



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

I.S.S.S.T.E.

CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE DIFERENTES ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA
DE RESCATE APLICADOS A PACIENTES CON RECAIDA DE LEUCEMIA
AGUDA LINFOBLASTICA**

GRADUACION CON TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

SUBESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. ANA LAURA TAPIA ENRIQUEZ

TUTOR DE TESIS:

DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA

**MEDICO ADSCRITO DE SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL CENTRO MEDICO
NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”**

No. REGISTRO DE PROTOCOLO

065.2015

MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE 2015.



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.

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA

PROFESOR TITULAR

DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA

ASESOR DE TESIS

DRA. ANA LAURA TAPIA ENRIQUEZ

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres Alma Zita y Jesús Manuel:

Por su continuo apoyo, esfuerzo y dedicación, al guiar mi camino y ser mi inspiración para poder concluir esta etapa tan significativa de mi vida profesional.

A mis hermanos:

Jorge, Ibette, Liliana y Jesús Manuel que con su ejemplo y palabras de aliento me han motivado para seguir siempre adelante.

A mis maestros:

Dr. López Hernández, Dra. Alvarado, Dra. Jiménez, Dr. Álvarez y Dra. Ortiz por sus acertados consejos y enseñanzas.

A mi asesor de tesis:

Dra. Martha Alvarado Ibarra por ser también mi maestra y mostrarme su inagotable entusiasmo y tenacidad.

A todos mis compañeros:

Por compartir experiencias enriquecedoras y brindarme su apoyo y amistad.

A mis pacientes:

Quienes me enseñaron a valorar la vida y que a pesar de las adversidades me mostraron su agradecimiento y respeto.

ÍNDICE

Resumen	6
Introducción	6
Justificación	11
Hipótesis	12
Objetivos	12
Objetivos Generales	12
Objetivos Específicos	12
Material y Métodos	13
Diseño de estudio	13
Universo	13
Método de muestra	13
Tamaño de la muestra	13
Unidad de observación	13
Grupo control	14

Criterios de Selección _____	14
Definición de Variables _____	14
Prueba Piloto _____	16
Recolección de Datos _____	17
Consideraciones Éticas _____	17
Recursos Humanos y Materiales _____	17
Resultados _____	18
Discusión _____	24
Conclusiones _____	26
Anexos _____	27
Bibliografía _____	29

RESUMEN

La mayoría de los pacientes adultos con leucemia aguda linfoblástica que logran obtener una primera remisión completa, tienen posibilidades de sufrir una recaída. En el presente estudio examinamos los resultados terapéuticos de 51 pacientes con leucemia aguda linfoblástica quienes sufrieron una primera recaída a medula ósea o recaída mixta mieloide y a sistema nervioso central, excluyendo a los pacientes con recaída aislada extra mieloide. Nuestro objetivo principal fue determinar la seguridad y eficacia de los distintos esquemas de quimioterapia de rescate utilizados en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre y poder determinar cuál de los esquemas es más efectivo y ofrece una menor toxicidad. La frecuencia de remisión completa fue de 30%, La sobrevida global media de todo el grupo de pacientes fue de 24.3 meses (2-94). La sobrevida posterior a la recaída fue de 4.3 meses (1-63). La mortalidad relacionada a tratamiento fue de 35%, la toxicidad hematológica relacionada a todos los esquemas de quimioterapia fue severa siendo mayor o igual a grado III de la OMS en la totalidad de los pacientes, no se reportó toxicidad renal asociada a ningún esquema de quimioterapia y se reportaron solo 4 casos de toxicidad hepática severa todos correspondientes al esquema de quimioterapia de LAMMP A. confirmamos que los esquemas de quimioterapia utilizados ofrecen resultados comparables a lo reportado por otros grupos.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda es una patología hematológica caracterizada por la proliferación clonal de células linfoides inmaduras en la medula ósea, sangre periférica y otros órganos ¹, según la OMS comprende la misma entidad que el linfoma, considerándose linfoma si no afecta medula ósea o sangre periférica y se limita a masa o a lesión nodal o extranodal².

El diagnóstico de leucemia aguda se establece ante la presencia de más de 20 % de blástos en medula ósea. Se clasifica como leucemia aguda linfoblástica B no especificada, leucemia aguda linfoblástica B con alteraciones citogenéticas recurrentes y leucemia aguda linfoblástica T ².

La incidencia de la leucemia linfoblástica aguda es de 1 – 1.7 por 100 000 habitantes por año, presenta una distribución bimodal siendo más frecuente a los 4 a 5 años y en personas mayores de 40 años. Representa 80 % de las leucemias en niños y 20 % de las leucemias en adultos³.

Dentro de los factores pronósticos de la leucemia linfoblástica aguda se encuentra la edad empobreciéndose este conforme aumenta la edad. Según el análisis realizado por Rowe et al en más de 1500 pacientes con leucemia linfoblástica aguda donde encontraron una sobrevida de 30 a 40 % a 5 años en menores de 60 años comparado con 10 a 15 % de los 60 a 70 años y menos del 5% en mayores de 70 años⁴.

Por otra parte conforme aumenta la edad aumenta la frecuencia de alteraciones citogenéticas de mal pronóstico como lo demuestra Moormal et al en un estudio retrospectivo de pacientes con leucemia linfoblástica aguda, reportando mayor frecuencia de la T (9:22) cromosoma Philadelphia, cariotipo complejo, hipodiploidia y triploidia en pacientes mayores de 60 años. Presentando estos pacientes una sobrevida global a 5 años de 10 % comparado con pacientes menores con sobrevida de 30 a 50 % a 5 años⁵. Al analizar la sobrevida global a 5 años de acuerdo a la edad se reporta que en niños es de 80 a 88 %, en adultos jóvenes de 40 a 60 % y en mayores de 40 años del 17 a 24 %⁶.

