



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

**DIFERENCIA ENTRE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS Y HEMÁTICOS
AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO Y PRIMERA RECAÍDA A MEDULA
ÓSEA Y SU IMPACTO SOBRE LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES
PORTADORES DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DEL ADULTO.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

HEMATOLOGÍA

PRESENTA :

DRA. SILVIA ELENA CABRERA OSUNA

ASESOR:

DR. CHRISTIAN OMAR RAMOS PEÑAFIEL



DR. EDUARDO LICEAGA

MEXICO, DISTRITO FEDERAL A 31 DE JULIO DEL 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Título de la investigación.

Diferencia entre los parámetros bioquímicos y hemáticos al momento del diagnóstico y primera recaída a médula ósea y su impacto sobre la supervivencia en pacientes portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda del Adulto.

Institución.

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, O.D. Secretaría de Salud.

Departamentos responsables

Servicio de Hematología

Tipo de financiamiento.

Ninguno.

Investigador responsable.

Silvia Elena Cabrera Osuna

Asesor metodológico.

Christian Omar Ramos Peñafiel

Tutor de tesis.

Christian Omar Ramos Peñafiel

Dedicatoria.

Esta tesis concluye mi formación como especialista, que significa para mí una escalón más avanzado en esta vida se la dedico a:

A mis padres por su amor, apoyo, confianza y comprensión que me han impulsado a seguir mi camino y lograr lo que soy, siempre están en mi mente y corazón.

A José Ferrer por estar al pendiente de mí siempre, por su gran apoyo incondicional, y por el amor que me demuestra día con día.

A mis hermanos por ser parte de mi vida y de mi fortaleza.

Agradecimientos

Al Dr. Mario Gutiérrez por ser la base de esta especialidad ya que con su enseñanza y paciencia hemos salido adelante, y gracias por haberme dado la oportunidad de realizar este Hospital Escuela la especialidad de Hematología.

Al Dr. Juan Collazo por sus enseñanzas y apoyo siempre a los residentes como profesor y como Jefe del Servicio de hematología.

Al Dr Christian Ramos por ser la guía de los residentes, por su preocupación y empeño en que seamos mejor cada día, así como ser tan dedicado en su profesión, porque demuestra día a día lo importante del paciente hematológico, y sin olvidar a su esposa Shelly que lo apoya siempre, ya que sin su apoyo no sería como es.

A la, Al Dr. Carlos Martínez Murillo, Dr. Efreén Montaña y Dra. Silvia Rivas por su enseñanza y dedicación en que seamos mejores médicos.

Dra. Etta Rozen, Dra. Guadalupe León, Dr. Juan J. Kassack, Dra. Emma Gallardo por siempre estar ahí para nosotros y resolvernros nuestras dudas.

A nuestra Jefa de Enfermería Ana María y Alejandra Fajardo, a todo el personal de enfermería y administrativo de este servicio por su gran apoyo.

Índice

1. Antecedentes.....	7
2. Planteamiento del Problema.....	13
3. Justificación.....	14
4. Hipótesis.....	15
5. Objetivos.....	15
6. Metodología.....	16
Tipo y diseño de estudio.....	16
Área de estudio y población.....	16
Criterios de selección.....	16
Criterios de inclusión.....	16
Criterios de exclusión.....	16
Criterios de eliminación.....	16
Método e instrumentos de recolección y análisis de información.....	17
Fuente de información.....	17
Operacionalización de variables.....	18
Análisis estadístico.....	19
Aspecto ético.....	19
7. Resultados.....	20
Características Generales.....	20
Supervivencia global y Supervivencia libre de enfermedad.....	21
Recaída acorde al tipo de tratamiento.....	22
Recaída.....	23
Comparaciones entre el perfil hemático al momento diagnóstico y el momento de la recaída.....	26
Resultados del protocolo de recaída.....	27
8. Discusión y conclusiones.....	29
9. Bibliografía.....	31

Antecedentes

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es un trastorno maligno que se origina en las células linfoides inmaduras, provocando proliferación y la acumulación de células blásticas en la médula ósea. (1)

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la más común de las Leucemias en niños que representan el 23% de los diagnósticos de cáncer entre los niños menores de 15 años de edad, y en el adulto solo corresponde al 20% de las leucemias. La incidencia es de 1,5 por 100.000. Hay un ligero predominio del sexo masculino, con una razón hombre: mujer de 1,2:1,0. (2-3)

La LLA se puede clasificar según el colegio Franco-Americano-Británica (FAB), la cual se basa en gran medida por su morfología (tabla1). La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su nueva clasificación (Swerdlow et al, 2008), la cual divide estas enfermedades linfoides heterogéneas en 2 categorías principales: las neoplasias linfoides precursoras y neoplasias linfoides maduras. Las enfermedades precursoras linfoides incluyen tanto la leucemia/linfoma linfoblástico B y leucemia/linfoma linfoblástico T, además de subdividir el precursor de células B por anomalías citogenéticas/moleculares recurrentes (tabla 2), para mayor información terapéutica con aplicación de terapias moleculares específicas y para un pronóstico de la enfermedad. (4)

Tabla 1. Clasificación FAB

L1	Población homogénea . Células pequeñas, escaso citoplasma, núcleo de cromatina fina, escasos nucléolos.
L2	Población heterogénea tanto en tamaño como forma del núcleo. Células con más citoplasma. Nucléolos 1 o más, prominentes.
L3	Población homogénea. Células grandes. Nucléolos prominentes. Citoplasma basófilo con vacuolas.

Tabla 2. Clasificación de OMS 2008.

Neoplasias linfoides precursoras
Leucemia linfoblástica / linfoma B, no especificado
Leucemia linfoblástica / linfoma B con anomalías genéticas recurrentes <ul style="list-style-type: none">Leucemia linfoblástica / linfoma B con t (09:22) (q34; q11.2), BCR-ABL1Leucemia linfoblástica / linfoma B con t (v; 11q23); MLL reordenadoLeucemia linfoblástica / linfoma B con t (12; 21) (p13; q22); TEL-AML1 (ETV6-RUNX1Leucemia linfoblástica / linfoma B con hiperdiploidíaLeucemia linfoblástica / linfoma B con hipodiploidia (hipodiploides LLA)Leucemia linfoblástica / linfoma B con t (5; 14) (q31; q32); IL3-IGH 174Leucemia linfoblástica / linfoma B con t (1; 19) (q23; p13.3); E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)
Leucemia Linfoblástica /linfoma T

A diferencia de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) infantil, los tratamientos de los adultos con LLA sigue siendo insatisfactorios; en los adultos se reporta una remisión completa (RC) del 90%, logrando una tasa de supervivencia global a 5 años del 30 - 40%, y en paciente mayores de 60 años del 15%, la cual no ha cambiado significativamente durante 2 décadas, por lo que a pesar de contar con una alta tasa de remisión completa alrededor del 60% de los pacientes de riesgo alto al diagnóstico presentarán recaída medular, con una supervivencia global del 7% después de la recaída a 5 años. (2-9)

Por lo anterior, los pacientes con leucemia linfoblástica aguda presentan una tasa muy alta de recaída; se ha obtenido mayor información acerca de los factores pronósticos, considerándose factores pronósticos de riesgo para las recaídas, los cuales toman en cuenta para alto riesgo una edad > 35 años, cuenta de leucocitos al diagnóstico >30x 10⁹/L en estirpe B y mayor de >100x 10⁹/L de estirpe T, no remisión completa a las 4 semanas, así como citogenética principalmente el cromosoma Filadelfia (Ph) t(9,22). (2,5,6,10).

