantenimiento- SNC	52	201	372	94			75
	<b>Promedio</b>	<b>52</b>	<b>201</b>	<b>372</b>	<b>94</b>			<b>75</b>
11	Recaídas en Cese de QxTX- MO	70	168	458	123			117
12	Recaídas en Cese de QxTx-MO	45	137	285	89	459	104	78
13	Recaídas en Cese de QxTx-MO	30	187	305	76	818	123	95
14	Recaídas en Cese de QxTx-MO	67	187	313	58	397	99	85
15	Recaídas en Cese de QxTx-MO	53	219	338	70	565	65	97
	<b>Promedio</b>	<b>53</b>	<b>179,6</b>	<b>339,8</b>	<b>83,2</b>	<b>559,8</b>	<b>97,8</b>	<b>94,4</b>
16	Recaídas en Cese de QxTX- MO y SNC	68	150	284	61	591	33	93
	<b>Promedio</b>	<b>68</b>	<b>150</b>	<b>284</b>	<b>61</b>	<b>591</b>	<b>33</b>	<b>93</b>

Para pacientes del sexo masculino, 11 (18.6% de los pacientes en vigilancia) que tuvieron un evento, el sitio de recaída fue como a continuación se menciona:

**Recaída a médula ósea:** Ocho pacientes recayeron a médula ósea en promedio a los 28 meses de cese de quimioterapia (V.max= 52 meses, V. min= 2 meses). Tres de estos evolucionaron en falla terapéutica, uno de estos falleció 199 días después de la recaída y el resto abandonó seguimiento. Cinco pacientes alcanzaron una segunda remisión hematológica, uno de los cuales abandonó seguimiento. Dos de los pacientes restantes presentaron una segunda recaída a médula ósea, el primero de ellos 5 meses después de la segunda remisión hematológica y murió por complicaciones de sepsis sin germen aislado durante la tercera inducción a la remisión. Los dos últimos pacientes se encontraban libres de enfermedad al momento de captura de datos, con 4 y 30 meses respectivamente de segunda remisión hematológica.



**Recaída a sistema nervioso central:** Uno solo de los pacientes recayó a sistema nervioso central a los 22 meses de cese de quimioterapia y se encontraba en su segunda inducción a la remisión durante la captura de estos datos.

**Recaída a testículo:** Uno solo de los pacientes recayó a testículo, completó una segunda inducción a la remisión y murió a los 9 meses de la segunda remisión hematológica, sin actividad tumoral, por complicaciones de sepsis por varicela.

**Recaída simultanea a médula ósea y sistema nervioso central:** Un paciente recayó a SNC y MO a los 52 meses de cese de quimioterapia, alcanzó una segunda remisión hematológica y se encontraba con 9 meses de su segunda remisión hematológica durante la captura de estos datos.

A continuación se presentan la duración de las diferentes etapas del protocolo de tratamiento de Leucemia Aguda Linfoblástica PCB CD10+ para pacientes de Riesgo Bajo y Riesgo Habitual del sexo masculino quienes presentaron alguna recaída como evento:

Etapas de la Recaída		IR	Consolidación	Intensificación temprana		Intensificación Tardía		Mantenimiento
		Duración		Duración	Inicio	Duración	Inicio	
1	Rec MO Consolidación	56	237					
2	Rec MO Consolidación	48	208					
3	Rec MO Consolidación	48	216					
4	Rec MO Consolidación	42	233					
5	Rec MO Consolidación	43	177					
6	Rec MO Consolidación	42	233					
	<b>Promedio</b>	<b>46,5</b>	<b>217,3</b>					
7	Rec Intensificación temprana-MO	47	176	302	17			
8	Rec Intensificación temprana-MO	97	254	376	200			
	<b>Promedio</b>	<b>72</b>	<b>215,0</b>	<b>339,0</b>	<b>108,5</b>			
9	Rec Intensificación temprana-SNC	54	257	381	91			
	<b>Promedio</b>	<b>54</b>	<b>257,0</b>	<b>381,0</b>	<b>91,0</b>			
10	Rec Intensificación tardía-MO	41	169	296	208	820	63	89
	<b>Promedio</b>	<b>41</b>	<b>169,0</b>	<b>296,0</b>	<b>208,0</b>	<b>820</b>	<b>63</b>	<b>89</b>
11	Rec Mantenimiento-MO	30	154					47
12	Rec Mantenimiento-MO	76	227					114
13	Rec Mantenimiento-MO	64	194					64
14	Rec Mantenimiento-MO	66	298					51

1								
5	Rec Mantenimiento-MO	40	163	287	117			87
1								
6	Rec Mantenimiento-MO	92	186	300	54			70
1								
7	Rec Mantenimiento-MO	45	142	287	143			98
1								
8	Rec Mantenimiento-MO	70	189	304	42			82
1								
9	Rec Mantenimiento-MO	69	324	438	91	648	84	87
2								
0	Rec Mantenimiento-MO	61	113	227	63	393	121	82
<b>Promedio</b>		<b>61,3</b>	<b>199</b>	<b>307,2</b>	<b>85</b>	<b>520,5</b>	<b>102,5</b>	<b>78,2</b>
2								
1	Rec Mantenimiento- SNC	45	287	114				61
2								
2	Rec Mantenimiento- SNC	35	168	313	70	562	93	120
<b>Promedio</b>		<b>40</b>	<b>227,5</b>	<b>213,5</b>	<b>70</b>	<b>562</b>	<b>93</b>	<b>90,5</b>
2								
3	Rec Mantenimiento- Testículo	55	132	285	73	500	77	80
<b>Promedio</b>		<b>55</b>	<b>132</b>	<b>285</b>	<b>73</b>	<b>500</b>	<b>77</b>	<b>80</b>
2								
4	Recaída en Cese de QxTx-MO	49	245	382	215	725	101	89
2								
5	Recaída en Cese de QxTx-MO	63	185	339	342	772	126	75
2								
6	Recaída en Cese de QxTx-MO	39	132	248	104	489	112	88
2								
7	Recaída en Cese de QxTx-MO	40	161	292	95	420	79	93
2								
8	Recaída en Cese de QxTx-MO	40	308	433	149	536	98	83
2								
9	Recaída en Cese de QxTx-MO	37	230	324	60	547	91	103
3								
0	Recaída en Cese de QxTx-MO	34	168	289	96	619	98	89
3								
1	Recaída en Cese de QxTx-MO	44	146	274	68	490	49	87
<b>Promedio</b>		<b>43,3</b>	<b>196,9</b>	<b>322,6</b>	<b>141,1</b>	<b>574,8</b>	<b>94,3</b>	<b>88,4</b>
3								
2	Recaída en Cese de QxTx-SNC	43	201	326	168	622	133	92
<b>Promedio</b>		<b>43</b>	<b>201</b>	<b>326</b>	<b>168</b>	<b>622</b>	<b>133</b>	<b>92</b>
3								
3	Recaída CeQxTx Testículo	55	265	378	100	629	91	71
<b>Promedio</b>		<b>55</b>	<b>265</b>	<b>378</b>	<b>100</b>	<b>629,0</b>	<b>91,0</b>	<b>71</b>
3								
4	Recaída CeQxTx- MO y SNC	28	170	261	121	490	94	86
<b>Promedio</b>		<b>28</b>	<b>170</b>	<b>261</b>	<b>121</b>	<b>490</b>	<b>94</b>	<b>86</b>

## RECAÍDAS HEMATOLÓGICAS DURANTE TRATAMIENTO Y CESE ELECTIVO DE QUIMIOTERAPIA.

### **Protocolo Riesgo Alto y Extremadamente Alto.**

**Consolidación.** Hubo un total de 22 recaídas en esta etapa de tratamiento, de las cuales 9 fueron en mujeres y 13 en hombres. Los sitios de recaída en pacientes del sexo femenino se describen en el **Cuadro 11**. El promedio de aparición de la recaída a médula ósea durante la etapa de consolidación, fue a los 5 meses de remisión hematológica completa continua. Cinco de estos pacientes evolucionaron en falla terapéutica y fallecieron, en promedio, a los 4.6 meses después del diagnóstico de la primera recaída hematológica. Solo un paciente alcanzó una segunda remisión hematológica, para después recaer por segunda ocasión a médula ósea y fallecer 2 meses después del diagnóstico de la segunda recaída. El promedio de aparición de la recaída a sistema nervioso central fue 4 meses después de la remisión completa continua. Una paciente después de alcanzar una segunda remisión hematológica completa, presentó recaída a médula ósea cinco meses después y falleció por complicaciones asociadas a progresión de la enfermedad dos semanas después del diagnóstico de recaída a médula ósea. Las otras dos pacientes alcanzaron el cese electivo de quimioterapia, manteniendo una supervivencia libre de evento un promedio de 58 meses.

El número y sitio de recaída en pacientes del sexo masculino se describen en el **Cuadro 12**. La recaída temprana a médula ósea en pacientes del sexo masculino fueron en promedio a los 144 días de iniciada la consolidación (V. max= 281 días, V. min= 63 días). Cinco pacientes evolucionaron en falla terapéutica, falleciendo en promedio 77 días después de la recaída (V. max= 174, V. min= 10 días), salvo un paciente que falleció consecuencia de choque séptico por un bacilo gram negativo aun con actividad tumoral, todos los pacientes murieron consecuencia de progresión de la enfermedad. Las dos recaídas aisladas a sistema nervioso central se presentaron en promedio a los 188 días de iniciada la consolidación (V.max= 292 días, V. min= 84 días), ambos pacientes lograron una segunda remisión hematológica completa, sin

embargo, ambos presentaron recaída a médula ósea en promedio 156 días de la segunda remisión (V.max= 250 días, V. mín= 63 días), un paciente falleció consecuencia de progresión de la enfermedad y el segundo paciente se dio de alta como máximo beneficio. A uno de los pacientes se le realizó trasplante de precursores de células hematopoyéticas a los 9 meses (260 días) de remisión hematológica completa continua, durante la consolidación, presentando recaída a médula ósea 90 días después de haber injertado y falleciendo 83 días después de la recaída consecuencia de choque séptico por *Enterobacter faecalis*, aún con actividad tumoral.

***Intensificación Temprana.*** No hubo recaídas en pacientes del sexo femenino. El número y sitio de las recaídas en pacientes del sexo masculino se describen en el **Cuadro 14**. Las recaídas a médula ósea se presentaron en promedio a los 13 meses (386 días) a partir del inicio de la consolidación. Ambos pacientes evolucionaron en falla terapéutica y fueron egresados como máximo beneficio. La recaída simultánea a médula ósea y sistema nervioso central ocurrió a los 11 meses de iniciado la consolidación (346 días). El paciente alcanzó una segunda remisión hematológica completa, presentando una segunda recaída a sistema nervioso central, a los 11 meses de la segunda remisión y falleció durante la tercera inducción a la remisión por complicaciones de sepsis sin germen aislado. La recaída a sistema nervioso central se presentó a los 14 meses (438 días) de haber iniciado la consolidación, el paciente evolucionó en recaída refractaria a sistema nervioso central y abandono seguimiento.