Otro de los factores pronósticos definitivos es la cuenta leucocitaria al diagnóstico, siendo de mal pronóstico una cuenta mayor a $30 \times 10^9/L$, en leucemias de fenotipo B y mayor a $100 \times 10^9/L$ en inmunofenotipo T⁷. En cuanto a el inmunofenotipo de la leucemia, por largo tiempo se pensó que tenía implicación pronóstica en la sobrevida, sin embargo actualmente se conoce que no es así como se demostró en un estudio realizado por Rowe et al quienes en el que compararon la sobrevida global a 5 años en leucemias de inmunofenotipo T vs inmunofenotipo B, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa con una sobrevida de 48 vs 41% respectivamente⁸. La presencia de cromosoma Philadelphia también es de los factores de riesgo más importantes, con sobrevida global a 5 años de 25 y 41

% en pacientes Philadelphia positivo y negativo⁹. Con sobrevida libre de evento de 16 vs 36 %¹⁰.

La respuesta a la quimioterapia también representa un valor pronóstico ya que pacientes que presentan una respuesta rápida es decir en el día 7 a 14 de la inducción se asocian a mejor pronóstico, mejor sobrevida global y sobrevidas libres de enfermedad prolongadas¹¹.

La recaída en pacientes con leucemia aguda linfoblástica puede ser mieloide, a sistema nervioso central, algún otro órgano extramedular o mixta. Se le llama recaída mieloide a la presencia de más de 5 % de bláastos en médula ósea, después de haber alcanzado previamente una remisión completa. La recaída a sistema nervioso central es cuando se encuentran células blásticas en líquido cefalorraquídeo, la recaída extramedular es la infiltración de otros órganos distintos del sistema nervioso central y médula ósea, demostrado por histopatología, una vez presentada la recaída la sobrevida en este grupo de pacientes disminuye considerablemente siendo de 7% a 10% a 5 años¹².

Al momento de la recaída los factores pronósticos son la duración de la respuesta, edad, obtener segunda remisión completa, terapia previa y la posibilidad de pase a trasplante. La sobrevida global a 5 años es de 31 % en aquellos que recaen a más de 2 años de primera remisión completa y de 15 y 2% en pacientes que recaen dentro de 1 a 2 años y dentro del primer año de haber alcanzado primera remisión completa¹³. El factor pronóstico más importante es la respuesta a segundo esquema de quimioterapia con sobrevida de 25 % a 5 años en pacientes que son sometidos a trasplante alogénico, 16% en trasplantados de donador compatible no relacionado, 15% en autotrasplante y de 4 % si continúan solo con quimioterapia¹².

Las opciones de quimioterapia para alcanzar una segunda remisión completa son variadas y no existe consenso en cuanto a que esquema utilizar. En el análisis prospectivo realizado por el grupo español de PETHEMA en 263 adultos con leucemia aguda linfoblástica aguda en recaída que recibieron segundo esquema

de quimioterapia intensiva a base de daunorrubicina, asparaginasa, ciclofosfamida, vincristina y prednisona como esquema de inducción. La sobrevida media fue de 4.5 a 6 meses, con sobrevidas globales a 5 años de 3 a 10 %, obtuvieron segunda remisión completa en 45% de los pacientes y 22 % de estos permanecieron libres de enfermedad a 5 años. Dentro de los factores que encontraron predictores de buen pronostico fue la edad menor a 30 años (sobrevida global a 2 años de 21% vs 10 % en mayores de 30 años p: 0.022) y duración de primera remisión completa más de 2 años (sobrevida global a 2 años de 36 % vs 17 % p: 0.001). Los pacientes con estos dos factores de buen pronostico presentaron una sobrevida global a 5 años de 38 % y sobrevida libre de enfermedad de 53%¹³.

Por otro lado la incorporación de los inhibidores de tirosincinasa como el imatinib utilizado como primera línea es de vital importancia en este grupo de pacientes, sin embargo los pacientes en recaída pueden desarrollar resistencia a estos farmacos siendo de utilidad el apoyo con inhibidores de segunda generación como el dasatinib y el nilotinib y de tercera generación como el ponatinib y bosutinib en leucemia linfoblástica aguda philadelphia positivo¹⁴. Otro esquema utilizado es Hyper CVAD en asociación a un inhibidor de tirosincinasa, en un estudio fase II realizado en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en recaída y fase blástica de leucemia mieloide crónica, para los pacientes con leucemia aguda linfoblástica el seguimiento fue de 52 meses con sobrevida global de 26 % Y sobrevida libre de enfermedad de 30 % a 3 años¹⁵.

Por otro lado los esquemas a base de clofarabina un análogo de nucleósido, asociado a ciclofosfamida y etopósido ofrecen remisión completa en 50 % de los pacientes y sirve como terapia puente previo a trasplante ¹⁶.

El uso de Hyper CVAD aumentado (ciclofosfamida/ vincristina/ doxorrubicina/ dexametasona) con dosis intensificadas de vincristina, dexametasona y asparaginasa independientemente de la presencia o no de cromosoma Philadelphia también ha sido analizado, en un estudio fase II en el MDACC, la remisión completa fue de 47 %, con una mortalidad a 30 días de 9% y con una

duración media de la remisión de 5 meses. La sobrevida global fue de 6.3 meses y fue de 10.2 meses en aquellos que alcanzaron segunda remisión completa. 32 % de los pacientes fueron sometidos a trasplante hematopoyético¹⁷.

En cuanto a la experiencia en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre existe un estudio realizado en pacientes de 15 a 25 años con leucemia aguda linfoblástica Philadelphia negativo de novo sometidos a dos esquemas de quimioterapia uno enfocado a la edad pediátrica LALIN y otro a pacientes adultos LALA. La frecuencia de remisión con estos esquemas es del 95%, se evaluaron 40 pacientes de los cuales solo 4 presentaron recaída. Ambos grupos homogéneos en sus características clínicas, hematológicas y de inmunofenotipo encontrando que en este grupo etario el uso de protocolo pediátrico ofrece mayor sobrevida libre de evento en comparación con el esquema inspirado en adultos con un valor de p de 0.12¹⁸.

Los esquemas de quimioterapia de rescate utilizados en el CMN 20 de Noviembre son LAL-6, LAL 10, LAMMP-A, FLAG IDA e Hyper CVAD; el protocolo LALIN es similar al protocolo actual utilizado llamado LAL6 y el protocolo LALA es equivalente al protocolo LAL 10, sin embargo estos protocolos no han sido evaluados en el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en cuanto a su seguridad y eficacia en pacientes en recaída de leucemia aguda linfoblástica.

