



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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”**

**Pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda estirpe B
tratados con esquema de quimioterapia inspirado en pediátricos
(CALGB), de grupo AYA (Adolescentes y adultos jóvenes), en el
Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI: una serie de casos
retrospectiva**

TESIS

Que para obtener el título de
Médico Especialista en Hematología

PRESENTA

Dra. Viridiana Sánchez Rayas

TUTORA DE TESIS

Dra. Nancy Delgado López



Ciudad de México, Febrero 2024.



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.

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL S. XXI
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"



07 FEB 2024



DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION EN SALUD

DOCTORA
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA
MARÍA MARGARITA CONTRERAS SERRATOS
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN HEMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

M. EN C. NANCY DELGADO LÓPEZ
TUTORA PRINCIPAL
MÉDICA ADSCRITA AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
RAÚL MARTÍNEZ CASTRO
JEFE DE SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Jueves, 07 de diciembre de 2023

Doctor (a) NANCY DELGADO LOPEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda estirpe B tratados con esquema de quimioterapia inspirado en pediátricos (CALGB), de grupo AYA (Adolescentes y adultos jóvenes), en el Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI: una serie de casos retrospectiva** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3601-257

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Maestro (a) GUADALUPE VARGAS ORTEGA

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTO Y DEDICATORIA

Agradezco a mis padres, Ana María y Victor Manuel, por ser quienes han guiado mi camino, por inculcarme ser una persona responsable, dedicada, amorosa y humana. Gracias por acompañarme en cada paso de este largo camino, por el apoyo y la paciencia, por demostrarme su amor incondicional, porque sin ellos no hubiera llegado a donde estoy.

A ellos dedico mis logros, mi carrera y mi especialidad.

Agradezco a mi hermano, Víctor Hugo. Gracias por los consejos, por ser mi guía y mi ejemplo a seguir, gracias por impulsarme a continuar cada día creyendo siempre en mí.

Agradezco a la vida por tenerlo siempre a mi lado.

Dedico este logro a mi compañera, amiga y hermana Cecilia Palacios, quien sé esta cada día acompañándome. Este paso en la vida lo doy doble, por ella y por mí.

Agradezco a las dos personas que me mostraron el mundo de la hematología, el Dr. Noé Díaz y la Dra. Gabriela Pardo, gracias por abrirme las puertas a esta especialidad, porque encontré el lugar donde se juntan el humanismo y la ciencia, cosa que me ha permitido crecer como médico y persona.

Agradezco a todos los médicos que han formado parte del camino en mi formación como médico y especialista, a los que me dieron las bases de la medicina, a quienes me enseñaron la medicina interna y especialmente a los Médicos Hematólogos del Servicio de Hematología del CMN Siglo XXI, quienes cada día compartieron su conocimiento y experiencia conmigo.

ÍNDICE

Carátula

Agradecimiento y dedicatoria	2
Índice	3
Glosario.....	4
Identificación de los investigadores	6
Resumen	7
I. Marco Teórico	10
II. Marco Metodológico	30
2.1 Planteamiento del Problema	30
2.2 Justificación	30
2.3 Pregunta de investigación.....	31
2.4 Objetivos.....	31
2.5 Hipótesis.....	31
2.6 Material y métodos.....	32
III. Aspectos éticos	40
IV. Recursos e infraestructura	42
V. Experiencia del grupo	43
VI. Resultados	44
VII. Discusión	50
VIII. Conclusiones	53
IX. Cronograma de actividades	54
X. Referencias bibliográficas	55

Glosario

AMO	Aspirado de médula ósea
ALT	Alanina aminotransferasa
AST	Aspartato aminotransferasa
AYA	Adolescentes y adultos jóvenes.
BFM	Berlín-Fráncfort-Munster
BT	Bilirrubina total
COG	Children's Oncology Group
CPH	Células progenitoras hematopoyéticas
DHL	Deshidrogenasa láctica
DRC	Duración de la remisión completa
EMR	Enfermedad medible residual
FAB	Franco americano británico
FISH	Hibridación fluorescente insitu
HTL	Hematopoyesis trilineal
IC	Intervalo de confianza
IV	Intravenoso
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LLA	Leucemia linfoblástica aguda

MLFS	Estado morfológico libre de leucemia
OMS	Organización Mundial de la Salud
PFH	Pruebas de funcionamiento hepático
RC	Remisión completa
RCh	Remisión completa con recuperación hematológica parcial
RCi	Remisión completa con recuperación hematológica incompleta
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SNC	Sistema nervioso central
TCPH	Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
TEP	Tromboembolia pulmonar
TVP	Trombosis venosa profunda

Identificación de los Investigadores

Tutora:

Dra. Nancy Delgado López. Médica Especialista en Hematología, Adscrita al servicio de hematología, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correo Electrónico: deln8@hotmail.com

Teléfono : 56276900 extensión 21406

Alumna:

Viridiana Sánchez Rayas.

