



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE OAXACA**

**TÍTULO:**

**GRADO DE REMISIÓN ALCANZADO Y SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD DURANTE EL TRATAMIENTO CON ESQUEMAS INTENSIVOS EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL HRAEO.**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.**

**PRESENTA:**

**Alumno:**

Dr. Josué Isel Ruiz Contreras,  
Médico residente de Medicina interna,  
Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca.



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.

**Director de enseñanza  
Planeación e investigación. HRAEO.**

---

Dr. Erick Azamar Cruz

**Profesor titular del curso  
de medicina interna del HRAEO**

---

Dr. Fortunato Vásquez Manuel.  
Médico especialista en medicina interna.

**Alumno:**

---

Dr. Josué Isel Ruiz Contreras,  
Médico residente de Medicina interna,  
Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca.

**Asesores clínicos:**

---

Dr. Eleazar Hernández Ruiz,  
Médico especialista en Hematología,  
Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca

---

Dr. Jorge Luis Aquino Salgado,  
Médico especialista en Medicina interna y Hematología,  
Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca,

**Asesor metodológico:**

---

M. en C. Sergio García Méndez,  
Médico especialista en Medicina interna y Reumatología,  
Investigador en Ciencias médicas "B",  
Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca.

**I. TITULO:**

**GRADO DE REMISIÓN ALCANZADO Y SOBREVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD DURANTE EL TRATAMIENTO CON ESQUEMAS INTENSIVOS EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL HRAEO.**

## Agradecimientos.

A mis padres, por nunca dudar de mi capacidad, enseñarme que todo lo que me proponga es posible, por todos los sacrificios que han hecho por mí.

A mis hermanos, por siempre estar a mi lado y soportarme.

A Tavo, Yola y Chalo, por enseñarme que escalar en este mundo siempre es posible, que la idea es avanzar y llevar a los hijos lo más alto posible, porque gracias a sus historias de vida, nunca olvidaré de dónde vengo y siempre agradeceré ser quien soy.

A Sandra, el amor de mi vida, por soportar mis desvelos, mis conversaciones llenas de problemas, por hacer mis problemas más pequeños con solo saber que está ahí para mí.

**CONTENIDO:**

Resumen. ----- 5

Marco Teórico. ----- 7

Objetivos.-----13

Material y métodos.-----14

Organización de la investigación.-----18

Aspectos éticos. -----21

Resultados.-----22

Discusión.-----26

Conclusión.-----30

Referencias bibliográficas. -----31

Anexos.-----35

## RESUMEN

Antecedentes: La LLA es la proliferación de células hematopoyéticas inmaduras de la línea linfoide, es la neoplasia hematológica más común reportada por el servicio de epidemiología; no existe un tratamiento estándar para este padecimiento, se emplean diversos tratamientos en los diferentes centros hospitalarios del país, el HCVAD es uno de ellos con una eficacia reportada por el M.D. Anderson con tasas de remisiones y sobrevida que no se han podido reproducir en otros estudios. Es por eso que algunos centros hospitalarios optan por realizar tratamientos con esquemas de quimioterapia locales, en nuestro hospital usamos los esquemas de quimioterapia LAL06 y LAL10 usados en el hospital 20 de noviembre derivados del esquema pediátrico LALIN. El objetivo principal de este estudio fue: Conocer el grado de remisión alcanzado en la fase de inducción y la sobrevida libre de enfermedad de los pacientes con LLA durante el periodo de tratamiento intensivo en el HRAEO.

Material y métodos: En el registro electrónico de nuestro Hospital encontramos 272 pacientes que en la evaluación inicial fueron catalogados con diagnóstico de leucemia aguda o de LLA, solo 84 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y exclusión del estudio, se evaluó la sobrevida global, libre de enfermedad y se estratificaron los resultados por esquema de quimioterapia recibida y por aquellos que habían alcanzado remisión completa.

Resultados: 58/84 pacientes concluyeron la fase de inducción a la remisión, la evaluación del AMO al día 28 demostró que 55/58 pacientes alcanzaron la

remisión completa de la enfermedad (94.9%), La mediana de sobrevida global (de total de la muestra n=84) fue de 19.0 (RIQ 3.0-84) semanas, La mediana de semanas de sobrevida global de pacientes que alcanzaron remisión completa fue de 57.0 (RIQ 18.0-134.0).

Conclusión: A pesar de que el porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión completa que encontramos es superior a la reportada por otros estudios realizados en nuestro país, también es alto nuestro porcentaje de mortalidad durante esta y otras etapas del tratamiento. La causa de esta mortalidad probablemente es multifactorial y en este análisis escapa a los objetivos de nuestro estudio, sin embargo, es necesario realizar estudios que nos permitan identificar los factores que se asocian a estos resultados.



## **MARCO TEÓRICO**

### **a. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.**

Las leucemias agudas son un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas, la incidencia de leucemias agudas no es clara en nuestro país, dentro de la poca epidemiología documentada, en el año 2000 se registraron 1926 nuevos casos de leucemia linfoblastica aguda (LLA), con una tasa de 2/100,000 habitantes y 301 personas fallecieron por esta causa en ese año (1).

El tratamiento para estos padecimientos se basa en una combinación de fármacos que intervienen en la proliferación celular, diferentes centros médicos emplean diferentes esquemas de tratamiento y generalmente lo hacen en base a su experiencia; en Estados Unidos se ha reportado que después de recibir una fase de quimioterapia de inducción (por lo general Hyper-CVAD) entre el 60 y el 80% de los pacientes con LLA alcanzan la remisión completa de la enfermedad y 39% de estos pacientes sobreviven después de 5 años de seguimiento (2).

En nuestro país, los reportes de sobrevida se basan en estudios con muestras pequeñas, además, los clínicos de nuestro país emplean esquemas de quimioterapias diferentes al Hyper-CVAD debido a su mayor toxicidad y por la pobre respuesta observada en nuestra población; hasta ahora no existe un ensayo clínico que haya demostrado la superioridad de uno u otro esquema terapéutico en pacientes mexicanos con LLA.

## **b. ANTECEDENTES.**

La primera descripción de leucemia se remonta a 1844, fue realizada por Alfred Donné (3), el término leucemia fue usado por primera vez por Rudolph Virchow en 1856 (4) y fue hasta 1870 cuando Neumann estableció la existencia de 2 subtipos de leucemia a los que denominó leucemia linfocítica (Virchow) y leucemia mieloide (5).

En 1947, más de 100 años después de la descripción inicial, el patólogo Sidney Farber administró antagonistas del ácido fólico a niños con leucemia y observó la mejoría temporal de los pacientes (remisión temporal) (4).

Actualmente, las leucemias se definen como un grupo de enfermedades que se caracterizan por infiltración de la médula ósea, sangre y otros tejidos por células neoplásicas del sistema hematopoyético. Estás ocurren por mutaciones somáticas en las células progenitoras (1) y se clasifican en 4 grandes categorías basadas en el tipo de leucocito afectado (linfoide o mieloide) y las características de presentación de la enfermedad (aguda o crónica). (6)

La LLA es la proliferación de células hematopoyéticas inmaduras de la línea linfoide, el diagnóstico se establece mediante la observación de más de 20% de blastos de origen linfoide en un aspirado de médula ósea.

En Estados Unidos anualmente se reportan más de 6,000 casos nuevos (6,590 casos reportados en 2016), con una relación hombre: mujer 1.3:1, una incidencia de 1.6/100,000 habitantes y el 60% de los pacientes diagnosticados con LLA son

menores de 20 años (6, 7). En el 2010 la Sociedad Americana de Cáncer realizó una estimación en base a los reportes anuales recopilados entre 1996 y 2005, en el que se previeron 5,330 casos de leucemia linfoblástica aguda (3,150 hombres y 2,180 mujeres) (8).

En México, en el año 2000 se informaron 1,926 casos nuevos (238 casos en la CDMX), con una tasa de incidencia de 2/100,000 habitantes. De éstos, 53% fueron hombres, con dos picos de edad de manifestación, el primero en edad escolar y el segundo por arriba de los 65 años. Las entidades federativas con mayor morbilidad fueron: Ciudad de México, Chiapas y Jalisco. En el mismo año 2000 se informaron 3,301 muertes por leucemia, la mayor mortalidad ocurrió en personas mayores de 65 años que vivían en la Ciudad de México, Colima y Morelos (1).