En relación al tiempo de la recaída, en pacientes con recaída tardía se puede utilizar el mismo esquema con el que obtuvo la primera remisión completa. En un estudio realizado por el grupo alemán GMALL se evaluaron 224 pacientes 71 % con recaída temprana y 29 % recaída tardía. Tratando con esquema FLAG IDA o un esquema a base de altas dosis de citarabina/metrotrexate/etopósido/vindesina y dexametasona en pacientes con recaída temprana. El esquema más utilizado en recaída tardía fue la repetición de primer esquema de inducción. La remisión completa global fue de 42%, 36 % para recaída temprana y 58 % para recaída tardía con una p de 0.003¹⁹

JUSTIFICACIÓN

La recaída en pacientes con leucemia linfoblástica aguda representa un reto terapéutico ya que la incidencia de remisiones y sobrevidas largas disminuyen considerablemente, por lo que a nivel mundial existen diferentes esquemas de quimioterapia de rescate y todos con resultados poco halagadores, además de que se ha puesto poca atención sobre la eficacia y seguridad de estos esquemas de rescate.

No se conoce la frecuencia de remisión, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en este grupo de enfermos con recaída que han sido atendidos a un segundo esquema de quimioterapia de rescate en el Servicio de Hematología de este Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, por lo que se propone el presente estudio para conocer los resultados terapéuticos y efectos tóxicos secundarios obtenidos de acuerdo a los protocolos vigentes de este Servicio, esperando identificar los esquema de quimioterapia con mejor eficacia y seguridad, lo cual redundará en el beneficio del derechohabiente.

HIPÓTESIS:

La eficacia y seguridad entre los diferentes esquemas de quimioterapia intensiva de rescate son significativamente diferentes en pacientes con recaída de leucemia linfoblástica aguda en el servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre.

OBJETIVOS

GENERAL:

Determinar la eficacia y seguridad de los diferentes esquemas de quimioterapia intensiva de rescate administrada a pacientes con recaída de leucemia linfoblástica aguda atendidos en el servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre.

ESPECÍFICOS:

En pacientes con recaída de leucemia linfoblástica aguda sometidos a quimioterapia intensiva de rescate:

1. Conocer la mortalidad relacionada a cada esquema de quimioterapia.
2. Conocer la frecuencia de recaída temprana y tardía.
3. Conocer la quimioterapia más utilizada al tiempo de recaída (temprana o tardía).
4. Conocer los factores pronósticos que influyen para la remisión por esquema de quimioterapia.
5. Conocer los factores pronósticos que influyen para la mortalidad por esquema de quimioterapia.
6. Conocer la toxicidad relacionada a cada esquema de quimioterapia (LAL 6, LAL 10, LAMMP A, FLAG IDA e HyPER CVAD).

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo, retrospectivo, con recolección de datos de manera retrolectiva.

UNIVERSO

Pacientes con recaída de leucemia linfoblástica aguda sometidos a esquema de quimioterapia de rescate atendidos en el CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Considerando que la proporción de pacientes que sufren de recaída de leucemia linfoblástica aguda que se someten a un segundo esquema de quimioterapia de rescate es del 30%²⁰. Utilizando una fórmula para proporciones, para un poder del estudio de 0.80 y un error tipo I de 0.05. Se requiere una población de estudio de 58 pacientes por esquema de quimioterapia. En el servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre se administran 4 tipos de quimioterapia por lo que se incluirán en el estudio un total de 232 pacientes.

$$n = \frac{Z\alpha + Z\beta \sqrt{pq}}{d^2}$$

Donde $Z\alpha = 1.96$; $Z\beta = 0.84$; $p = 0.30$; $q = 1 - p$; $d = 0.10$

UNIDAD DE OBSERVACION

Pacientes con recaída de leucemia linfoblástica aguda sometidos a un segundo esquema de quimioterapia intensiva de rescate que se dividirán en 4 grupos:

- 1) LAL-6 (n=58)
- 2) LAL-10 (n=58)
- 3) LAMMP-A (n=58)
- 4) HYPERCVAD (n=58)
- 5) FLAG IDA (n=58)

GRUPO CONTROL

Descrito en rubro previo.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes adultos hombres y mujeres con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica en recaída, que hayan recibido algún esquema de quimioterapia intensiva de rescate.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con falla cardíaca, renal o hepática.
- Pacientes que recibieron algún esquema de quimioterapia en unidad hospitalaria diferente a este CMN 20 de Noviembre
- Pacientes con recaída aislada extramedular y aislada a sistema nervioso central.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con información incompleta en expediente clínico

DEFINICION DE VARIABLES

INDEPENDIENTES

Quimioterapia de rescate: esquema de quimioterapia intensiva utilizado en pacientes con leucemia aguda linfoblástica en primera recaída y que tiene la finalidad de alcanzar una segunda remisión completa.

Leucemia aguda linfoblástica: trastorno linfoproliferativo de origen clonal con más de 20 % de blástos linfoides en medula ósea. Nominal presente/ausente

Recaída: más de 5 % de blástos en la medula ósea al concluir la inducción, con persistencia de síntomas y signos de la leucemia después de haber alcanzado remisión completa.

Recaída Temprana: Recaída durante el primer año posterior a la remisión completa.

Recaída Tardía: Recaída presente posterior al año de la obtención de remisión completa.

DEPENDIENTES

Eficacia: Pacientes que alcancen remisión completa posterior a quimioterapia de rescata bajo el siguiente criterio.

Remisión completa: Desaparición de todas las manifestaciones clínicas atribuidas a la enfermedad, normalización de la biometría hemática, medula ósea con 0 – 5 % de blástos, hematopoyesis normal.

Seguridad: Quimioterapia que presente eventos adversos grado I-II serán considerada como segura y los esquemas con grado III y IV como no seguros.

Muerte en inducción: fallecimiento, luego de haber iniciado la quimioterapia de inducción y antes de evaluar la posible remisión.

Muerte en remisión: fallecimiento luego de haberse alcanzado la remisión.

Sobrevida global: Tiempo que transcurre desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la muerte.

