



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

**HEPATOTOXICIDAD DURANTE LA QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN EN
PACIENTES ADULTOS JÓVENES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA:
FACTORES DE RIESGO Y DESENLACES CLÍNICOS.**

TESIS DE POSGRADO

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

**PRESENTA
DRA. JESSICA ZALAPA SOTO**

**TUTOR DE TESIS
DRA. MARÍA ROBERTA DEMICHELIS GÓMEZ**



**CIUDAD DE MÉXICO
AGOSTO 2022**



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.

TÍTULO DE TESIS: HEPATOTOXICIDAD DURANTE LA QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN EN PACIENTES ADULTOS JÓVENES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA: FACTORES DE RIESGO Y DESENLACES CLÍNICOS.

PRESENTA: DRA. JESSICA ZALAPA SOTO



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES
Director de Enseñanza
Subdirector de Servicios Médicos
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

DRA. MARÍA ROBERTA DEMICHELIS GÓMEZ
Tutor de tesis
Departamento de Hematología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Índice

Resumen.....	4
Marco teórico	5
Planteamiento del problema	6
Justificación	7
Pregunta de investigación	7
Hipótesis	7
Objetivos	7
Materiales y métodos	8
<i>a. Población de estudio</i>	8
<i>b. Definición de variables</i>	9
<i>c. Definición de desenlaces</i>	9
<i>d. Análisis estadístico</i>	9
Resultados.....	10
Tablas y figuras	14
Discusión	20
Conclusiones	24
Referencias.....	25

Resumen

Título: Hepatotoxicidad durante la quimioterapia de inducción en pacientes adultos jóvenes con leucemia linfoblástica: factores de riesgo y desenlaces clínicos.

Objetivos: conocer la frecuencia, los factores de riesgo y el impacto en los desenlaces clínicos de la hepatotoxicidad durante la quimioterapia de inducción en adultos jóvenes con leucemia linfoblástica.

Materiales y métodos: estudio retrospectivo, observacional, de pacientes adultos jóvenes hispanos con diagnóstico de leucemia linfoblástica que recibieron quimioterapia de inducción entre el periodo 2015 a 2020 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Resultados: se incluyeron 131 pacientes, 68.7% con diagnóstico inicial de leucemia linfoblástica y 31.3% con diagnóstico de recaída. El 86.3% (113/131) presentó algún grado de hepatotoxicidad y el 28.2% (37/131) hepatotoxicidad grado 3 o 4. El tipo de hepatotoxicidad más frecuente fue la hiperbilirrubinemia, 79.6% (90/113). El uso de esquema pediátrico se asoció a hepatotoxicidad de cualquier grado (OR 4.52, IC 95 1.38-14.7). La esteatosis se asoció con hepatotoxicidad grado 3 y 4 en el grupo de pacientes con diagnóstico inicial (OR 6.55 IC 95% 1.55-27.7). No se observó diferencia en la frecuencia de EMR positiva y mortalidad durante la inducción entre los pacientes con y sin hepatotoxicidad. Los pacientes que desarrollaron hepatotoxicidad tuvieron con mayor frecuencia remisión completa que los que no la desarrollaron (80% vs 50% p 0.015). Existió asociación entre los pacientes que presentaron hepatotoxicidad de cualquier grado y la frecuencia de remisión completa (OR 4.8 IC 95% 1.4-16.5). Sin diferencias en la mediana de supervivencia global entre los pacientes con y sin hepatotoxicidad durante la inducción (24.8 vs 20.2 meses, p 0.77).

Conclusiones: la frecuencia de hepatotoxicidad durante la quimioterapia de inducción de LLA en adultos jóvenes mexicanos es alta sin importar del tipo de esquema empleado (pediátrico vs. adulto), sin embargo, su presentación no parece implicar un impacto desfavorable en los desenlaces clínicos, como mayor mortalidad relacionada a la inducción o menor supervivencia global. Además, parece existir una tendencia hacia una mejor respuesta al tratamiento incluso cuando se requiere ajuste de dosis debido a toxicidad relacionada con el mismo, probablemente como reflejo de la intensidad y efectividad del tratamiento.

Título

Hepatotoxicidad durante la quimioterapia de inducción en pacientes adultos jóvenes con leucemia linfoblástica: factores de riesgo y desenlaces clínicos.

Marco teórico

La leucemia linfoblástica (LLA) es una malignidad hematológica caracterizada por la expansión clonal de progenitores hematopoyéticos del linaje linfoide. En México, la LLA representa el 51% de las leucemias agudas en población adulta. Además, se ha observado que la población hispana presenta con mayor frecuencia características de alto riesgo y toxicidad relacionada con el tratamiento ^[1,2].

Entre la población adulta con LLA, se identifica un grupo que posee características superpuestas entre los pacientes pediátricos y los adultos, denominado población de adolescentes y adultos jóvenes o “*población AYA*” y que se reconoce como una población única con características y necesidades específicas. No existe un consenso en la edad específica establecida para este grupo poblacional, sin embargo, en la Unión Europea se considera hasta los 29 años, mientras que en Estados Unidos el límite de edad es 40 años ^[3,4,6]. El tratamiento de esta población con LLA ha representado un reto debido a los pobres desenlaces clínicos reportados en comparación con la población pediátrica, con menor supervivencia a largo plazo, mayor mortalidad en la inducción y mayor frecuencia de eventos adversos asociados al tratamiento. Las causas relacionadas a estos peores desenlaces en esta población son múltiples, incluyendo una citogenética desfavorable y alteraciones moleculares, una enfermedad más agresiva así como mayor frecuencia de toxicidad relacionada al tratamiento ^[6,7]. Además, en América Latina, el grupo de adultos jóvenes tiene una incidencia mayor de LLA que la reportada por otros grupos internacionales, así como peores desenlaces clínicos a largo plazo, con una supervivencia global a 5 años de aproximadamente 20% con el empleo de protocolos de tratamiento tradicionales ^[13]. Sin embargo, en los últimos años, se ha implementado el uso de protocolos inspirados en esquemas pediátricos (*PIR, pediatric inspired regimens*) para el tratamiento de la LLA, lo que ha permitido un aumento en la supervivencia global ^[5,9,12]. En México, existe evidencia de que en términos de respuesta completa, recaída y supervivencia global, el empleo de *PIR* proporciona beneficios a los pacientes hispanos ^[6,20].

El tratamiento de LLA consta de cuatro fases que incluyen inducción, consolidación/intensificación, profilaxis al sistema nervioso central (SNC) y mantenimiento. La fase de inducción a la remisión tiene una duración de cuatro a seis semanas, consiste en la administración de dosis altas de quimioterapia con el objetivo de eliminar las células malignas y lograr la remisión completa para posteriormente continuar con el resto de las fases. Usualmente, la fase de inducción se administra de forma intrahospitalaria debido a la presentación de complicaciones asociadas a dicho tratamiento. La principal diferencia entre los esquemas basados en protocolos pediátricos y los esquemas de adulto se encuentra en los medicamentos

administrados en las primeras dos fases del tratamiento que son la inducción a la remisión y la consolidación. Las principales características de los esquemas inspirados en protocolos pediátricos son el uso de dosis más altas de corticosteroide y vincristina, así como la adición de L-asparaginasa. En contraste, los esquemas de adulto se caracterizan por el empleo principalmente de fármacos mieloablativos como agentes alquilantes y antraciclenos [4,6]. Por lo tanto, el perfil de toxicidad relacionada a cada tipo de esquema suele ser distinto, mientras los esquemas pediátricos característicamente se asocian con hepatotoxicidad y toxicidad metabólica, los esquemas convencionales de adulto presentan con mayor frecuencia toxicidad hematológica y complicaciones asociadas a esta [3, 27].