***Intensificación Tardía.*** No hubo recaídas en esta etapa de tratamiento.

***Mantenimiento.*** El número y sitio de recaídas en pacientes del sexo femenino se describen en el **Cuadro 17**. Una paciente recayó simultáneamente a médula ósea y sistema nervioso central en el tercer mantenimiento, a los 28 meses de remisión hematológica completa continua, alcanzó una segunda remisión hematológica y posteriormente presentó una segunda recaída a médula ósea 170 días después de la segunda remisión y falleció consecuencia de progresión de la enfermedad. Una paciente recayó a médula ósea como LAM M4 (segunda neoplasia) a los 29 meses de remisión hematológica, durante el tercer mantenimiento; no alcanzó una segunda remisión hematológica y falleció como consecuencia de progresión de la enfermedad 35 días después de la recaída.

El número y sitio de recaídas en pacientes del sexo masculino se describen en el **Cuadro 18**. Los eventos de recaída a médula ósea se presentaron en promedio a los 18 meses (531 días) de la remisión hematológica. Dos de los pacientes alcanzaron una segunda remisión hematológica: el primero de estos recayó nuevamente a los 8 meses de la segunda remisión, completando una tercera remisión hematológica, para después recaer nuevamente a médula ósea dos meses después de la 4ta remisión y falleció por complicaciones de una hemorragia intracraneal en SNC-1 y con actividad tumoral, 3 meses después de la 3era, recaída hematológica. El segundo de los pacientes que alcanzaron una segunda remisión, recayó nuevamente a los 4 meses de remisión y evolucionó en falla terapéutica. De los dos pacientes que no alcanzaron una segunda remisión, uno fue dado de alta por máximo beneficio y el segundo falleció tres meses después de la recaída por complicaciones de progresión de la enfermedad. La recaída a testículo se presentó a los 20 meses (641 días) de remisión hematológica, completó una segunda remisión y cese de quimioterapia, con 24 meses de vigilancia al momento de la captura de estos datos.

**Cese electivo de Quimioterapia.** Tres pacientes de sexo femenino (12.5% de las pacientes en vigilancia) presentaron recaída hematológica: 2 recaídas a médula ósea y 1 recaída a sistema nervioso central. La recaída a médula ósea fue en promedio a los 7 meses del cese de quimioterapia. Ambas pacientes alcanzaron una segunda remisión hematológica. Una de ellas, presentó una segunda recaída a médula ósea y simultáneamente recayó a sistema nervioso central, evolucionó en falla terapéutica y falleció 45 días después del evento consecuencia de progresión de la enfermedad. La segunda paciente al momento del corte de esta revisión se encontraba en su quinto mes de segunda remisión hematológica. La paciente que presentó recaída aislada a sistema nervioso central, alcanzó una segunda remisión hematológica completa y se encontraba en su 5to. mes de remisión al momento de esta revisión. A continuación se presentan la duración de las diferentes etapas del protocolo de tratamiento para pacientes de Riesgo Alto y Extremadamente Alto, solamente en las pacientes que presentaron alguna recaída como evento:

Etapas de la Recaída		IR	Consolidación	Intensificación temprana		Intensificación Tardía		Mantenimiento
		Duración	Duración	Inicio	Duración	Inicio	Duración	Duración
1	Rec en Consolidación-MO	70	275	0	0	0	0	0
2	Rec en Consolidación-MO	70	94	0	0	0	0	0
3	Rec en Consolidación-MO	52	93	0	0	0	0	0
4	Rec en Consolidación-MO	54	80	0	0	0	0	0
5	Rec en Consolidación-MO	53	225	0	0	0	0	0
6	Rec en Consolidación-MO	60	58	0	0	0	0	0
<b>Promedio</b>		<b>59,8</b>	<b>137,5</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
7	Rec en Consolidación-SNC	47	190	0	0	0	0	0
8	Rec en Consolidación-SNC	56	170	0	0	0	0	0
9	Rec en Consolidación-SNC	40	105	0	0	0	0	0
<b>Promedio</b>		<b>47,7</b>	<b>155</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
10	Rec Mantenimiento-MO	60	206	339	151	0	0	92
<b>Promedio</b>		<b>60</b>	<b>206</b>	<b>339</b>	<b>151</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>92</b>
11	Rec Mantenimiento-MO y SNC	90	224	350	161	624	122	92
<b>Promedio</b>		<b>90</b>	<b>224</b>	<b>350</b>	<b>161</b>	<b>624</b>	<b>122</b>	<b>92</b>
12	Recaídas en Cese de QxTX- MO	82	243	369	125	746	56	96
13	Recaídas en Cese de QxTx-MO	70	203	327	165	863	125	66
<b>Promedio</b>		<b>76</b>	<b>223</b>	<b>348</b>	<b>145</b>	<b>804,5</b>	<b>90,5</b>	<b>81</b>
14	Recaídas en Cese de QxTX- SNC	35	182	297	82	611	61	93
<b>Promedio</b>		<b>35</b>	<b>182</b>	<b>297</b>	<b>82</b>	<b>611</b>	<b>61</b>	<b>93</b>

En cuanto a las recaídas en pacientes del sexo masculino, siete pacientes presentaron un evento durante la vigilancia: 5 recaídas a médula ósea y 2 recaídas aisladas a testículo. La recaída a médula ósea fue en promedio a los 18 meses del cese de quimioterapia. Solo uno de los pacientes alcanzó una segunda remisión hematológica y presentó una segunda recaída a médula ósea a los 12 meses de la segunda remisión (su primera remisión fue de 41 meses y recayó a los 5 meses de cese de quimioterapia) muriendo durante la tercera inducción a la remisión por complicaciones de sepsis de foco pulmonar. La recaída a testículo ocurrió en promedio a los 41 meses de cese de quimioterapia. Ambos pacientes alcanzaron una segunda remisión hematológica y se encontraban en remisión completa al momento de la recolección de esta información. A continuación se presentan la duración de las diferentes etapas del protocolo de tratamiento para pacientes de Riesgo Alto y Extremadamente Alto, solamente en las pacientes que presentaron alguna recaída como evento:

Etapa de la Recaída		IR	Consolidación	Intensificación temprana		Intensificación Tardía		Mantenimiento
		Duración	Duración	Inicio	Duración	Inicio	Duración	Duración
1	Rec en Consolidación-MO	62	91	0	0	0	0	0
2	Rec en Consolidación-MO	43	177	0	0	0	0	0
3	Rec en Consolidación-MO	63	93	0	0	0	0	0
4	Rec en Consolidación-MO	47	141	0	0	0	0	0
5	Rec en Consolidación-MO	51	63	0	0	0	0	0
6	Rec en Consolidación-MO	58	89	0	0	0	0	0
7	Rec en Consolidación-MO	41	270	0	0	0	0	0
8	Rec en Consolidación-MO	63	230	0	0	0	0	0
9	Rec en Consolidación-MO	90	65	0	0	0	0	0
<b>Promedio</b>		<b>57,6</b>	<b>135,4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
10	Rec en Consolidación-SNC	47	72	0	0	0	0	0
11	Rec en Consolidación-SNC	63	278	0	0	0	0	0
12	Rec en Consolidación-SNC	75	301	0	0	0	0	0
<b>Promedio</b>		<b>61,7</b>	<b>217</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
13	Rec Intensificación temprana-MO	49	131	273	7	0	0	96
14	Rec Intensificación temprana-MO	47	277	406	93	0	0	89
<b>Promedio</b>		<b>48</b>	<b>204</b>	<b>339,5</b>	<b>50</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>92,5</b>
15	Rec Intensificación temprana MO y SNC	89	305	442	21	0	0	105
<b>Promedio</b>		<b>89</b>	<b>305</b>	<b>442</b>	<b>21</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>105</b>
16	Rec Intensificación temprana-SNC	42	201	336	0	0	0	108
<b>Promedio</b>		<b>42</b>	<b>201</b>	<b>336</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>108</b>
17	Rec Mantenimiento-MO	21	366	0	0	0	0	57
18	Rec Mantenimiento-MO	46	294	0	0	0	0	94
19	Rec Mantenimiento-MO	49	132	281	101	471	74	77
20	Rec Mantenimiento-MO	55	180	340	116	0	0	81
<b>Promedio</b>		<b>42,75</b>	<b>243</b>	<b>281</b>	<b>108,5</b>	<b>471</b>	<b>74</b>	<b>77,25</b>
21	Rec Mantenimiento-MO y SNC	83	301	450	56	0	0	78
<b>Promedio</b>		<b>83</b>	<b>301</b>	<b>450</b>	<b>56</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>78</b>
22	Rec-Mantenimiento-Testículo	63	247	380	182	0	0	89
<b>Promedio</b>		<b>63</b>	<b>247</b>	<b>380</b>	<b>182</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>89</b>
23	Recaída en Cese de QxTx- MO	55	177	300	157	648	146	86
24	Recaída en Cese de QxTx-MO	51	360	483	146	765	128	93
25	Recaída en Cese de QxTx- MO	58	287	419	270	752	56	111
26	Recaída en Cese de QxTx-MO	74	394	620	157	0	0	88
27	Recaída en Cese de QxTx-MO	36	195	353	110	624	163	87
<b>Promedio</b>		<b>54,8</b>	<b>282,6</b>	<b>435</b>	<b>168</b>	<b>697</b>	<b>123</b>	<b>93</b>
28	Recaída en Cese de QxTx-testículo	48	308	443	89	0	0	88
29	Recaída en Cese de QxTx-testículo	57	243	371	135	508	93	95
<b>Promedio</b>		<b>52,5</b>	<b>275,5</b>	<b>407</b>	<b>112</b>	<b>508</b>	<b>93</b>	<b>91,5</b>

La **Tabla 5** muestra la duración de las distintas etapas de tratamiento en los pacientes que presentaron algún tipo de recaída como evento y que fueron

tratados con el Protocolo de Riesgo Bajo y Riesgo Habitual y la **Tabla 6** muestra en resumen, la duración de las distintas etapas de tratamiento en los pacientes que presentaron algún tipo de recaída como evento, en el protocolo de Riesgo Alto y Extremadamente Alto.

**Tabla 5.** Duración de las distintas etapas de tratamiento en los pacientes que presentaron algún tipo de recaída como evento, en el protocolo de Riesgo Bajo y Riesgo Habitual.

RIESGO BAJO Y RIESGO HABITUAL							
	Meses a la recaída			Meses a la recaída			Meses a la recaída
<b>Recaída a Médula ósea</b>	♂	♀	<b>Recaída a SNC</b>	♂	♀	<b>Recaída a Testículo</b>	♂
Consolidación	7.3	4.3	Consolidación	0	0	Consolidación	0
Intensificación temprana	9.1	14.5	Intensificación temprana	27	26	Intensificación temprana	0
Intensificación tardía	27	0	Intensificación tardía	0	0	Intensificación tardía	0
Mantenimiento	10.4	9.4	Mantenimiento	19.6	11.4	Mantenimiento	18



**Tabla 6.** Duración de las distintas etapas de tratamiento en los pacientes que presentaron algún tipo de recaída como evento, en el protocolo de Riesgo Alto y Extremadamente Alto.