Sobrevida libre de progresión: Tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o muerte.

Sobrevida libre de enfermedad: Tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta que se presenta signos o síntomas de la enfermedad.

Sobrevida libre de evento: Tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, muerte u otro evento de importancia.

COVARIABLES

EDAD: Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento. (cuantitativa, continua-años)

GENERO: Característica biológica que distingue a las personas. (cualitativa, nominal- femenino, masculino).

Días totales de hospitalización: Tiempo transcurrido en días desde la fecha de ingreso hasta el egreso.

Esquema de Neutropenia febril: esquema de antibiótico terapia de amplio espectro utilizado en pacientes con neutropenia menor a 1×10^9 que presenten fiebre o infección activa.

Tipo morfológico de leucemia según la FAB: clasificación morfológica de la leucemia según características de los blástos en médula ósea catalogándose como L1, L2 o L3.

Inmunofenotipo: son marcadores genéticos que hacen referencia a los CD (cluster differentiation) o grupos de diferenciación que son útiles para determinar la ontogenia de la leucemia.

Cromosoma Philadelphia: producto de la Translocación 9:22 que origina un oncogén de fusión tipo tirosinasa denominado BCR/ABL.

Cariotipo: Examen que se hace para identificar anomalías cromosómicas.

Recuperación hematológica completa: Neutrófilos en sangre periférica mayores a 1×10^9 /L y plaquetas en sangre periférica mayores a $100\ 000 \times 10^9$ /L.

PRUEBA PILOTO

No requiere

RECOLECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE DATOS

Los expedientes clínicos de los pacientes que se incluyeron en el estudio fueron seleccionados si cumplieron con los criterios de inclusión al estudio. Utilizamos el programa estadístico SPSS v20.0 para Windows. El análisis descriptivo se realizará con medidas de tendencia central y de dispersión. La comparación de grupos se realizará con ANOVA para variables cuantitativas y Chi2 para variables nominales. Consideraremos significancia estadística con un valor de $p < 0.05$.

CONSIDERACIONES ETICAS

El presente estudio se llevará a cabo de acuerdo a los principios éticos enunciados en la Declaración de Helsinki y que tienen consistencia en las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios nacionales, locales e institucionales aplicables a ello. Considerando que se trata de un estudio descriptivo retrolectivo no requiere carta de consentimiento informado.

RECURSOS HUMANOS:

- Dra. Martha Alvarado Ibarra. Hematólogo. Jefe del Servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre. Asesoría y análisis de información
- Dra. Ana Laura Tapia Enríquez. Residente de segundo año de Hematología del CMN 20 de Noviembre. Involucrada en todos los procesos del estudio

RECURSOS MATERIALES:

- Expediente Clínico impreso y Electrónico y Hojas de seguimiento del Servicio de Hematología.

RESULTADOS

PACIENTES Y MÉTODOS:

De Enero de 2000 a Enero de 2015, fueron incluidos 51 pacientes con leucemia aguda linfoblástica en primera recaída a medula ósea que recibieron esquema de quimioterapia de rescate utilizados en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, que cumplieron con los criterios de inclusión y que además contaron con expediente clínico completo, en la tabla uno se muestran las características del grupo de estudio.

Hubo predominio del sexo masculino, con 65 % correspondieron al sexo masculino y 35% al sexo femenino, la edad media a la recaída fue de 30 años, con edad mínima de 15 años y máxima de 63 años.

en cuanto al tipo morfológico de la leucemia el 67% resultaron morfológicamente L2, en el 100% de los pacientes el fenotipo inmunológico fue estirpe B, solo 13 de 51 pacientes contaron con reporte de cariotipo, resultando 69% cariotipo normal, 8 % cariotipo complejo y 15% con positividad a cromosoma Philadelphia, solo un paciente presento delección del cromosoma 9 y trisomía del cromosoma 8; el 12% de los pacientes experimentaron recaída mixta mieloide y a sistema nervioso central y el 88% restante solo presento recaída aislada a medula ósea.

Al debut los pacientes fueron clasificados de acuerdo a la cuenta de leucocitos, edad y presencia de anomalías cromosómicas como de riesgo alto 16%, riesgo intermedio 43% y riesgo bajo 41%. La cifra leucocitaria al momento de la recaída tuvo como valor mínimo 0.2×10^9 leucocitos y como máximo 131×10^9 leucocitos con una media de 15.8×10^9 leu. 46% de los pacientes presentaron alta carga tumoral a la recaída de los cuales el 43% tuvieron una cifra de leucocitos por arriba de 50×10^9 cel, así mismo la cifra promedio de Deshidrogenasa Láctica fue de 662.

La totalidad de los pacientes contaron con un Karnofsky mayor al 70%, sin evidencia de cardiopatía con Fracción de eyección miocárdica mayor o igual a

50%, creatinina sérica menor a 2 mg/dl, bilirrubinas totales menores a 3mg/dl y por ultimo fosfatasa alcalina y transaminasas menores a dos veces el valor normal. En relación al tiempo de la recaída la media fue de 20.1 meses, la moda de 9 meses, la mediana de 14 meses y un rango de 1 a 88 meses, recayendo de forma tardía el 59% y temprana el 41%.

De los 51 pacientes evaluados 39 (76%) recibieron un esquema de quimioterapia diferente al administrado para obtener la primera remisión completa (Gráfico 1), agrupándose en 36 pacientes tratados con esquema LAMMP A, 1 paciente HyPER CVAD y dos pacientes FLAG IDA, los 12 pacientes restantes fueron tratados con un esquema de quimioterapia igual al recibido en la primera inducción a la remisión. Véase anexo 2 donde se muestran los esquemas de quimioterapia. La remisión completa fue evaluada al día 28 post quimioterapia. Se utilizó la clasificación de la OMS (Anexo 1) para determinar la toxicidad hematológica y no hematológica.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