El empleo reciente de esquemas inspirados en regímenes pediátricos (PIR) ha demostrado mejoría en los desenlaces a largo plazo a pesar de la toxicidad relacionada al tratamiento [5,6,30]. Aunque en algunos centros el uso de esquemas de adulto tipo HCVAD continúa siendo frecuente debido a la escasez de recursos, la tendencia al empleo de PIR va en aumento. Sin embargo, se ha observado que los PIR se relacionan con mayor frecuencia de hepatotoxicidad y toxicidad metabólica [21]. La obesidad y el síndrome metabólico representan comorbilidades altamente prevalentes en la población hispana, mismas que al igual que el grupo étnico por sí mismo, se han descrito como factores relacionados con el desarrollo de hepatotoxicidad tras el empleo de PIR. [20, 21,15]

Actualmente, existe poca información de la frecuencia de presentación y el impacto de la hepatotoxicidad y otras complicaciones metabólicas en los desenlaces clínicos tras el tratamiento de inducción de LLA en población adulta. En la población mexicana al ser de etnia hispana, la prevalencia de síndrome metabólico y esteatosis hepática es mayor que en otras poblaciones, lo que podría aumentar el riesgo de LLA y probablemente el desarrollo de hepatotoxicidad asociado no solo al uso de PIR, sino también con el uso de esquemas convencionales de adulto. En México se desconoce si el desarrollo de hepatotoxicidad es mayor que en otras poblaciones, si está relacionado o no con el tipo de esquema empleado y si tiene impacto desfavorable en desenlaces clínicos. El conocimiento del impacto de la hepatotoxicidad en desenlaces clínicos, así como su frecuencia y los factores de riesgo relacionados, podría permitir el desarrollo de estrategias de prevención durante esta fase del tratamiento y las posteriores involucradas.

Planteamiento del problema

En América Latina existe mayor incidencia de LLA en la población de adultos jóvenes que la reportada en otras regiones. Este grupo de pacientes la LLA se asocia a peores desenlaces clínicos con supervivencia global a 5 años menor a 20% con el uso de esquemas de tratamiento para adultos tradicionales. Tras el empleo reciente de esquemas de tratamiento basados en protocolos pediátricos (PIR) se ha logrado un aumento en la supervivencia global en esta población, sin embargo, con una mayor toxicidad metabólica y hepatotoxicidad que en población pediátrica [6, 20].

En la población mexicana el síndrome metabólico es una entidad prevalente, lo cual podría predisponer al desarrollo de hepatotoxicidad, aumentado así la frecuencia de presentación de ésta durante el tratamiento de inducción con un probable impacto desfavorable en los desenlaces clínicos de los pacientes.

Justificación

El empleo de protocolos inspirados en esquemas pediátricos (PIR) ha demostrado una mejoría en la supervivencia global en el grupo de adultos jóvenes, sin embargo, se ha relacionado con mayor desarrollo de toxicidad metabólica y hepática. Actualmente, existe poca información de la frecuencia de presentación y el impacto de las complicaciones metabólicas y hepatotoxicidad en los desenlaces clínicos tras el empleo de *PIR*. En la población mexicana al ser de etnia hispana, la prevalencia de síndrome metabólico y esteatosis hepática es mayor que en otras poblaciones, lo que podría aumentar el riesgo de LLA y probablemente el desarrollo de hepatotoxicidad asociado al uso de *PIR*. En México se desconoce si el desarrollo y grado de hepatotoxicidad es mayor con el uso de *PIR* respecto a esquemas adultos convencionales y si tiene impacto desfavorable en los desenlaces clínicos. El conocimiento del impacto de la hepatotoxicidad en desenlaces clínicos, así como la frecuencia y los factores de riesgo relacionados durante la quimioterapia de inducción en población AYA con LLA, podría permitir el desarrollo de estrategias de prevención durante esta fase del tratamiento y las posteriores involucradas.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la frecuencia, los factores de riesgo y los desenlaces clínicos de la hepatotoxicidad durante la quimioterapia de inducción para leucemia linfoblástica en adultos jóvenes?

Hipótesis

En pacientes adultos jóvenes hispanos con leucemia linfoblástica, el desarrollo de hepatotoxicidad durante la quimioterapia de inducción fue más frecuente con el empleo de *PIR* que con los esquemas de adulto convencionales, con impacto clínico desfavorable asociado.

Objetivos

Objetivo general: conocer la frecuencia de hepatotoxicidad durante la quimioterapia de inducción de leucemia linfoblástica en pacientes adultos jóvenes hispanos.

Objetivos secundarios:

1. Determinar si existe asociación entre el tipo de esquema empleado para la quimioterapia de inducción de LLA y el desarrollo de hepatotoxicidad.
2. Identificar factores de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad durante la quimioterapia de inducción de LLA.
3. Identificar si existen desenlaces clínicos desfavorables asociados con el desarrollo de hepatotoxicidad durante la quimioterapia de inducción, incluyendo mortalidad en la inducción, enfermedad mínima residual positiva, ausencia de remisión completa posterior a la inducción y supervivencia global.
4. Conocer si el grado de hepatotoxicidad se relaciona con el desarrollo de otras complicaciones.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica pertenecientes al grupo de adultos jóvenes, que recibieron quimioterapia de inducción a la remisión entre enero 2015 y marzo 2020 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Los datos sociodemográficos (sexo, edad, comorbilidades) se obtuvieron a través del expediente clínico físico y electrónico. Se recabaron datos clínicos y de laboratorio en relación con el diagnóstico y evolución de la enfermedad, así como de la presentación de hepatotoxicidad y otras complicaciones durante el tratamiento de inducción. De igual forma, se revisaron los resultados de estudios diagnósticos de gabinete (ultrasonido o tomografía) para determinar la presencia de esteatosis, hepatomegalia y esplenomegalia.

La presencia y grados de hepatotoxicidad, así como el resto de las complicaciones se definió de acuerdo a los criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE) versión 5.0. Se identificaron 3 tipos de hepatotoxicidad: hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia e hiperfosfatasa.

a. Población de estudio

Criterios de inclusión:

- Pacientes de 18 a 50 años de edad y diagnóstico de leucemia linfoblástica mediante aspirado de médula ósea y citometría de flujo.
- Haber iniciado quimioterapia de inducción a la remisión en el área de hospitalización del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” durante el periodo enero 2015 a marzo 2020.
- Contar con determinación basal de química hepática y durante la quimioterapia de inducción.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con edad menor a 18 años o mayor a 50 años de edad.
- Pacientes que recibieron tratamiento quimioterapéutico con fines paliativos.
- Pacientes que no completaron o abandonaron tratamiento por razones no relacionadas con toxicidad de cualquier tipo.

b. Definición de variables

Se consideró hiperleucocitosis a una cuenta de leucocitos mayor de $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ en LLA de células B y mayor $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ en LLA de células T. Se consideró CD20 positivo si existía una expresión de este marcador mayor o igual a 20% en el inmunofenotipo. Se consideró que existía alteración basal en las pruebas de funcionamiento hepático si existía elevación de alguna de las siguientes: bilirrubina total, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa y alanino aminotransferasa. La presencia de hepatotoxicidad y sus grados se definió de acuerdo a los criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE) versión 5.0. Se evaluó la presencia de esteatosis, esplenomegalia y hepatomegalia con base en tomografía o ecografía hepática y de vías biliares según el caso. Se consideró como riesgo alto o desfavorable: hiperleucocitosis al diagnóstico, edad >35 años, presencia alteraciones citogenéticas y moleculares y enfermedad mínima residual positiva posterior a la inducción. Los tipos de esquema se dividieron en dos grupos: esquemas de adulto convencional (Hiper-CVAD o HOP0612) y esquemas pediátricos (CALGB 10403 e Hiper-CVAD aumentado).

c. Definición de desenlaces

Se consideró remisión completa cuando se evidenció $<5\%$ de blastos en aspirado de médula ósea sin evidencia de enfermedad extramedular. La mortalidad durante la inducción se consideró como cualquier muerte ocurrida posterior al inicio de quimioterapia de inducción y antes de iniciar el siguiente ciclo de tratamiento. Se consideró enfermedad mínima residual positiva un valor ≥ 0.01 en el análisis por citometría de flujo en pacientes que alcanzaron remisión completa posterior a la inducción.

d. Análisis estadístico

Las variables continuas se reportaron en medias con desviación estándar (DE) o medianas con rango intercuartílico (IQR) de acuerdo a su distribución. Las variables categóricas se reportaron en porcentajes y proporciones. Se realizó un estudio comparativo de las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio en pacientes con y sin hepatotoxicidad; para las variables continuas se utilizó t-student (paramétricas) o U Mann-Whitney (no paramétricas), y para las variables categóricas chi-cuadrada. Se realizó análisis bivariado para identificar factores asociados a hepatotoxicidad y se calculó el odds ratio (OR) con intervalos de

confianza del 95% (IC). Posteriormente, se realizó un análisis multivariado con análisis de regresión logística para evaluar asociación independiente entre los factores evaluados y el desarrollo de hepatotoxicidad, y se determinó OR ajustado con IC del 95%. Se estimó la supervivencia global mediante el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, y se utilizó el test de long rank para comparación de las medianas de supervivencia. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Se utilizó el software SPSS versión 21.