Médica Cirujana, Universidad Nacional Autónoma de México.

Médica Residente de Hematología, Universidad Nacional Autónoma de México, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correo Electrónico: virisanchezr@gmail.com

Teléfono: 55 80841461

Resumen

La leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad heterogénea y maligna de la médula ósea, en pacientes del grupo AYA (adolescentes y adultos jóvenes) de 15 a 39 años los enfoques de tratamiento varían considerablemente, y la elección del régimen se basa en la familiaridad y experiencia del centro con esquemas para adultos, los cuales son más mielosupresores, o esquemas inspirados en protocolos pediátricos, los cuales son más inmunosupresores. Se han realizado diferentes estudios retrospectivos y prospectivos utilizando esquemas inspirados en protocolos pediátricos para el grupo AYA, principalmente por el Cancer Oncology Group, el M. D. Anderson Cancer Center y el Cancer and Leukemia Group B, quienes han reportado resultados con remisión completa de hasta el 90% y una sobrevida de hasta el 80%, sin embargo, con algunas toxicidades relevantes a considerar principalmente metabólicas y hepáticas. Estos resultados que pudieran mejorar de manera significativa el pronóstico del grupo AYA pudieran llevar a los centros a utilizarlos y facilitar un enfoque de tratamiento más uniforme.

Objetivo:

Describir la tasa de respuesta y seguridad de los primeros pacientes AYA, tratados con un esquema de quimioterapia inspirado en protocolos pediátricos (CALGB), en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Material y Métodos:

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda estirpe B confirmado por inmunofenotipo, de 18 a 39 años, tratados con esquema de quimioterapia CALGB en el servicio de hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en un período comprendido entre enero de 2021 a abril de 2023.

Recursos e infraestructura:

Los datos de los pacientes fueron tomados de sus expedientes clínicos, incluyendo el expediente físico y electrónico, todos los datos fueron recabados por los investigadores. No se requirió apoyo económico para este estudio, se utilizaron recursos humanos y materiales del IMSS.

Experiencia del grupo:

El Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, cuenta con servicio de hematología con un amplio conocimiento sobre las leucemias agudas, incluyendo la leucemia linfoblástica aguda. Utiliza esquemas de quimioterapia apegados a guías internacionales, se mantiene en constante actualización.

Resultados:

La RC se observó en el 73.7% de los pacientes, la duración de la remisión tuvo una media de 12.3 meses, con un mínimo de 1 mes y un máximo de 27 meses. De las toxicidades, la toxicidad más frecuente fue la hepática con hipofibrinogenemia grado 3-4 en el 52.6%, hipertransaminasemia grado 3-4 en el 31.5% e hiperbilirrubinemia grado 3-4 en el 31.5%; seguida de la infecciosa con neutropenia febril grado 3-4 en el 21% de pacientes.

Discusión:

De lo observado en los resultados de nuestra investigación y los antecedentes en la literatura, la RC y la duración de la RC fueron menores a lo encontrado en la mayoría de los estudios mencionados, coincidiendo únicamente con el estudio realizado por el Hospital Universitario de Monterrey. Consideramos como una probabilidad de respuestas menores fue el porcentaje de ajustes en el que esquema y retrasos en su administración secundarios a las toxicidades por obesidad observada en el 31.6% de los pacientes. Existen ciertas limitaciones en nuestra investigación al retrospectivo y con un tamaño de muestra pequeño tiene menor potencia estadística. De la toxicidad, los resultados de la literatura fueron similares a los nuestros, la toxicidad más frecuente fue la hepática. Será necesario en base a nuestros resultados ajustar la metodología para la vigilancia y ajuste del esquema, siendo así esta investigación el parte aguas para nuestro centro en el uso de los esquemas inspirados en pediátricos.