Con esta evidencia ahora se identifica a los pacientes con riesgo alto de recaída (tabla 3); para poder aplicar terapias de mayor intensidad posterior a la primera remisión sin embargo ésta presente la delimitación del riesgo beneficio para el paciente.

Tabla 3. Factores pronósticos usados en la estratificación de riesgo en los adultos.

	Habitual	Alto
Edad	< 35 años	> 35 años
Cifra de leucocitos (x10 ⁹ /L)	< 30	> 30 en B y > 100 en T
Inmunofenotipo	Linaje B y T inmaduras	Células B maduras y Células T maduras
Genotipo	Normal, hiperdiploidia (> 50 cromosomas), t(12;21)	<i>BCR-ABL 1; MLL-AF4</i>
Enfermedad mínima residual posterior a la inducción	< 0.01%	> 0.01%
Infiltración a sistema nervioso central.	Negativo	Positivo

En el hospital General de México se han utilizado los siguientes esquemas de tratamiento para Leucemia linfoblástica aguda los cuales han sido en los últimos años el esquema LAL07 y LAL 09 (tabla 4), aunque actualmente el utilizado desde mayo del 2010 solo el esquema LAL 07, el cual ha reportado una RC del 60.6% en comparación con el LAL 09 del 50.5 %. (11)

Tabla 4. Protocolos institucionales del Hospital General de México.

		HGM LAL07	HGM LAL09
Inducción a la remisión (Fase I)	Dunorrubicina 60 mg/m ² IV	1, 8, 15	1,2,3
	Vincristina 1.5 mg/m ² IV	1, 8, 15, 22	1, 8, 15, 22
	Prednisona 60 mg/ m ² VO	1-28	1-28
	Citarabina 40 mg IT	1, 8, 15, 22	1, 8, 15, 22
	Dexametasona 8 mg IT	1, 8, 15, 22	1, 8, 15, 22
	Metotrexate 15 mg IT	1, 8, 15, 22	1, 8, 15, 22
Inducción a la remisión (fase II)	Clicofosfamida 650 mg/m ²	1, 8	1, 8
	Citarabina 65 mg/m ²	1-4, 8-11	1-4, 8-11
	6-mercaptopurina 50 mg/m ²	1-15	1-15
Consolidación I	Metotrexate 1.5 gr/m ²	1, 15, 45	1, 15, 45
Intensificación	Doxorrubicina 50 mg/m ²	1, 8, 15	1, 8, 15
	Vincristina 1.5 mg/m ²	1, 8, 15, 22	1, 8, 15, 22
	Prednisona 60 mg/m ²	1-28	1-28
Consolidación II	Etoposido 100 mg/m ²	1-5. 28-52	1-5. 28-52
	Citarabina 75 mg/n ²	1-5, 28-52	1-5, 28-52
Mantenimiento (2 años)	6-mercaptopurina 50 mg/m ² VO Metotrexate 15 mg/m ² IM	Lunes a viernes semanal	Lunes a viernes Seminal

Superficie corporal: m², vía oral VO, intramuscular: IM, Intravenoso: IV, intratecal: IT.

Al final de cada ciclo de quimioterapia se administró quimioterapia intratecal, durante el mantenimiento se administró cada 2 meses. La médula ósea por aspiración se realizó al final de cada ciclo de quimioterapia.

De los pacientes que sufren recaída y llegan hacer sometidos a terapia de re-inducción, uno de los factores más importantes predictivos del éxito re-inducción es la longitud de la primera RC, Oriol y colaboradores han reportado que la supervivencia global a un 1 año para el intervalo libre de recaída de la primera RC de >6 meses es del 14%, 7-18 meses es de 36%, y >18 meses es de 57%(12). En los pacientes con LLA, los cuales lograron RC a menudo la misma quimioterapia del régimen de la inducción, se pueden utilizar estos medicamentos para lograr una segunda RC tomando en cuenta las mismas características de pronóstico, es decir, el tiempo de duración de la primera RC .(13,14)

La capacidad de lograr una segunda RC es dependiente de varios factores clínicos y biológicos, incluyendo la duración de la respuesta al primer tratamiento, la naturaleza de que el tratamiento, y la condición general del paciente en el momento de la recaída. Fielding y colaboradores reportaron que de todos los pacientes que habían recaído, ninguno sobrevivió más de 1 año después de la recaída sin trasplante, en los pacientes trasplantados posterior a una recaída con segunda remisión completa presentaron una supervivencia global del 23% a 5 años, por lo que concluyen que la realización del trasplante posterior a la recaída es considerada la única alternativa de curación para estos pacientes (13).

En pacientes con recaída han presentado incremento en la tasa de mortalidad durante la re-inducción, donde se ha reportado una mediana de supervivencia global de 6.8 meses para paciente de hasta 30 años de edad, frente a 4.2 meses en los paciente de 30-55 años y 3.2 meses en los mayores de 55 años,(12,15).

En un estudio del Hospital General de México Ramos y colaboradores reportan la experiencia en pacientes con LLA en recaída, los cuales fueron sometidos a diversos esquemas de quimioterapia de rescate como han sido el esquema hyperCVAD-DAMTX-ARAC (ciclofosfamida, vincristina, adriamicina, dexametasona – dosis altas de metotrexato-citarabina), Tabla 6 (16), IDA-FLAG (idarrubicina, fludarabina, citarabina, factor estimulante de granulocitos) Tabla 7 (17), y el protocolo institucional 2-3-5, Tabla 8, reportando una segunda remisión del 15% de todos los pacientes, con una mortalidad del 42.5% (18).