		Pacientes (n=51)
Sexo	n (%)	
Hombre		34 (65)
Mujer		18 (35)
Edad (años)		
Media (rango)		30 (15-63)
Mayor a 35 n (%)		19 (37)
Riesgo n (%)		
Bajo		21(41)
Intermedio		22(43)
Alto		8(16)
Leucocitos		
Media (rango) cel x 10 ⁹		15.8 (0.2 – 131)
≥ 50x 10 ⁹ n (%)		5(10)
Blástos sangre periférica(%)		
Media (rango)		22 (0-97)
Blástos medula ósea (%)		
Media (rango)		66 (16 – 100)
Deshidrogenasa Láctica		
Media (rango)		660 (63 – 9362)
Cariotipo	(13/51)	
Normal		9(69%)
Complejo		1(8%)
Del 9 + trisomía 8		1(8%)
Philadelphia		2(15%)
Sitio de recaída		
Aislada a medula ósea		45(88%)
mixta		6(12%)
Tiempo de recaída (meses)		
Media (rango)		20 (1-88)
Temprana		21(41%)
Tardía		30(59%)

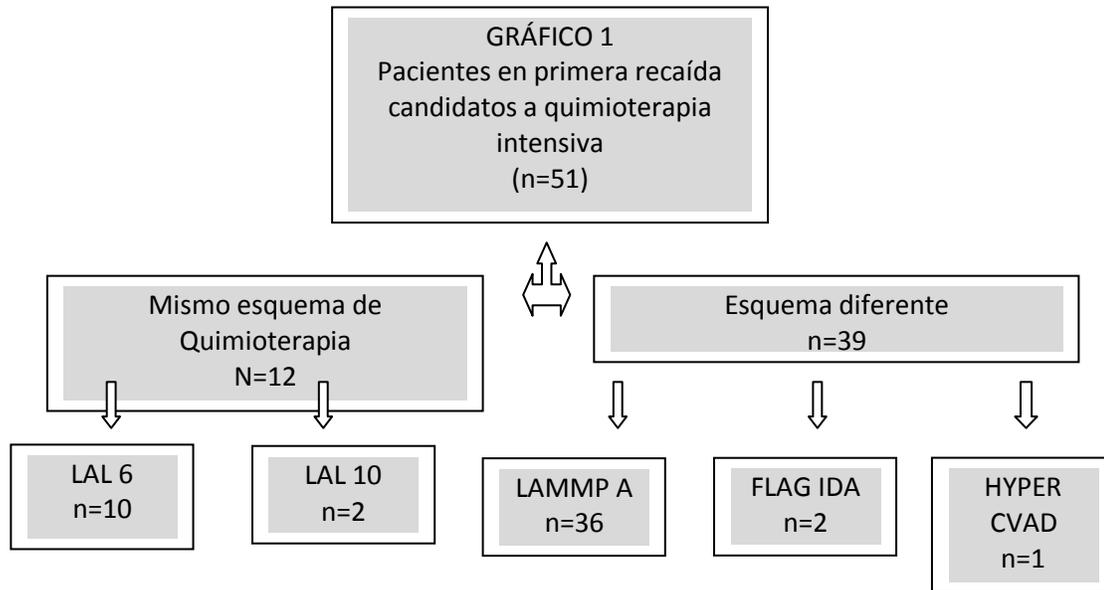


GRÁFICO 1: ESQUEMAS DE QUIMIOTEAPIA DE SALVAMENTO UTILIZADOS.

EFICACIA

De la totalidad de los pacientes 15 (30%) obtuvieron una segunda remisión completa, los 2 pacientes que recibieron esquema de quimioterapia a base de FLAG IDA y el paciente que recibió HyPER CVAD obtuvieron una segunda remisión completa, los pacientes que recibieron el mismo esquema de quimioterapia presentaron remisión completa en el 58% y por último los pacientes que recibieron quimioterapia de LAAMP A presentaron remisión en el 14% de los casos En referencia al tiempo de la recaída el 14% de los 22 pacientes con recaída temprana lograron obtener remisión mientras que en pacientes con recaída tardía el 41% lograron la segunda remisión completa. Por otro lado los pacientes con riesgo bajo, intermedio y alto lograron una remisión completa de 45, 22 y 12.5 % respectivamente (Tabla 2).

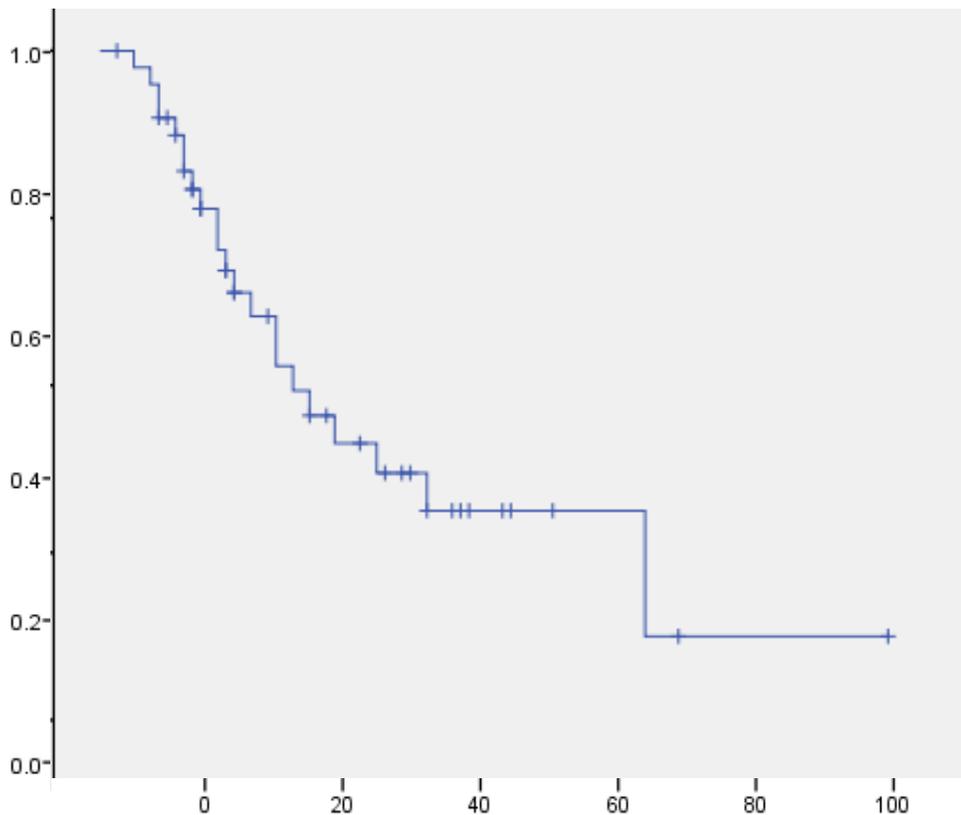
TABLA 2.