Riesgo Alto y Extremadamente Alto										
Recaída a Médula ósea	♂	♀	Recaída a SNC	♂	♀	Recaída a Testículo	♂	Otras <sup>†</sup>	♂	♀
	<b>Consolidación</b>	4.8		5	<b>Consolidación</b>		6.2		4	<b>Consolidación</b>
<b>Intensificación temprana</b>	13	0	<b>Intensificación temprana</b>	14	0	<b>Intensificación temprana</b>	0	<b>Intensificación temprana</b>	11	0
<b>Intensificación tardía</b>	0	0	<b>Intensificación tardía</b>	0	0	<b>Intensificación tardía</b>	0	<b>Intensificación tardía</b>	0	0
<b>Mantenimiento</b>	18	29	<b>Mantenimiento</b>	0	0	<b>Mantenimiento</b>	20	<b>Mantenimiento</b>	0	28

<sup>†</sup> Hace referencia a recaída simultánea a sistema nervioso central y médula ósea.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes tratados con el protocolo de Riesgo Bajo y Riesgo Habitual que recayeron y tuvieron una duración mayor al tiempo programado, en las diferentes etapas de tratamiento ( $p=0.0392896$ ). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en aquellos pacientes que tuvieron una duración mayor al tiempo programado en las diferentes etapas de tratamiento y fueron tratados con el Protocolo de Riesgo Alto y Extremadamente Alto y que recayeron ( $p=0.21150421$ ). **Tabla 7.**

**Tabla 7.** Promedio de duración de las distintas etapas de tratamiento en los protocolos de tratamiento para LAL PCB CD10+ de Riesgo Bajo y Riesgo Habitual así como para Riesgo Alto y Extremadamente Alto entre pacientes que presentaron recaída como evento en cese electivo de quimioterapia y aquellos que no presentaron ningún tipo de recaída.

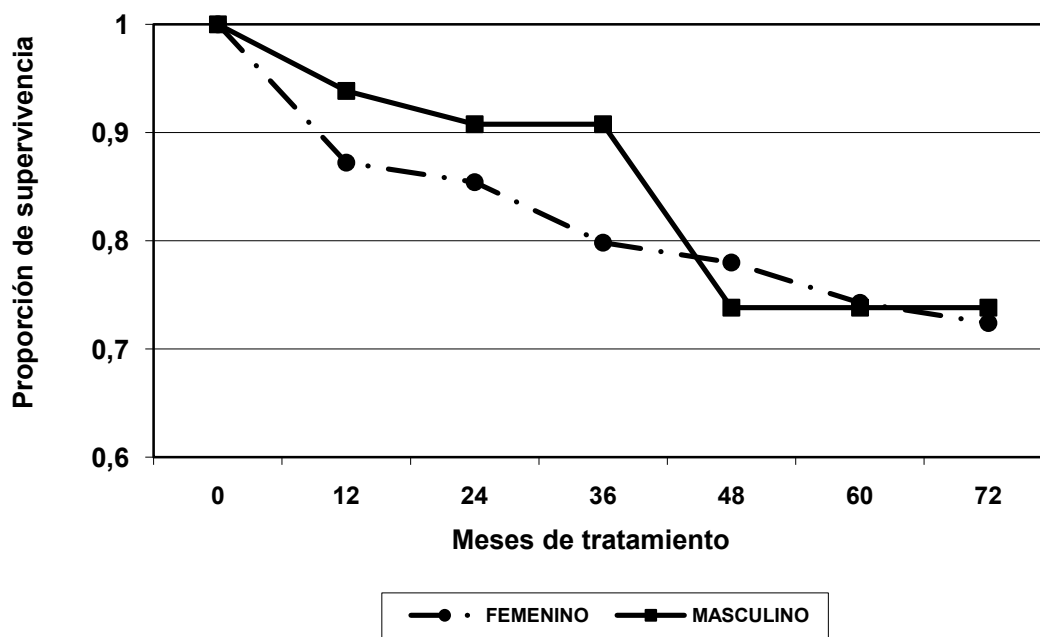
	Riesgo Bajo y Riesgo Habitual			Riesgo Alto y Extremadamente Alto		
	A	B	C	A	B	C
<b>Duración de la Inducción a la Remisión</b>	35	48.89	55.6	35	54.7	65.4
<b>Duración de la Consolidación</b>	117	213.78	188.1	147	246.5	252.8
<b>Duración de la Intensificación temprana</b>	32	101	112.1	125	130.5	104.3
<b>Duración de la Intensificación tardía</b>	32	93	96.05	80	89	106.7
<b>Duración del Mantenimiento</b>	90	92.5	91.4	90	95.5	87
<b>t A vs C</b>	0.0392896			0.21150421		

**A** Se refiere al tiempo programado de duración en días de cada una de las diferentes etapas.

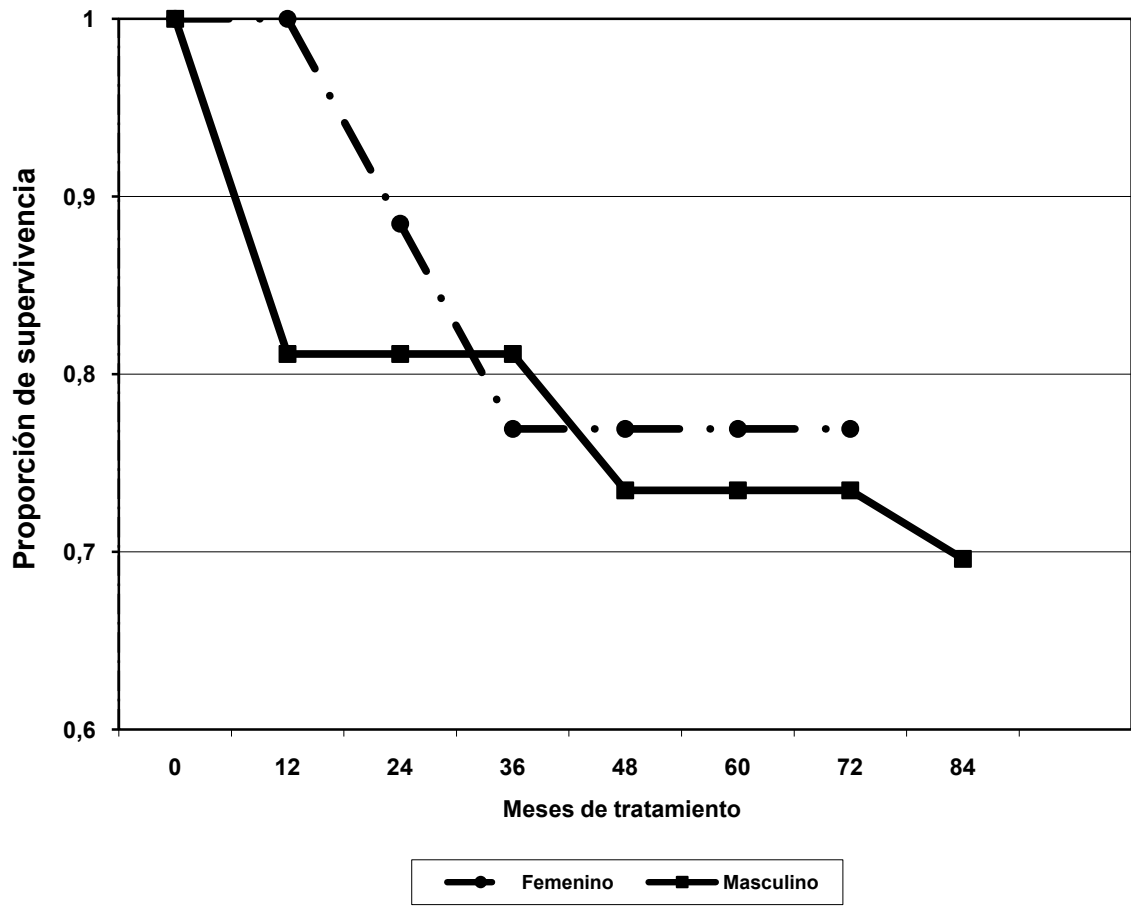
**B** Se refiere al promedio de duración en días en pacientes que no presentaron algún tipo de recaída.

**C** Se refiere al promedio de duración en días en pacientes que recayeron a médula ósea en cese electivo de quimioterapia.

**CURVA DE SUPERVIVENCIA DE KAPLAN-MEIER**  
**Riesgo Bajo y Habitual**



**CURVA DE SUPERVIVENCIA DE KAPLAN-MEIER**  
Riesgo Alto y Extremadamente Alto



## DISCUSIÓN.

De los 280 pacientes que ingresaron a los diferentes protocolos de tratamiento en nuestra Institución durante los años revisados, el 13.2% fallecieron por causas diferentes a la progresión de la enfermedad, siendo la causa de defunción en todos estos casos complicaciones infecciosas asociadas en su gran mayoría a mielotoxicidad.

La frecuencia de infecciones micóticas, en particular por *Aspergillus*, en nuestro Hospital, es mayor al reportado en la literatura y va en relación a la coincidencia de estas infecciones oportunistas con el mantenimiento del sistema de aspiración/ventilación, más que a infecciones propias de la región.

No se cuenta con otros estudios para hacer comparación entre la incidencia de infecciones en pacientes en remisión hematológica; sin embargo, la incidencia de muerte asociada a infección en Inducción a la remisión en pacientes de riesgo alto resulta mayor a la reportada en la literatura (15% de muertes asociadas a infecciones en pacientes de riesgo alto y extremadamente alto vs 9%, 2%, 1.4% en reportes semejantes en la literatura). La frecuencia de muertes asociadas a infección durante la etapa de inducción a la remisión (4.6%) en pacientes de riesgo bajo y habitual resulta semejante a lo reportado en la literatura. El mayor número de muertes en pacientes de riesgo alto y extremadamente alto puede ser asociado al uso de dexametasona en esta fase de tratamiento, lo que ha sido asociado a una mayor morbilidad y mortalidad, llegando a ser la frecuencia de sepsis hasta del 42% de los pacientes y la mortalidad del 11%, lo que aún resulta elevado ya que en este grupo de pacientes se observó una incidencia de sepsis con o sin germen aislado en el 51.3% de los casos de hombres, pero resultando en un menor número de fatalidades y aunque la mortalidad fue mayor en el grupo de mujeres de riesgo alto y extremadamente alto, la frecuencia de sepsis no lo fue, siendo del 26.3% de los casos.