Conclusiones:

En conclusión el uso de un esquema de quimioterapia inspirado en pediátricos en AYAs en la población de nuestro centro logró una RC menor a lo observado en la literatura internacional. La obesidad pudiera ser un factor relacionado, ya que condicionó toxicidades que llevaron a un alto porcentaje de retrasos y ajustes en el tratamiento. Al ser nuestra investigación el análisis de los

primeros pacientes AYA con el uso de CALG cobra importancia ya que nos permite analizar las características de nuestra población, los factores predisponentes y las toxicidades más frecuentes, conociendo así los puntos de mejora en la práctica clínica. Será un reto para nuestro centro continuar con el uso de este esquema en nuestra población AYA, que junto con otras terapias será el futuro para nuestra población con leucemia linfoblástica aguda.

I. Marco teórico

La leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad heterogénea y maligna de la médula ósea, que implica una desregulación en las vías que controlan la proliferación, diferenciación y supervivencia celular [1], con una proliferación descontrolada de células linfoides prematuras. En relación a su epidemiología presenta un pico bimodal, con el primer pico alrededor de los 5 años de edad y el segundo en la edad adulta con una mediana de edad de 50 años [2]. El pronóstico en pacientes de edad pediátrica entre 2 y 10 años es de una supervivencia global (SG) a 5 años del 90%, en pacientes adultos SG a 5 años es del 20 al 41%, siendo notable la diferencia entre ambos grupos de edad [1].

Existe un grupo de pacientes denominados como AYA (adolescentes y adultos jóvenes), los cuales según el Grupo de Revisión de los Avances Oncológicos del Instituto Nacional de Cáncer lo define como personas diagnosticadas con cáncer entre los 15 y 39 años, sin embargo, no existe una definición global para el rango de edad en estos pacientes y esta puede variar según el grupo de estudio [4]. En pacientes del grupo AYA se han observado diferentes resultados en la supervivencia según el esquema de quimioterapia utilizado, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a cinco años para AYA tratados con regímenes de quimioterapia pediátricos oscila entre el 64 % y el 69 %, mientras que en el régimen para adultos oscila entre el 34 % y 49 % [3].

Los pacientes con LLA tienen diferentes factores pronósticos que impactan de manera directa en la respuesta a tratamiento y la supervivencia, por lo que la estratificación del riesgo al diagnóstico es fundamental para definir la línea de tratamiento más apropiada y si el paciente requiere trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) [7]. La edad, el recuento de leucocitos al diagnóstico, las alteraciones genéticas y la respuesta temprana al tratamiento son los más importantes, sin embargo, según el grupo de edad existen algunos otros. En la edad pediátrica el sexo masculino y la raza afroamericana se ha visto que influyen de manera negativa en el pronóstico, los adultos por su parte tienden a presentar características de mayor riesgo al diagnóstico lo que predispone a mayor resistencia a quimioterapia y recaídas de la enfermedad después de haber logrado remisión completa, y en adultos mayores se agregan comorbilidades médicas e incapacidad para tolerar los regímenes estándar de quimioterapia [1, 3, 7].

El impacto pronóstico de la edad y en menor medida el recuento de leucocitos puede explicarse por su asociación con anomalías genéticas específicas, por ejemplo, la hiperdiploidía (más de 50 cromosomas) está presente en el 25 % de la LLA infantil y en menos del 3 % de los AYA y adultos, y ésta se asocia con un resultado favorable. La LLA hipodiploide (menos de 44 cromosomas) comprende dos subtipos la LLA casi haploide (que comprende de 24 a 31 cromosomas) y la LLA hipodiploide baja (que comprende de 32 a 39 cromosomas) ésta última con una muy mala evolución; la frecuencia de la hipodiploidía aumenta con la edad, <1% en niños, 5% en AYA y más de 10% en adultos. El cromosoma Filadelfia, de mal pronóstico, se encuentra en 2-5% de niños, 6% en grupo AYA y en más de 25% en adultos, y los Filadelfia like en 10% de niños, 25-30% de AYA y 20% de adultos [6].

Como se mencionó previamente, la patogenia de la LLA implica una proliferación y diferenciación anormales de una población clonal de células linfoides. Se han identificado síndromes genéticos, que predisponen a una minoría de casos de LLA, como el síndrome de Down, la anemia de Fanconi, el síndrome de Bloom, la ataxia telangiectasia y el síndrome de descomposición de Nijmegen; otros factores predisponentes incluyen la exposición a radiación ionizante, pesticidas, solventes o virus como el Virus de Epstein-Barr y el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, sin embargo, en la mayoría de los casos, se presenta como una neoplasia maligna de novo en individuos previamente sanos [7].