Tabla 6. Esquema de HyperCVAD/MTX-ara-C;

Fase A.	Ciclofosfamida:	300 mg/m ² IV para 3 hrs, cada 12 hrs	1-3 (seis dosis totales).
	Mesna:	600mg/m ² , infusión para 24 hrs	1-3
	Vincristina:	2 mg IV	4 y 11.
	Doxorrubicina:	50 mg/m ²	4
	Dexametasona:	40 mg IV o VO	1-4, 11-14
Fase B	Metotrexato:	1000 mg/m ²	Día 1
	Ácido folínico:	50 mg, dosis unica y 15mg IV cada 6 horas por 6 dosis.	24 horas posteriores a término de Metotrexato
	Ara-C: 3 g/m ²	3g/m ² , cada 12 hrs	2 y 3
	Metilprednisolona:	50 g IV cada 12 hrs	1-3
Mantenimiento oral: Esquema de POMP.	6-MP Metotrexato: Vincristina: Prednisona:	50 mg VO 20 mg/m ² VO 2 mg IV 200 mg/día VO	Diarios semanal mensual por 5 meses 5 veces al mes con la vincristina
Profilaxis a SNC con quimioterapia intratecal: - La dosis establecida para la administración intratecal es 12 mg de metotrexato en el día 2 de cada fase y 100 mg de citarabina en el día 8 de cada fase. Paciente de alto riesgo: 16 aplicaciones. Paciente de bajo riesgo: 4 aplicaciones (2 ciclos). Riesgo desconocido: 8 aplicaciones (4 ciclos).			

G-CSF:10 µg/kg diario cada 24 horas, a partir del día 5 en fase A y del día 4 en fase B. Suspender cuando los leucocitos estén mayores de 3,000 o las plaquetas sean mayores de 60,000.

Tabla 7 .Esquema IDA-FLAG,

	Dosis (m²/SC)	Días
Idarrubicina	8 mg/m ²	2 - 4
fludarabina	30 mg/m ²	1 - 4
citarabina	2000 mg	1 - 4
G-CSF día 0 hasta RNA > 1 x 10 ⁹ /l, 400 mcg/m ² / d		

Tabla 8. Protocolo institucional 2-3-5.

	Dosis (m²/SC)	Días
Mitoxantrona	15 mg	1,2
Etoposido	300 mg	1,2,3
Citarabina*	100 mg	1,2,3,4,5

*La dosis de citarabina se administra en infusión continua de 24 horas.

Se administra por número de 2 ciclos con intervalos de 28 días entre cada uno.

El factor estimulante de colonias se inició a dosis de 300mcgr/subcutáneo cada 24hrs a partir del día + 5 de tratamiento.

En pacientes con alto riesgo de recaída hablando de LLA con t (9;22) Ph +, se ha tratado con quimioterapia de inducción y con inhibidor de tyrosine kinasa como imatinib o en su caso desanitnib como remisiones completas en pacientes con LLA Ph+ (19-21). Otras terapias han incluido al anticuerpo monoclonal ant-CD20 rituximab en pacientes con LLA-B CD20 positivas (22).

Se están probando nuevas estrategias para los pacientes con recaída y poder lograr una segunda remisión completa, en estudio fase 1 Messinger y colaboradores mostraron combinación de bortezomib con vincristina, dexametasona, Asparginasa pergilada y doxorubicina en niños y adultos jóvenes en recaída sometidos a 2 y 3 regímenes anteriores, logrando 14/22 segunda remisión completa (23). Otro de estos ensayos en fase I, reportado por en donde su utilizó una anticuerpo monoclonal 216, que es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina M humana dirigida a un antígeno de células B lactosamina lineal, el cual se administró solo o en combinación con vincristina en los pacientes con LLA-B en recaída o refractarios, los cuales observaron una disminución del % de blastos en sangre periférica. (24)

Actualmente en los pacientes con LLA quienes presentaron recaída a medula ósea, se espera una segunda remisión completa para la realización del trasplante de células madre hematopoyéticas, ya que hasta el día de hoy es considerada como la única opción terapéutica potencialmente curativa para estos pacientes. (25)

Hoy en día se han realizados diversos estudios donde no se han podido identificar alguna asociación estadísticamente significativa entre las características iniciales de los pacientes al momento del diagnóstico y el pronóstico después de una recaída; como ha sido la cifra inicial de leucocitos al momento del diagnóstico perdiendo significación estadística en la recaída, por lo que es de suma importancia seguir investigando herramientas de pronostico en pacientes con recaída para poder dar un mejor tratamiento para conseguir la segunda remisión completa.

Planteamiento del problema.

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es una de las principales neoplasias linfoproliferativas, su diagnóstico es tan frecuente que es la principal causa de ingreso a los departamentos de hematología y en cuanto a presentación su incidencia solo se encuentra por detrás del Linfoma No Hodgkin. A pesar de los avances en quimioterapia, inmunoterapia y terapia con blanco molecular (imatinib, dasatinib) la probabilidad de recaída es 0.6, principalmente durante el primer año de tratamiento. Diversas situaciones como el tipo de riesgo, la edad o la cifra de leucocitos son variables que impactan directamente con la posibilidad de recaída. Otras como la expresión del transcrito BCR-ABL en ausencia de la terapia con cinasa de tirosina la posibilidad de recaída pueden ser tan alta como 0.65, en comparación con otras situaciones clínicas. Al momento de la recaída a médula ósea, las posibilidades terapéuticas se limitan, requiriéndose la administración de quimioterapia intensiva y en caso de una segunda remisión completa poder realizar un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Debido a la expresión de diversos mecanismos de resistencia la posibilidad de una remisión completa es baja (0.25%). Actualmente ya se disponen de pocos estudios de correlación sobre la recaída, ya que en su mayoría son ensayos clínicos de nuevas moléculas.

Justificación.

1. La incidencia mundial de Leucemia Linfoblástica Aguda Se estima en 1-4.75 / 100,000 personas por año. La incidencia ajustada por edad general de la LLA en los Estados Unidos es de 1,5 por cada 100.000 (18); su incidencia en México es 5 casos por 100.000 habitantes (26), al tratarse la principal leucemia en adolescentes y adultos jóvenes es necesario identificar el impacto de variables clásicas (edad, leucocitos, tipo de riesgo) sobre el tiempo de caída temprana.
2. En el Hospital General de México acorde a los registros previos se ha establecido un porcentaje de recaídas de hasta un 31.3%, siendo el principal sitio la médula ósea; A pesar de una terapéutica específica la mortalidad es cercana al 68%(15).
3. Es necesario conocer la supervivencia de las diversas estrategias establecidas para el tratamiento de las recaídas a médula ósea en pacientes portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda.

Viabilidad

El estudio de aspirado de medula ósea es un procedimiento invasivo el cual se encuentra dentro del protocolo de los pacientes con Leucemia linfoblastica aguda para valorar remisión o recaída de la enfermedad a medula ósea al igual que la valoración de rutina (toma de bioquímica y hematimetría)

Hipótesis General.

Si la cifra de leucocitos $>$ a $30 \times 10^3/\text{mcL}$ al momento del diagnóstico se considera de pronóstico adverso y de recaída temprana, entonces la presencia de una cifra mayor a $30 \times 10^3/\text{mcL}$ al momento de la recaída impactará directamente sobre la supervivencia, independiente al protocolo de tratamiento de recaída.

Objetivos.

Objetivo general.

Establecer la correlación entre la cifra de leucocitos al diagnóstico y la cifra de leucocitos al momento de la recaída en conjunto con la cifra de blastos presentes en médula ósea y durante la recaída.

Objetivo secundario.