Aunque los pacientes del sexo masculino presentaron una mayor frecuencia de infecciones, las muertes asociadas a tratamiento fueron más frecuentes en

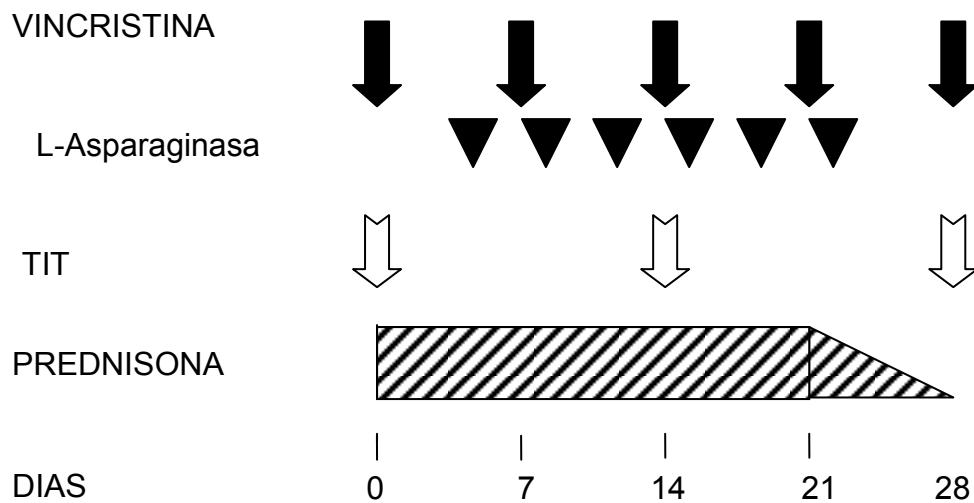
pacientes de sexo femenino ( $p < 0.001$ ). Las muertes asociadas a tratamiento en remisión hematológica se presentaron con mayor frecuencia en etapa de mantenimiento, siendo también el sexo femenino el más afectado ( $p < 0.001$ ). La frecuencia de muertes en inducción a la remisión en pacientes de riesgo alto y extremadamente alto resultó mayor al reportado por la literatura (9.6% de muertes asociadas a tratamiento). La mayor frecuencia de morbilidad y mortalidad en el sexo femenino corresponde a lo reportado en la literatura<sup>43</sup>.

El retraso en el tratamiento resultó estadísticamente significativo en pacientes de riesgo bajo y riesgo habitual para presentar recaída hematológica en el cese electivo de quimioterapia, no siendo así en el grupo de riesgo alto y extremadamente alto, sin embargo, la amplitud de la dispersión en los valores capturados en particular en este grupo, pudo haber afectado el estadístico de prueba dando este resultado, por lo que se podría dar la pauta para una nueva revisión específicamente en este grupo, donde muchas veces la intensificación temprana y tardía tenían una mayor o mucho menor duración a lo programado.

## ANEXOS.

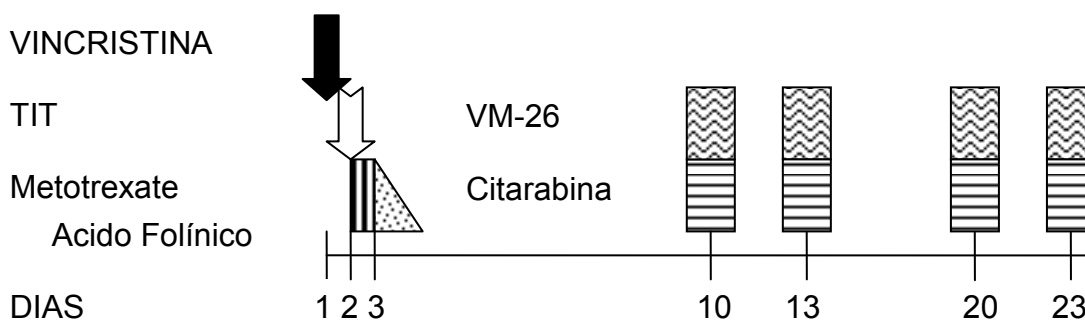
### PROTOCOLO 91-08 PARA EL TRATAMIENTO DE LAL PRECURSOR CELULA B INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

#### INDUCCION A LA REMISION PARA LAL PCB RIESGO BAJO Y HABITUAL



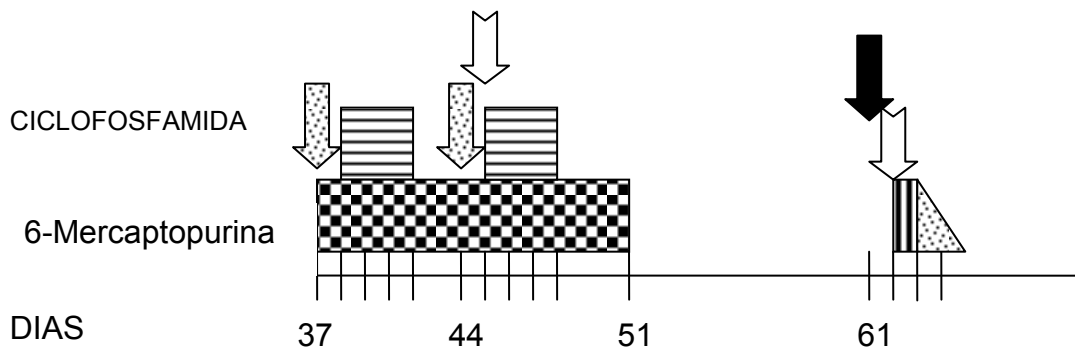
Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup>/día vía oral por 28 días, Vincristina 2 mg/m<sup>2</sup>/día intravenosa días 0, 7, 14, 21 y 28, L-asparaginasa 10,000 U/m<sup>2</sup>/día intramuscular días 5, 8, 12, 19, 22 y 25; Terapia intratecal (TIT) <1 año Metotrexate 6 mg/Hidro cortisona 12 mg, 1-2 años Metotrexate 8 mg/Hidro cortisona 16 mg, 2-3 años Metotrexate 10 mg/Hidro cortisona 20 mg, >3 años Metotrexate 12 mg/Hidro cortisona 24 mg

### CONSOLIDACION PARA LAL PCB RIESGO BAJO Y HABITUAL.



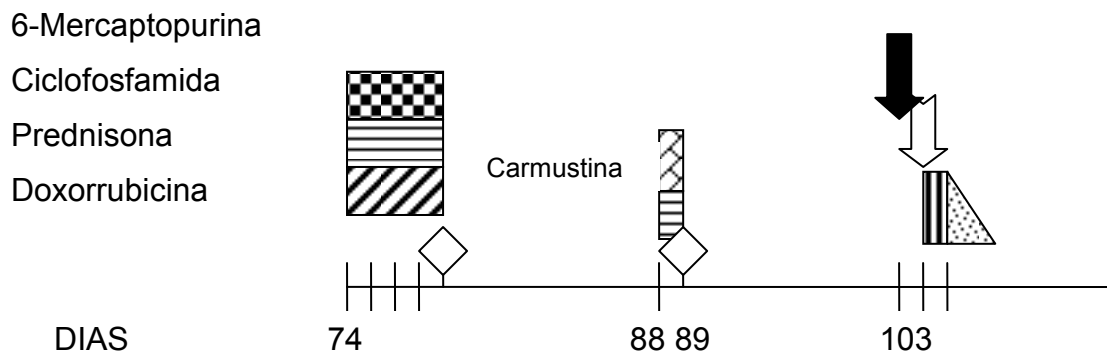
Vincristina 2 mg/m<sup>2</sup>/día; Metotrexate 1 gr/m<sup>2</sup>día; TIT: Metotrexate 15 mg/m<sup>2</sup>/dosis, Hidrocortisona 15 mg/m<sup>2</sup>/dosis, ARA-C 30 mg/m<sup>2</sup>/do; Acido Folínico 15 mg/m<sup>2</sup>/dosis a las 36 horas de iniciado el Metotrexate, por 10 dosis; VM-26 150 mg/m<sup>2</sup>/dosis; Citarabina 300 mg/m<sup>2</sup>/dosis.

### CONSOLIDACION PARA LAL PCB RIESGO BAJO Y HABITUAL



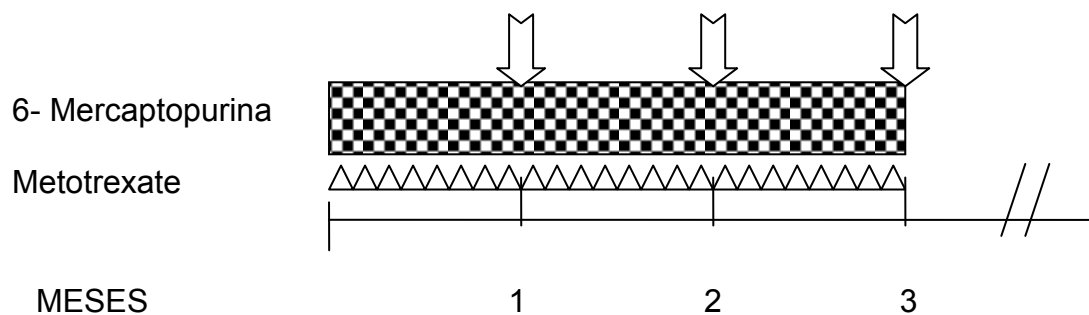
Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup>/dosis, Citarabina 100 mg/m<sup>2</sup>/dosis por 5 días, 6-Mercaptopurina 50 a 75 mg/m<sup>2</sup>/día por 14 días; TIT: Metotrexate 1 gr/m<sup>2</sup>/día; TIT: Metotrexate 15 mg/m<sup>2</sup>/dosis, Hidrocortisona 15 mg/m<sup>2</sup>/dosis, ARA-C 30 mg/m<sup>2</sup>/do; Acido Folínico 15 mg/m<sup>2</sup>/dosis a las 36 horas de iniciado el Metotrexate, por 10 dosis.





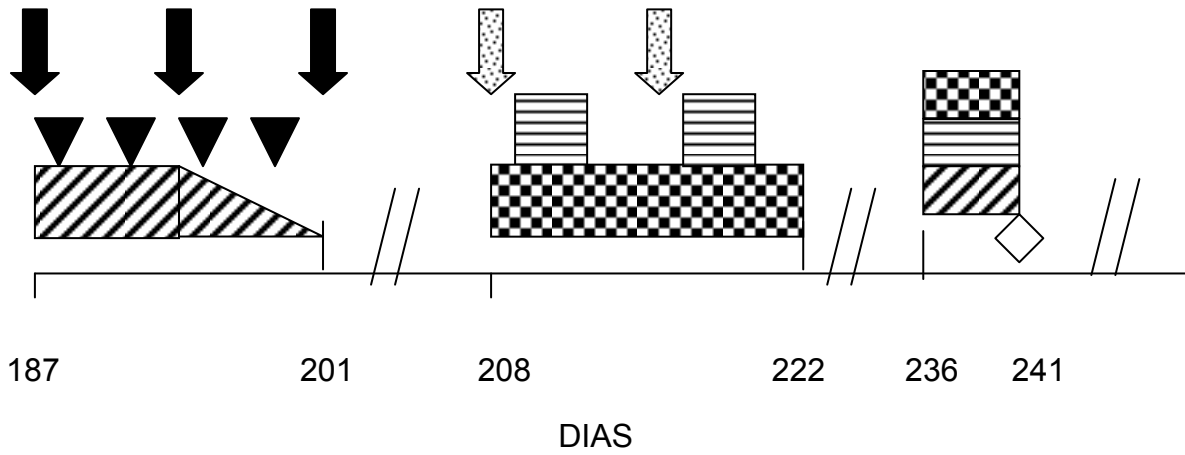
6-MP 50 a 75 mg/m<sup>2</sup>/día por cinco días, Ara C 100 a 120 mg/m<sup>2</sup>/día por 5 días, Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup>/día por cinco días, Doxorrubicina 30 mg/m<sup>2</sup>/día al 5º día; Carmustina (BCNU) 60 mg/m<sup>2</sup>/día al día 1, Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup>/día día 1, Adriamicina 30 mg/m<sup>2</sup>/día al día 2; Metotrexate 1 gr/m<sup>2</sup>/día; TIT: Metotrexate 15 mg/m<sup>2</sup>/dosis, Hidrocortisona 15 mg/m<sup>2</sup>/dosis; Acido Folínico 15 mg/m<sup>2</sup>/dosis a las 36 horas de iniciado el Metotrexate, por 10 dosis; a partir del tercer ciclo de metotrexate TIT una vez al mes por 6 dosis, una vez cada 2 meses por 6 dosis, una vez cada 3 meses por 6 meses.