Las aberraciones cromosómicas son el sello distintivo de la LLA, las traslocaciones características incluyen t(12;21) [ETV6-RUNX1], t(1;19) [TCF3-PBX1], t(9;22) [BCR-ABL1] y el reordenamiento de MLL. En más del 80 % de los casos de la denominada LLA filadelfia positivo, la variante posee deleciones en factores de transcripción clave implicados en el desarrollo de las células B, incluida la familia IKAROS (IKZF1), el factor de transcripción 3 (E2A), factor 1 de células B tempranas (EBF1) y PAX5; de manera similar se observan mutaciones activadoras de cinasas en el 90 % de la LLA Filadelfia like, como reordenamientos que involucran ABL1, JAK2, PDGFRB, CRLF2 y EPOR, mutaciones activadoras de IL7R y FLT3 y deleción de SH2B3, que codifica el regulador LNK negativo para JAK2 [7].

Estas alteraciones genéticas contribuyen a la transformación leucémica de las células madre hematopoyéticas o de sus progenitores comprometidos al cambiar las funciones celulares, alteran procesos reguladores clave al mantener o potenciar una capacidad ilimitada de autorrenovación, subvirtiendo los controles de la proliferación normal, bloqueando la diferenciación y promoviendo la resistencia a las señales de apoptosis. Algunas lesiones genéticas afectan principalmente a una sola de estas vías, mientras que otras afectan a más de una. Un ejemplo de esto último es la traslocación t(9;22), que subyace a la proteína de fusión BCR-ABL, la cual es una proteína cinasa constitutiva que altera las vías de señalización que controlan la proliferación, la supervivencia y la autorrenovación de las células madre hematopoyéticas [8].

La mayoría de las manifestaciones clínicas de la LLA reflejan la acumulación de células linfoides malignas pobremente diferenciadas dentro de la médula ósea, sangre periférica y sitios extramedulares. La presentación clínica es una combinación de síntomas constitucionales y signos de insuficiencia de la médula ósea (anemia, trombocitopenia, leucopenia). Los síntomas comunes incluyen síntomas B, hemorragia o equimosis, fatiga, disnea y síntomas de infección en cualquier sitio. La afección de sitios extramedulares puede causar linfadenopatía, esplenomegalia o hepatomegalia en el 20 % de los pacientes, la afección de SNC en el momento del diagnóstico que ocurre en el 5-8 % de los pacientes y durante la evolución de la enfermedad desarrollará infiltración el 20-30% de los pacientes [7].

El diagnóstico de la LLA se basa en las pautas de clasificación de la OMS que integran la caracterización de la morfología celular, el inmunofenotipo y la citogenética. La identificación morfológica de los linfoblastos por microscopía puede evaluar la infiltración de sangre periférica y médula ósea, mientras que el inmunofenotipo es el estándar de oro para la evaluación del linaje, la clasificación y la detección de características que son importantes para la evaluación de la enfermedad medible residual, por último el estudio genético es útil para la detección de anomalías cromosómicas que como se mencionó son de impacto terapéutico y pronóstico importante [6].

Clasificación Leucemia Linfoblástica Aguda:

El primer intento de clasificar la LLA fue el criterio morfológico franco-americano británico (FAB) en 1976, que dividió la LLA en 3 subtipos (L1, L2 y L3) según el tamaño celular, el citoplasma, el nucleolo, la vacuolación y la basofilia [7].

En 1997, la Organización Mundial de la Salud propuso una clasificación que incluía la morfología y el perfil citogenético de los blastos leucémicos e identificó tres tipos de LLA: linfoblástica B, linfoblástica T y leucemia de células de Burkitt; esta clasificación fue revisada posteriormente en 2008, la leucemia de células de Burkitt se eliminó ya que no se considera una entidad separada del linfoma de Burkitt, y la leucemia linfoblástica B se dividió en dos subtipos: LLA-B con anomalías genéticas recurrentes y LLA-B sin otra especificación. En adultos, la LLA de células B representa aproximadamente el 75 % de los casos, mientras que la LLA de células T comprende los casos restantes [7].

En 2016 en una colaboración entre la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Sociedad de Hematopatología y la Asociación Europea de Hematopatología realizaron una revisión con el objetivo de incorporar nuevos conocimientos, en el caso de la LLA de células B por nuevas anomalías genéticas conocidas [9].