Resultados

1. Características basales

Se estudió un total de 131 casos, del cual, el 68.7 % (n=90) correspondió a diagnóstico inicial de leucemia linfoblástica y el 31.3 % (n=41) a diagnóstico de recaída. Respecto al tratamiento de inducción, 51.9% (n=68) recibieron esquema basado en protocolo pediátrico (PIR) y 48.1% (n=63) esquema de adulto. La mediana de edad al diagnóstico fue de 25 años (IQR 20-30), en la distribución por sexo 60.3% (79) eran hombres y 39.7% (52) mujeres. El 86% (113/131) tenía un ECOG de 0. De las comorbilidades estudiadas, el 44.3% (58/131) tenía sobrepeso u obesidad y solamente el 6.1% (8/131) tenía diabetes. *Tabla 1.*

Del total de pacientes, la presencia de dislipidemia solo fue evaluable en 91 pacientes, de los cuales el 82% (75/91) tenían algún tipo de dislipidemia, la más frecuente representada por la dislipidemia mixta en un 46.2% (42/91).

En los pacientes con diagnóstico inicial (n=90), el 77% (69/90) tenía un riesgo alto. Dentro de los pacientes en que fue evaluable la enfermedad mínima residual (EMR) (68.9%, 62/90) se observó que la positividad de ésta contribuía al riesgo alto en la mayoría de los pacientes (84.1% vs 15.9% $p < 0.01$), mientras los casos restantes podría atribuirse a alteraciones citogenéticas o moleculares, leucocitosis y edad al diagnóstico. El 90% (81/90) correspondió a inmunofenotipo pre B/ B común y 56% (50/90) tenía CD20 (+). El 44% (40/90) tenía leucocitosis al diagnóstico y solamente el 4.4% (4/90) infiltración al sistema nervioso central.

Dentro de las características bioquímicas estudiadas, se encontró que el 64% (58/90) de los pacientes con diagnóstico inicial presentaban alteración en las pruebas de funcionamiento hepático y la mediana de cifra de leucocitos fue de $20.8 \times 10^3 / \text{mCL}$ (RIQ $2.5 \times 100.6 \times 10^3 / \text{mCL}$). El resto de parámetros de laboratorio determinados en pacientes con diagnóstico inicial de LLA y sus frecuencias se reportan en la *Tabla 2.*

2. Frecuencia de Hepatotoxicidad

2.1 Todos los pacientes

Del total de pacientes, el 86.3% (113/130) presentó algún grado de hepatotoxicidad, mientras que únicamente el 28.2% (37/131) presentó hepatotoxicidad grado 3 y 4. *Figura 1a-b*. Dentro de los pacientes que presentaron hepatotoxicidad, la hiperbilirrubinemia se presentó en 79.6% (90/113) para hepatotoxicidad en general y en 67.6% (25/37) para hepatotoxicidad grado 3/ 4. La hipertransaminasemia ocupó el segundo lugar en frecuencia, con 66.4% (75/113) y 40.5% (15/37) y en último lugar la hiperfosfatasa 31.9% (36/113) y 8.1% (3/37) para hepatotoxicidad en general y hepatotoxicidad grado 3/ 4 respectivamente. No se encontraron diferencias significativas entre las características demográficas presentes al diagnóstico de los pacientes que desarrollaron y no hepatotoxicidad de cualquier grado. *Tabla 1*. De acuerdo al esquema de inducción (PIR vs esquema de adulto), se encontró que los pacientes que recibieron quimioterapia de inducción con esquema pediátrico desarrollaron con mayor frecuencia hepatotoxicidad de cualquier grado (94.1% vs 77.8%; p 0.007), sin embargo, en cuanto al desarrollo de hepatotoxicidad grado 3 y grado 4 no se encontró diferencia entre los tipos de esquema empleados (30.9% vs 25.4%; p 0.48). *Figura 1c*.

2.2 Diagnóstico inicial

Se observó una frecuencia de presentación de hepatotoxicidad similar a lo observado en el análisis de ambos grupos, con 84% (76/90) y 31% (28/90) para hepatotoxicidad en general y grado 3/ 4 respectivamente. En el grupo de pacientes con diagnóstico inicial, se observó que los pacientes con esteatosis al diagnóstico desarrollaron con mayor frecuencia hepatotoxicidad grado 3 y 4 que los que no la tenían (70% vs 26.3% p 0.005). No se encontró diferencia significativa en el resto de las características sociodemográficas ni hallazgos de laboratorio entre los pacientes que presentaron hepatotoxicidad de cualquier grado. *Tabla 1*.

2.3 Recaídas

Para el grupo de pacientes con diagnóstico de recaída, no se encontraron diferencias significativas entre las características demográficas, de laboratorio ni de gabinete entre los pacientes que desarrollaron y no hepatotoxicidad de cualquier grado.

3. Factores de riesgo asociados a hepatotoxicidad

Cuando se estudió a todos los pacientes que recibieron esquema de inducción (n=131), el uso de esquema pediátrico se asoció de forma independiente al desarrollo de hepatotoxicidad de cualquier grado tanto en el análisis bivariado (OR 4.57, IC 95% 1.41-14.2) como en el multivariado (ORa 4.52, IC 95 1.38-14.7). *Tabla 3*.

La esteatosis se asoció con el desarrollo de hepatotoxicidad en el análisis bivariado en pacientes con diagnóstico inicial y hepatotoxicidad grado 3 y 4 (OR 6.55 IC 95% 1.55-27.7). La esplenomegalia se asoció al desarrollo de hepatotoxicidad grado 3 y 4 en el análisis multivariado cuando se incluyeron ambos tipos de diagnóstico (ORa 4.45; IC 95 1.47-13.4) y en diagnóstico inicial (ORa 3.32; IC 95% 1-10.3).

No se encontró asociación entre la presencia de obesidad y la frecuencia de hepatotoxicidad de cualquier grado, siendo muy similar la presentación de ésta última, independientemente de si estaba presente la obesidad o no (27.5% vs 28.8%, p 0.88).

De igual forma se evaluó si existía diferencia entre la presencia de otras condiciones al diagnóstico y el desarrollo de hepatotoxicidad incluyendo el sexo, diabetes, dislipidemia, alteración de pruebas de funcionamiento hepático, leucocitosis. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre la presencia de las condiciones previamente mencionadas y el desarrollo de hepatotoxicidad de cualquier grado. *Tabla 1 y 2.*

4. Impacto de la hepatotoxicidad en desenlaces clínicos

4.1 Hospitalización y complicaciones

Del total de pacientes, únicamente en 90 de 131 pacientes fue evaluada la hipofibrinogenemia, el resto no contaba con datos para el análisis. De los 90 pacientes, el 77% (69/90) presentó hipofibrinogenemia durante la quimioterapia de inducción, y se observó una diferencia significativa entre los pacientes con hipofibrinogenemia y el desarrollo o no de hepatotoxicidad 97% vs 3% (67/69, 2/69, p 0.009), existiendo asociación entre la presencia de hipofibrinogenemia y el desarrollo de hepatotoxicidad durante la inducción (OR 7.8 IC 1.31-46.6).

No se observaron diferencias entre los pacientes que presentaron hepatotoxicidad y otras complicaciones durante la inducción, incluyendo hiperglucemia (p 0.45), hipertrigliceridemia (p 0.80), choque séptico (p 0.67) y neutropenia grave con fiebre (p 0.33).

La hepatotoxicidad grado 3 y 4 estuvo presente en 13/29 (44.8%) pacientes en los que se modificó el tratamiento de inducción vs 24/102 (23.5%) en los que no se ajustó el tratamiento a pesar de la hepatotoxicidad (p 0.025).