En cuanto al tratamiento, hemos observado que a lo largo de la historia se han desarrollado diversos esquemas de tratamiento para este tipo de leucemia. La base de estos tratamientos han sido los esquemas pediátricos, si bien la sobrevida a largo plazo en niños es hasta el 90%, en adultos esta cifra es mucho menor (6). De forma global, el tratamiento de la LLA más empleado es el Hyper-CVAD, su eficacia fue demostrada en un estudio prospectivo que se llevó a cabo en el Anderson Cancer Center de Houston, Texas; en este estudio, los autores incluyeron a 288 pacientes que fueron tratados entre 1992 y el año 2000, 80% de los pacientes tenían <60 años, los autores documentaron una mortalidad de 5% y una tasa de remisión completa de 92% con una sobrevida a 5 años del 38%, esta tasa de remisión completa ha sido hasta la fecha la más alta para un esquema de

quimioterapia en LLA (10); de manera adicional, es importante mencionar, que estas cifras no han sido reproducibles por otros investigadores. En 2007, un estudio Chino que empleo Hyper-CVAD como el tratamiento de pacientes con LLA, reportó una tasa de remisión completa del 73%, muy lejana al 92% reportada en el Anderson (11). En nuestro país, en 2014 se publicó un estudio retrospectivo realizado en el Hospital General de México en el que los autores compararon los resultados del uso de esquema Hyper-CVAD VS un esquema institucional (HGMLAL07 validado en 2007). Este estudio reportó que 67.7% de los pacientes que recibieron el esquema Hyper-CVAD alcanzaron la remisión completa de la LLA VS 81.9% de los pacientes que recibieron HGMLAL07; de forma adicional, la sobrevida a uno y dos años fue superior en el grupo de tratamiento que recibió HGMLAL07 (62 VS 40% y 34 VS 18%, respectivamente) (12). A pesar de esto, la evidencia disponible en este contexto para pacientes de nuestro país es muy limitada, por lo tanto, el tratamiento de primera línea en nuestro país no se encuentra estandarizado, cada centro hospitalario utiliza esquemas de quimioterapia de acuerdo a la experiencia que han registrado con su uso.

En nuestro hospital, el servicio de hematología utiliza los esquemas intensivos LAL06 y LAL10 (tabla 1 y 2) como líneas de tratamiento de primera elección, cabe destacar que estos son esquemas ajustados y derivados del esquema original del protocolo de Nueva York (15). De forma general, nuestros pacientes <35 años reciben esquema LAL06 y el esquema LAL10 se emplea para el tratamiento de los pacientes >35 años. El tratamiento intensivo tiene una duración aproximada de 2 a 2.5 años y se divide en 4 fases: una fase de inducción a la remisión,

intensificación, consolidación y mantenimiento (anexos 1 y 2). De manera adicional, los pacientes con alto riesgo de infiltración a SNC reciben además quimioterapia intratecal profiláctica o en combinación con radioterapia a cráneo eje.

### **C. Justificación:**

De manera habitual, en los hospitales mexicanos los esquemas de quimioterapia para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda se administran de acuerdo a la experiencia de cada centro hospitalario.

En el HRAEO el servicio de hematología utiliza como tratamiento estándar, los esquemas de quimioterapia LAL06 y LAL10, el fundamento de esta práctica se encuentra en los resultados observados en otros centros hospitalarios, sin embargo, en nuestro Hospital no se han realizado análisis estadísticos rigurosos que evalúen los resultados obtenidos con el uso de estos esquemas de quimioterapia.

Por lo tanto, los autores de este estudio consideramos necesario cuantificar la frecuencia con la que se alcanzan los distintos grados de respuesta (remisión completa, parcial y sin respuesta), cuantificar la sobrevida libre de enfermedad durante el periodo de tratamiento intensivo de los pacientes que alcanzan remisión completa, y finalmente, conocer el porcentaje de defunciones observadas en cada una de las etapas del tratamiento.

Los autores consideramos que esta información será útil para el desarrollo de proyectos de investigación que tengan como objetivo mejorar la eficacia y seguridad del tratamiento de este grupo de pacientes.

## **OBJETIVOS.**

### **1. OBJETIVO GENERAL.**

- Conocer el grado de remisión alcanzado en la fase de inducción y la sobrevida libre de enfermedad de los pacientes con LLA durante el periodo de tratamiento intensivo en el HRAEO.

### **2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- Cuantificar la sobrevida global de los pacientes con LLA durante el tratamiento intensivo, estratificado por el grado de remisión alcanzado (remisión completa, parcial y sin respuesta) en la fase de inducción a la remisión.
- Cuantificar la sobrevida global de los pacientes con LLA durante el tratamiento intensivo, estratificado por esquema de quimioterapia recibido (LAL06 o LAL10).
- Conocer el porcentaje de pacientes que presentan recaída de la enfermedad durante el periodo de tratamiento intensivo con esquema LAL06 o con esquema LAL10.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

- A. TIPO DE ESTUDIO:** Se realizó un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo
- B. DEFINICIÓN DEL UNIVERSO:** Se revisaron expedientes de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda.
- C. ÁMBITO GEOGRÁFICO:** Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca.
- D. LIMITE DE TIEMPO:** Se revisaron expedientes de pacientes con fecha de ingreso al hospital del 20 de mayo del 2007 al 31 de diciembre del 2016.
- E. TAMAÑO DE LA MUESTRA:** La muestra se obtuvo por conveniencia, se realizó la búsqueda de pacientes ingresados entre el 20 de mayo de 2017 y el 31 de diciembre de 2016 que tuvieron diagnóstico de leucemia aguda y leucemia linfoblástica aguda, posteriormente revisamos que cumplieran los criterios de inclusión y de exclusión.
- F. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**
- a. Expedientes de pacientes con diagnóstico de LLA establecido en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca.
  - b. Expedientes que contaban con reporte de aspirado de médula ósea (AMO).
  - c. Expedientes que contaban con reporte de AMO de control posterior a fase de inducción a la remisión de la quimioterapia (día 28).



## G. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- a. Expedientes de pacientes que abandonaron el tratamiento en la fase de inducción a la remisión.

## H. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- a. Expedientes de pacientes que no contenían la información suficiente para realizar los análisis de este estudio

## I. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA.

Variable	Definición	Unidad de medida	Tipo de variable
Edad al momento del diagnóstico.	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta el diagnóstico de leucemia.	Años	Cuantitativa continua
Sexo	Características orgánicas que diferencian a un hombre de una mujer.	1. Masculino. 2. Femenino.	Cualitativa nominal
Respuesta al tratamiento en la fase de inducción a la remisión.	Remisión parcial: Pacientes que posterior a una fase de inducción presentaron recuperación hematológica con 5 a 30% blastos en AMO al día 28 de de inducción. Remisión completa: Pacientes que presentaron recuperación hematológica posterior a fase de inducción y menos 5% de blastos en AMO al día 28 de inducción. Fracaso al tratamiento: Aquellos que presentaron posterior a una fase de inducción más de 30% blastos en AMO	1. Remisión completa 2. Remisión parcial 3. Sin respuesta	Cualitativa nominal
Tiempo de sobrevida libre de enfermedad:	Tiempo transcurrido desde que se alcanza la remisión total de la enfermedad hasta la detección de una recaída.	Semanas.	Cuantitativa discontinua

## **J. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.**

- a. Se realizó una búsqueda en la base de datos de nuestro hospital, a todos los pacientes en el periodo de estudio que tuvieran el diagnóstico de ingreso, egreso o defunción de leucemia aguda o leucemia linfoblástica aguda.
- b. Se recabaron todos los números de expedientes por año.
- c. Se depuró la base de datos mediante revisión del sistema intelisis y SAHE.
- d. Los expedientes que se corroboraron con el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda se revisaron en físico o electrónico para rellenar la hoja de recolección de datos (anexo 3).

## **K. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Los datos fueron analizados con el software estadístico IBM SPSS V 21, empleamos estadística descriptiva de tendencia central (medias y medianas) y de dispersión (desviación estándar y rangos intercuartilares), de forma adicional realizamos un análisis comparativo de variables con pruebas paramétricas (T de Student) y no paramétricas (U de Mann-Whitney), finalmente el análisis de la supervivencia lo realizamos con curva mediante Kaplan-Meier y prueba de Mantel-Haenszel.

## **L. DEFINICIÓN DEL PLAN DE PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN.**

- a. La información de los pacientes se obtuvo del expediente clínico físico y electrónico, los datos fueron registrados en la hoja de recolección diseñada con este fin (Anexo 3), posteriormente se

concentraron en la base de datos electrónica del programa IBM SPSS V 21, el análisis estadístico se realizó con el mismo software. De forma subsecuente realizó el análisis crítico de los resultados con la consecuente elaboración de esta tesis.

## ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

### A. PROGRAMA DE TRABAJO

	Noviembre 2017 – enero 2018	Febrero 2018	Febrero – mayo 2018	Junio 2018	Junio 2018	Julio 2018
Desarrollo del protocolo, revisión de artículos, correcciones por asesores clínicos y metodológicos.						
Presentación a los comités de investigación.						
Recabar información.						
Análisis estadístico.						
Reporte de resultados.						
Presentación de resultados.						

## **B. RECURSOS HUMANOS.**

### **Dr. Josué I. Ruíz Contreras, Investigador principal.**

Formulación de la pregunta de investigación, análisis de la literatura, redacción del protocolo, recopilación de la información, elaboración de la base de datos, análisis crítico de los resultados y elaboración del documento final.

### **Dr. Eleazar Hernández Ruiz, Asesor clínico.**

Formulación de la pregunta de investigación, análisis de la literatura, redacción del protocolo, análisis crítico de los resultados y elaboración del documento final.

### **Dr. Jorge Luis Aquino Salgado, Asesor clínico.**

Formulación de la pregunta de investigación, análisis de la literatura, redacción del protocolo, análisis crítico de los resultados y elaboración del documento final.

### **Dr. Sergio García Méndez, Asesor Metodológico.**

Redacción y metodología del protocolo de investigación, diseño de la base de datos en el programa SPSS IBM V 21, análisis estadístico y crítico de los resultados, elaboración del documento final.

### **C. RECURSOS MATERIALES.**

- a. Papel.
- b. Plumas.
- c. Computadora.
- d. Impresora.
- e. Programas de computación: procesador de textos, base de datos, paquete de estadística.