REMISION COMPLETA		n (%)	
TOTAL		15(30%)	
Quimioterapia		Riesgo	
LAL6 (n=10)	6 (60)	Bajo(n=20)	9(45)
LAL10 (n=2)	1(50)	Intermedio (n=23)	5(22)
LAMMPA (n=36)	5(14)	Alto (n=8)	1(12.5)
HYPERCVAD(n=1)	1(100)		
FLAG IDA (n=2)	2(100)		
Recaída		Cariotipo (n=13)	
Temprana(n=22)	3(14)	Normal (n=9)	4(44)
Tardía (n=29)	12(41)	Complejo (n=1)	0(0)
		Otros (n=1)	1(100)
		Philadelphia (n=2)	0(0)
Leucocitos		Infiltración SNC	
≤30 x10 ⁹ (n=45)	15(33)	Positivo (n=6)	3(50)
≥ 30 x10 ⁹ (n=6)	0(0)	Negativo (n=45)	12(27)
Blástos MO		Morfología FAB	
≤50% (n=13)	6(46)	L1 (n=8)	3(38)
≥50% (n=38)	9(24)	L2 (n=43)	12(28)
Edad			
≤35 (n=32)	12(37)		
≥ 35 (n=19)	3(16)		

La sobrevida global media de todo el grupo de pacientes fue de 24.3 meses, con un mínimo de 2 y un máximo de 94 meses y una mediana de 16 meses (Gráfico 2). La sobrevida posterior a la recaída tuvo una media de 4.3 meses con un mínimo de 1 mes y máximo de 63 meses. Siendo la sobrevida global media de 38.2 (8-96) meses en los pacientes que alcanzaron remisión comparado con 18 meses (2-65) en pacientes en falla; por otro lado la sobrevida posterior a la recaída fue de 1 – 63 meses con una media de 9.1 meses en pacientes que obtuvieron remisión y de 1-9 meses con una media de 2.1 meses en quienes no alcanzaron la remisión.

La sobrevida libre de enfermedad fue de 7.7 meses con un mínimo de 0 y un máximo de 63 meses.

GRAFICO 2: CURVA DE SUPERVIVENCIA



SEGURIDAD

La toxicidad hematológica fue en su mayoría grado 4 de la OMS con 45 casos de 51 (88%) y grado 3 en 6 de 51 (12%), la toxicidad renal fue mayor o igual a 2 en solo 4 pacientes de 51 (8%), de igual forma solo 4 presentaron toxicidad hepática igual o mayor a 2. Debido a que no se completo el tamaño mínimo de muestra no es posible comparar los efectos tóxicos de acuerdo al tipo de quimioterapia, sin embargo es importante destacar que en cuanto a la toxicidad hematológica en todos los casos se logro mielotoxicidad grado III a IV de la OMS; así mismo observamos que ningún esquema resulto toxico para la función renal y el único esquema que presento toxicidad significativa hepática es decir grado III a IV fue la quimioterapia de LAMMP A (Tabla 3). Respecto a las complicaciones infecciosas 36 de 51 pacientes ameritaron ingreso a esquema de fiebre y neutropenia, representando al 71% de la población de estudio.

TABLA 3.	EFECTOS ADVERSOS			n(%)
	Grado 0	Grado I-II	Grado III-IV	
Hematológica (n=51)	0	0	51(100)	
LAL 6 (n=10)	0	0	10(100)	
LAL 10 (n=2)	0	0	2(100)	
LAMMP A (n=36)	0	0	36(100)	
HyPERCVAD (n=1)	0	0	1(100)	
FLAG IDA (n=2)	0	0	1(100)	
Hepática (n=51)	36(70)	11(22)	4(8)	
LAL 6 (n=10)	5(50)	5(50)	0(0)	
LAL 10 (n=2)	2(100)	0(0)	0(0)	
LAMMP A (n=36)	26(72)	6(17)	4(11)	
HyPERCVAD (n=1)	1(100)	0(0)	0(0)	
FLAG IDA (n=2)	2(100)	0(0)	0(0)	
Renal (n=51)	44(86)	7(14)	0(0)	
LAL 6 (n=10)	10(100)	0(0)	0(0)	
LAL 10 (n=2)	1(50)	1(50)	0(0)	
LAMMP A (n=36)	31(86)	5(14)	0(0)	
HyPERCVAD (n=1)	1(100)	0(0)	0(0)	
FLAG IDA (n=2)	1(100)	0(0)	0(0)	

MORTALIDAD RELACIONADA A TRATAMIENTO

La mortalidad global relacionada a tratamiento fue de 35%, de los 18 pacientes que murieron durante la inducción 1 correspondió al esquema HyPER CVAD, 1 al esquema FLAG IDA, 1 al esquema LAL 10, 1 al esquema LAL 6 y 14 al esquema LAMMP A resultando una mortalidad de 100%, 50%, 50%, 10% y 40% respectivamente.

DISCUSION

A pesar de que se ha logrado avanzar de forma significativa en el tratamiento de las leucemias agudas linfoblásticas, los pacientes refractarios o en recaída permanecen siendo un reto terapéutico para la hematología. En la práctica médica habitual estos casos son tratados con regímenes de quimioterapia combinada²¹; en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre se utilizan diferentes esquemas de rescate similares a los utilizados a nivel mundial los cuales fueron incluidos en este estudio. La frecuencia de remisión completa en el presente estudio fue de 30%, lo cual es comparable a lo reportado en la literatura como en el estudio MRC UKALL XII/ECOG E2993 donde se evaluaron 1500 pacientes con leucemia aguda linfoblástica en recaída sometidos a quimioterapia de salvamento donde obtuvieron remisiones completas de 30 a 45%⁷; En relación al tiempo de la recaída los pacientes con recaída temprana tienen menor posibilidad de lograr segunda remisión completa, en nuestro análisis la frecuencia de remisión completa en pacientes con recaída temprana fue de 14%, siendo menor que en lo reportado por un estudio del grupo Alemán, realizado por Gökbuget et al, donde evaluaron 547 pacientes con recaída de leucemia aguda linfoblástica, donde observaron una remisión completa del 45 %, pero en pacientes con recaída temprana la frecuencia de remisión completa fue del 20%.