#### MANTENIMIENTO LAL PCB RIESGO BAJO Y HABITUAL



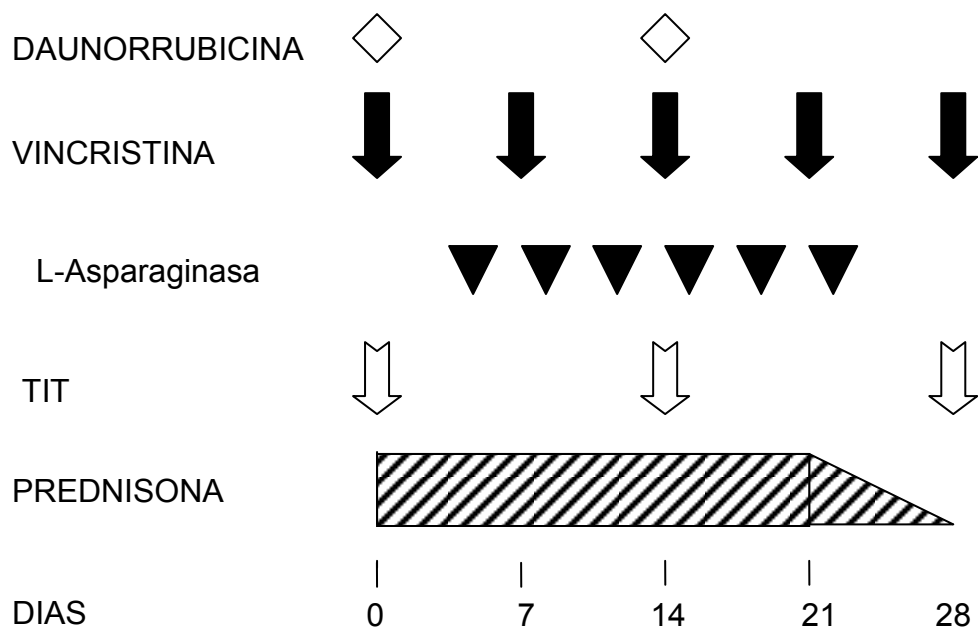
6-Mercaptopurina 50 a 75 mg/m<sup>2</sup>/día VO por tres meses, Metotrexate 20 mg/m<sup>2</sup>/semana repartido en dos tomas por tres meses; TIT triple droga

PSEUDOREINDUCCION-INTENSIFICACION LAL PCB RIESGO BAJO Y HABITUAL.



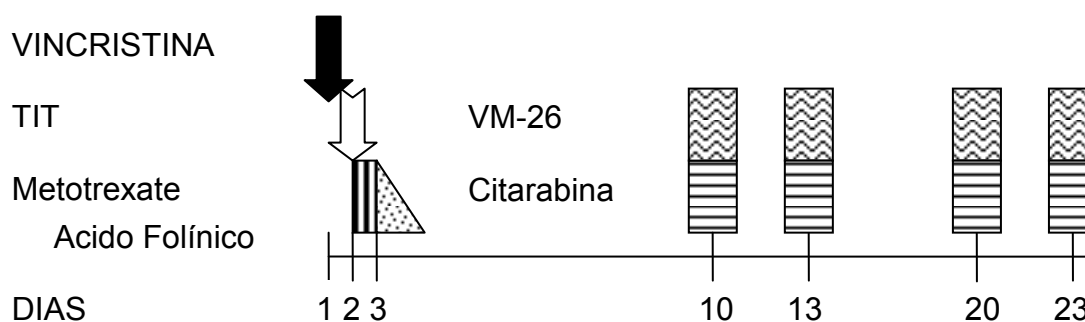
Se repite pseudo-reinducción, intensificación y mantenimiento hasta cumplir 30 meses de remisión completa continua; la TIT se continúa una vez cada 2 meses por 6 dosis y posteriormente una vez cada tercer mes por 6 dosis o hasta completar 30 meses de remisión completa continua.

## INDUCCION A LA REMISION PARA LAL PCB DE RIESGO ALTO



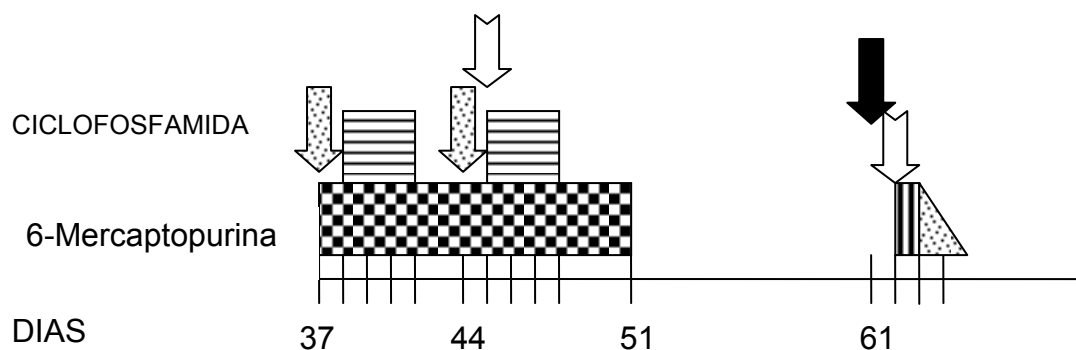
Daunorrubicina 30 mg/m<sup>2</sup>/día; Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup>/día vía oral por 28 días, Vincristina 2 mg/m<sup>2</sup>/día intravenosa días 0, 7, 14, 21 y 28, L-asparaginasa 10,000 U/m<sup>2</sup>/día intramuscular días 5, 8, 12, 19, 22 y 25; Terapia intratecal (TIT) <1 año Metotrexate 6 mg/Hidro cortisona 12 mg, 1-2 años Metotrexate 8 mg/Hidro cortisona 16 mg, 2-3 años Metotrexate 10 mg/Hidro cortisona 20 mg, >3 años Metotrexate 12 mg/Hidro cortisona 24 mg

### CONSOLIDACION PARA LAL PCB DE RIESGO ALTO



Vincristina  $2 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ ; Metotrexate  $1 \text{ gr/m}^2/\text{día}$ ; TIT: Metotrexate  $15 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ , Hidrocortisona  $15 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ , ARA-C  $30 \text{ mg/m}^2/\text{do}$ ; Acido Folínico  $15 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$  a las 36 horas de iniciado el Metotrexate, por 10 dosis; VM-26  $150 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ ; Citarabina  $300 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$

### CONSOLIDACION PARA LAL PCB RIESGO ALTO



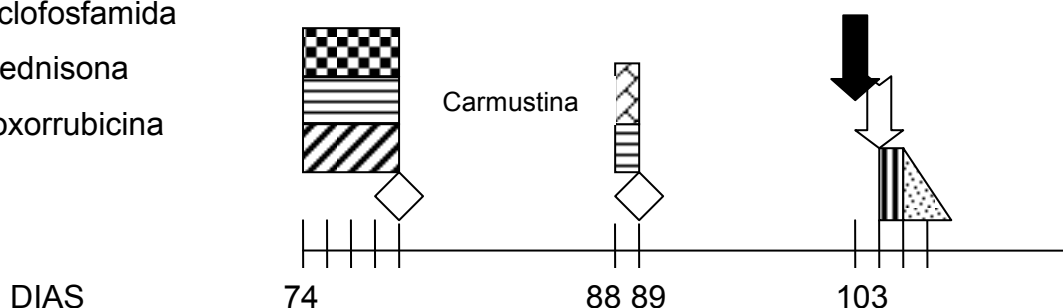
Ciclofosfamida  $600 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ , Citarabina  $100 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$  por 5 días, 6-Mercaptopurina  $50$  a  $75 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  por 14 días; TIT: Metotrexate  $1 \text{ gr/m}^2/\text{día}$ ; TIT: Metotrexate  $15 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ , Hidrocortisona  $15 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ , ARA-C  $30 \text{ mg/m}^2/\text{do}$ ; Acido Folínico  $15 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$  a las 36 horas de iniciado el Metotrexate, por 10 dosis

6-Mercaptopurina

Ciclofosfamida

Prednisona

Doxorrubicina



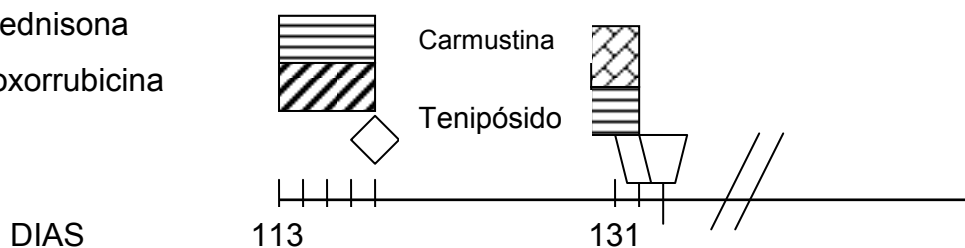
6-MP 50 a 75 mg/m<sup>2</sup>/día por cinco días, Ara C 100 a 120 mg/m<sup>2</sup>/día por 5 días, Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup>/día por cinco días, Doxorrubicina 30 mg/m<sup>2</sup>/día al 5º día; Carmustina (BCNU) 60 mg/m<sup>2</sup>/día al día 1, Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup>/día día 1, Adriamicina 30 mg/m<sup>2</sup>/día al día 2; Metotrexate 1 grm<sup>2</sup>/día; TIT: Metotrexate 15 mg/m<sup>2</sup>/dosis, Hidrocortisona 15 mg/m<sup>2</sup>/dosis; Acido Folínico 15 mg/m<sup>2</sup>/dosis a las 36 horas de iniciado el Metotrexate, por 10 dosis; a partir del tercer ciclo de metotrexate TIT una vez al mes por 6 dosis, una vez cada 2 meses por 6 dosis, una vez cada 3 meses por 6 meses.