### **D. PRESUPUESTO.**

- a. Este protocolo de estudio se financió con recursos propios del Hospital Regional de Alta Especialidad y que fueron empleados en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes, no condicionó otros gastos para los mismos ya que se trató de un estudio retrospectivo. De forma adicional los gastos no previstos fueron cubiertos por el investigador principal.

### **E. DIFUSIÓN:**

- Se elaboró la presente tesis para la obtención del título de médico internista otorgado por la Universidad Nacional Autónoma de México en beneficio del investigador principal.
- De forma adicional se elaborará resumen para presentación en congresos nacionales y la eventual publicación en revista indexada.

## **ASPECTOS ÉTICOS.**

- Se trató de un estudio observacional y descriptivo, en el que no se realizó ninguna intervención, no requirió la firma de consentimiento informado por parte de los pacientes.
- De forma adicional el investigador principal de este estudio firmó una carta para asegurar la confidencialidad en el manejo de los datos.

## **RESULTADOS.**

En el registro electrónico de nuestro Hospital encontramos 272 pacientes que en la evaluación inicial fueron catalogados con diagnóstico de leucemia aguda o de LLA; en 145 de estos pacientes se concluyó el diagnóstico de LLA, sin embargo 61 pacientes no cumplieron con los criterios de inclusión establecidos para este estudio (24 pacientes recibieron quimioterapia paliativa como primera línea de tratamiento, 19 pacientes fallecieron antes de recibir quimioterapia o abandonaron en inducción, 9 pacientes recibieron quimioterapia intensiva diferente a LAL 06 o LAL 10 y, finalmente, 9 pacientes recibieron quimioterapia en una unidad externa a este hospital) por lo tanto analizamos los datos de 84 expedientes (figura 1).

### **Variables demográficas y clínicas.**

En cuanto al género la frecuencia fue semejante en número de expedientes de pacientes masculinos y femeninos, la mediana edad de los pacientes fue de 30.5 años con un rango intercuartilar (RIQ) de 20.2 a 41.0 años.

### **Variables de diagnóstico y tratamiento**

En el momento del diagnóstico los pacientes tuvieron una mediana de 96% de blastos (RIQ 85-98.7) en el AMO; 5 pacientes (6%) tuvieron infiltración a sistema nervioso central.



En cuanto a los criterios morfológicos de la FAB, la presentación más común fue la L2 en 51 pacientes (60.7%) seguido de L1 en 14 pacientes (16.7%) y L3 en 4 pacientes (4.8%).

Debido a la edad de los pacientes, 51 recibieron tratamiento con esquema LAL06, mientras que 33 pacientes (39.3%) recibieron tratamiento con esquema LAL10 (tabla 1).

58/84 pacientes concluyeron la fase de inducción a la remisión, la evaluación del AMO al día 28 demostró que 55/58 pacientes alcanzaron la remisión completa de la enfermedad (94.9%), 1/58 alcanzó remisión parcial (1.7%) y 2/58 pacientes no tuvieron ningún grado de remisión (3.4%). En la tabla 1 se reportan los porcentajes de estas variables en relación al grupo total de pacientes.

### **Desenlaces del grupo total (n=84)**

#### **Fallecimientos.**

Durante el seguimiento se registraron 71 fallecimientos (84.5 %), el mayor número de defunciones ocurrió durante la fase de inducción a la remisión con 26 pacientes, seguido por fallecimientos en etapa paliativa con 16 pacientes, 7 pacientes fallecieron en fase de mantenimiento, 7 pacientes fallecieron sin tratamiento (por abandono), 6 pacientes fallecieron en la etapa de intensificación, 5 pacientes en consolidación y 4 pacientes fallecieron cuando recibían una segunda línea de tratamiento intensivo (figura 2).

## **Sobrevida global**

La mediana de sobrevida global fue de 19.0 (RIQ 3.0-84) semanas (figura 2). Al realizar el análisis de las semanas de sobrevida global estratificada por el tipo de QT recibida encontramos que en el grupo de pacientes que recibió el esquema LAL06 la sobrevida global 28.0 (5.0-135.0) semanas VS 7.0 (2.0-56.5) semanas en el grupo de pacientes que recibió LAL10 ( $p=0.005$ ) (figura 4).

## **Desenlaces de pacientes que alcanzaron remisión completa en la fase de inducción (n=55).**

### **Recaídas**

Durante el seguimiento de los pacientes que alcanzaron la remisión completa, 27/55 (49.1%) pacientes tuvieron recaída; 25/27 (78.2%) pacientes recayeron en la etapa de mantenimiento y 2/27 (16.4%) pacientes recayeron en la etapa de consolidación recayeron.

La mediana de semanas de sobrevida libre de recaída fue de 46.0 (RIQ 23.0-104.0) (figura 6).

En el análisis de sobrevida libre de recaída estratificado por esquema de quimioterapia recibido se observó que los pacientes que recibieron tratamiento con esquema LAL06 tuvieron un número de semanas de sobrevida libre de recaída significativamente mayor en comparación con los pacientes que recibieron esquema LAL10 [63.0 (27.0-119.7) VS 29 (21.0-48.0) semanas;  $p=0.037$ ] (figura 7).

## **Fallecimientos**

43/55 (78.1%) pacientes que alcanzaron la remisión completa en la fase de inducción, fallecieron en alguna etapa subsecuente de tratamiento (figura 3).

La mediana de semanas de sobrevida global de estos pacientes fue de 57.0 (RIQ 18.0-134.0) (figura 8).

## **DISCUSIÓN.**

En nuestro estudio, documentamos una incidencia semejante de casos para hombres y mujeres, en la epidemiología mundial, en países como Estados Unidos de América se ha cuantificado una incidencia de 1.3 hombres por cada mujer. En relación a las leucemias agudas, se ha documentado mayor incidencia mundial en hombres que en mujeres (7, 17); nuestros resultados pueden deberse al tamaño de la muestra y al sesgo durante la selección de pacientes debido a los criterios de inclusión al estudio.

Actualmente no existe un consenso que sugiera algún esquema de tratamiento como el de primera elección para su uso en pacientes con LLA. En nuestro Hospital, al igual que en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre del ISSSTE, los esquemas de quimioterapia utilizados de primera línea son el LAL06 y el LAL10; como revisamos con anterioridad, estos esquemas se derivaron del esquema pediátrico LALIN (15). En EUA (MD Anderson Cancer Center) se ha documentado una tasa de remisión superior al 90% con el uso del esquema HCVAD (18); en nuestro país, el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) en sus guías de tratamiento considera al HCVAD como el tratamiento de primera línea (13). Sin embargo, en nuestro país, otros institutos y hospitales de referencia nacional prefieren el uso de esquemas de quimioterapia propios, ya que estudios locales han demostrado una mejor sobrevida con el uso de esos esquemas cuando se comparan con los resultados que se obtiene con el esquema HCVAD; una muestra de esto es el esquema HGM07, que ha sido desarrollado por el servicio de hematología del Hospital General de México. En otras partes del mundo, en países en los que tampoco ha sido posible replicar los resultados

obtenidos por el MD Anderson Cancer Center con el uso de HCVAD, se utilizan también esquemas pediátricos modificados que en su fase de inducción tienen como base a los glucocorticoides, vincristina y antracíclicos (6).

En nuestro estudio, en pacientes que terminaron el tratamiento de inducción a la remisión encontramos que en 95% de ellos se documentó remisión completa y el porcentaje de mortalidad durante esta etapa fue de 31%. En nuestro país, un estudio comparativo del régimen local de Hospital General de México VS HCVAD, los autores reportaron una remisión completa del 81.9% y una mortalidad en inducción menor al 20% con el uso de su régimen local. Un estudio multicéntrico que se también se realizó en nuestro país, en el que se incluyeron pacientes con diferentes esquemas de tratamiento, se reportó una remisión total en el 69.2% de los pacientes y una mortalidad durante la inducción del 10.6%; sin embargo, hay que destacar que en este estudio el 13% de los pacientes recibió más de una inducción a la remisión (19). Finalmente, en otros estudios realizados en EUA se han reportado tasas de remisión del 68% y 9% de mortalidad en la inducción a la remisión empleando esquemas pediátricos modificados (20). Si bien nuestra tasa de remisión completa posterior a la inducción a la remisión es más alta, también lo es nuestra mortalidad, aunque la evaluación de las causas de mortalidad escapa de el objetivo de este estudio, los autores consideramos que este resultado quizá ocurra principalmente asociada a la edad del paciente , en segundo lugar consideramos que la alta toxicidad de los esquemas LAL06 y LAL10 también influye en este desenlace, y finalmente, hay que destacar que estas observaciones están limitadas por el tamaño de nuestra muestra.