La sobrevida posterior a la recaída tuvo una media de fue de 4.3 meses con un mínimo de 1 mes y máximo de 63 meses. Siendo similar a lo reportado por otros grupos como en el estudio realizado por Kantarjian et l donde evaluaron 245 pacientes donde reportaron una sobrevida media de 4.7 meses²².

Siendo la sobrevida global media de 38.2 (8-96) meses en los pacientes que alcanzaron remisión comparado con 18 meses (2-65) en pacientes en falla; por otro lado la sobrevida posterior a la recaída fue de 1 – 63 meses con una media de 9.1 meses en pacientes que obtuvieron remisión y de 1-9 meses con una media de 2.1 meses en quienes no alcanzaron la remisión.

La sobrevida libre de enfermedad fue de 7.7 meses con un mínimo de 0 y un máximo de 63 meses.

Otro problema que atañe a los esquemas de quimioterapia de salvamento es la alta mortalidad relacionada al tratamiento, En lo que respecta a nuestro grupo de pacientes esta fue de 35% lo cual está por arriba de lo reportado en la literatura⁷.

CONCLUSIÓN

En conclusión los esquemas de quimioterapia de rescate utilizados en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ofrecen frecuencias de remisión completa comparables a lo reportado en la literatura, sin embargo nuestro estudio tiene como limitante en tamaño de la muestra, lo cual no nos permite comparar los esquemas de quimioterapia entre si, cabe destacar que el esquema más utilizado fue el de LAMMP A siendo este esquema el que ofreció menor tasa de remisión completa. Es necesario se realicen mas estudios similares a este con la finalidad de poder comparar estos esquemas y determinar cuál de ellos es el que ofrece mejores resultados con la menor toxicidad posible. Por otro lado la gran mayoría de los pacientes continúan con sobrevidas globales pobres y los mejores resultados se obtienen al someter a los pacientes a esquemas altamente tóxicos, por lo que concluimos es necesario el desarrollo de ensayos clínicos en busca de nuevas opciones terapéuticas con la finalidad de mejorar la sobrevida de los pacientes con la menor toxicidad posible.

ANEXOS

GRADOS DE TOXICIDAD SEGÚN LA OMS

INDICADOR	GRADO 0	GRADO I	GRADO II	GRADO III	GRADO IV
NEUTROFILOS X 10 ⁹ /LT	2	1.5-1.9	1 -1.4	0.5-0.9	≤ 0.5
PLAQUETAS X 10 ⁹ /LT	≥100	75-99	50-74	25-49	≤25
AST/ALT	≤1.25 N	1.26-2.5 N	2.6-5 N	5.1-10 N	≥ 10 N
CREATININA	≤1.25 N	1.26-2.5 N	2.6-5 N	5.1-10 N	≥ 10 N
FOSFATASA ALCALINA	≤1.25 N	1.26-2.5 N	2.6-5 N	5.1-10 N	≥ 10 N

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA

LAL 6

FARMACO	DOSIS	RUTA	COMENTARIOS	DIAS
Dexametasona	10mg/m ²	i.v.		-4 a -1
Metotrexate	12,5mg	intratecal		0
Citarabina	50mg	intratecal		0
Dexametasona	5mg	intratecal		0
Daunorrubicina	120mg/m ²	i.v.	Continuo 48 hrs	0
Ciclofosfamida	1.2gr/m ²	i.v.	Bolo	2
Vincristina	2mg	i.v.		2
Prednisona	60mg/m ²	v.o.		2-23
Asparaginasa	4000 UI/m ²	i.m.		4 y L,M y V
Filgrastrim	5 ug/kg	s.c.	Hasta neu mayor a 0.5 x10 ⁹	9

LAL 10

FARMACO	DOSIS	RUTA	COMENTARIOS	DIAS
Dexametasona	10mg/m ²	i.v.		-4 a -1
Metotrexate	12,5mg	intratecal		0
Citarabina	50mg	intratecal		0
Dexametasona	5mg	intratecal		0
Daunorrubicina	120mg/m ²	i.v.	Continuo 48 hrs	0
Ciclofosfamida	1.2gr/m ²	i.v.	Bolo	2
Vincristina	2mg	i.v.		2
Prednisona	100mg/m ²	v.o.	Sem 1 y 3	2
Asparaginasa	4000 UI/m ²	i.m.		4 y L,M y V
Filgrastrim	5 ug/kg	s.c.	Hasta neu mayor a 0.5 x10 ⁹	9

LAMMP A:

FARMACO	DOSIS	RUTA	DIAS
Etoposido	100mg/m ²	i.v.	1-3
Citarabina	1.5g/m ²	i.v.	1-3
filgrastim	5 ug/kg	s.c.	+7

HyPER CVAD				
FARMACO	DOSIS	RUTA	COMENTARIOS	DIAS
Curso A Ciclofosfamida Doxorrubicina	300mg/m ² 50mg/m ²	i.v. i.v.infusión continua	c/12 hrs x 6 ciclos 12 hrs posterior a ultima dosis de ciclofosfamida	1,2 y3 4 y 5
Vincristina	2mg	i.v.	12 hrs posterior a ultima dosis de ciclofosfamida	4 y 11
Dexametasona	40 mg	i.v. o v.o.		1-4 y 11-14
Curso B Metotrexate Metotrexate Citarabina	200mg/m ² 800mg/m ² 3gr/m ²	i.v. i.v. i.v.	Previo a infusion Infusión continua C/12 hrs x 4 dosis	1 1 2 y 3

FLAG IDA

FARMACO	DOSIS	RUTA	DIAS
Fludarabina	30mg/m ²	i.v. o v.o.	1-4
Citarabina	2gr/m ²	i.v.	1-4
Idarrubicina	10mg/m ²	lv	1-3
Filgrastim	300g/m ²	sc	0-5