4.2 Remisión completa y Enfermedad mínima residual

Del total de pacientes (n=131), 69.5% (91/131) presentó remisión completa. En los pacientes con diagnóstico inicial, el 76% (68/90) alcanzó remisión completa y se observó que los pacientes que desarrollaron hepatotoxicidad en general durante la quimioterapia inducción (76/90) tuvieron más remisiones completas que los que no presentaron hepatotoxicidad (80% vs 50%, p 0.015). Lo mismo se observó para hepatotoxicidad grado 3 y 4 (93% vs 68%, p 0.010). La

hepatotoxicidad en general y grado 3 y 4 se asoció de forma independiente con lograr remisión completa tanto en el análisis bivariado (OR 4 IC 95% 1.2-13.3; OR 6.1 IC 95% 1.3-28.6) como en el multivariado (ORa 4.8 IC 95% 1.4-16.5; ORa 21.4 IC 95% 2.4-186.4). El ajuste de esquema de tratamiento no mostró diferencia en términos de lograr remisión completa, ya que 66% (19/29) vs 71% (72/102) de los pacientes en los que se ajustó el tratamiento y no respectivamente, lograron remisión completa (p 0.60).

La enfermedad mínima residual se evaluó únicamente en los pacientes que presentaron remisión completa posterior a la inducción y que contaban con datos en el expediente para su análisis (n=82). Se observó que 79% (65/82) tuvo EMR positiva posterior a la inducción, no se observó diferencia entre presencia de EMR positiva y el desarrollo de o no hepatotoxicidad de cualquier grado durante la inducción (78% vs 89% p 0.45).

4.3 Mortalidad en la inducción y supervivencia global

Del total de pacientes que recibieron quimioterapia de inducción el 14% (18/131) fallecieron durante la misma, de los cuales el 22% (4/18) desarrolló hepatotoxicidad grado 3/ 4. Sin embargo, no se evidenció diferencia entre la frecuencia de muerte en la inducción y el antecedente o no de hepatotoxicidad de cualquier grado (15% vs 6%, p 0.27) ni grado 3 y 4 (11% vs 15%, p 0.54).

La mediana de supervivencia global para los pacientes que presentaron hepatotoxicidad durante la inducción fue de 24.8 meses y 20.2 meses para los que no la presentaron, sin haberse observado diferencia entre ambas (p 0.77). Tampoco se observó diferencia entre la mediana de supervivencia de los pacientes con y sin hepatotoxicidad grado 3 y 4 (27.7 meses vs 22.43 meses, p 0.73). *Figura 3.*

Tablas y figuras

Variable	Todos (n=131)	Hepatotoxicidad (n=113)	No hepatotoxicidad (n=18)	P	Hepatotoxicidad G 3/ 4 (n= 37)	No hepatotoxicidad G 3/ 4 (n= 94)	P
Diagnóstico							
Inicial	68.7%(90)	84.4%(76)	15.6% (14)	0.37	31.1% (28)	68.9% (62)	0.28
Recaída	31.3% (41)	90.2% (37)	9.8% (4)		22 % (9)	78% (32)	
Edad	25 (20-30)	24 (20-34.5)	31 (22-44.75)	0.06	25 (20-36)	25 (21-35)	0.91
Sobrepeso u obesidad							
Sí	44.3% (58)	86.2% (50)	13.8% (8)	0.98	27.6% (26)	72.4% (42)	0.98
No	55.7% (73)	86.3% (63)	13.7% (10)		28.8% (21)	71.2% (52)	
Diabetes							
Sí	6.1% (8)	75% (6)	25% (2)	0.34	25% (2)	75% (6)	0.83
No	93.9% (123)	87% (107)	13% (16)		28.5% (35)	71.5% (88)	
Esteatosis							
Sí	16% (21)	90.5% (19)	9.5% (2)	0.54	42.9% (9)	57,1% (12)	0.10
No	84% (110)	85.5% (94)	14.5% (16)		25.5% (28)	74.5% (82)	
Riesgo							
Estándar	19.8% (26)	84.9% (22)	15.4% (4)	0.78	42.3% (11)	57 7% (15)	0.07
Alto	80.2% (105)	86.7% (91)	13.3% (14)		24.8% (26)	75.2% (79)	
Sexo							
Hombre	60.3% (79)	86.1%(68)	13.9% (11)	0.94	26.6% (21)	73.4% (58)	0.60
Mujer	39.7% (52)	86.5% (45)	13.5% (7)		30.8% (16)	69.2% (36)	
ECOG							
0	86.3% (113)	86.7% (98)	13.3% (15)	0.33	29.2% (33)	70.8% (80)	0.54
≥1	13.7% (18)	83.3% (15)	16.7% (3)		22.2% (4)	77.8% (14)	
Tipo de esquema							
PIR	51.9% (68)	94.1% (64)	5.9% (4)	0.007	30.9% (21)	69.1% (47)	0.48
Adulto	48.1% (63)	77.8% (49)	22.8% (14)		25.4% (16)	74.6% (47)	

Tabla 1. Características basales para todos los pacientes. Hepatotoxicidad de cualquier grado y hepatotoxicidad grado 3/ 4 respectivamente.

Variable	Todos(n=90)	Hepatotoxicidad grado 3 y 4 (n=28)	No hepatotoxicidad grado 3 y 4 (n=62)	P
Edad	25 (20-36)	28.5 (20-36)	25 (20-35.25)	0.68
Sobrepeso/ obesidad				0.37
Sí	46.7% (42)	35.7% (15)	64.3%(27)	
No	53.3% (48)	27.1 (13)	72.9% (35)	
Diabetes				0.40
Sí	4.4% (4)	50% (2)	50% (2)	
No	95.6% (86)	30.2% (26)	69.8% (60)	
Esteatosis				0.005
Sí	(10)	70% (7)	30% (3)	
No	(80)	26.3% (21)	73.8% (59)	
Riesgo				0.71
Estándar	23.3% (21)	42.9% (9)	57.1% (12)	
Alto	76.7% (69)	27.5% (19)	72.5% (50)	
Sexo				0.57
Masculino	60% (54)	33.3% (18)	66.7% (36)	
Femenino	40% (36)	27.8% (10)	72.2% (26)	
ECOG				0.64
0	88.9% (80)	32.5% (26)	67.5% (54)	
≥1	11.1% (10)	20% (2)	80% (8)	
Tipo de esquema				0.14
Pediátrico	42.2% (38)	39.5% (15)	60.5% (23)	
No pediátrico	57.8% (52)	25% (13)	75% (39)	

Tabla 2. Características basales para los pacientes con diagnóstico inicial. Hepatotoxicidad de cualquier grado y hepatotoxicidad grado 3/ 4 respectivamente.

Variable	Todos (n=90)	Hepatotoxicidad (n=76)	No hepatotoxicidad (n=14)	P
Leucocitosis				0.89
Sí	44% (40)	85% (34)	15% (6)	
No	56% (50)	84% (42)	16% (8)	
Leucocitos	20.8 (2.5-100.6)	21.8 (2.6-95.8)	13.2 (2-120.4)	0.94
Albúmina (g/dL)	3.90 (0.62)	3.90 (0.60)	3.8 (0.77)	0.58
Alteración PFH				0.22
Sí	64% (58)	81% (47)	19% (11)	
No	36% (32)	91% (29)	9% (3)	
Blastos	79% (61.7-90)	78 (61-90)	84 (66-89.5)	0.72

Tabla 3. Hallazgos de laboratorio en pacientes con diagnóstico inicial de leucemia linfoblástica.