En el grupo total de pacientes evaluados (n=84) observamos una mediana de supervivencia global de 19.0 semanas (RIQ 3.0-84.0 años), mientras que en aquellos pacientes que alcanzaron la remisión completa (n=55) la mediana supervivencia global fue de 57 semanas y la mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 46 semanas;

El grupo de pacientes que sobrevivieron a la etapa de inducción a la remisión es muy importante, ya que 95% de ellos alcanzaron la remisión completa y cuando realizamos un análisis de supervivencia libre de recaída estratificado por esquema de quimioterapia esta fue significativamente mayor para aquellos que recibieron LAL 06 VS LAL10 (P=0.037); en algunos estudios realizados por institutos y centros de referencia nacional de nuestro país en los que se han evaluado los desenlaces de sus propios esquemas institucionales, los resultados que han obtenido son similares a los que obtuvimos en este análisis. En el centro del país, en la cohorte histórica del Hospital General de México se documentó una mediana de supervivencia de 15.0 meses (12) y en un estudio multicéntrico que también se realizó en nuestro país, se cuantificó una supervivencia de 12.9 meses con una supervivencia libre de enfermedad de 16.0 meses (19). En el norte del país, de manera similar, en el Hospital Universitario de Nuevo León en un análisis retrospectivo se cuantificó una supervivencia global de 30% a 5 años y 23% de pacientes libres de enfermedad a 5 años, cabe destacar que en este último estudio los autores incluyeron a pacientes sometidos a trasplante (21). Por otra parte, algunas series extranjeras muestran una mediana de supervivencia de 23 meses (20); las limitaciones para comparar esta estadística, son principalmente que nuestro hospital no cuenta con trasplante de médula ósea y que los esquemas de quimioterapia usados en los diferentes

estudios mencionados son diferentes entre sí, pues cada hospital mencionado usa esquemas modificados por ellos mismos de acuerdo a la experiencia individual que cada centro ha tenido con la respuesta al tratamiento de la LLA..

Durante el seguimiento de los pacientes que alcanzaron remisión completa, se documentó fallecimiento en 76% de ellos, la mayoría de estos pacientes se encontraban en alguna fase de quimioterapia de primera línea y las variables propias de esta condición pueden explicar esta casuística; sin embargo consideramos la mortalidad entre pacientes libres de enfermedad fue de casi 33%, esta mortalidad es alta si consideramos que lo esperado es que los pacientes fallezcan durante la actividad de la enfermedad. Los autores, consideramos que lo anterior puede deberse a la toxicidad de estos esquemas de quimioterapia, causando citopenias y hemorragias, sin embargo estas observaciones están limitadas porque su medición no fue un objetivo de este estudio, por lo tanto, consideramos necesario realizar posteriores para documentar las causas de morbi-mortalidad de nuestros pacientes.

## **CONCLUSION.**

Nuestro estudio es el primero que se ha realizado en el estado de Oaxaca para evaluar la sobrevida, la respuesta a quimioterapia y la mortalidad a largo plazo de pacientes que recibieron quimioterapia intensiva por LLA.

A pesar de que el porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión completa que encontramos es superior a la reportada por otros estudios realizados en nuestro país, también es alto nuestro porcentaje de mortalidad durante esta y otras etapas del tratamiento. La causa de esta mortalidad probablemente es multifactorial y en este análisis escapa a los objetivos de nuestro estudio, sin embargo, es necesario realizar estudios que nos permitan identificar los factores que se asocian a estos resultados.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Ortega-Sánchez A, Osnaya-Ortega M, Rosas-Barrientos j. Leucemia linfoblástica aguda. Med Int Mex 2007;23(1):26-33.
2. PDQ Adult Treatment Editorial Board. (2017). Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®). 20 abril 2017, de NCBI Sitio web: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65727/#\\_NBK65727\\_pubdet](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65727/#_NBK65727_pubdet)
3. Degos L. Huges J, Rudolph Virchow... and Alfred Donné: the first description of leukemia. Hematol J. 2001;2(1):1
4. Ortiz-Hidalgo C. Notas sobre la historia de la leucemia. Patología 2013;51(1):58-69.
5. Geary CG. The story of chronic myeloid leukemia. Br J Hematol 2000;110(1):2-11.
6. Erwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer J. 2017;7(6):e577.
7. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 2013;381(9881):1943-55.
8. J Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):133-4.
9. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/), based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010.

10. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, Bueso-Ramos CE, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004;101(12):2788-801.
11. Xu W, Li JY, Qian SX, Wu HX, Lu H, Chen LJ, Zhang SJ et al. Outcome of treatment with Hyper-CVAD regimen in Chinese patients with acute lymphocytic leukemia. *Leuk Res*. 2008;32(6):930-5.
12. Ramos-Peñafiel CO, Cabrera-García A, Rozen-Fuller E, González-León G, Balderas C, Kassack-Ipiña JJ, Castellanos-Sinco H et al. Comparación del HYPER-CVAD con un régimen institucional en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda del adulto en un hospital de México. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014;31(3):525-29.
13. Labardini J, Cervera E, Lopez O, Corrales C, Balbuena M, Barbosa A, Espinoza J et al. Leucemia Linfoblástica Aguda. *Cancerología* 2011;6(1): 111 – 115.
14. Bassan R, Hoelzer D. Modern Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Oncol*. 2011;29(5):532-43.
15. López-Hernández M, Alvarado-Ibarra, Álvarez-Vera J. Destino a largo plazo de adolescentes y adultos jóvenes con leucemia aguda linfoblástica (LAL) de novo tratados con un protocolo de tipo pediátrico. *Gac Med Mex*. 2016;152(1):651-8.
16. Jaime-Pérez JC, Jiménez-Castillo RA, Herrera-Garza JL, Gutiérrez-Aguirre H, Marfil-Rivera LJ, Gómez-Almaguer D. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(1):60-68

17. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Globocan 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0. IARC Cancer Base No. 5. Lyon: IARC; 2001.
18. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, Pierce S, Huh Y, Andreeff M, Koller CE et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2000;18(3):547-61
19. Crespo-Solís E, Espinosa-Bautista K, Alvarado-Ibarra M, Rozen-Fuller E, Perez Rocha F, Nava-Gomez C et al. Resultados LLA en adultos. *Rev Hematol Mex* 2018;19:S56-s58.
20. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EJ, Stone RM, Schulman P 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: 2025–2037.
21. Márquez O, Gómez A, Colunga P, Pezina C, Garcia D, Santana P et al. Leucemia linfoblástica aguda en adultos del Hospital Universitario: resultados reales a corto plazo (2016-2018). *Rev Hematol Mex* 2018;19:S56-s58.

## **FIRMAS DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL E INVESTIGADORES**

### **Alumno:**

Josué Isel Ruiz Contreras.  
Médico residente de medicina interna

### **Asesores:**

Dr. Eleazar Hernández Ruiz  
Hematología, médico adscrito en el HRAEO.  
Asesor clínico.

Dr. José Luis Aquino Salgado.  
Hematología, médico adscrito en el HRAEO.  
Asesor clínico.

Dr. Sergio García Méndez.  
Medicina interna y Reumatología  
Asesor metodológico.

## ANEXOS.

### Anexo 1. Etapas del tratamiento de la LLA y fármacos empleados en esquema LAL06.

<b>LAL 06 (inducción).</b>	
<b>Fase 1.0</b>	
Vincristina (1.5 mg/m <sup>2</sup> sc).	Días 2 – 9 – 16 – 23.
Daunorrubicina (120 mg/m <sup>2</sup> sc/infusión 48 h).	Días 0 - 1.
Prednisona (60 mg/m <sup>2</sup> /día x 23 días VO.	Días 1 al 23.
L-Asparaginasa (4,000 UI/m <sup>2</sup> sc/dosis) IM.	Día 4 y lun, mar y mie hasta terminar la consolidación.
<b>QT intratecal</b> Metotrexate 12.5 mg + Citarabina 50 mg + Dexametasona 5 mg.	Día 0 y 15.
Ciclofosfamida (1,200 mg/m <sup>2</sup> ).	Día 2.
FECG 5 ug/kg/día.	Día 9 hasta tener neutrófilos > 500.
<b>LAL 06 (intensificación).</b>	
<b>Fase 2.0.</b>	
Citarabina 1.5 g/m <sup>2</sup> sc).	Cada 12 h 8 dosis, inicia el día 0.
FECG 5 ug/kg/día subcutáneo.	Día +7 de quimioterapia hasta la recuperación hematológica.
<b>LAL 06 (Consolidación).</b>	
<b>Fase 3.0</b>	
Vincristina 1.5 g/m <sup>2</sup> sc	Días 18 y 25.
Metotrexate 1 g/m <sup>2</sup> sc 4-6 h.	Día 19.
Ácido folínico 50 mg/m <sup>2</sup> sc/dosis.	Día 20.
Prednisona 180 mg/m <sup>2</sup> sc/día	Día 25 x 7 días.
<b>LAL 06 (Mantenimiento temprano).</b>	
<b>Fase 4.0</b>	
<b>QT intratecal</b> Metotrexate 12.5 mg + Citarabina 50 mg + Dexametasona 5 mg.	Días 1 – 8 – 15 – 22.
6-mercaptopurina 300 mg/m <sup>2</sup> sc	Día 1 al día 4.
Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> sc	Día 5.
L-Asparaginasa 4,000 U/m <sup>2</sup> sc	Día 5 al día 15.
Vincristina 1.5 mg/m <sup>2</sup> sc	12 – 19 – 20.
Prednisona 180 mg/m <sup>2</sup> sc/día	Día 19.
Metotrexate 1 g/m <sup>2</sup> sc 4-6 h.	Día 26.
Ácido folínico 50 mg/m <sup>2</sup> sc/dosis.	1 dosis cada 6 horas el día 27 (24 h después de la administración del metotrexate) hasta completar 6 dosis.
Daunorubicina 40 mg/m <sup>2</sup> sc (ó Mitoxantrona 8 mg/m <sup>2</sup> sc).	Día 40.
Citarabina 100 mg/m <sup>2</sup> sc/día IM, cada 12 horas.	Días 42 – 43 – 44.
Mercaptopurina 50 mg/m <sup>2</sup> sc cada 12 horas	Días 42 – 43 – 44.
<b>LAL 06 (Mantenimiento subsecuente).</b>	
<b>Fase 5.0</b>	
<b>QT intratecal</b> Metotrexate 12.5 mg + Citarabina 50 mg+ Dexametasona 5 mg	Día 0.
Mercaptopurina 300 mg/m <sup>2</sup> sc/día.	Días 0 – 1 – 2 - 3.
Ciclofosfamida 1,200 mg/m <sup>2</sup> sc.	Día 4.
Vincristina 1.5 mg/m <sup>2</sup> sc.	Día 11 - 8 – 25.
Prednisona 180 mg/m <sup>2</sup> sc/día	Días 18 al día 24.