- Determinar la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de los pacientes en recaída a médula ósea.
- Establecer la función de supervivencia de los pacientes que integraron una segunda remisión completa y establecer la función de supervivencia libre de enfermedad.

Metodología.

Tipo y diseño de estudio.

Observacional, Descriptivo, Transversal, Retrospectivo.

Área de estudio y población (universo de trabajo).

Todos los pacientes del servicio de Hematología del Hospital General de México con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda en recaída durante el periodo de enero del 2009 a junio del 2013.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión.

- Pacientes con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda (>20% de blastos en Médula ósea) acorde a los criterios del consenso de la FAB (Fraco-Américo-Británico)
- Ambos sexos.
- Confirmación de recaída a Medula Ósea (> 5 de blastos en medula ósea) independientemente del momento de la recaída

Criterios de exclusión.

- Leucemias refractarias al primer esquema de tratamiento
- Pacientes con recaída a Sistema Nervioso Central u otro órgano.
- Pacientes atendidos inicialmente en alguna otra institución

Criterios de eliminación

- Traslados a otra institución.
- Datos incompletos en los registros médicos.

Método e instrumentos de recolección y análisis de información.

Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Servicio de Hematología con remisión a las 4 semanas, que hayan presentado recaída únicamente a médula ósea desde enero del 2009 hasta junio 2013. El diagnóstico de LLA se basó en los hallazgos morfológicos y se corroboró mediante inmunofenotipo. El tratamiento inicial fue con base en los protocolos institucionales HGMLAL07 y la profilaxis al sistema nervioso central se realizó mediante la administración de quimioterapia intratecal con triple droga (citarabina, metotrexato, dexametasona). Durante el seguimiento se realizó la evaluación de la médula ósea posterior a cada ciclo de quimioterapia y en caso de presentar recaída medular se propuso un esquema de rescate. El diagnóstico de recaída se basó en los hallazgos morfológicos, considerándose a aquellos con una médula ósea en cualquier momento del tratamiento con más del 5% de blastos linfoides

Fuente de información.

Expedientes del servicio de Hematología del Hospital General de México.

Operacionalización de variables

Variable dependiente		
Cifra de leucocitos al momento de la recaída	Cuantitativa continua	Leucocitos x $10^3/\text{mcL}$
Status (vivo o muerto)	Cualitativa nominal	0, si 1,no
Segunda recaída	Cualitativa nominal	0, no 1, si
Porcentaje de blastos al momento de la recaída	Cuantitativa continua	(%)

Variable independiente		
Cifra de leucocitos al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	Leucocitos x $10^3/\text{mcL}$
Tipo de tratamiento de recaída	Cualitativa nominal	0, no intensivo 1, intensivo
Rango de edad (<35 versus > 35)	Cualitativa nominal	0, <35 1, >35
Porcentaje de blastos al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	(%)
Rango de leucocitos al diagnóstico (<30 versus > 30 x $10^3/\text{mcL}$)	Cualitativa nominal	0, <30 1, >30

Análisis estadístico.

Se analizó de forma inicial mediante estadística descriptiva las medias, medianas y rangos de las diferentes variables de estudio.

- Se realizó una función de supervivencia global , supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global posterior a la recaída y supervivencia libre de la enfermedad posterior a la recaída mediante el método de Kaplan-Meier
- Se realizó una correlación parcial y un análisis de regresión lineal entre la cifra de leucocitos al diagnóstico versus la cifra de recaída, los blastos al diagnóstico versus la recaída transformándose a logaritmo
- Se realizó un estadístico t-student para evaluar las diferencias de medias entre los valores de la hematimetría al diagnóstico y al momento de la recaída.

El valor de p se consideró como significativo cuando fuese menor de 0.05 a un 95% de intervalo de Confianza

Aspecto ético.

Durante la investigación solo se obtuvo información de los expedientes del archivo del servicio de Hematología del Hospital General de México, por lo que no hubo interacción con los pacientes, durante todo el tiempo se mantuvo en confidencialidad los datos personales de cada paciente.

Resultados.

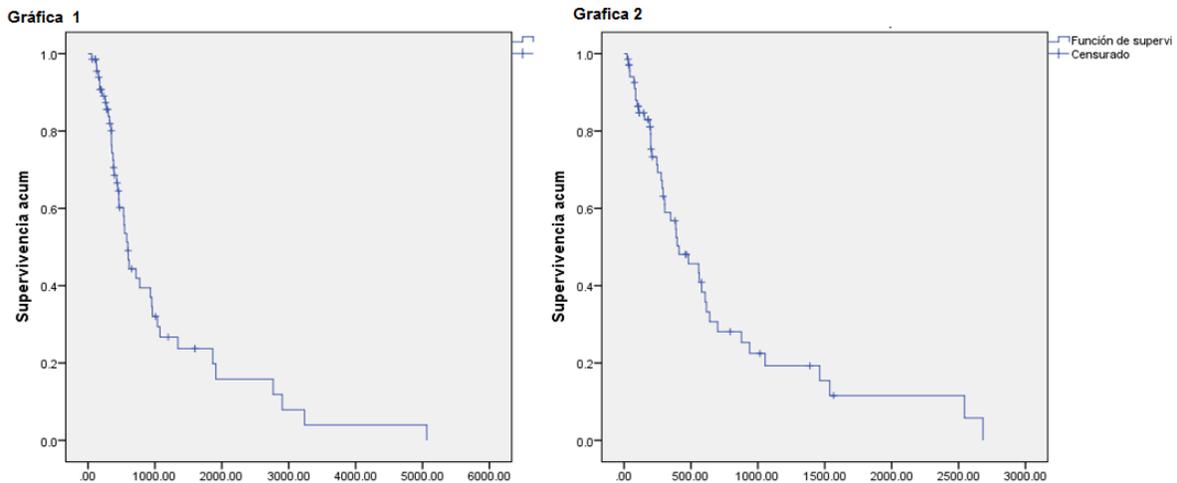
1.1 Características Generales. Se estudiaron 69 pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en recaída, de estos el 37.7% (n=26) correspondieron al género femenino y 62.3% (n=43) al género masculino. La mediana de edad de leucocitos al diagnóstico fue de 25.1 x 10³/mcL (rango de 0.4 – 388 x 10³/mcL), acorde al tipo de riesgo (habitual versus alto) la mediana de leucocitos fue de 3.9 x 10³/mcL para aquellos con riesgo habitual y 59.15 x 10³/mcL para riesgo alto. La media de edad fue de 29 años con una mediana de 24 años (rango de 15 – 61 años). Acorde al tipo de riesgo la mediana de edad fue de 22 años (rango 15 – 34 años) para aquellos de riesgo habitual y 38.6 años para aquellos de riesgo alto (rango de 35 – 61 años). El perfil bioquímico y hemático al diagnóstico se describe en la Tabla 9.