6-Mercaptopurina

Ciclofosfamida

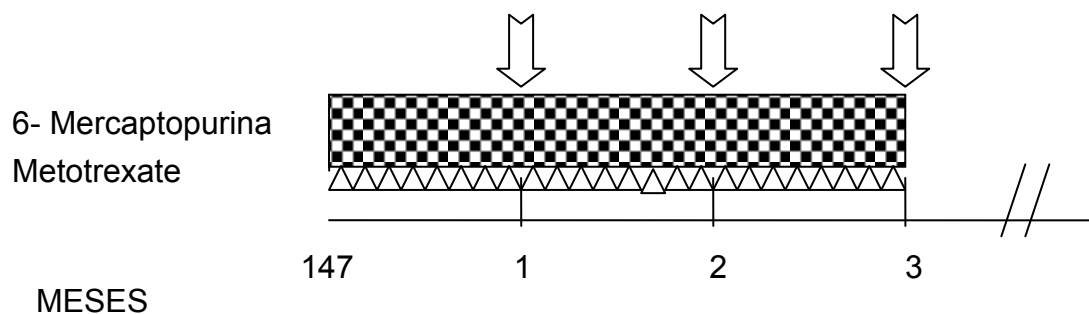
Prednisona

Doxorrubicina



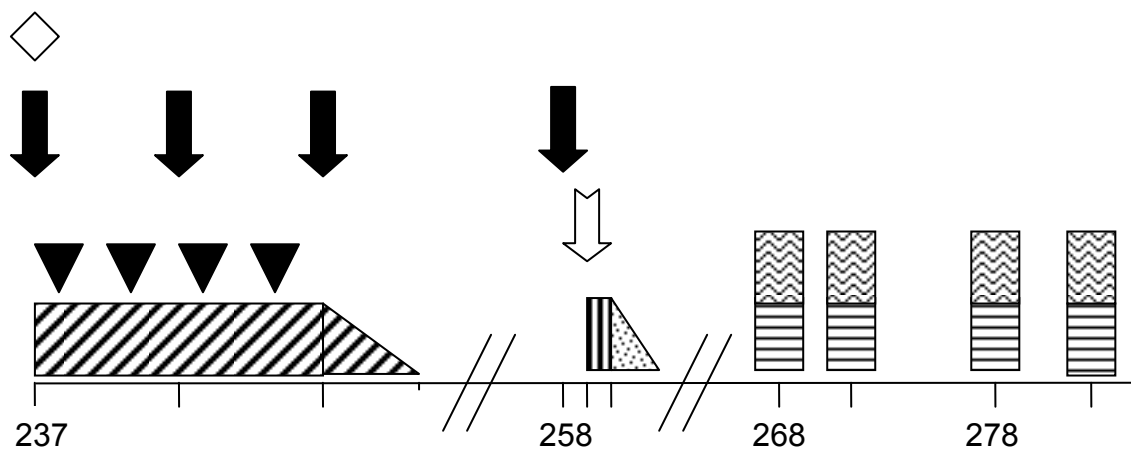
6-MP 50-75 mg/m<sup>2</sup>/día por cinco días, Ara C 100 a 120 mg/m<sup>2</sup>/día por 5 días, Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup>/día por cinco días, Doxorrubicina 30 mg/m<sup>2</sup>/día al quinto día; Carmustina (BCNU) 60 mg/m<sup>2</sup>/día al día 1, Tenipósido (VP-16) 150 mg/m<sup>2</sup>/día los días 2 y 3.

### MANTENIMIENTO LAL PCB RIESGO ALTO



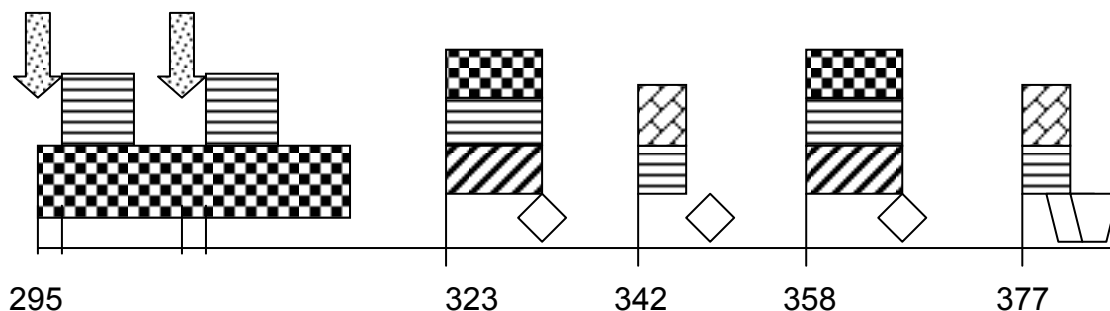
6-Mercaptopurina 50 a 75 mg/m<sup>2</sup>/día VO por tres meses, Metotrexate 20 mg/m<sup>2</sup>/semana repartido en dos tomas por tres meses; TIT triple droga.

### PSEUDOREINDUCCION-INTENSIFICACION LAL PCB RIESGO ALTO



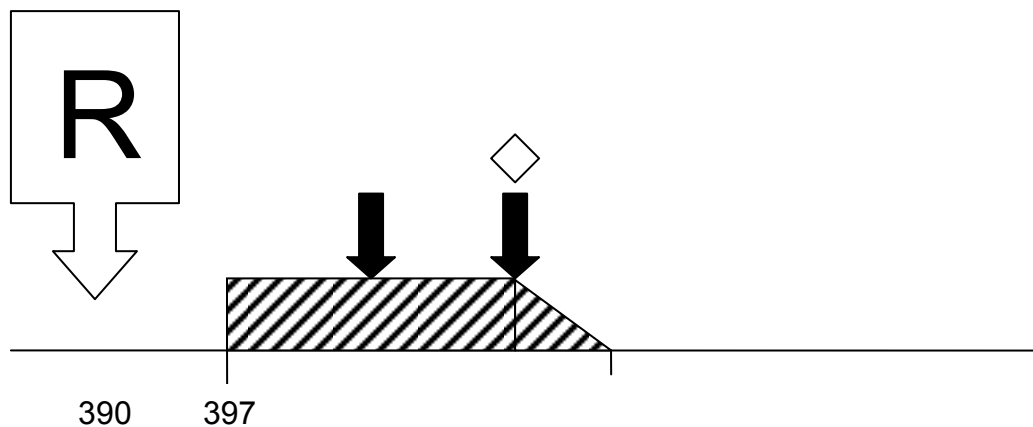
Daunorrubicina 30 mg/m<sup>2</sup>/día; Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup>/día vía oral por 14 días, Vincristina 2 mg/m<sup>2</sup>/día intravenosa días 0, 7 y 14, L-asparaginasa 10,000 U/m<sup>2</sup>/día intramuscular días 1, 5, 8 y 12; Metotrexate 1 gr/m<sup>2</sup>/día; TIT: Metotrexate 15 mg/m<sup>2</sup>/dosis, Hidrocortisona 15 mg/m<sup>2</sup>/dosis; Acido Folínico 15 mg/m<sup>2</sup>/dosis a las 36 horas de iniciado el Metotrexate, por 10 dosis; VM-26 150 mg/m<sup>2</sup>/dosis; Citarabina 300 mg/m<sup>2</sup>/dosis

## PSEUDOREINDUCCION-INTENSIFICACION LAL PCB RIESGO ALTO



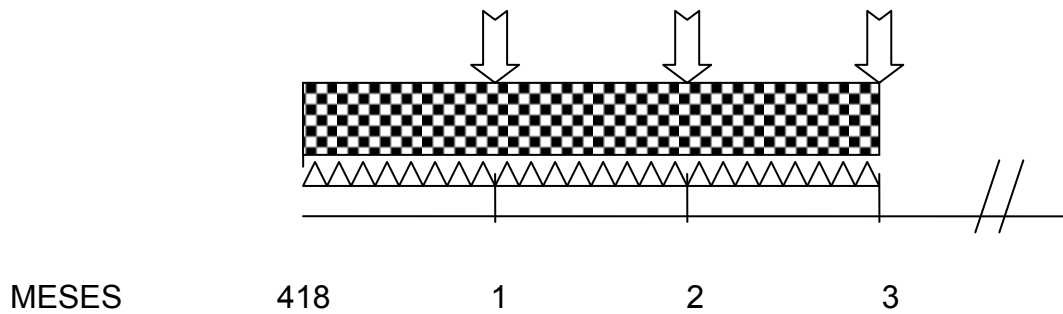
Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup>/dosis, Citarabina 100 mg/m<sup>2</sup>/dosis por 5 días, 6-Mercaptopurina 50 a 75 mg/m<sup>2</sup>/día por 14 días; 6-MP 50-75 mg/m<sup>2</sup>/día por cinco días, Ara C 100 a 120 mg/m<sup>2</sup>/día por 5 días, Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup>/día por cinco días, Doxorubicina 30 mg/m<sup>2</sup>/día al 5º día; Carmustina (BCNU) 60 mg/m<sup>2</sup>/día al día 1, Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup>/día día 1, Adriamicina 30 mg/m<sup>2</sup>/día al día 2; Tenipósido (VP-16) 150 mg/m<sup>2</sup>/día los días 2 y 3.

## PSEUDOREINDUCCION-INTENSIFICACION LAL PCB RIESGO ALTO



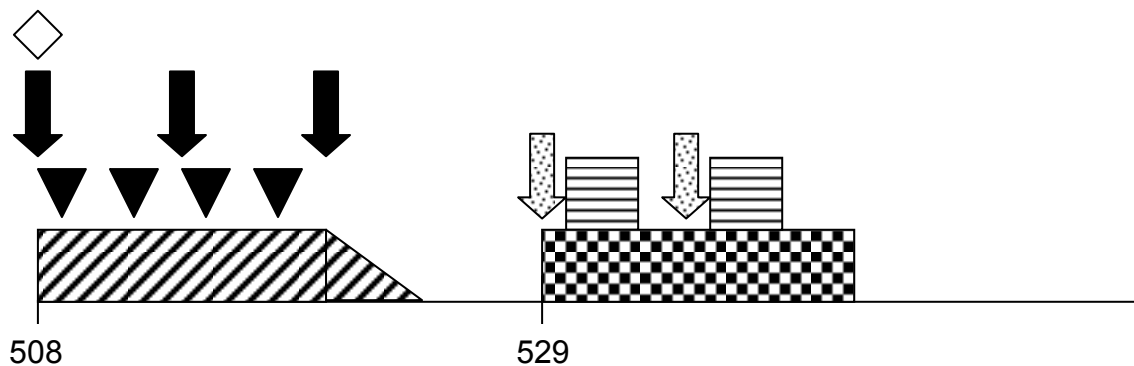
Radioterapia profiláctica a SNC 1800 rds mas terapia intratecal con triple droga por cinco dosis; Daunorrubicina 30 mg/m<sup>2</sup>/día al día 14; Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup>/día vía oral por 14 días, Vincristina 2 mg/m<sup>2</sup>/día intravenosa días 7 y 14.

## MANTENIMIENTO LAL PCB RIESGO ALTO



6-Mercaptopurina 50 a 75 mg/m<sup>2</sup>/día VO por tres meses, Metotrexate 20 mg/m<sup>2</sup>/semana repartido en dos tomas por tres meses; TIT triple droga; se aplica terapia intratecal con triple droga una vez cada 3 meses hasta alcanzar 30 meses de remisión completa continua.