Metotrexate 650 mg/m <sup>2</sup> sc	Día 25.
Ácido folínico 50 mg/m <sup>2</sup> sc cada 6 horas 6 dosis.	Día 26.
Daunorubicina 40 mg/m <sup>2</sup> sc (ó Mitoxantrona 8 mg/m <sup>2</sup> sc) IV	Día 40.
Citarabina 100 mg/m <sup>2</sup> sc/día IM, cada 12 horas	Días 42 – 43 - 44.
Mercaptopurina 50 mg/m <sup>2</sup> sc VO, cada 12 horas	Día 42 – 43 - 44.
Repetir, las veces que sea necesario, el Mantenimiento Subsecuente hasta completar dos años, en remisión completa continua, a partir del fin de la Consolidación. Doce ciclos (Mantenimiento Temprano + Mantenimiento subsecuente)	

## Anexo 2. Etapas del tratamiento de la LLA y fármacos empleados en el esquema LAL10. (Anexo 2)

<b>LAL 10 (inducción).</b>	
<b>Fase 1.0</b>	
Vincristina 2mg IV.	Días 1 – 8 – 15 - 22.
Daunorrubicina (120 mg/m <sup>2</sup> sc/infusión 48 h).	Días 0 y 1.
Prednisona (100 mg/m <sup>2</sup> sc/día x 23 días.	Semana 1 y 3.
<b>QT intratecal</b> Metotrexate 12.5 mg + Citarabina 50mg+ Dexametasona 5 mg.	Días 0 y 15.
Ciclofosfamida (750 mg/m <sup>2</sup> sc).	Día 2.
FECG 5 ug/kg/día subcutáneo.	Día 9 hasta tener neutrófilos > 500.
L –asparaginasa 6,000 u/m <sup>2</sup> sc IM.	Días 8 – 15 – 21 – 28.
<b>LAL 10 (intensificación).</b>	
<b>Fase 2.0.</b>	
Citarabina 2 gr/m <sup>2</sup> sc).	Cada 12 h, 8 dosis día 1 al 4.
FECG 5 ug/kg/día subcutáneo.	Día +7 de quimioterapia hasta la recuperación hematológica.
<b>LAL 10 (Consolidación).</b>	
2 semanas después de intensificación.	
<b>Fase 3.1.</b>	
Vincristina 2 mg/día.	Día 1.
Metotrexate 1 gr/m <sup>2</sup> sc.	Día 1.
Ácido folínico 50 mg/m <sup>2</sup> sc 6 dosis.	Día 2 (24 horas después del metotrexate).
<b>QT intratecal</b> Metotrexate 12.5 mg + Citarabina 50 mg+ Dexametasona 5 mg.	Día 2.
<b>Fase 3.1.1.</b>	
2 semanas después.	
Ciclofosfamida 750 mg/m <sup>2</sup> sc/día.	Día 1.
Vincristina 2 mg/día.	Día 1.
Daunorubicina 50 mg/m <sup>2</sup> sc (ó Mitoxantrona 8 mg/ m <sup>2</sup> SC).	Día 1.
Prednisona 100 mg/m <sup>2</sup> sc/día.	Días 1 al 5.
L–asparaginasa 6,000 u/m <sup>2</sup> sc IM.	Día 5.
<b>Fase 3.2.</b>	
2 semanas después.	
VP-16, 150 mg/m <sup>2</sup> sc/día.	Días 1,2 y 3.
Citarabina 300 mg/m <sup>2</sup> sc/día.	Al terminar cada VP-16.
L-Asparaginasa 6,000 u /m <sup>2</sup> sc/día.	Día 4.
FEC-G, 300 µg SC.	A partir del día 7 hasta tener neutrófilos mayores a 1500.
<b>LAL 10.</b>	
<b>Fase 4.0.</b>	
Profilaxis SNC.	
<b>QT intratecal</b> Metotrexate 12.5 mg + Citarabina 50 mg+ Dexametasona 5 mg.	Día 1.
<b>Fase 5.0 (Mantenimiento).</b>	
6-mercaptopurina 100 mg/m <sup>2</sup> sc vía oral.	Semana 1 a 4.
Metotrexate 100 mg/m <sup>2</sup> sc vía oral martes y jueves.	Semana 1 a 4.
<b>Fase 6.0 (Reinducción).</b>	
<b>QT intratecal</b> Metotrexate 12.5 mg + Citarabina 50 mg+ Dexametasona 5 mg.	Día 1.
Citarabina 100 mg/m <sup>2</sup> sc/día IM, cada 12 horas.	Días 1 a 4.
Mercaptopurina 50 mg/m <sup>2</sup> sc VO, cada 12	Día 42 - 43 - 44.

horas.	
Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> sc IV.	Día 1.
FEC-G, 300 µg.	Día +7 de quimioterapia.
Repetir la secuencia en el orden: <b>5.0, 6.0, 5.0, 3.1, 3.2, 3.3, 5.0</b> ...y mantenerla hasta completar 30 meses de remisión completa continua, a partir del final de la Inducción, cuando se suspenderá el tratamiento.	



### Anexo 3. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

<b>Variable.</b>	
<b>Género.</b>	Masculino. Femenino.
<b>Edad.</b>	
<b>Fecha de AMO.</b>	
<b>Fecha de inicio de quimioterapia intensiva.</b>	
<b>Esquema de QT que recibió.</b>	LAL06. LAL10.
<b>AMO día 28.</b>	Sin remisión. Remisión parcial. Remisión. Completa.
<b>¿Se documentó recaída?</b>	Sí. No.
<b>Fecha en la que se documentó la recaída.</b>	
<b>Semanas transcurridas entre el diagnóstico y la fecha de recaída.</b>	
<b>¿El paciente falleció?</b>	
<b>Etapas del tratamiento en la que el paciente falleció o abandonó el tratamiento.</b>	Inducción a la remisión. Intensificación. Consolidación. Mantenimiento.
<b>Semanas transcurridas entre el diagnóstico y el fallecimiento.</b>	
<b>Tiempo de sobrevida libre de enfermedad en semanas.</b>	

## Tablas y figuras

Tabla 1. Variables demográficas, clínicas y desenlaces de pacientes con LLA.

Variable	Resultado (n=84).
<b>Variables demográficas</b>	
Género	
Mujer	42 (50.0)
Hombre	42 (50.0)
Edad	30.5 (20.2-41.0)
<b>Diagnóstico y tratamiento de la LLA</b>	
Clasificación de la FAB	
L1	14 (16.7)
L2	51 (60.7)
L3	4 (4.8)
QT recibida	
LAL06	51 (60.7)
LAL10	33 (39.3)
<b>Respuesta a la QT de inducción (AMO día 28)</b>	
Sin remisión	2 (2.4)
Remisión parcial	1 (1.2)
Remisión completa	55 (65.6)
<b>Desenlaces</b>	
Fallecimientos	71 (84.5)