Tabla 9. Perfil bioquímico y hematimetría al diagnóstico

Prueba de Laboratorio	Mediana	Rango
Hemoglobina (g/dL)	7	2 – 14.2
Leucocitos (x 10 ³ /mcL)	25.15	0.4 – 251
Plaquetas (x 10 ³ /mcL)	20	4 – 406
Blastos en Médula ósea (%)	94	25 – 100
Creatinina (mg/dL)	0.9	0.5- 3.3
Ácido úrico (mg/dL)	6.8	0.6 - 25.8
Bilirrubina (mg/dL)	0.7	0.1- 6
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.1	0-18
Albúmina (g/dL)	3.1	2.2- 4.2
ALT (U/L)	37	12-820
AST (U/L)	38	13-371
GGT	76	10-527
Fosfatasa alcalina	111	44- 662
DHL (U/L)	423	94 – 8541
Sodio (meq/L)	137	123-147
Potasio (meq/L)	3.8	2.2 – 5.5
Cloro (mmol/L)	104	94 – 118
Magnesio (mg/dl)	2.2	1.5 – 2.9
Fosforo (mg/dL)	4.05	1.2- 8.8
Calcio (mg/dL)	8.5	6.8 – 9.9

1.2 Supervivencia global y Supervivencia libre de enfermedad.

Todos los pacientes iniciaron tratamiento con quimioterapia intensiva acorde al protocolo institucional HGMLAL07 y HGMLAL09. Dentro de los objetivos secundarios del estudio fueron determinar *la supervivencia libre de enfermedad* (intervalo de tiempo entre la fecha de inicio de tratamiento y fecha de recaída a médula ósea) y la *supervivencia global* de la cohorte de seguimiento. La mediana de supervivencia global fue de 395 días (rango de 54 días a 9 años). La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 250 días (rango de 23 días a 7.3 años). Los gráficos 1 y 2 representan las curvas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad acorde al método de Kaplan-Meier.



Gráfica 1. Función de supervivencia global de la cohorte de seguimiento de los pacientes
Gráfica 2. Función de supervivencia libre de enfermedad de la cohorte de seguimiento.

1.3 Recaída acorde al tipo de tratamiento.

La mayoría de los casos iniciaron tratamiento en base del protocolo institucional HGMLAL07 (73.9%, n= 51) seguidos del protocolo institucional HGMLAL09 (10.1%, n=7), Hyper-CVAD (4.3%, n=3) , HGMLAL00 (7.2%, n= 2) y el esquema VAP-L-asparaginasa (4.3%. n =3). La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad acorde al tipo de esquema de tratamiento se describen en los gráficos 3 y gráficos 4.

Grafico 3.

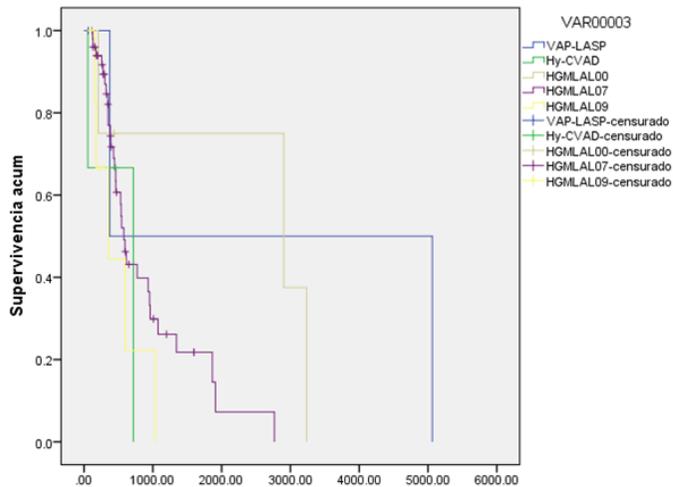
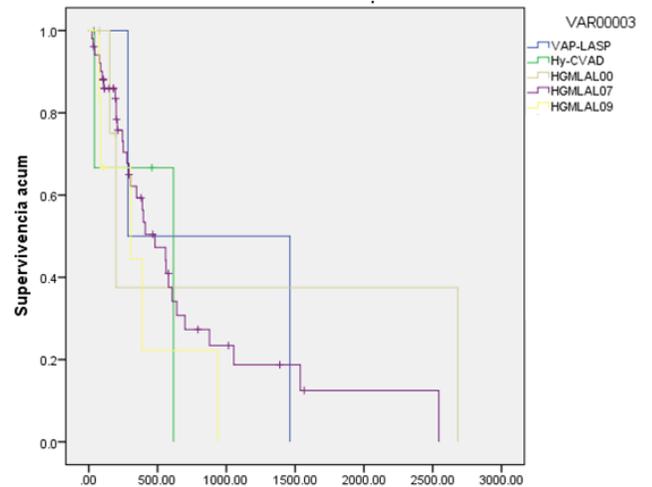


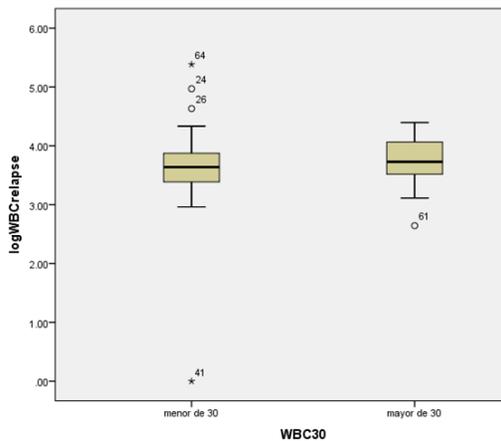
Gráfico 3. Supervivencia global acorde al tipo de esquema de Tratamiento
Gráfico 4. Supervivencia libre de enfermedad acorde al tipo de Tratamiento

Grafico 4.