Cómo continuación a lo publicado en 2016 se desarrolló la Clasificación del Consenso Internacional (ICC) de neoplasias mieloides y leucemias agudas publicada en 2022, la cual incluye algunas revisiones a entidades previamente presentes en la clasificación de 2016 e introduce una serie de nuevos subtipos. Por ejemplo, la LLA positiva para BCR-ABL1 de la clasificación anterior ahora se divide en 2 subconjuntos biológicamente distintos, 1 de los cuales parece estar más estrechamente relacionado con la LMC que se presenta en la fase blástica linfoide; estos subconjuntos no pueden distinguirse mediante el uso de las proteínas de fusión p190 frente a p210, sino por hibridación fluorescente in situ (FISH), en función de si la traslocación se puede detectar en los granulocitos, lo que indica una fusión BCR-ABL1 de múltiples linajes, a diferencia de un reordenamiento solo linfoide en el que FISH solo es positivo en linfoblastos. Por lo anterior, la clasificación actual 2022 incluye nuevas entidades en las que el valor pronóstico y terapéutico son factores importantes a considerar.

Clasificando a la LLA de células B de la siguiente manera:

- LLA-B con anomalías genéticas recurrentes.
- LLA-B con t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 con compromiso solo linfoide.
con participación multilinaje.
- LLA-B con t(v;11q23.3)/ rearreglo KMT2A.
- LLA-B con t(12;21)(p13.2;q22.1)/ETV6::RUNX1.
- LLA-B hiperdiploide.
- LLA-B hipodiploide baja.
- LLA-B casi haploide.
- LLA-B con t(5;14)(q31.1;q32.3)/IL3::IGH.
- LLA-B con t(1;19)(q23.3;p13.3)/TCF3::PBX1.
- LLA-B, similar BCR::ABL1, clase ABL-1 reorganizada.
- LLA-B, similar BCR::ABL1, JAK-STAT activado.
- LLA-B, similar BCR::ABL1, NOS.
- LLA-B con iAMP21.
- LLA-B con reordenamiento MYC.
- LLA-B con reordenamiento DUX4.
- LLA-B con reordenamiento MEF2D.
- LLA-B con reordenamiento ZNF384(362).
- LLA-B con reordenamiento NUTM1.
- LLA-B con reordenamiento HLF.
- LLA-B con UBTF::ATXN7L3/PAN3,CDX2 (“CDX2/UBTF”).
- LLA-B con IKZF1 N159Y mutado.
- LLA-B con PAX5 P80R mutado.
- Entidad provisional: LLA-B, ETV6:: similar RUNX1.
- Entidad provisional: LLA-B, con alteración PAX5.
- Entidad provisional: LLA-B, con ZEB2 mutado (p.H1038R)/ IGH::CEBPE
- Entidad provisional: LLA-B, rearreglo similar ZNF384.
- Entidad provisional: LLA-B, rearreglo similar KMT2A.

- LLA-B NOS.

[10].

Tratamiento de la LLA:

El tratamiento de la LLA, ha cursado por múltiples etapas, a partir de 1960 los investigadores del St. Jude Children's Research Hospital diseñaron terapias combinadas de todos los medicamentos antileucémicos disponibles que se administraron en una secuencia de tratamientos prolongados. A partir de este punto, se introdujeron algoritmos similares para la LLA en adultos siguiendo los principios básicos de la terapia de inducción, la intensificación y consolidación tempranas, la profilaxis del SNC y una fase de mantenimiento prolongada [11].

El tratamiento de la LLA será individualizado considerando los factores pronósticos de cada paciente; este incluye la terapia combinada de quimioterapia: inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento a largo plazo, además, se administra en todas las fases un tratamiento dirigido para prevenir la recaída a SNC. Este enfoque terapéutico que incluye diferentes fases de tratamiento tiene ciertos objetivos, el de la inducción a la remisión es erradicar la carga de la enfermedad y restaurar la hemopoyesis normal para lograr la remisión completa (RC), la cual se conoce como una cuenta en el aspirado de médula ósea (AMO) menor a 5% de blastos linfoides; la consolidación por su parte tiene como objetivo eliminar las células leucémicas residuales y la reducción de la enfermedad medible residual [2].

La terapia posterior a la remisión completa, es decir consolidación, intensificación, mantenimiento o el trasplante de médula ósea deberán seleccionarse de manera individualizada y aún existe debate y múltiples estudios sobre cuál es la mejor terapia según los factores de cada paciente, por lo tanto, la identificación de herramientas confiables para la selección adecuada de pacientes es crucial, y la medición de EMR es una de estas herramientas [11]. Este enfoque terapéutico intensivo ha llevado a una supervivencia global estimada a 5 años del 90 % en la LLA infantil, sin embargo, en adultos el resultado es desalentador con una supervivencia global a 5 años inferior al 45 % [6].