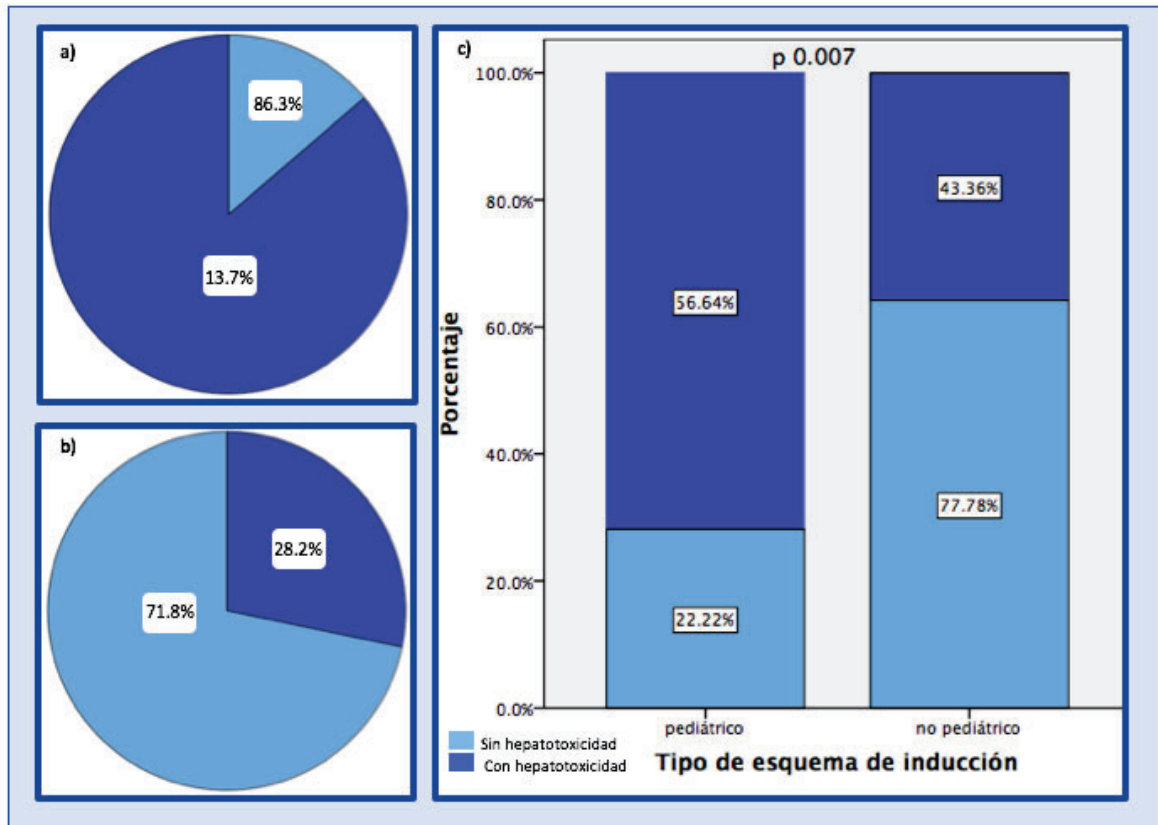


Figura 1. Hepatotoxicidad en la inducción. A) Hepatotoxicidad de cualquier grado. b)Hepatotoxicidad grado 3 y 4. C) Hepatotoxicidad de cualquier grado acuerdo al esquema empleado.

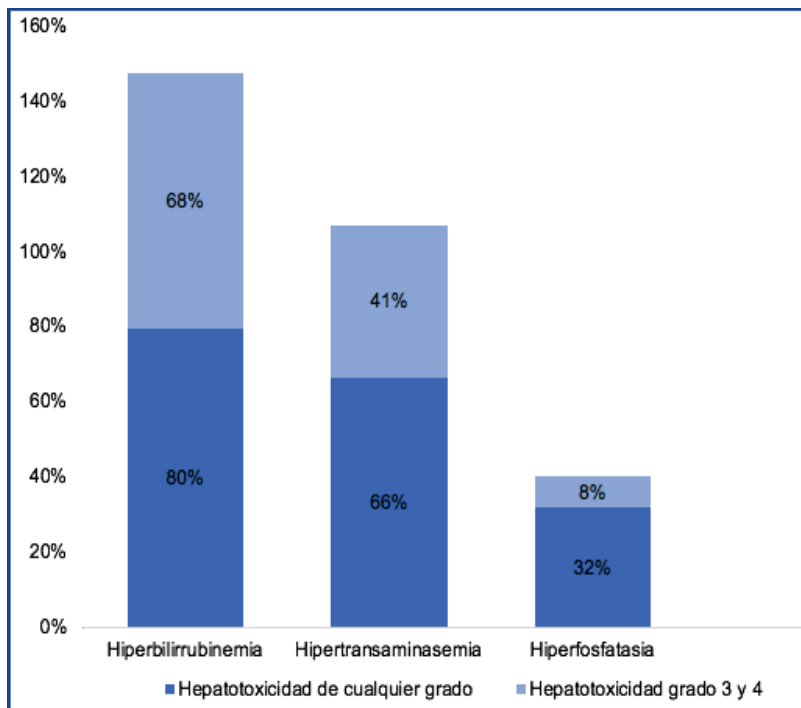


Figura 2. Frecuencia de los diferentes tipos de hepatotoxicidad.

Característica	Hepatotoxicidad de cualquier grado		Hepatotoxicidad grado 3 y 4	
	Bivariado OR (IC 95%), p	Multivariado ORa (ic 95%), p	Bivariado OR (IC 95%) p	Multivariado OR (IC 95%) p
Género	1 (0.37-2.8) 0.94		1.22 (0.56-2.65) 0.60	
ECOG ≥1	0.76 (0.19-2.9) 0.69		0.69 (0.21-2.26) 0.54	
Riesgo alto	1.18 (0.35-3.93) 0.78		0.44 (0.18-1.09) 0.07	0.35 (0.13-0.93) 0.036
Infiltración SNC	1.47 (0.17-12.36) 0.72		0.61 (0.12-3.03) 0.54	
Diabetes	0.44 (.08-2.4) 0.34		0.83 (0.16-4.35) 0.83	
Sobrepeso/ obesidad	0.99 (0.36-2.7) 0.98		0.94 (0.43-2.03) 0.88	
Dislipidemia basal	0.92 (0.18-4.71) 0.92		0.74(0.23-2.42) 0.62	
Esplenomegalia	1.47 (0.51-4.2) 0.46		2.07 (0.96-4.49) 0.06	4.45 (1.47-13.4) 0.008
Hepatomegalia	0.75 (0.26-2.15) 0.60		1.06 (0.48-2.33) 0.87	2.75 (0.90-8.33) 0.073
Esteatosis	1.6 (0.34-7.62) 0.54		2.19(0.83-5.76) 0.10	2.59 (0.87-7.63) 0.084
Esquema PIR	4.5(1.41-14.75) 0.007	4.52 (1.38-14.7) 0.012	1.31(0.61-2.82) 0.48	
Alteración de PFH basal	0.87 (0.30-2.51) 0.80		1.23(0.55-2.76) 0.60	
Leucocitosis	0.89 (0.32-2.48) 0.83		1.07 (0.48-2.35) 0.85	
Hiperglucemia en la inducción	1.68 (0.42-6.66) 0.45		1.09(0.32-3.67) 0.88	
Hipertrigliceridemia en la inducción	2.85 (0.85-9.56) 0.80		1.31 (0.44-3.88) 0.62	
Neutropenia grave y fiebre	0.56 (0.17-1.83) 0.33		1.39(0.60-2.23) 0.43	
Hipofibrinogenemia	7.88 (1.33-46.6) 0.009		1.70 (0.55-5.22) 0.34	
Choque séptico	1.26 (0.42-3.81) 0.67		1.69 (0.76-3.74) 0.19	
Modificación de esquema	2.51(0.52-11.6) 0.22		2.64 (1.11-6.25) 0.025	2.48 (0.97-6.32) 0.057
Remisión completa	1.53 (0.55-4.32) 0.40	2.72 (0.82-9.03) 0.10	1.87 (0.76-4.56) 0.16	
EMR positiva	0.44 (0.05-3.82) 0.45		0.93 (0.30-2.87) 0.91	
Muerte en la inducción	3.01 (0.37-24.13) 0.27		0.69 (0.12-2.26) 0.54	

Tabla 4. Asociación de variables clínicas y de laboratorio con hepatotoxicidad de cualquier grado y hepatotoxicidad grado 3 y 4 en todos los pacientes.