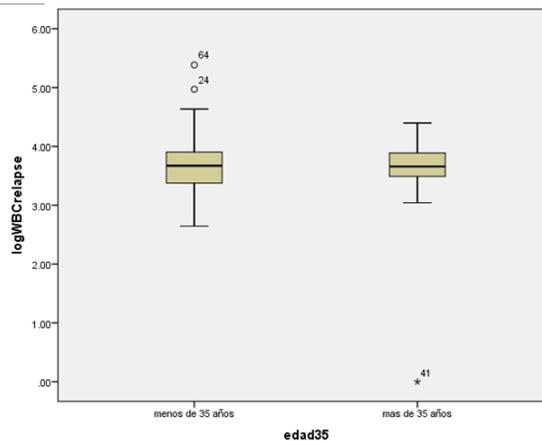


1.4 Recaída. En este estudio se analizaron recaídas principalmente a médula ósea, dentro de los criterios de exclusión se consideró recaída a algún otro sitio (Sistema Nervioso Central, Testículo, piel, etc.) y pacientes los cuales posterior a la recaída rechazaran algún tipo de tratamiento con quimioterapia. La mediana de leucocitos al momento de la recaída fueron de $4.860 \times 10^3/\text{mcL}$ (rango de $0.44- 242 \times 10^3/\text{mcL}$). La mediana de leucocitos en aquellos pacientes menores de 35 años fue de $4.7 \times 10^3/\text{mcL}$ ($0.44- 242 \times 10^3/\text{mcL}$) siendo muy semejante a los pacientes mayores de 35 años cuya cifra fue de $4.565 \times 10^3/\text{mcL}$ (rango de $1.0 - 25 \times 10^3/\text{mcL}$). En cuanto a la cifra de leucocitos al diagnóstico, uno de los objetivos primarios de este estudio era determinar el comportamiento medular y si se semejaba la recaída los valores al momento del diagnóstico. De forma inicial aquellos pacientes con una cifra menor de $30 \times 10^3/\text{mcL}$ de leucocitos contaron con una mediana al momento de la recaída de $4.355 \times 10^3/\text{mcL}$ ($1 - 242 \times 10^3/\text{mcL}$) en comparación con aquellos con cifras mayores de $30 \times 10^3/\text{mcL}$, cuya mediana fue de $5.360 \times 10^3/\text{mcL}$ (rango de $0.44- 25 \times 10^3/\text{mcL}$). Las diferencias de leucocitos al momento de la recaída acorde a la cifra de leucocitos (WBC) al diagnóstico y la edad, se describen en la Gráficas 5 y 6 respectivamente.

Gráfica 5



Gráfica 6



Gráfica 5.0 Cifra de leucocitos al momento de la recaída en pacientes con cifra de leucocitos al diagnóstico menor y mayor a $30 \times 10^3/\text{mcL}$.
Gráfica 6.0 Cifra de leucocitos al momento de la recaída en pacientes con edad menor y mayor a 35 años.

Para establecer si existió alguna diferencia en cuanto a la cifra de leucocitos al diagnóstico acorde a diversos grupos específicos de pacientes se realizó una prueba T student. Los resultados del análisis se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10. Diferencias de las cifras de leucocitos al momento de la recaída acorde a grupos específicos de pacientes

Variable	p = , 95% Intervalo de Confianza
Edad > 35 años versus < 35 años	0.560
Leucocitos < 30 x 10 ³ /mcL versus > 30 x 10 ³ /mcL	0.381
Riesgo alto versus Riesgo habitual	0.650

Como segundo análisis se realizó una correlación y regresión lineal entre las cifras de leucocitos al diagnóstico (transformada en log₁₀) y la cifra de leucocitos al momento de la recaída (log₁₀) (Gráfico 7). Por medio del análisis de correlación no se estableció una asociación entre estas dos variables (p= 0.872,95% IC). Al realizar el análisis de regresión lineal la R cuadrado fue de 0.000 (sin relación) con un valor de p = 0.872 con un estadístico F de 0.26.

Gráfico 7.0

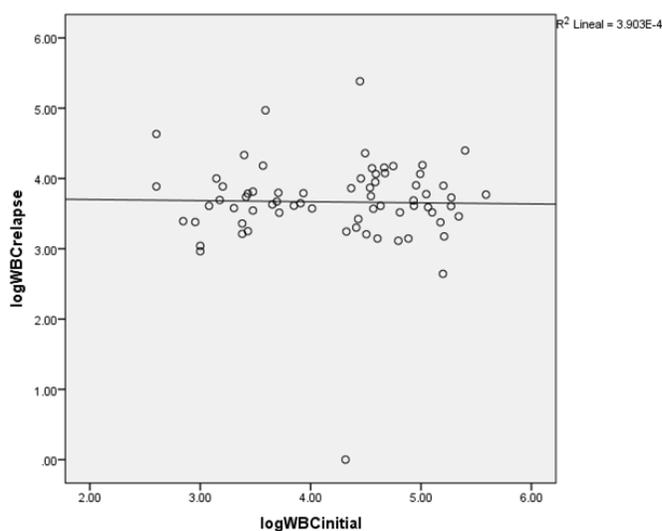


Gráfico 7.0. Regresión lineal de la relación de los leucocitos al diagnóstico (Log₁₀) y los leucocitos al momento de la recaída (Log₁₀)

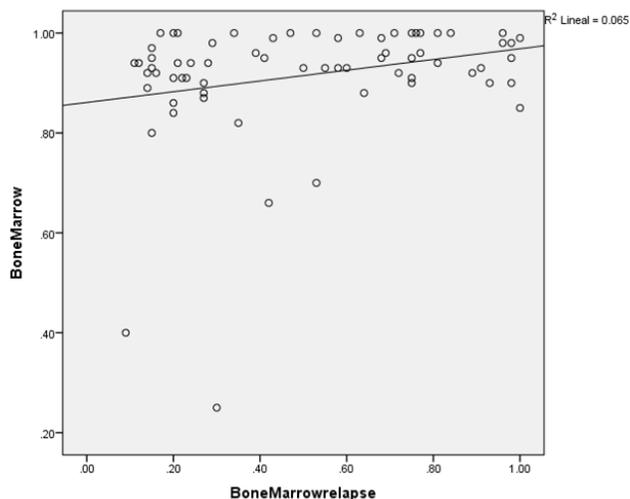
Otras correlaciones que se establecieron fueron con la cifra de lactato deshidrogenasa (DHL) tanto al momento de diagnóstico como al momento de la recaída siendo no significativa al momento de diagnóstico ($p= 0.138$, 95% IC) pero sí la cifra de lactato deshidrogenasa al momento del diagnóstico sobre la cifra de leucocitos al momento de la recaída ($p= 0.001$, 95% IC). Otros de los puntos que se consideraron al momento de la recaída fue el porcentaje de blastos en médula ósea tanto al diagnóstico como en la recaída. De forma inicial se estableció los valores de p de las correlaciones entre los leucocitos de diagnóstico y recaída y el porcentaje de blastos (Tabla 11).

Tabla 11. Correlaciones entre la cifra de leucocitos al diagnóstico, recaída y la cifra de blastos

Significancia estadística	Leucocitos (Ln10) al diagnóstico y porcentaje de blastos (%)	Leucocitos (Ln10) en recaída y porcentaje de blastos (%)
Valor de p (95% IC)	0.995	0.856

Al establecer la correlación entre la infiltración de médula ósea al diagnóstico y el porcentaje de recaída si se mostró una significancia estadística ($p= 0.31$, 95% IC).

Grafica 8.0. Gráfico de dispersión de puntos de la cifra de leucocitos al momento de diagnóstico y la cifra al momento de la recaída



Bone Marrow: Médula ósea

Las características bioquímicas y de la hematimetría de los pacientes en recaída se describen en la Tabla 12.