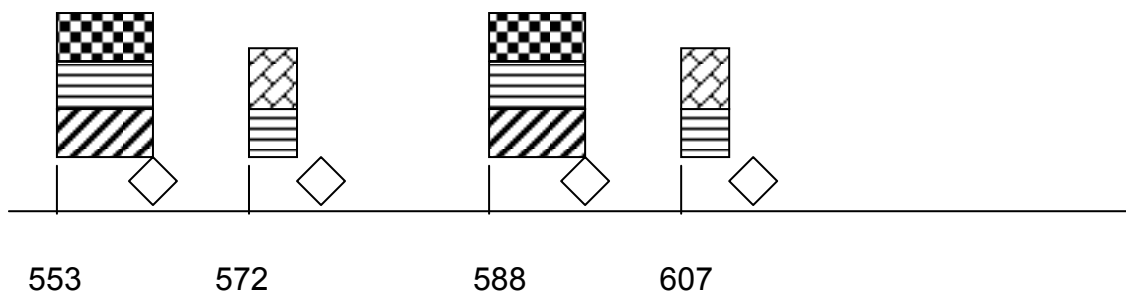
## PSEUDOREINDUCCION-INTENSIFICACION



Daunorrubicina 30 mg/m<sup>2</sup>/día; Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup>/día vía oral por 14 días, Vincristina 2 mg/m<sup>2</sup>/día intravenosa días 0, 7 y 14, L-asparaginasa 10,000 U/m<sup>2</sup>/día intramuscular días 1, 5, 8 y 12; Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup>/dosis, Citarabina 100 mg/m<sup>2</sup>/dosis por 5 días, 6-Mercaptopurina 50 a 75 mg/m<sup>2</sup>/día por 14 días.



## INTENSIFICACION PARA LAL PCB RIESGO ALTO



6-MP 50-75 mg/m<sup>2</sup>/día por cinco días, Ara C 100 a 120 mg/ m<sup>2</sup>/día por 5 días, Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup>/día por cinco días, Doxorubicina 30 mg/m<sup>2</sup>/día al 5º día; Carmustina (BCNU) 60 mg/m<sup>2</sup>/día al día 1, Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup>/día día 1, Adriamicina 30 mg/m<sup>2</sup>/día al día 2; Se repite desde último mantenimiento pseudo-reinducción-intensificación; Hasta cumplir 30m de RCC, La profilaxis a SNC es cada 3m después de la radioterapia profiláctica.

**Cuadro N° 1**  
**Clasificación Morfológica**  
**French-American-British**

	Tamaño Celular	Relación Núcleo/citoplasma	Nucléolos	Forma Núcleo
L 1	Pequeñas	Alta (<20% de la superficie de la célula.	Pequeños, o no visibles	Regular con hendiduras ocasionales
L 2	Población celular heterogénea; > 50% de las células son grandes	baja (citoplasma > 20% de la superficie de la célula),	uno o más nucléolos prominentes	contorno irregular; hendiduras nucleares comunes en > 25% de las células.
L 3	Población homogénea de células grandes.	relación núcleo citoplasma baja	uno o más nucléolos prominentes	Contorno nuclear regular; basofilia intensa en citoplasma, abundantes vacuolas.

Tomado de Paredes R. Definición de riesgos en leucemia aguda de acuerdo a la clasificación en Actualización en leucemias. pp.41-44.

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE				EDAD	
SEXO		PROCEDENCIA		FECHA DE INGRESO	
DIAGNOSTICO			RIESGO	<b>BAJO Y HABITUAL</b>	
FECHA INICIO DE TRATAMIENTO		FECHA DE REMISION		DURACION DE LA REMISION	

	Duración	Evento
Inducción a la remisión		

Consolidación	Duración	Evento
Metotrexate/VM26 + ARA C		
CAP		
Metotrexate		
TAAP/BCA		
TAAP/BCV		

Mantenimiento	Duración	Evento
6-MP/Metotrexate		

Pseudoreinducción-Intensificación	Duración	Evento
Pseudoreinducción		
CAP/CAP		
TAAP		

Mantenimiento	Duración	Evento
6-MP/Metotrexate		

Pseudoreinducción-Intensificación	Duración	Evento
Pseudoreinducción		
CAP/CAP		
TAAP		

Mantenimiento	Duración	Evento
6-MP/Metotrexate		

Pseudoreinducción-Intensificación	Duración	Evento
Pseudoreinducción		
CAP/CAP		
TAAP		

Mantenimiento	Duración	Evento
---------------	----------	--------

6-MP/Metotrexate		
------------------	--	--

<b>Pseudoreinducción-Intensificación</b>	<b>Duración</b>	<b>Evento</b>
Pseudoreinducción		
CAP/CAP		
TAAP		

<b>Mantenimiento</b>	<b>Duración</b>	<b>Evento</b>
6-MP/Metotrexate		

<b>Pseudoreinducción-Intensificación</b>	<b>Duración</b>	<b>Evento</b>
Pseudoreinducción		
CAP/CAP		
TAAP		

<b>Mantenimiento</b>	<b>Duración</b>	<b>Evento</b>
6-MP/Metotrexate		

<b>Pseudoreinducción-Intensificación</b>	<b>Duración</b>	<b>Evento</b>
Pseudoreinducción		
CAP/CAP		
TAAP		

<b>Mantenimiento</b>	<b>Duración</b>	<b>Evento</b>
6-MP/Metotrexate		

<b>Pseudoreinducción-Intensificación</b>	<b>Duración</b>	<b>Evento</b>
Pseudoreinducción		
CAP/CAP		
TAAP		

<b>Mantenimiento</b>	<b>Duración</b>	<b>Evento</b>
6-MP/Metotrexate		

<b>CATEGORIZACION DEL EVENTO</b>	
Neutropenia	1
Neutropenia y Fiebre	2
Pancitopenia	3
Pancreatitis	4
Colitis Neutropenica	5
Sepsis	6
Infecciones a especificar	7

Muerte en Inducción	8
Muerte en Remisión	9
Otros	10

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE				EDAD	
SEXO		PROCEDENCIA		FECHA DE INGRESO	
DIAGNOSTICO			RIESGO	<b>BAJO Y HABITUAL</b>	
FECHA INICIO DE TRATAMIENTO		FECHA DE REMISION		DURACION DE LA REMISION	

	Duración	Evento
Inducción a la remisión		

Consolidación	Duración	Evento
Metotrexate/VM26 + ARA C		
CAP/CAP		
Metotrexate		
TAAP/BCA		
Metotrexate		
TAAP/BCV		

Mantenimiento	Duración	Evento
6-MP/Metotrexate		

Pseudoreinducción-Intensificación	Duración	Evento
Pseudoreinducción		
Metotrexate VM-26/ARA-C		
CAP/CAP		
TAAP/BCA		
TAAP/BCV		

Pseudoreinducción-Intensificación	Duración	Evento
Radioterapia		
pseudolreducción		

Mantenimiento	Duración	Evento
6-MP/Metotrexate		

Pseudoreinducción-Intensificación	Duración	Evento
-----------------------------------	----------	--------

Pseudoreinducción		
CAP/CAP		
TAAP/BCA		
TAAP/BCV		

<b>Mantenimiento</b>	<b>Duración</b>	<b>Evento</b>
6-MP/Metotrexate		

<b>Pseudoreinducción-Intensificación</b>	<b>Duración</b>	<b>Evento</b>
Pseudoreinducción		
CAP/CAP		
TAAP/BCA		
TAAP/BCV		

<b>Mantenimiento</b>	<b>Duración</b>	<b>Evento</b>
6-MP/Metotrexate		

<b>Pseudoreinducción-Intensificación</b>	<b>Duración</b>	<b>Evento</b>
Pseudoreinducción		
CAP/CAP		
TAAP/BCA		
TAAP/BCV		

<b>Mantenimiento</b>	<b>Duración</b>	<b>Evento</b>
6-MP/Metotrexate		

<b>Pseudoreinducción-Intensificación</b>	<b>Duración</b>	<b>Evento</b>
Pseudoreinducción		
CAP/CAP		
TAAP/BCA		
TAAP/BCV		

<b>Mantenimiento</b>	<b>Duración</b>	<b>Evento</b>
6-MP/Metotrexate		

<b>Pseudoreinducción-Intensificación</b>	<b>Duración</b>	<b>Evento</b>
Pseudoreinducción		
CAP/CAP		
TAAP/BCA		
TAAP/BCV		

<b>Mantenimiento</b>	<b>Duración</b>	<b>Evento</b>
6-MP/Metotrexate		

<b>Pseudoreinducción- Intensificación</b>	<b>Duración</b>	<b>Evento</b>
Pseudoreinducción		
CAP/CAP		
TAAP/BCA		
TAAP/BCV		

<b>Mantenimiento</b>	<b>Duración</b>	<b>Evento</b>
6-MP/Metotrexate		

<b>Pseudoreinducción- Intensificación</b>	<b>Duración</b>	<b>Evento</b>
Pseudoreinducción		
CAP/CAP		
TAAP/BCA		
TAAP/BCV		

<b>Mantenimiento</b>	<b>Duración</b>	<b>Evento</b>
6-MP/Metotrexate		

<b>Pseudoreinducción- Intensificación</b>	<b>Duración</b>	<b>Evento</b>
Pseudoreinducción		
CAP/CAP		
TAAP/BCA		
TAAP/BCV		

<b>Mantenimiento</b>	<b>Duración</b>	<b>Evento</b>
6-MP/Metotrexate		

<b>Pseudoreinducción- Intensificación</b>	<b>Duración</b>	<b>Evento</b>
Pseudoreinducción		
CAP/CAP		
TAAP/BCA		
TAAP/BCV		

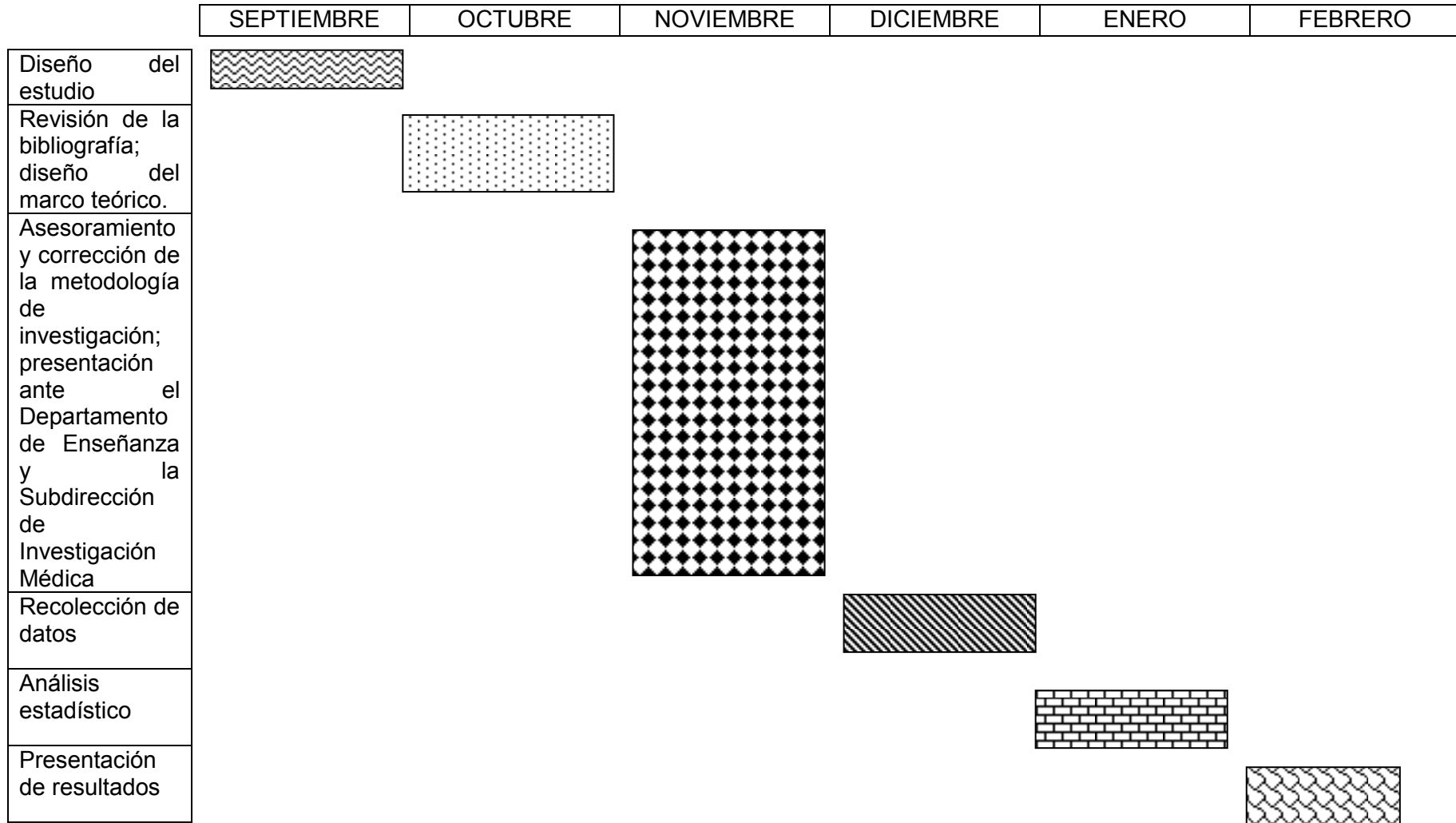
<b>Mantenimiento</b>	<b>Duración</b>	<b>Evento</b>
6-MP/Metotrexate		