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*. 2008;371(9617):1030-43.
- 2.- James W. Vardiman, Juergen Thiele, Daniel A. Arber, Richard D. Brunning, Michael J. Borowitz, Anna Porwit, Nancy Lee Harris, Michelle M. Le Beau, Eva Hellstroöm-Lindberg, Ayalew Tefferi, and Clara D. Bloomfield. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-951.
- 3.- Jabbour EJ, Faderl S, Kantarjian HM. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(11):1517-27.
- 4.- Jacob M. Rowe. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology*, 2010; 150, 389–405
- 5.- Anthony V. Moorman, Lucy Chilton, Jennifer Wilkinson, Hannah M. Ensor, Nick Bown, and Stephen J. Proctor. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *BLOOD*, 2010;115(2): 207-214.
- 6.-Ma H, Sun H, Sun X. survival improvement by decade of patients 0- 14 years with ALL a SEER analysis. *Sci Rep* 2014; 4:4247.
- 7.- Jacob M. Rowe, Georgina Buck, Alan K. Burnett, Raj Chopra, Peter H. Wiernik, Susan M. Richards, Hillard M. Lazarus, Ian M. Franklin, Mark R. Litzow, Niculae Ciobanu, H. Grant Prentice, Jill Durrant, Martin S. Tallman, and Anthony H. Goldstone, Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *BLOOD*;2005:106 (12) 3760 – 3767.
- 8.- Rowe, J.M., Buck, G., Burnett, A.K., Chopra, R., Wiernik, P.H., Richards, S.M., Lazarus, H.M., Franklin, I.M., Litzow, M.R., Ciobanu, N., Prentice, H.G., Durrant, J., Tallman, M.S. & Goldstone, A.H. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukaemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRCUKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. 2005; 106, 3760–3767.
- 9.-Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. induction therapy for adults with ALL. *Blood* 2005; 106:3760- 3767.
- 10.-Moorman AV, Harrison CJ, Buck, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult ALL. *Blood* 2007;109:3189 – 3197.

11.- Schultz, K.R., Pullen, D.J., Sather, H.N., Shuster, J.J., Devidas, M., Borowitz, M.J., Carroll, A.J., Heerema, N.A., Rubnitz, J.E., Loh, M.L., Raetz, E.A., Winick, N.J., Hunger, S.P., Carroll, W.L., Gaynon, P.S. & Camitta, B.M. (2007) Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood*, 109, 926–935.

12.- Fielding, A.K., Richards, S.M., Chopra, R., Lazarus, H.M., Litzow, M.R., Buck, G. Durrant, I.J., Luger, S.M., Marks, D.I., Franklin, I.M., McMillan, A.K., Tallman, M.S., Rowe, J.M. & Goldstone, A.H. (2007) Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL); an MRCUKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*. 2007. 109, 944–950.

13.- Oriol A, Vives S, Hernandez-Rivas JM et al. Outcome after relapse of ALL. *Hematologica* 2010; 95:589 -596.

14.- Zwaan CM¹, Rizzari C, Mechinaud F, Lancaster DL, Lehrnbecher T, van der Velden VH, Beverloo BB, den Boer ML, Pieters R, Reinhardt D, Dworzak M, Rosenberg J, Manos G, Agrawal S, Strauss L, Baruchel A, Kearns PR. Dasatinib in children and adolescents with relapsed or refractory leukemia: results of the CA180-018 phase I dose-escalation study of the Innovative Therapies for Children with Cancer Consortium. *J Clin Oncol*. 2013;31(19):2460-8.

15.- Benjamini O, Dumlaio TL, Kantarjian H, O'Brien S, Garcia-Manero G, Faderl S, Jorgensen J, Luthra R, Garris R, Thomas D, Kebriaei P, Champlin R, Jabbour E, Burger J, Cortes J, Ravandi F. Phase II trial of hyper CVAD and dasatinib in patients with relapsed Philadelphia chromosome positive acutelymphoblastic leukemia or blast phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2014;89(3):282-7.

16.- Françoise Huguet , Thibaut Leguay , Emmanuel Raffoux , Philippe Rousselot , Norbert Vey , Arnaud Pigneux , Norbert Ifrah , Hervé Dombret. Clofarabine for the treatment of Adult Acute Lymphoid Leukemia A review article by the GRAALL intergroup. *Leukemia & Lymphoma*. 2014; 4:1-39.

17.- Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, Ravandi F, Garcia-Manero G, Borthakur G, Ferrajoli A, Verstovsek S, Ayoubi M, Rytting M, Feliu J, Kantarjian HM. Augmented hyper-CVAD based on dose-intensified vincristine, dexamethasone, and asparaginase in adult acutelymphoblastic leukemia salvage therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11(1):54-9.

18.- Manuel Antonio López-Hernández,* Martha Alvarado-Ibarra, Rosa María Jiménez-Alvarado, José Enrique De Diego-Flores y Crescencio Mauricio González-Avante. Adolescentes con leucemia aguda linfoblástica de novo: eficacia y seguridad de un protocolo pediátrico versus uno de adultos. *Gac Méd Méx*. 2008;144(6):485-489.

19.- Nicola Gökbüget, Daniel Stanze, Joachim Beck, Helmut Diedrich, Heinz-August Horst, Andreas Hüttmann⁵, Guido Kobbe, Karl-Anton Kreuzer, Lothar

Leimer, Albrecht Reichle, Markus Schaich, Stefan Schwartz, Hubert
Serve, Michael Starck, Matthias Stelljes, Reingard Stuhlmann, Andreas
Viardot, Knut Wendelin, Mathias Freund, Dieter Hoelzer. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. 2012; Blood: 120 (10) :2032-41.

20.-Holowiecki J, Krauczyk-Kulis M, Giebel S. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. Br J Haematol 2008;142:227-237.

21.-National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines acute lymphoblastic leukemia v1.2013. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2013.

22.-Kantarjian HM, Thomas D, Ravandi F, et al. Defining the course and prognosis of adults with acute lymphocytic leukemia in first salvage after induction failure or short first remission duration. Cancer 2010; 116: 5568–74.