Infiltración a sistema nervioso central, diagnóstico y tratamiento:

Las células malignas de origen de células B y T tienen predilección por infiltrarse en el LCR y las membranas meníngeas que rodean el cerebro y la médula espinal. Aunque los mecanismos de la leucemia en SNC no se conocen por completo, las células pueden acceder a este compartimento de varias formas. Pueden extenderse desde la médula ósea del cráneo hacia el espacio subaracnoideo a través de las venas puente, ingresar al LCR a través del plexo coroideo, invadir el parénquima cerebral a través de los capilares cerebrales o infiltrar directamente en las leptomeninges a través de lesiones óseas del cráneo. Las células leucémicas también pueden crecer a lo largo de las raíces nerviosas e invadir el espacio subaracnoideo a través de los orificios neurales, de igual manera pueden introducirse por hemorragia del SNC si la sangre circulante contiene blastos, o de forma iatrogénica en el momento de la punción lumbar diagnóstica, especialmente si la punción es traumática. Algunos pacientes presentan deficiencias de los nervios craneales, síntomas de hemorragia del SNC (convulsiones, estado mental alterado, cefalea, déficits neurológicos) o síntomas de compresión de la médula espinal (dolor en columna, debilidad, parestesias, disfunción de la vejiga). Sin embargo, la mayoría de los pacientes con leucemia del SNC no tienen manifestaciones clínicas de ningún tipo y ésta se descubre en el momento de la punción lumbar diagnóstica [13].

La prevalencia es lo suficientemente alta como para que tanto los niños como los adultos reciban tratamiento profiláctico de forma rutinaria para erradicar la enfermedad oculta que, de lo contrario, podría conducir a una recaída. Las meninges pueden albergar células leucémicas residuales y la barrera hematoencefálica puede protegerlas de la quimioterapia sistémica. Debido a que los medicamentos de quimioterapia orales e intravenosos (IV), con algunas excepciones, penetran poco desde la sangre hacia el SNC, este espacio se considera un santuario donde las células de LLA pueden escapar de los efectos citotóxicos completos de la quimioterapia sistémica. Aunque ocurren recaídas aisladas en el SNC, la recurrencia de la LLA dentro del SNC por lo general coincide o predice una recaída sistémica poco después en médula. El tratamiento preventivo del SNC durante la terapia inicial y posterior a la remisión se ha convertido en una parte integral de todos los protocolos de tratamiento de LLA en adultos [12].

Cinco escenarios clínicos deben ser considerados en el tratamiento de la LLA con enfoque en infiltración a sistema nervioso central: profilaxis cuando no hay evidencia de LLA en el LCR inicial, leucemia manifiesta del SNC en el momento del diagnóstico, compromiso dudoso del SNC, recaída aislada del SNC y recaída combinada del SNC y sistémica después de la remisión completa (RC). La terapia dirigida incluye irradiación craneal, quimioterapia intratecal y/ o quimioterapia sistémica. La clasificación de la actividad de la LLA en sistema nervioso central se clasifica de la siguiente manera: SNC-1 sin linfoblastos en el líquido cefalorraquídeo (LCR), independientemente del recuento de leucocitos, SNC-2 leucocitos $<5/ \text{mcL}$ en LCR con presencia de linfoblastos, SNC-3 leucocitos $\geq 5/ \text{mcL}$ en LCR con presencia de linfoblastos [12].

Evaluación de respuesta a tratamiento:

Al término de cada ciclo de quimioterapia se evalúa la respuesta por medio de ciertos parámetros en sangre periférica y médula ósea, según los cuales existen los siguientes términos para definirla:

1. Remisión completa (RC):

- Sin linfoblastos circulantes, no enfermedad extramedular (no linfadenopatías, esplenomegalia, infiltración de piel o encías, masa testicular o compromiso de sistema nervioso central).
- Hematopoyesis trilíneal (TLH) y menos de 5% de blastos en médula ósea.
- Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $\geq 1,000/\text{microL}$, plaquetas $\geq 100,000/\text{microL}$.

2. Remisión completa con recuperación hematológica parcial (RCh):

- Cumple con los criterios para RC, excepto que presenta recuperación parcial de recuentos en sangre periférica (plaquetas $\geq 50,000/\text{microL}$ y ANC $\geq 500/\text{microL}$).