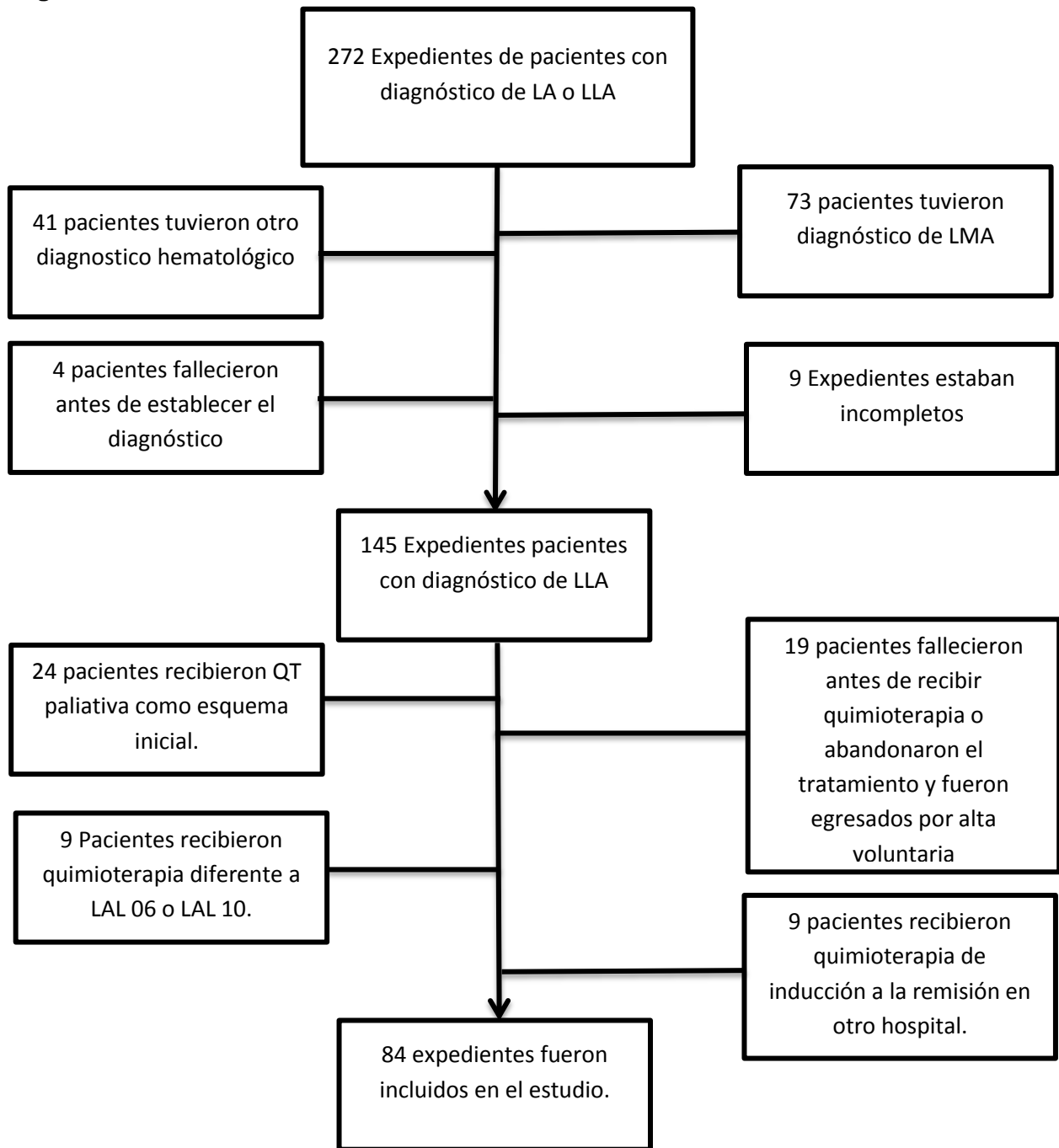
LLA: Leucemia linfoblástica aguda, FAB: Clasificación morfológica franco-americano-británica, L1: Forma nuclear regular, cromatina homogénea, nucléolo pequeño o ausente, citoplasma escaso, L2: forma nuclear irregular, cromatina heterogénea, nucléolo grande, L3: las células son grandes y uniformes con las vacuolas en el citoplasma que cubre el núcleo, LAL 06: Esquema de quimioterapia que se aplica a pacientes menores de 35 años en nuestro hospital, LAL10: Esquema de quimioterapia que se aplica a mayores de 35 años en nuestro hospital.

**Tabla 2. Resultados de los pacientes que alcanzaron remisión completa al día 28.**

<b>Variable</b>	<b>Resultado (n=55)</b>
<b><i>Variables demográficas</i></b>	
Género	
Mujer	28 (50.9)
Hombre	27 (49.1)
Edad	29.0 (20.0-38.0)
<b><i>Diagnóstico y tratamiento de la LLA</i></b>	
Clasificación de la FAB	
L1	9 (16.4)
L2	33 (60.0)
L3	4 (7.3)
QT recibida	
LAL06	37 (67.3)
LAL10	18 (32.7)
<b><i>Desenlaces</i></b>	
Fallecimientos	42 (76.4)

LLA: Leucemia linfoblástica aguda, FAB: Clasificación morfológica franco-americano-británica, L1: Forma nuclear regular, cromatina homogénea, nucléolo pequeño o ausente, citoplasma escaso, L2: forma nuclear irregular, cromatina heterogénea, nucléolo grande, L3: las células son grandes y uniformes con las vacuolas en el citoplasma que cubre el núcleo, LAL 06: Esquema de quimioterapia que se aplica a pacientes menores de 35 años en nuestro hospital, LAL10: Esquema de quimioterapia que se aplica a mayores de 35 años en nuestro hospital.

Figura 1.



LA: Leucemia aguda, LLA: Leucemia linfoblástica aguda, LMA: Leucemia mieloide aguda, LAL 06: Esquema de quimioterapia que se aplica a pacientes menores de 35 años en nuestro hospital, LAL10: Esquema de quimioterapia que se aplica a mayores de 35 años en nuestro hospital.

Figura 2. Fallecimientos en el grupo completo de pacientes.

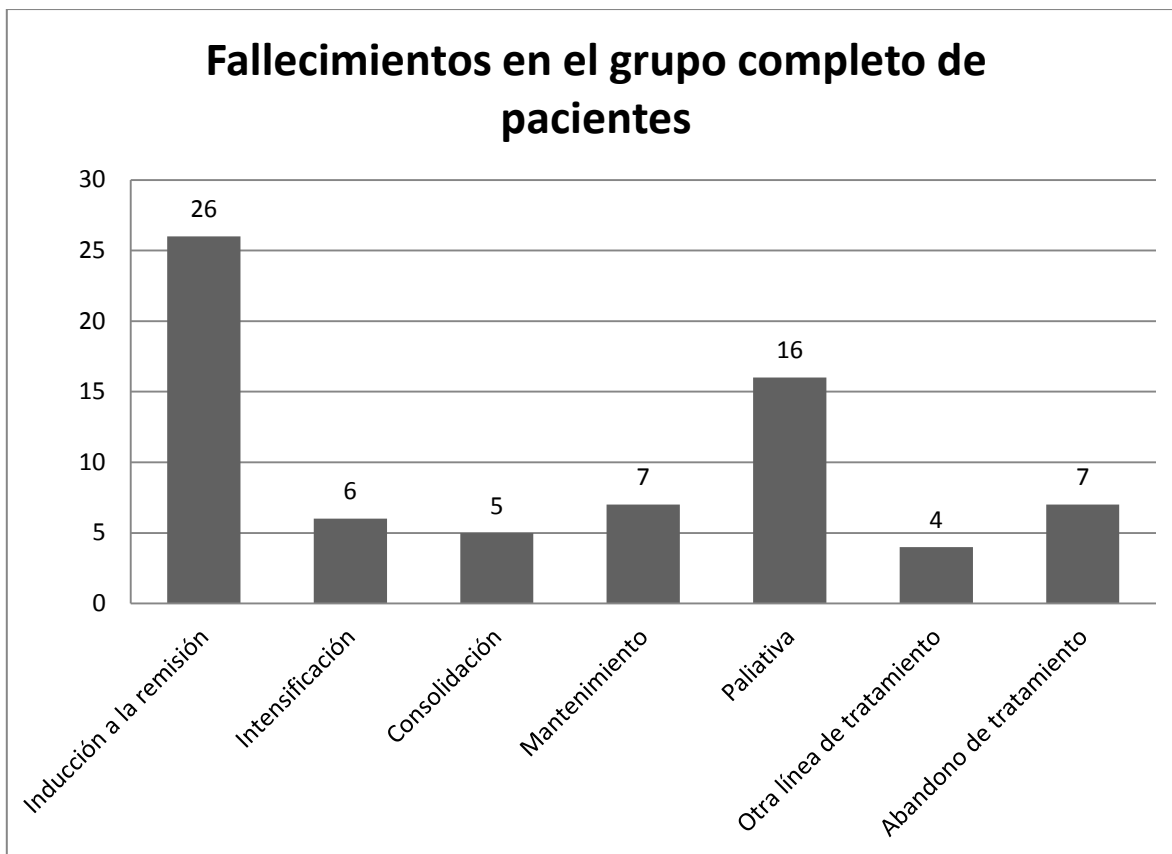


Figura 3. Fallecimientos en pacientes que alcanzaron remisión completa.