Característica	Hepatotoxicidad de cualquier grado		Hepatotoxicidad grado 3 y 4	
	Bivariado OR (IC 95%), p	Multivariado ORa (IC 95%), p	Bivariado OR (IC 95%), P	Multivariado OR (IC 95%), p
Género	0.61 (0.19-1.94) 0.40		0.76 (0.30-1.93) 0.57	
ECOG ≥1	0.70 (0.13-3.73) 0.68		0.51 (0.10-2.62) 0.42	
Riesgo alto	0.87 (0.22-3.49) 0.85		0.50 (0.18-1.39) 0.18	
Infiltración a SNC	0.53(0.052-5,54) 0.59		0.72 (0.07-7.32) 0.78	
Diabetes	0.16 (0.02-1.26) 0.052		2.30 (0.30-17.27) 0.40	
Sobrepeso/ obesidad	1.20 (0.38-3.79) 0.75		1.49 (0.61-3.66) 0.37	
Dislipidemia basal	0.36 (0.04-3.20) 0.34		0.78 (0.22-2.77) 0.71	
Esplenomegalia	1.45 (0.44-4.75) 0.53		2.26 (0.91-5.60) 0.07	3.32 (1-10.3) 0.038
Hepatomegalia	0.72 (0.22-2.36) 0.59		0.78 (0.31-1.91) 0.58	
Esteatosis	0.70 (0.13-3.73) 0.68		6.55 (1.55-27.7) 0.005	3.67 (0.70-19.12) 0.12
Esquema PIR	3.13 (0.80-12.12) 0.08		1.95 (0.79-4.83) 0.14	
Alteración de PFH basal	0.44 (0.11-1.71) 0.22		0.99 (0.38-2.51) 0.98	
Leucocitosis	1.07 (0.34-3.42) 0.89		0.91 (0.37-2.24) 0.83	
Hiper glucemia en la inducción	2.03 (0.47-8.68) 0.33		0.88 (0.24-3.23) 0.85	
Hipertrigliceridemia en la inducción	0.65 (0.20-2.04) 0.46		1.64 (0.49-5.39) 0.41	
Neutropenia grave y fiebre	0.41 (0.10-1.62) 0.19		1.33 (0.51-3.42) 0.55	
Hipofibrinogenemia	3.33 (0.42-26.24) 0.23		4.95 (0.98-24.93) 0.03	
Choque séptico	0.68 (0.20-2.28) 0.54		2.02 (0.78-5.27) 0.14	
Modificación de esquema	1.35 (0.27-6.74) 0.71		7.37 (2.24-24.19) 0.000	18.4 (3.4-97) 0.001
Remisión completa	4.06 (1.23-13.37) 0.015	4.81 (1.4-16.5) 0.012	6.19 (1.33-28.69) 0.01	21.4(2.4-186.4) 0.005
EMR positiva	0.76 (0.07-7.45) 0.81		1.01 (0.31-3.33) 0.97	
Muerte en la inducción	1.31 (0.14-11.63) 0.80		0.71 (0.13-380) 0.69	

Tabla 5. Asociación de variables clínicas y de laboratorio con hepatotoxicidad de cualquier grado y hepatotoxicidad grado 3 y 4 en los pacientes con diagnóstico inicial de leucemia linfoblástica.

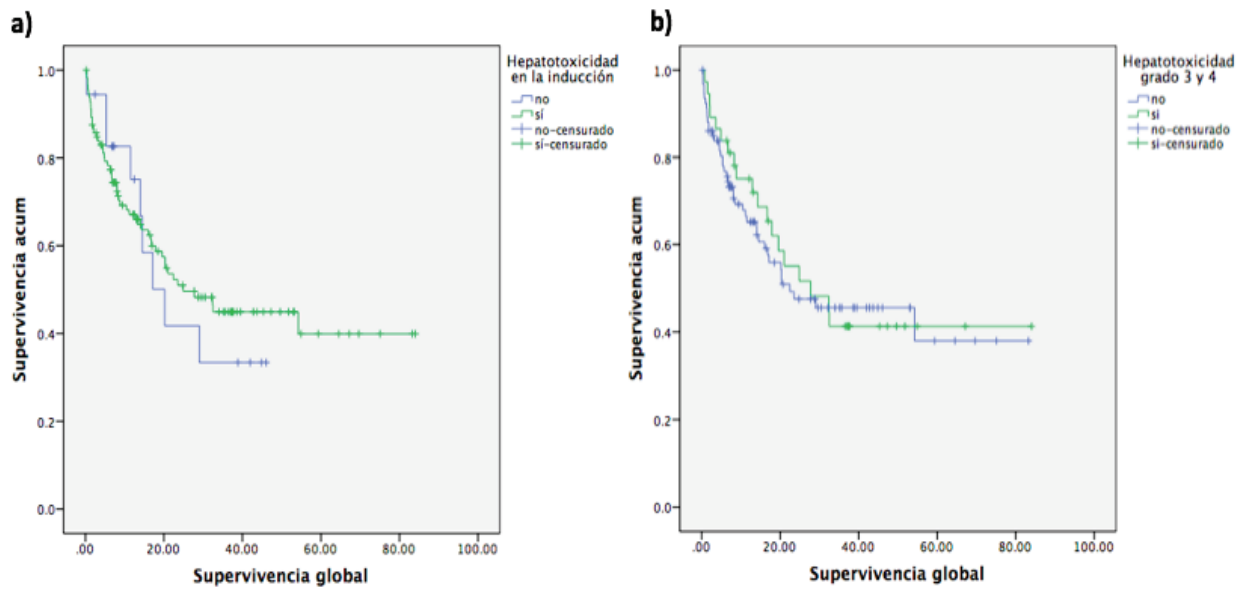


Figura 3. Comparación de la supervivencia global entre los pacientes que presentaron hepatotoxicidad durante la quimioterapia de inducción para leucemia linfoblástica. a) Hepatotoxicidad de cualquier grado. b) Hepatotoxicidad grado 3 y 4.

Discusión

El presente estudio representa la primera cohorte sobre el desarrollo de hepatotoxicidad durante la quimioterapia de inducción para leucemia linfoblástica en pacientes adultos jóvenes en México y su impacto en desenlaces clínicos. Lo anterior resulta de gran importancia teniendo en consideración que la población hispana presenta características de más alto riesgo en relación con el diagnóstico, peores desenlaces clínicos y mayor incidencia de complicaciones asociadas al tratamiento, desconociendo si la hepatotoxicidad asociada al tratamiento tiene un impacto negativo en los desenlaces clínicos.

Respecto a las características sociodemográficas y relacionadas al diagnóstico de LLA en México, de acuerdo al trabajo publicado por Crespo-Solis y colaboradores, la mediana de edad al diagnóstico de LAL en adultos mexicanos fue de 28 años, con una distribución por sexo de 53.8% hombres y 46.2% mujeres, el inmunofenotipo pre-B representó el 87.4% de los casos y se reportó un riesgo alto de la enfermedad en 52% de los casos. En nuestro estudio, algunas frecuencias se replican, ya que se observó una mediana de edad al diagnóstico de 25 años, una distribución por sexo de 60% hombres y 40% mujeres y, un 90% con inmunofenotipo pre-B, sin embargo, la frecuencia de riesgo alto fue mayor con un 77%, esto probablemente debido a que en nuestro estudio se tomó como característica de alto riesgo una enfermedad mínima residual positiva posterior a la inducción [2].

Para las comorbilidades presentes en la población de estudio, la frecuencia de sobrepeso u obesidad fue de 44.3%, concordante con lo reportado en otros estudios en población hispana de la misma edad, sin embargo, menor a la reportada en la población general de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018, probablemente debido a que ésta última incluye pacientes de adultos de 20 años en adelante, sin límite de edad y el límite de edad para nuestra población fue de 50 años. Para diabetes solamente el 6% de los pacientes tenían diabetes, frecuencia menor a la reportada en ENSANUT (2018) (10.32%), lo cual obedece a que a mayor edad, la prevalencia de diabetes aumenta.

Actualmente no existen estudios observacionales analíticos que incluyan únicamente o en gran proporción a población hispana que describan la frecuencia de los grados y tipos de hepatotoxicidad asociada al tratamiento de inducción, y que permitan conocer el impacto específico de ésta toxicidad en desenlaces clínicos. Si bien, en los últimos años se ha atribuido el desarrollo de hepatotoxicidad principalmente al empleo de esquemas pediátricos, y específicamente al uso de asparaginasa como principal contribuyente, en México, por diversas razones, principalmente económicas, aún se siguen empleando esquemas de adulto convencionales con frecuencia, por lo que resulta importante conocer la frecuencia de hepatotoxicidad y sus implicaciones independientemente del esquema de tratamiento empleado.

La frecuencia de hepatotoxicidad asociada a la quimioterapia de inducción en este estudio fue de 86.3% para hepatotoxicidad de cualquier grado y 28.2% para hepatotoxicidad grado 3 y 4. Esto es similar a lo reportado para hepatotoxicidad grado 3 y 4 en otros estudios que incluyeron pacientes adultos jóvenes hispanos, en donde se reporta una frecuencia de 31% [5, 6]. Comparado con otras poblaciones, en un estudio realizado por Rytting M y cols, se reportó una frecuencia de hepatotoxicidad grado 3 y 4 de 41%, sin embargo, ésta podría estar explicada debido a que en dicho estudio, se utilizó la versión 3.0 de CTCAE, en la cual no se toman en consideración el nivel basal de niveles de enzimas hepáticas para determinar una elevación correspondiente a cada grado de toxicidad, pudiendo sobreestimar el número de casos de hepatotoxicidad reportados. Además, se desconoce el tipo de población en relación con la etnia, incluida en dicho estudio. Por otro lado, no existe registro de la frecuencia de hepatotoxicidad de cualquier grado durante el tratamiento de inducción de LLA en otros estudios que permita comparar con la obtenida en el presente, probablemente porque se considera como hepatotoxicidad grave únicamente a los grados 3 y 4 según la CTCAE.