Tabla 12. Perfil bioquímico y hematimetría de los pacientes en recaída a médula ósea

Prueba de Laboratorio	Mediana	Rango
Hemoglobina (g/dL)	12.9	5.1- 17
Leucocitos (x 10 ³ /mCL)	4.650	0.4- 242
Plaquetas (x 10 ³ /mCL)	170	41- 540
Blastos en Médula ósea (%)	94	25 – 100
Creatinina (mg/dL)	0.7	0.4- 1.5
Ácido úrico (mg/dL)	5.1	2.3- 10
Bilirrubina (mg/dL)	0.7	0.3- 10.8
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.39	0.04- 5.8
Albúmina (g/dL)	3.5	1.6 – 4.7
ALT (U/L)	38	10-693
AST (U/L)	35	13 - 174
GGT	76	10-527
Fosfatasa alcalina	84	34- 234
DHL (U/L)	378	81-3451
Sodio (meq/L)	134	121-154
Potasio (meq/L)	3.7	2.8- 5
Cloro (mmol/L)	105	95 – 114
Magnesio (mg/dl)	2.2	1.5 – 2.9
Fosforo (mg/dL)	4.1	2- 5.5
Calcio (mg/dL)	8.7	5.9- 9.8

1.5 Comparaciones entre el perfil hemático al momento diagnóstico y el momento de la recaída.

Para establecer las diferencias entre la hematimetría al diagnóstico y durante la recaída, se realizó un estadístico *T de student* para comparar las medias. Los resultados del estadístico T se describen en la Tabla 13.

Tabla 13. Diferencias de medias entre el perfil hemático e infiltración de médula ósea al diagnóstico y al momento de la recaída.

Variable	Valor de <i>p</i> , 95% IC
Cifra de leucocitos (x 10 ³ /mCL)	0.000**
Hemoglobina (g/dL)	0.000**
Plaquetas (x 10 ³ /mCL)	0.000**

Durante el episodio de recaída si existió una diferencia significativa en todos los parámetros de la hematimetría, presentando una menor cifra de leucocitos durante la recaída, pero con una mayor cifra de hemoglobina y de plaquetas.

1.6 Resultados del protocolo de recaída.

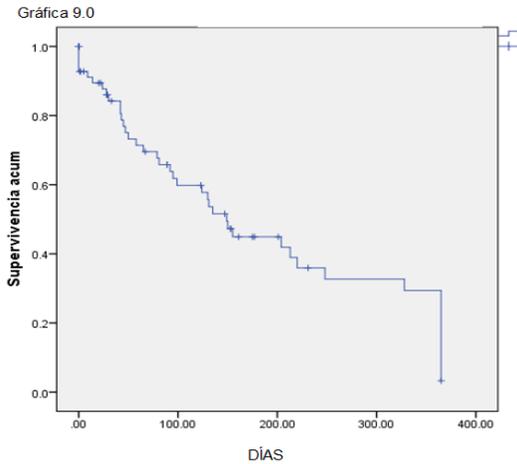
De los 69 casos, el 49.3% (n=34) iniciaron esquema de tratamiento en base de Hyper-CVAD, un 4.3% (n=3) iniciaron tratamiento en base del protocolo institucional 2+3+5, 1.4% (n=1) de los pacientes con esquema AL87, un caso con esquema IDA-FLAG y un caso con esquema institucional rotativo. El 40.6% de los pacientes decidieron no iniciar algún tipo de tratamiento y solo mantenerse bajo soporte transfusional.

Del total de los casos, solo el 27.5% integraron una segunda remisión completa, la mortalidad fue del 72.5% (n=50), los resultados acorde a cada uno de los esquemas se describe en la Tabla 14.

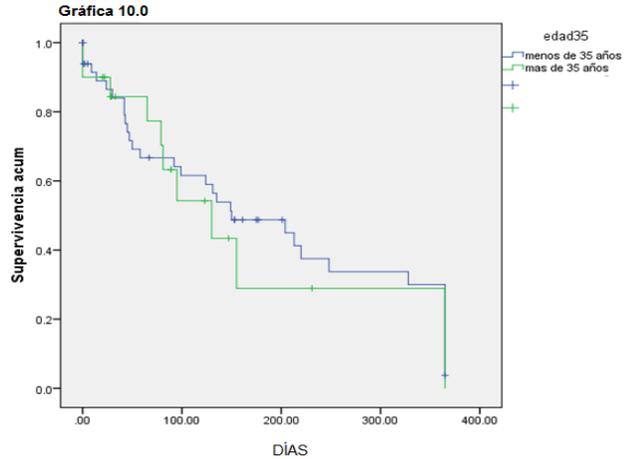
Tabla 14. Remisiones completas acorde a protocolo de tratamiento.

Protocolo de tratamiento	% RC	% defunciones
2+3+5	33.3% (n=1)	66.7% (n=2)
AL87	0	100% (n=1)
Hyper-CVAD	41.2%(n=14)	58.8% (n=20)
IDA-FLAG	0	100% (n=1)
HGMLAL00	0	100% (n=1)
Rotativo	100% (n=1)	0
Ninguno	89.3% (n=25)	10.7% (n=3)

La supervivencia global posterior a una recaída y la supervivencia acorde a la edad se describen en las gráficas 9 y 10.

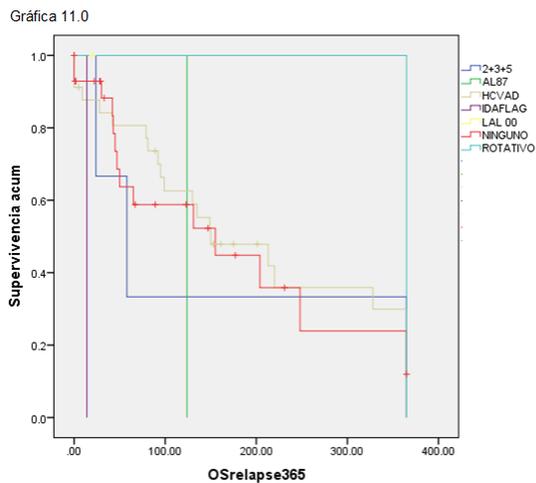


Gráfica 9.0 Función de supervivencia a un año posterior a una recaída



Gráfica 10.0 Función de supervivencia acorde a la edad de recaída (menos de 35 años y mayor a 35 años)

La supervivencia global posterior a la recaída, fue 0.2 a 365 días. No se encontró una diferencia acorde a la edad. En la gráfica 11.0 se presenta la supervivencia acorde a cada una de la estrategia de tratamiento.



Gráfica 11.0 Función de supervivencia a un año de seguimiento acorde al tipo de tratamiento

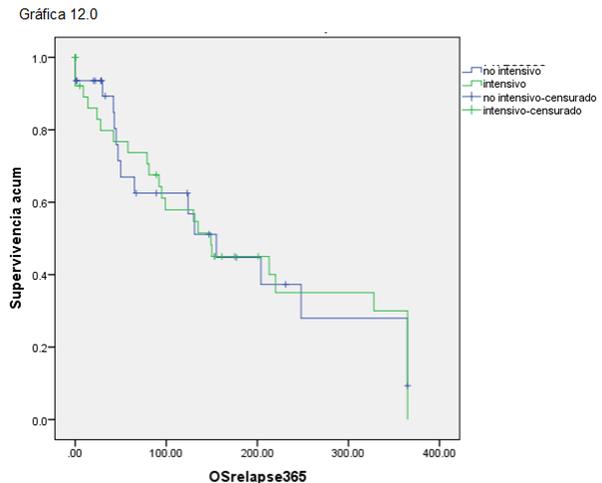


Gráfico 12.0 Función de supervivencia acorde a la estrategia (Intensiva: HyperCVAD, IDA FLAG, 2+3+5) versus no intensiva

De forma interesante, no existió una diferencia significativa acorde al tipo de estrategia (intensiva versus no intensiva) a un año de seguimiento ($p=0.856$, 95% IC)

Discusión y conclusiones.