3. Remisión completa con recuperación hematológica incompleta (RCi):

- Cumple con todos los criterios para RC, excepto sin recuperación del recuento de plaquetas o sin recuperación de ANC (plaquetas $< 100,000/\text{microL}$ y ANC $\geq 1,000/\text{microL}$ o plaquetas $\geq 100,000/\text{microL}$ y ANC $< 1,000/\text{microL}$).

4. Estado morfológico libre de leucemia (MLFS):

- Blastos $< 5\%$ en médula ósea y leucemia extramedular no medible.

- ANC < 500/microL y plaquetas < 50/microL.
 - La médula muestra $\geq 10\%$ de celularidad, con al menos 200 células enumeradas de un aspirado que contiene espículas.
5. Médula aplásica:
- Se cumplen todos los criterios para MLFS, pero con <10 % de celularidad y/o un aspirado aspicular con < 200 células que se pueden enumerar.
6. Enfermedad refractaria:
- Fracaso en lograr RC al final de la inducción.
7. Enfermedad progresiva:
- Aparición de blastos leucémicos circulantes o aumento de al menos un 25% en el número absoluto de blastos circulantes o en la médula ósea o desarrollo de enfermedad extramedular.
8. Recaída de enfermedad (RD):
- Reparición de blastos en sangre o médula ósea (>5%) o en cualquier sitio extramedular tras una RC.

Los criterios de respuesta para la infiltración a sistema nervioso central son los siguientes:

1. Remisión en SNC: logro de estado SNC-1 en un paciente con SNC-1 o SNC-2 al diagnóstico.
2. Recaída a SNC: nuevo desarrollo de SNC-3 o signos clínicos de infiltración a sistema nervioso central como parálisis del nervio facial, compromiso cerebral u ocular, o síndrome hipotalámico sin otra explicación.

La evaluación de la Enfermedad Medible Residual no está incluida en los criterios de respuesta a tratamiento, sin embargo, esta debe realizarse ya que evalúa la presencia de células leucémicas por debajo del umbral de detección por métodos morfológicos convencionales o inmunofenotipado estándares, por lo que ha demostrado una fuerte correlación entre la presencia de EMR durante la remisión y el riesgo de recaída, así como la importancia pronóstica de las

mediciones después de la terapia de inducción y consolidación. Por lo anterior el momento ideal para su medición es al finalizar la inducción inicial y al final de la primer consolidación; los puntos de tiempo adicionales deben guiarse por el régimen de quimioterapia utilizado, la frecuencia de monitorización puede incrementarse en pacientes con recaída molecular [14].

Tratamiento en grupo AYA:

Los enfoques de tratamiento para AYA con LLA varían considerablemente, y la elección del régimen se basa en la familiaridad y la experiencia del médico tratante, la disponibilidad de un ensayo clínico y, lo que es más importante, la "puerta" por la que entra el paciente, es decir, si entra en un centro de tratamiento pediátrico o para adultos. En algunos lugares como Reino Unido ya existen unidades de tratamiento para pacientes hospitalizados AYA y esto puede facilitar un enfoque de tratamiento más uniforme. Sin embargo, en la mayoría de los países incluyendo México, los pacientes menores de 18 años se tratan tradicionalmente en los servicios de pediatría, mientras que los AYA mayores de 18 años son tratados en centros para adultos y reciben regímenes de LLA para adultos. Como se mencionó previamente, estos regímenes para adultos son esquemas más mielosupresores en contraste con los regímenes pediátricos los cuales son más inmunosupresores [15].

Estudios retrospectivos y prospectivos norteamericanos y europeos sugieren que los AYA cuando se tratan con regímenes pediátricos pueden aproximarse a los resultados observados en niños, con una SG a 5 años de más del 70%. Es importante destacar que, aunque algunos grupos han notado una tolerancia ligeramente más deficiente y ciertas toxicidades (como la hepatotoxicidad) en pacientes adultos, estas pueden ser más comunes en una población de mayor edad; en general, estos regímenes han demostrado ser factibles en la población AYA [15].

A continuación se mencionan algunos de los estudios con resultados de mayor impacto y qué han sido base para continuar la investigación sobre el tratamiento en este grupo de pacientes.