El perfil de toxicidad del esquema pediátrico radica principalmente en complicaciones metabólicas tales como hipertrigliceridemia e hiperglicemia además de hepatotoxicidad, particularmente atribuidas al empleo de asparaginasa, en contraste con los esquemas de adulto en donde principalmente se relacionan con toxicidad hematológica y las complicaciones asociadas a esta [16,19]. En esta cohorte el porcentaje de pacientes que recibió esquema pediátrico y no pediátrico fue similar, 51.9% vs. 48.1%, y en relación con el tipo de esquema empleado, los pacientes que recibieron tratamiento con esquema pediátrico presentaron más hepatotoxicidad de cualquier grado que los que recibieron esquema de adulto (94.1 vs 77.8%, p 0.007) encontrando diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, en términos de toxicidad grave (hepatotoxicidad grado 3 y 4) no existió diferencia entre ambos esquemas de tratamiento (31% vs 25% p 0.48), en contraste con otros estudios en donde se ha observado mayor frecuencia de hepatotoxicidad grado 3 y 4 tras el empleo de esquema pediátrico. Esto podría sugerir, que sin importar el esquema empleado, aproximadamente un cuarto de la población hispana presenta hepatotoxicidad grave, lo cual podría estar relacionado con factores de riesgo genéticos y ambientales presentes en esta población.

El tipo de toxicidad hepática más frecuente fue la hiperbilirrubinemia, presente en 67.6% de los pacientes con hepatotoxicidad grado 3 y 4, seguida de la hipertransaminasemia con 40.5%, contrario a lo reportado en otros estudios en donde el primer lugar lo ocupa la hipertransaminasemia y en segundo lugar la hiperbilirrubinemia, principalmente en relación con administración de asparaginasa dentro del esquema de tratamiento [5].

La prevalencia de sobrepeso y obesidad en población adulta hispana es hasta del 70%, al igual que la prevalencia de algún tipo de dislipidemia. Se ha observado que característicamente la población hispana tiene niveles de colesterol más bajos que otros grupos étnicos, siendo la hipoalfalipoproteinemia la dislipidemia más frecuente en México, e interesantemente los habitantes de la Ciudad de México tienen la

prevalencia más alta de hipertrigliceridemia [15]. Lo anterior podría representar probables factores de riesgo para el desarrollo de toxicidad metabólica y hepática relacionada a esquemas de tratamiento quimioterapéutico en esta población. La mayor evidencia de toxicidad hepática asociada con agentes quimioterapéuticos utilizados en leucemia linfoblástica y relacionada con dichos factores de riesgo pertenece a la asparaginasa [27,28]. El riesgo de hiperbilirrubinemia asociada a asparaginasa aumenta con la edad, la obesidad y el aumento de dosis [25]. Sin embargo, en este estudio no se observó asociación entre la presencia de sobrepeso u obesidad con el desarrollo de cualquier grado o tipo de hepatotoxicidad.

En búsqueda de otros factores de riesgo, se observó en el análisis bivariado, una relación entre la presencia de esteatosis con el desarrollo de hepatotoxicidad grado 3 y 4 durante el tratamiento de inducción en pacientes con diagnóstico inicial. Finalmente en el análisis multivariado, se determinó que la esplenomegalia en el diagnóstico representa un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hepatotoxicidad grado 3 y 4.

En cuanto a la relación entre hepatotoxicidad y la presentación de otro tipo de toxicidad o complicaciones durante el esquema de inducción incluyendo ingreso a unidad de terapia intensiva, neutropenia grave y fiebre, choque séptico, muerte en la inducción y metabólicas (hipertrigliceridemia, hiperglucemia), no se observaron diferencias entre los pacientes que presentaron hepatotoxicidad y los que no. Sin embargo, existe una excepción, ya que, en los pacientes en los que fue valorable la hipofibrinogenemia, esta se asoció en el análisis bivariado a hepatotoxicidad grado 3 y 4 en los pacientes con diagnóstico inicial, lo cual podría ser explicado por el hecho de que el fibrinógeno es una proteína de síntesis hepática.

En términos de ajuste de tratamiento por toxicidad, éste se modificó en el 24% de los pacientes que presentaron hepatotoxicidad, sin embargo, ésta modificación no disminuyó la frecuencia de remisión completa.

El impacto de la hepatotoxicidad en desenlaces clínicos no ha sido evaluada de forma independiente. La mayoría de los estudios se basan en comparar los diversos esquemas de tratamiento en términos de toxicidad y supervivencia global, y si bien reportan frecuencia de toxicidad hepática, no se ha estudiado su relación con desenlaces clínicos y complicaciones durante el tratamiento. En este estudio, resultó relevante observar que los pacientes que desarrollaron algún grado de hepatotoxicidad incluyendo 3 y 4, tuvieron más remisiones completas que aquellos que no tuvieron hepatotoxicidad (80 vs 50%), encontrándose una asociación en el análisis multivariado, por lo que la hepatotoxicidad se asoció de forma independiente a lograr remisión completa de la enfermedad. Además, no existió diferencia entre la frecuencia de muerte durante inducción y el antecedente de hepatotoxicidad grado 3 y 4 (11% vs 15%, p 0.54).

Finalmente, en términos de supervivencia global, no se observó diferencia entre la mediana de supervivencia de los pacientes con y sin hepatotoxicidad de cualquier grado incluyendo grado 3 y 4, con una mediana de supervivencia global de 24.8

meses y 20.2 meses para cada grupo respectivamente. Lo anterior es similar a lo observado en población pediátrica, en la cual, a pesar del desarrollo de hiperbilirrubinemia o hipertransaminasemia grado 3 y 4, no se observa un impacto desfavorable en términos de recaída y supervivencia global ^[17].

Los hallazgos anteriores representan una aportación relevante para el tratamiento de pacientes adultos jóvenes hispanos con diagnóstico de leucemia linfoblástica, ya que, a pesar de la importante frecuencia de hepatotoxicidad durante el tratamiento de inducción, ésta no aparenta estar relacionada con el tipo de esquema y sobre todo, no parece tener un impacto desfavorable en los desenlaces clínicos y complicaciones durante el tratamiento. Incluso, a pesar de que el esquema de quimioterapia requiera ajustarse debido a la toxicidad relacionada con el tratamiento, esto no implica menor frecuencia de remisiones completas ni disminución en la supervivencia global. Además, el observar hepatotoxicidad durante la fase de inducción podría considerarse como un factor relacionado a remisión completa tras el tratamiento inicial.

Existen algunas limitaciones de este estudio, la primera de ellas obedece al carácter retrospectivo de la cohorte, lo cual podría implicar la pérdida de algunos casos debido a la omisión de datos en el expediente clínico. Además en algunos pacientes la determinación de química hepática se realizó con menor frecuencia que en otros, pudiendo subestimar los casos de hepatotoxicidad grado 3 y 4, ya que se sabe que al menos a lo que asparaginasa respecta, la hepatotoxicidad suele ser transitoria en la mayoría de los casos. Otro aspecto a considerar es la inclusión de un solo centro de referencia de la Ciudad de México. Por otro lado, la evaluación de algunas comorbilidades y toxicidades como lo fue la presencia de dislipidemia, hipofibrinogenemia y la hipertrigliceridemia no fue valorable en toda la población de estudio, lo que podría generar una falsa falta de asociación entre estas variables y el desarrollo de hepatotoxicidad.

Aún cuando existieron limitaciones y no se identificó una gran cantidad de factores de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad, la información obtenida a través de este estudio permitió conocer que la hepatotoxicidad asociada al tratamiento de inducción en población hispana es frecuente, pero que ésta no implica mayor frecuencia de otras complicaciones, ni impacto desfavorable en desenlaces clínicos tales como menor supervivencia global. Además, a pesar de que se requiera de ajuste de tratamiento como consecuencia de toxicidad relacionada al mismo, parece que el ajuste no cambia el desenlace.