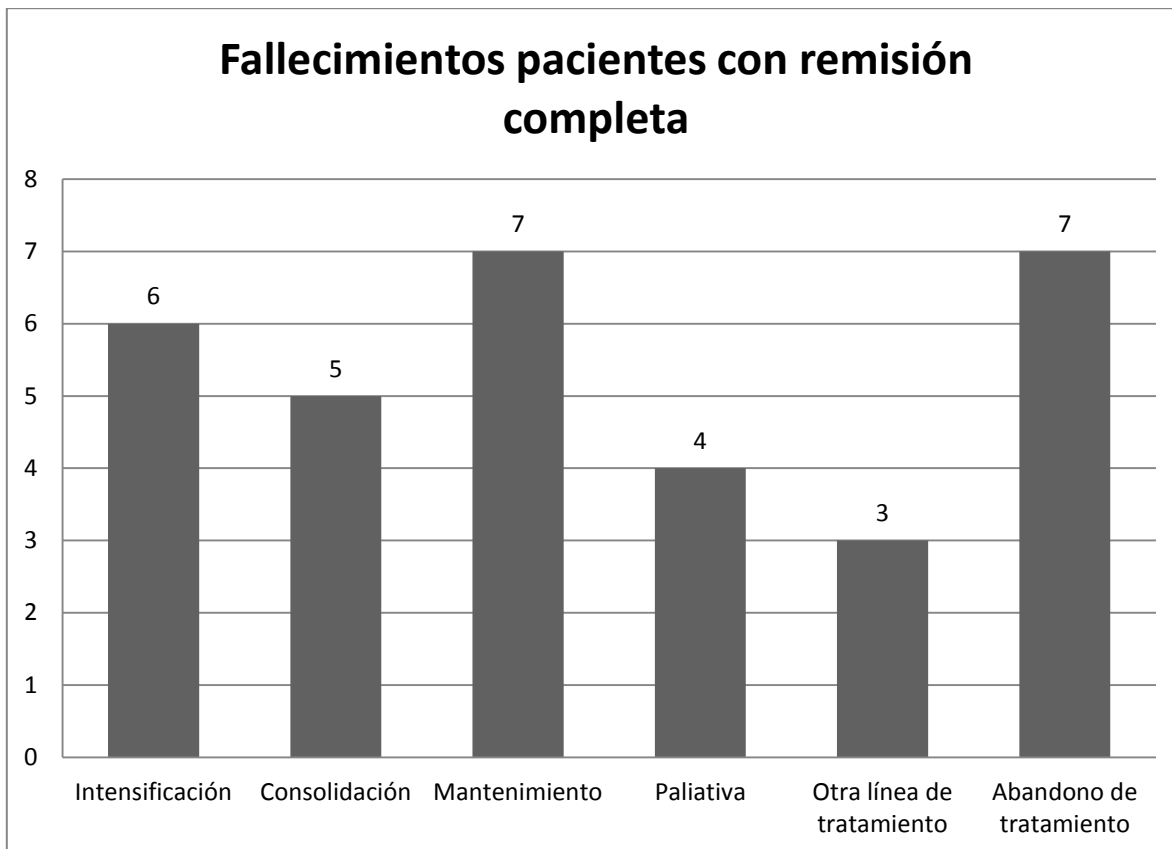
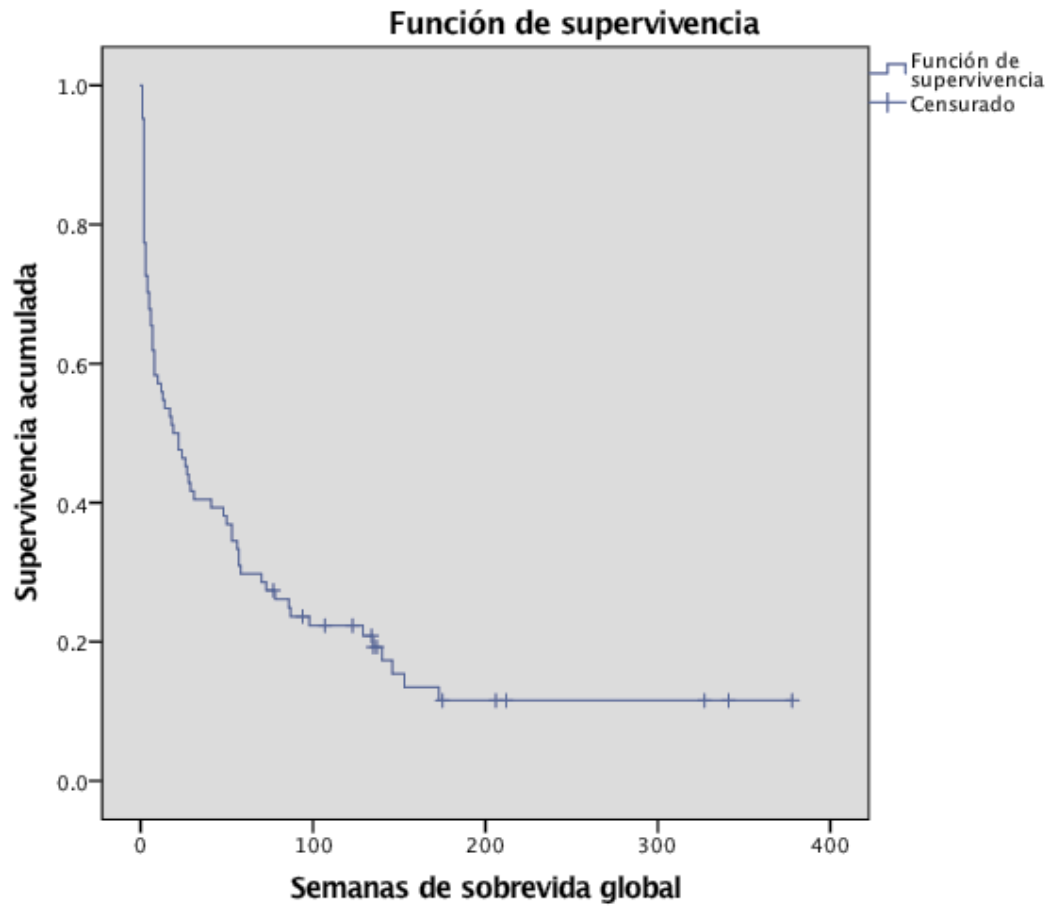
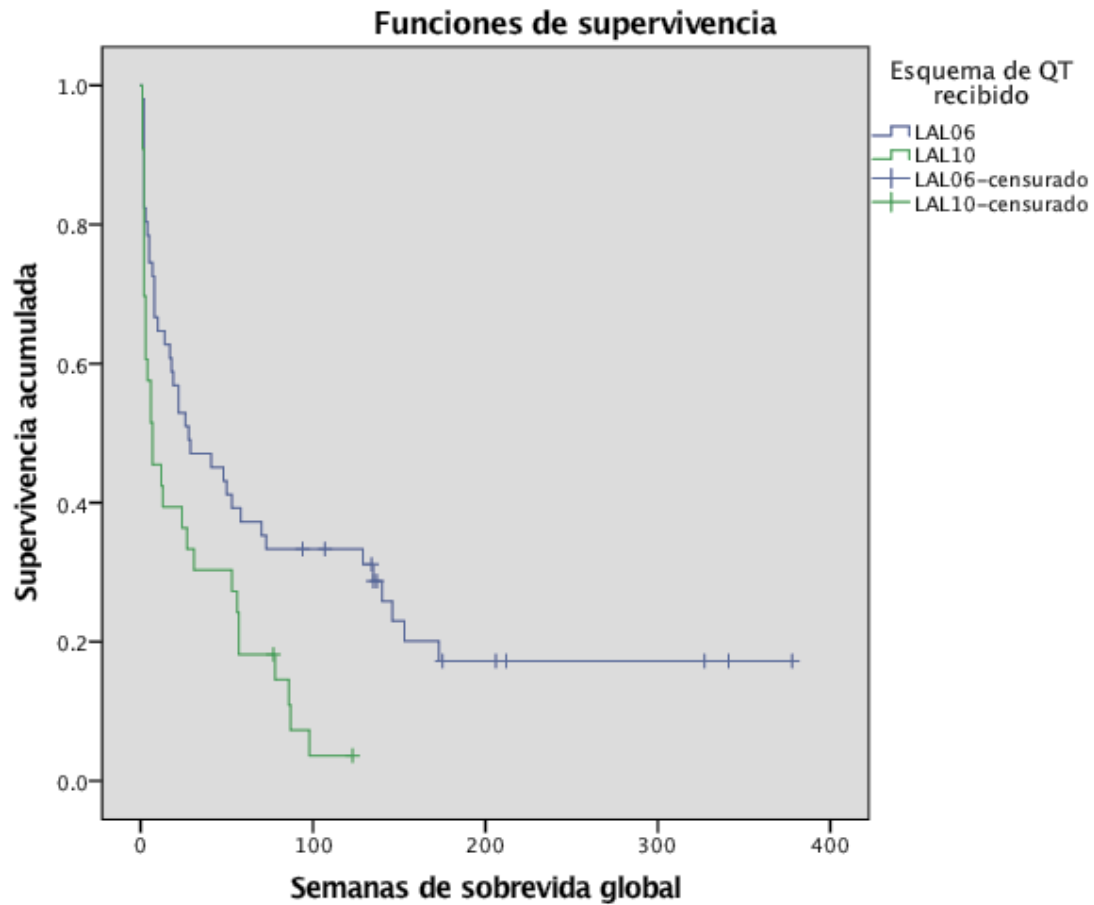


Figura 4. Semanas de sobrevida global de los pacientes con LLA incluidos en este estudio (n=84).



Sobrevida global: 19.0 (RIQ 3.0-84.0) semanas.

Figura 5. Semanas de sobrevida global de pacientes con LLA estratificado por esquema de QT recibido (n=84).