<b>Pseudoreinducción- Intensificación</b>	<b>Duración</b>	<b>Evento</b>
Pseudoreinducción		
CAP/CAP		
TAAP/BCA		
TAAP/BCV		

CATEGORIZACION DEL EVENTO	
Neutropenia	1
Neutropenia y Fiebre	2
Pancitopenia	3
Pancreatitis	4
Colitis Neutropenica	5
Sepsis	6
Infecciones a especificar	7
Muerte en Inducción	8
Muerte en Remisión	9
Otros	10



**CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**





1. Velpeau A. Recherches sut l'oeuif humain. Annu Sci Nat 1827; 12:172-96.
2. Barth R. Alterations du song remarquasible par le predominance des globules blanc ou maquer hypertrophie considerable de la rate. Bull Soc Med Hop (Paris) 1856; 3:39.
3. Craigie D. Case of disease of the spleen in which death took place in consequence of the presence of purulent matter in the blood. Edinb Med Surg J 1845; 64:400-13.
4. Virchow R. Weisses Blut. Frorieps Notitzen 1845; 36:151.
5. Bennett J. Case of Hypertrofhy of the spleen and liver in wich death took place from suppuration of blood. Edinb Med Surg J 1845; 64: 413-423.
6. Niemeyer CM, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia En: Nathan DG, Orkin SH. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and childhood. 5<sup>a</sup> edición Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company: vol 2: 1245-1285.
7. Ehrlich P. Farbenanalytischeuntersuchungen zur histologie und klinik desblutes. Berlin Hirschwald; 1891.
8. Farber S, Diamond L, Mercer R. Temporary remission in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, aminopterin. N Engl J Med 1948; 238:787-793.
9. Pinkel D, Simone J, Hustu HO, Aur RJ. Nine years experience with "total therapy" of childhood acute lymphocytic leukemia. Pediatrics; 50 (2): 246-51.
10. Nomdedéu JF., Brunet S. Biología y clasificación de las leucemias agudas En: García-Conde J. Hematología. 1<sup>a</sup> edición España: Arán ediciones S.L., 2003: 995-1006.

11. Pui C-H. Childhood leukemias. *NEJM* 1995; 332 (24): 1618-1630.
12. Pui C-H. Recent advances in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Formos Med Assoc* 2004; 103 (2): 85-95.
13. Pui C-H, Relling M, Downing R. Acute lymphoblastic leukemia. *NEJM* 2004; 350: 1535-1548.
14. Pui C-H. Childhood leukemias. *NEJM* 1995; 332 (24): 1618-1630.
15. Fajardo-Gutiérrez A, Mendoza-Sánchez H, Valdez-Martinez E, Mejia-Arangure M, Yamamoto-Kimura L y cols. Frecuencia de neoplasias malignas en niños atendidos en hospitales del Distrito Federal. Estudio multicéntrico. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996; 53 (2): 58-66.
16. Rivera-Luna R, Leal-Leal C, Cárdenas-Cardós R, Martínez-Avalos A, Meza-Coria C y cols. A survey of 4,076 children with cancer. Certain epidemiological aspects from a single institution. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996; 53 (12): 598-605.
17. Athanassiadou F, Hatzistilianou M, Kourti M, Benos A, Papageorgiou T y cols. Evaluation of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia based on prognostic factors. *Haema* 2003; 6(3): 328-335.
18. Pui C-H, Evans W. Acute lymphoblastic leukemia. *NEJM* 1998; 339 (9): 605-614.
19. Paredes-Aguilera R, Romero-Guzmán L, López Santiago N, Bravo-Lindoro A, Correa González C y cols. Inmunofenotipo de la leucemia aguda linfoblástica en niños mexicanos. *Sangre* 1999; 44 (3): 188-194.
20. Paredes-Aguilera R, Romero-Guzmán L, Santiago-López N, Burbano-Cerón L, Camacho-Del Monte O y cols. Flow cytometric análisis of cell-surface and

intracellular antigens in the diagnosis of acute leukemia. *Am J hematol* 2001; 68: 69-74.

21. Carrol W, Bhojwani D, Min D, Ratees E, Relling M y cols. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematology* 2003: 102-131.

22. Pui C, Campana D, Evans WE. Childhood acute lymphoblastic leukemia-currents status and future perspectives. *The Lancet Oncology* 2001; 2: 597-6

23. Paredes R. Definición de riesgos en leucemia aguda de acuerdo a la clasificación. En: *Actualización en leucemias*. Ed. GJ. Ruiz-Argüelles/ JF. San-Miguel pp.41-44 Editorial Médica Panamericana. 1a. Edición.

24. Ronghe M, Burke GAA, Lowis SP, Estlin EJ. Remission induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: clinical and cellular pharmacology of vincristine, corticosteroids, L-asparaginase and anthracyclines. *Cancer Treatment Reviews* 2001; 27: 327-337.

25. Wiernik PH, Cassileth PA, Leong T, Hoagland HC, Bennett JM, Paietta E, Oken MM. A randomized trial of induction therapy (daunorubicin, vincristine, prednisone versus daunorubicin, vincristine, prednisone, cytarabine and 6-thioguanine) in adult acute lymphoblastic leukemia with long-term follow-up: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3486). *Leuk Lymphoma* 2003; 44(9):1515-21.

26. Bhutani M, Kumar L, Vora A, Bhardwaj N, Pathak AK, Singh R, Kochupillai V. Randomized study comparing 4'-epi-doxorubicin (epirubicin) versus doxorubicin as a part of induction treatment in adult acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol.* 2002; 71(4):241-7.

27. Annino L, Vegna ML, Camera A, Specchia G, Visani G, Fioritoni G y cols. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up

of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. : Blood. 2002 Feb 1; 99(3):863-71.

28. Tanimoto M, Miyawaki S, Ino T, Kyo T, Sakamaki H y cols. Response-oriented individualized induction therapy followed by intensive consolidation and maintenance for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: the ALL-87 study of the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG). *Int J Hematol.* 1998; 68(4):421-9.
29. Jacobs P, Wood L. Treatment of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Eur J Haematol.* 1992; 49 (2): 53-8.
30. Bleyer WA, Sather HN, Nickerson HJ, Coccia PF, Finklestein JZ y cols. Monthly pulses of vincristine and prednisone prevent bone marrow and testicular relapse in low-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: a report of the CCG-161 study by the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1991; 9 (6):1012-21.
31. Estlin EJ, Yule SM, Logia SP. Consolidation therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical and cellular pharmacology of cytosine arabinoside, epipodophyllotoxins and cyclophosphamide. *Cancer treatment reviews* 2001; 27: 339-350.
32. Graham ML, Shuster JJ, Kamen BA, Cheo DL, Harrison MP y cols. Red blood cell methotrexate and folate levels in children with acute lymphoblastic leukemia undergoing therapy: a Pediatric Oncology Group pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1992; 31 (3):217-22.
33. Yang CP, Lin ST, Liang DC, Hung IJ, Yang YM y cols. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia with protocol TCL-842 in Taiwan: the Taiwan Children's Cancer Study Group. *J Formos Med Assoc.* 1993;92(5):431-9.

34. Estlin EJ. Continuing therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: clinical and cellular pharmacology of metotrexate, 6-mercaptopurine and 6-thioguanine. *Cancer treatment reviews* 2001; 27: 351-363.
35. Rivera GK, Pinkel D, Simone JV, Hancock ML, Crist WM. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia -- 30 Years' Experience at St. Jude Children's Research Hospital. *NEJM* 1993; 329 (18): 1289-1295.
36. Buchanan GR, Boyett JM, Pollock BH, Smith SD, Yanofsky RA. Improved treatment results in boys with overt testicular relapse during or shortly after initial therapy for acute lymphoblastic leukemia. A Pediatric Oncology group study. *Cancer*. 1991 Jul 1; 68(1):48-55.
37. Steinherz PG, Redner A, Steinherz L, Meyers P, Tan C, Heller G. Development of a new intensive therapy for acute lymphoblastic leukemia in children at increased risk of early relapse. The Memorial Sloan-Kettering-New York-II protocol. *Cancer*. 1993 15; 72(10):3120-30.
38. Bürger B, Zimmermann M, Mann G, Kühl J, Löning L, Riehm H, Reiter A, Schrappe M. Diagnostic Cerebrospinal Fluid Examination in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: Significance of Low Leukocyte Counts With Blasts or Traumatic Lumbar Puncture. *J Clin Oncol* 2003; 21:184-188.
39. Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud. Febrero de 1984.
40. Chessellss J, Leiper A. Infection during remission induction in childhood Leukaemia. *Arch Dis Child* 1980; 55, 118-123.
41. Hargrave HR, Hann IM, Richards SM, Hill FG, Lilleyman JS y cols. Progressive reduction of treatment related-deaths in Medical Research Council childhood lymphoblastics leukaemia trials from 1980 to 1997 (UKAL VIII, X and XI). *BJH* 2001; 115: 293-299.

42. Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, Riberiro RC, Pui CH. Death during Induction Therapy and First Remission of Acute Leukemia in Childhood The St. Jude Experience. *Cancer* 2004; 101 (7): 1677-1684.
43. Prucker C, Attarbaschi A, Peters C, Dworzak MN, Pötschger U y cols. Induction death and treatment-related mortality in first remission of children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based analysis of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster study group. *Leukemia advance online publication*, 12 February 2009;doi:10.1038/leu.2009.12
44. Wheeler K, Chessells JM, Bailey C, Richards SM. Treatment related deaths during induction and in first remission in acute lymphoblastic leukaemia: MRC UKALL X. *Arch Dis Child* 1996; 74: 101-107.