La leucemia linfoblástica Aguda (LLA) es una de las principales neoplasias linfoproliferativas, siendo actualmente la primer causa de muerte por neoplasia hematológica. A pesar de los avances terapéuticos la supervivencia aun no es superior al 40% a 5 años. En este estudio se presentan los resultados de la mayor parte de los pacientes que recayeron a médula ósea durante los dos principales protocolos de nuestra institución (HGMLAL07, HGMLAL09), como era esperado la supervivencia posterior a una recaída a médula ósea es baja (28%) a un año de seguimiento con una pobre supervivencia libre de enfermedad, al intentar correlacionar esta supervivencia con variables clásicas de mal pronóstico no se logró establecer una diferencia estadísticamente significativa. Curiosamente al intentar establecer una correlación entre las cifras de leucocitos al momento del diagnóstico y durante la recaída esta no pudo establecerse, ya que si existió una diferencia estadísticamente significativa entre los dos valores, siendo la cifra de leucocitos menor durante la recaída a médula ósea. Estos hallazgos en conjunto con las diferencias de las cifras de hemoglobina y plaquetas coinciden con una posible recuperación logrando mantener constante la hematopoyesis en conjunto con la hematopoyesis tumoral. Era de esperarse que al presentar una cifra de menor de leucocitos en comparación con el diagnóstico presentaran un mejor pronóstico y mejor respuesta terapéutica. A pesar de esto, la supervivencia posterior a una recaída fue extremadamente baja con una pobre supervivencia libre de enfermedad. En base a esto, nos sugiere que durante la recaída a médula ósea es necesario valorar otro tipo de marcadores como lo son el inmunofenotipo o la expresión de diversos factores de transcripción. Finalmente a pesar de las diversas estrategias terapéuticas desafortunadamente la supervivencia no fue mejor que en comparación con un soporte transfusional o ninguna terapéutica. Es necesario optimizar los regímenes terapéuticos principalmente con el objetivo de evitar la recaída temprana a médula ósea o inclusive el diseño de nuevas estrategias terapéuticas para aquellos que son sometidos a un esquema de segunda línea terapéutica. Se concluye que no

existe una correlación entre las cifras de leucocitos en las dos situaciones terapéuticas y más allá existe una diferencia constante entre las medias de otros valores como la Hemoglobina o las plaquetas por lo que es necesario identificar otros tipos de variables para considerarse como pronósticas y que puedan ser de utilidad para una conducta terapéutica.

Bibliografia.

1. Pui Ching-Hon, M.D., Relling MV., Pharm.D., Downing JR., M.D., Acute Lymphoblastic Leukemia, *N Engl J Med* 2004;350:1535-48.
2. Hoelzer D., Thiel E., Loftier H., et al., Prognostic Factors in a Multicenter Study for Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults, *blood*, 1988 71: 123-131
3. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al., A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B study 8811. *Blood*. 1995;85(8):2025-37.
4. Swerdlow S. H. Campo E., Harris N. L, Jaffe E.S., et al., World Health Organization Classification of Tumours, 4th Edition, International Agency for Research on Cancer Lyon, 2008, cap 9, pag 168-178.
5. Annino L., Vegna M.L., Camera A., et al., Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMAALL 0288 randomized study, *blood* 2002 99: 863-871, V99.3.863
6. Rowe J M., Buck G., Burnett A K., et al., Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALLXII/ECOG E2993, *blood*, 2005 106: 3760-376
7. Mancini M, Scappaticci D., Cimino G., et al., A comprehensive genetic classification of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of the GIMEMA0496 protocol, *blood*, 2005 105: 3434-3441
8. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol* 2004;22:4075–86.
9. Gökbuget N, Hoelzer D, Arnold R, et al. Treatment of adult ALL according to protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL) *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:1307–25.
10. Pullarkat V, Slovak ML, Kopecky KJ, et al. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study. *Blood* 2008;111:2563-7.

11. Ramos Peñafiel C., Rozen E., León M., et al. Tratamiento de la leucemia linfocítica aguda del adulto. Experiencia de un hospital en la Ciudad de México. *Rev Med Chile* 2011; 139: 1135-1142.
12. Oriol A., Vives S., Hernández-Rivas JM, et al., Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group, *haematologica* | 2010; 95(4)
13. Fielding AK., Richards SM., Chopra R., et al., Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study, *blood*, 2007 109: 944-950
14. Forman S J., Rowe J M., The myth of the second remission of acute leukemia in the adult, *blood*, 2013 121: 1077-1082
15. Rowe J M. and Goldstone A H., How I treat acute lymphocytic leukemia in adults, *Blood*, 2007 110: 2268-2275.
16. Koller CA, Kantarjian HM, Thomas D, et al. The hyper-CVAD regimen improves outcome in relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1997;11:2039-44.
17. Fleischhack G, Hasan C, Graf N, Mann G, Bode U. IDA-FLAG (idarubicin, fludarabine, cytarabine, G-CSF) an effective remission-induction therapy for poor –prognosis AML of childhood prior to allogeneic or autologous or autologous bone marrow transplantation: experiences of a phase II trial. *Br J Haematol* 1998;102:647-55.
18. Ramos-Peñafiel C., Martínez-Tovar A., Olarte-Carrillo I., et al., Experiencia del tratamiento linfocítico agudo en recaída General de México; *Rev Med Hosp Gen Mex* 2010;73(4):263-267
19. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate, *Blood* 2004;103:4396-407.
20. Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, et al., First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010; 116: 2070-7.

21. Foa` R., Vitale A., Vignetti M., et al., Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia, *blood*-2011-05-351403.
22. Thomas DA. Rituximab as therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010;8:168-71.
23. Messinger Y H., Gaynon P S., Spoto R., et al., Bortezomib with chemotherapy is highly active in advanced B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Study; *blood* 2012 120: 285-290.
24. Liedtke M., Twis C. J., Medeiros B. C., et al Phase I trial of a novel human monoclonal antibody mAb216 in patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia, *Haematologica* 2012;97(1):30-37.
25. Gokbuget N, Stanze D, Beck J, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood*. 2012;120(10):2032-2041.
26. Ries LAG, Harkins D., Krapcho M., et al., eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2005.
27. Tirado-Gómez L, Mohar Betancourt Mohar A. Epidemiología de las neoplasias hemato-oncológicas. *Cancerología* 2007; 2: 109-20.