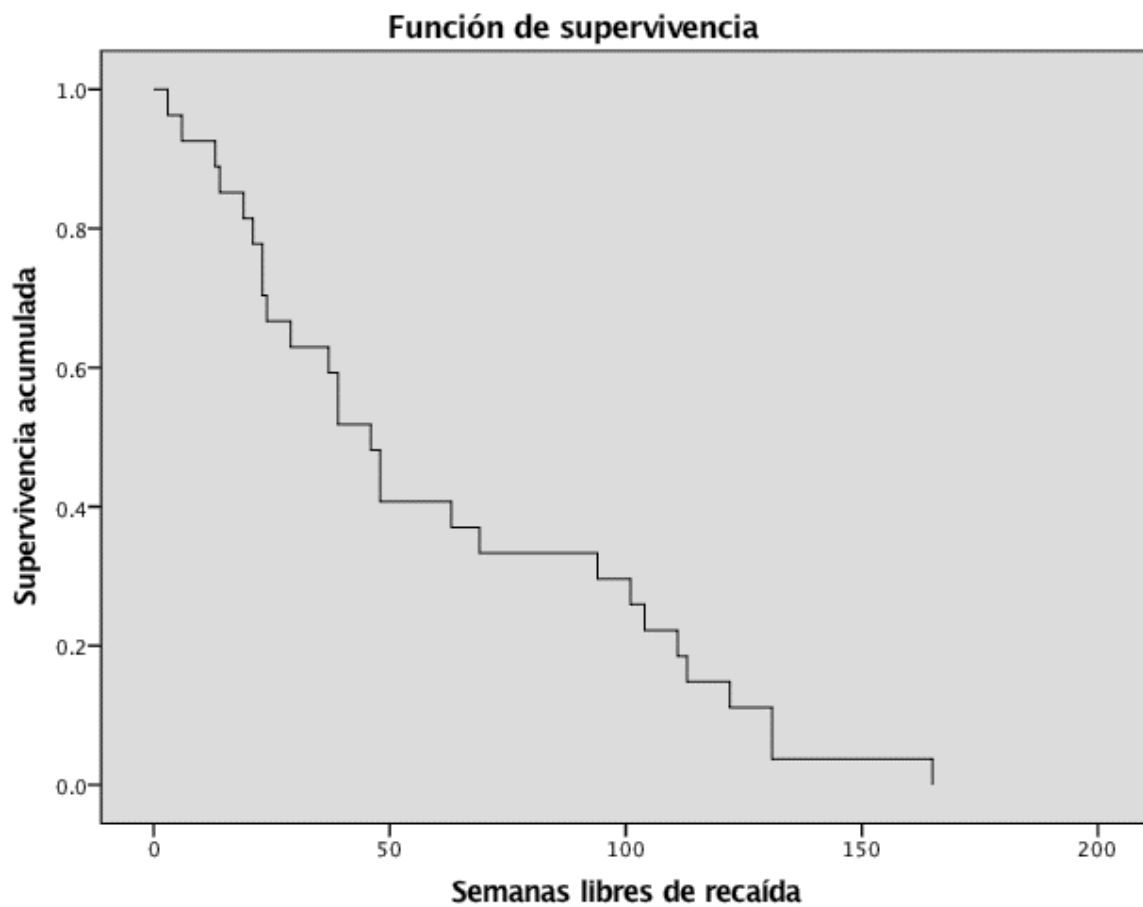


Semanas de sobrevida global: LAL06 28.0 (5.0-135.0) semanas VS 7.0 (2.0-56.5) semanas con LAL10.

Log Rank (Mantel-Cox):  $\chi^2$  7.962;  $p=0.005$ .

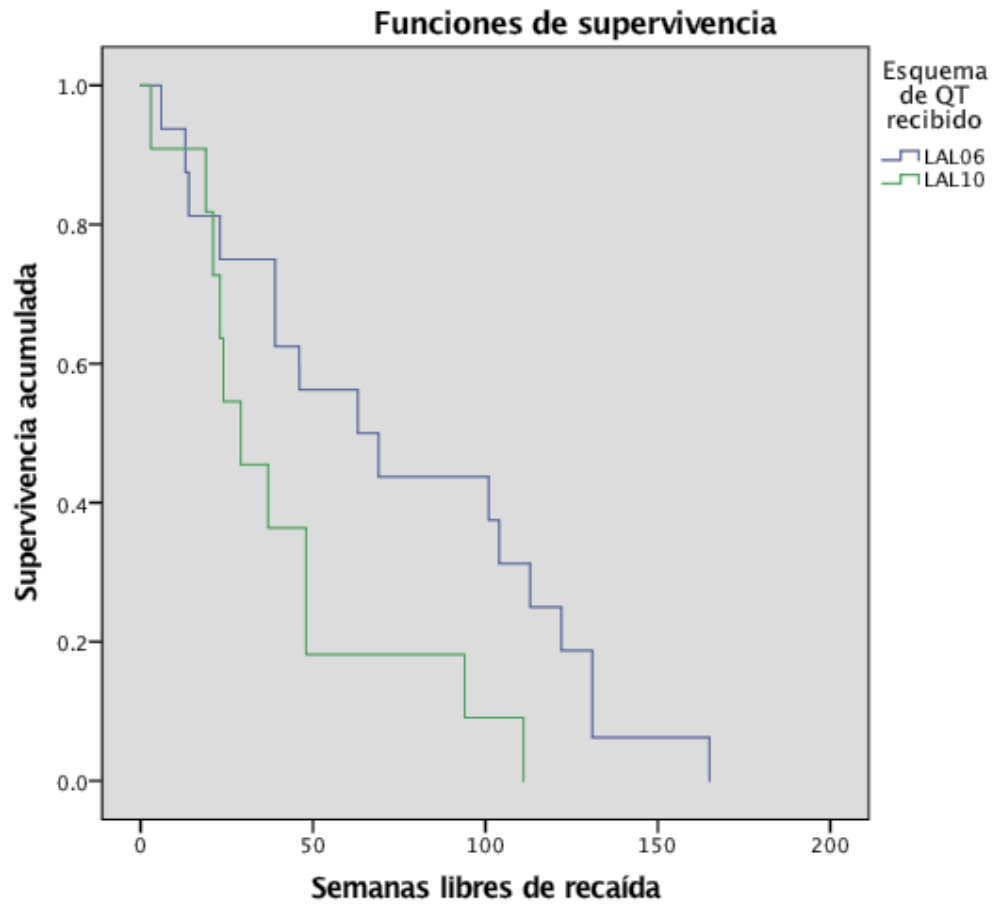


Figura 6. Semanas de sobrevida libre de recaída de los pacientes que alcanzaron la remisión completa (n=55).



Sobrevida libre de recaída: 46.0 (23.0-104.0) semanas.

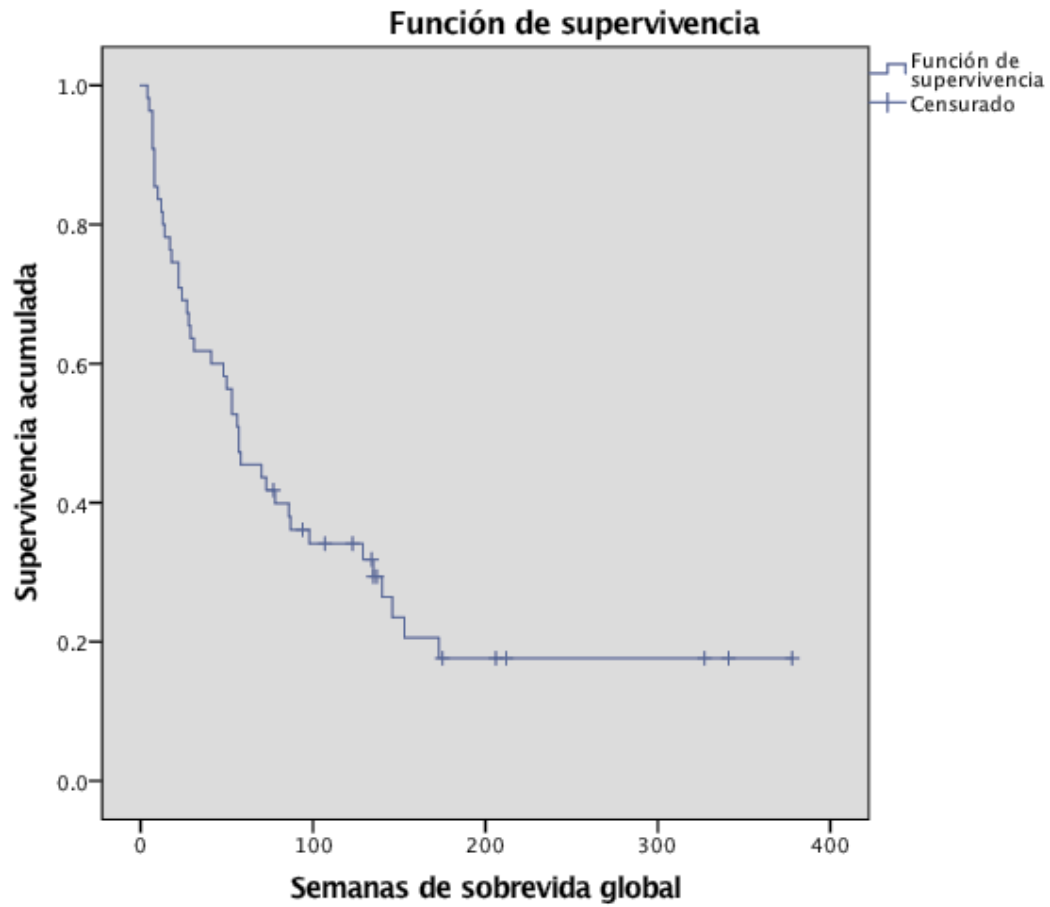
Figura 7. Semanas de sobrevida libres de recaída de los pacientes que alcanzaron la remisión completa (n=55).



Sobrevida libre de recaída: LAL06 63.0 (27.0-119.7) semanas VS 29.0 (21.0-48.0) semanas con LAL10.

Log Rank (Mantel-Cox),  $\chi^2$  4.3;  $p=0.037$ .

Figura 8. Semanas de sobrevida global de los pacientes con LLA que finalizaron la etapa de inducción a la remisión (n=58).



Sobrevida global: 57.0 (18.0-134.0) semanas.