Conclusiones

La frecuencia de hepatotoxicidad durante la quimioterapia de inducción de LLA en adultos jóvenes mexicanos es alta sin importar el tipo de esquema empleado (pediátrico vs. adulto), sin embargo, su presentación no parece implicar un impacto desfavorable en los desenlaces clínicos, como mayor mortalidad relacionada a la inducción o menor supervivencia global. Además, parece existir una tendencia hacia una mejor respuesta al tratamiento incluso cuando se requiere ajuste de dosis debido a toxicidad relacionada con el mismo, probablemente como reflejo de la intensidad y efectividad del tratamiento.

Referencias

1. Gómez-Almaguer D. et al. (2017). Acute Leukemia Characteristics are Different Around the World: the Mexican Perspective. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, 17(1), 46–51. doi: org/10.1016/j.clml.2016.09.003.
2. Crespo-Solis E, Espinosa-Bautista K, Alvarado-Ibarra M, et al. Survival analysis of adult patients with ALL in Mexico City: first report from the Acute Leukemia Workgroup (ALWG) (GTLA). *Cancer Med* 2018; 7(6): 2423-2433. doi: 10.1002/cam4.1513.
3. Boissel N, Baruchel A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescent and young adults: treat as adults or as children? *Blood* 2018; 132 (4):351-61. doi: 10.1182/blood-2018-02-778530
4. Rytting ME, Jabbour EJ, O'Brien SM, Kantarjian HM. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Cancer* 2017; 123:2398-403.
5. Rytting ME, Jabbour EJ, Jorgensen JL, et al. (2016). Final results of a single institution experience with a pediatric-based regimen, the augmented Berlin-Frankfurt-Münster, in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia, and comparison to the hyper-CVAD regimen. *Am J Hematol* 2016, 91(8), 819-23. doi: 10.1002/ajh.24419.
6. Almanza-Huante E, Espinosa-Bautista K, Rangel-Patiño J, Demichelis-Gómez R. Comparison of Two Pediatric-Inspired Regimens to Hyper-CVAD in Hispanic Adolescents and Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021, 21 (1):55-62. doi: 0.1016/j.clml.2020.07.017.
7. Inclan-Alarcon S, Riviello-Goya S, Teran-De-La-Sancha K, et al. Induction-related mortality in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia in resource -limited setting: do treatment related complications create more impact than disease biology? *Blood Res* 2022; 57(1): 29-33. doi:10.1016/j.clml.2020.07.017.
8. Inclan-Alarcon S, Bourlon C, Fierro O. Risk factors for induction related mortality in adults patients with acute lymphoblastic leukemia: report from Hispanic population. *Blood* 2018; 132 (Supplement 1): 5162. doi: 10.1182/blood-2018-99-119607.
9. DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE, et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2015; 29:526-34.
10. Siegel SE, Stock W, Johnson RH, et al. Pediatric-inspired treatment regimens for adolescents and young adults with Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia: a review. *JAMA Oncol* 2018; 4:725-34.
11. Ruiz-Delgado GJ, Macías-Gallardo J, Lutz-Presno JA, Montes-Montiel M, Ruiz-Argüelles GJ. Outcome of adults with acute lymphoblastic leukemia treated with a pediatric-inspired therapy: a single institution experience. *Leuk Lymphoma* 2011; 52:314-6.
12. López-Hernández MA, Alvarado-Ibarra M, Álvarez-Veral JL, Ortiz-Zepeda M, Guajardo-Leal ML, Cota-Range X. [Long-term destiny of adolescents and young adults with de novo acute lymphoblastic leukemia treated with a pediatric protocol type]. *Gac Med Mex* 2016; 152:439-43.
13. Quiroz E, Aldoss I, Pullarkat V, Rego E, Marcucci G, Douer D. The emerging story of acute lymphoblastic leukemia among the Latin American population—biological and clinical implications. *Blood Rev* 2019; 33:98-105.
14. Díaz-Ruiz R, Aguilar-López L, Vega-Ruiz A, Garcés-Ruiz O, Nava-Zavala A, Rubio-Jurado B. [Analysis of clinical-biological features of adult acute lymphoblastic leukemia]. *Gac Med Mex* 2015; 151:150-6.

15. Bernardette Rivas-Gomez, Paloma Almeda-Valdés, María Teresa Tusié-Luna, Calos A Aguilar-Salinas. Dyslipidemia in México. *Rev Invest Clin* 2018; 70(5): 211-216. doi: 10.24875/RIC.18002573.
16. Aldoss Ibrahim, Douer Dan. How I treat the toxicities of pegasparginase in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2020; 135(13): 987-995. doi: 10.1182/blood.2019002477.
17. Yi J, Chambers T, Getz K, et al. Transient elevations in markers of hepatic function during pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment are common but do not influence outcomes: a study of 805 patients from the learn consortium. *Blood* 2019; 134 (supplement_1): 3814. doi: 10.1182/blood-2019-123992
18. Islam T, Rahman S, Hasan K, et al. Liver function tests in patients of acute leukemia before and after induction chemotherapy. *Journal of biosciences and Medicines*, 2020; 8: 110-121. doi: 10.4236/jbm.2020.82009.
19. Abdelmeseeh E, Dragon M, Tomassetti S. Evaluating asparaginase toxicity in Hispanic patients with acute lymphoblastic leukemia in a large safety-net-hospital. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40:16 supplement, e19012-e19012. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e19012.
20. Rangel-Patiño J, Cabrero-García A, Balderas-Delgado C, et al. A modified CALGB-10403 in Hispanic adolescent and young adults with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia: promising results despite a high-rate of metabolic and hepatic toxicities. *Blood* 2019; 134 (supplement 1): 1352. doi: 10.1182/blood-2019-126108.
21. Khan M, Shah E, Arain S, et. al. Hepatotoxicity in adolescent and young adult hispanic patients treated with pediatric regimens for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2021; 138 (Supplement_1): 4396. doi: doi.org/10.1182/blood-2021-145661
22. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 Publish Date: November 27, 2017. U.S. Department of health and human services.
23. Quiroz E, Aldoss I, Pullarkat V, et al. The emerging story of acute lymphoblastic leukemia among the latin american population- biological and clinical implications. *Blood* 2019; 33: 98-105. doi: doi: 10.1016/j.blre.2018.08.002.
24. Quiroz E, Nelson R, Aldoss I, et al. Acute lymphoblastic leukemia in the latin american population. *Blood* 2018; 132 (Supplement 1): 5282. doi: 10.1182/blood-2018-99-120079.
25. Burke P, Hoelzer D, Park JH, et. al. Managing toxicities with asparaginase-based therapies in adult ALL: summary of an ESMO Open-Cancer horizons roundtable discussion. *ESMO Open* 2020; 5(5): e000858. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000858.
26. Stock W, Luger SM, Advani AS, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. *Blood*. 2019;133(14):1548–1559. doi:10.1182/blood-2018-10-881961.
27. Aldoss I, Douer D, Behrendt CE, et al. Toxicity profile of repeated doses of PEG-asparaginase incorporated into a pediatric-type regimen for adult acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol.* 2016;96(4):375–380. doi:10.1111/ejh.12600.
28. Juluri KR, Siu C, Cassaday RD. Asparaginase In the treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults: current evidence and place in therapy. *Dovepress Blood and Lymphatic Cancer: targets and therapy* 2022; 12: 55-79. doi: doi.org/10.2147/BLCTT.S342052.
29. Burke P, Aldoss I, Lunning M, et al. Pegasparginase-related high-grade hepatotoxicity in a pediatric-inspired adult acute lymphoblastic leukemia regimen does not predict

recurrent hepatotoxicity with subsequent doses. *Leuk Res* . 2018 Mar;66:49-56. doi: 10.1016/j.leukres.2017.12.013.

30. Geyer MB, Ritche EK, Rao AV, et al. Pediatric-inspired chemotherapy incorporating pegaspargase is safe and results in high rates of minimal residual disease negativity in adults up to age 60 with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2021; 106(8): 2086-2094.
31. Orgel E, Framson C, Vazquez R, et al. Age but Not Adiposity Predicts Asparaginase-Induced Hepatotoxicity during Induction Therapy for Adolescent and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 2018; 132 (Supplement1): 2662.