El Children's Oncology Group (COG) evaluó la SG a 5 años en pacientes con LLA de 1980 a 1984 y de 2000 a 2004, estos últimos tratados con protocolos COG. Fue un estudio retrospectivo que utilizó la base de datos del Programa de Vigilancia Epidemiológica y Resultados Finales

(SEER) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de Estados Unidos, el análisis se realizó separando grupos de edad, son de interés los resultados observados en los AYA (15-19 años, 20-29 años y 30-44 años). La SG a 5 años aumentó entre 1980-1984 y 2000-2004; en pacientes de 15 a 19 años mejoró del 41% al 61.1%, pacientes de 20 a 29 años fue del 25.1% al 44.8% y en el grupo de 30 a 44 años de 20.2% a 34.3%. Aunque la SG a 5 años para los AYA fue inferior a la de los niños, se observó una mejoría significativa para el grupo de edad tratado con terapia pediátrica en los protocolos COG, el grupo de 15 a 19 años logró SG de más 60%. La disminución en la supervivencia de los grupos de mayor edad fue asociada a mayor toxicidad de la terapia y diferencias en la biología de la leucemia incluida una mayor incidencia de LLA positiva para el cromosoma Filadelfia [16].

El Cancer and Leukemia Group B (CALGB) ha realizado múltiples análisis en pacientes con LLA, uno de los estudios de interés es el Cancer and Leukemia Group B 8811 (CALGB 8811) el cual tuvo como objetivo evaluar en adultos con LLA un programa de quimioterapia intensiva, con esquemas que han demostrado ser muy efectivos en la LLA infantil de alto riesgo. Para lograr una citorreducción más rápida utilizó un régimen de inducción de cinco fármacos (Ciclofosfamida, Daunorrubicina, Vincristina, Prednisona y L-asparaginasa), proporcionó además mayor intensidad de dosis durante los cursos de consolidación aumentando la dosis de Ciclofosfamida (con respecto a la utilizada en otros esquemas como el Berlin-Frankfurt-Munster, BFM) y con un uso más temprano y más extenso de L-asparaginasa. Se evaluó un total de 197 pacientes de 16 a 80 años, separaron los grupos de edad en menores de 30 años, 30 a 59 años y mayores de 60 años. Después de la inducción 82 de los 87 pacientes (94%) menores de 30 años lograron una RC, frente a 78 de 92 pacientes (85%) del grupo de 30 a 59 años y solo 7 de 18 pacientes (39%) de los mayores de 60 años. La mediana de duración de la RC para todos los respondedores fue de 29 meses después de una mediana de tiempo de seguimiento de 40 meses (rango 23 a 63 meses), estimando una SG a 3 años del 69% para los menores de 30 años, del 39% para los de 30 a 59 años y del 17% para los mayores de 60 años. La diferencia en la supervivencia fue asociada, además de la edad (principalmente >60 años), al recuento de leucocitos al diagnóstico (> 30,000 leucocitos), clasificación por FAB (L3) y a la presencia de cromosoma Filadelfia o t 4;11 [17].

En el estudio CCG/CALGB, una comparación retrospectiva de las características clínicas y citogenéticas moleculares, el tipo y la dosis del tratamiento, la tasa de remisión y el resultado de pacientes AYA con LLA recién diagnosticada que fueron tratados en protocolos de los grupos cooperativos CCG o CALGB, se incluyeron los siguientes ensayos CCG 1882, CCG 1901, CALGB 8811, CALGB 9111, CALGB 9311, CALGB 9511 y CALGB 19802. Ambos grupos cooperativos utilizaron regímenes de quimioterapia inspirados en el enfoque de inducción de Berlín-Fráncfort-Munster (BFM) seguido de consolidación postremisión intensiva, aunque el enfoque CCG incluyó más fármacos no mielosupresores, mientras que los regímenes CALGB incluyeron más quimioterapia mielosupresora en sus enfoques pediátricos versus adultos. El análisis de resultados incluyó solo a pacientes de 16 a 20 años (de ambos grupos cooperativos) con un total de 321 pacientes. El 85 % de los pacientes con CCG tenían entre 16 y 17 años, mientras que el 80 % de los pacientes con CALGB tenían entre 18 y 20 años. Las tasas de RC fueron similares, 90 % para CCG y CALGB. Sin embargo, los pacientes con CCG tuvieron una SG del 67 %, por el contrario los pacientes CALGB la SG fue del 46 %. Los patrones de recaída también fueron diferentes, con una tasa de recaída en el SNC a los 7 años del 11 % para los ensayos CALGB y del 1 % para los estudios COG. La principal explicación para la disparidad de resultados entre ambos grupos fueron las diferencias en el diseño del protocolo y la intensidad de la dosis de quimioterapia, ya que las las características clínicas y biológicas se emparejaban entre ambos grupos. En conclusión demostrando los AYA tuvieron mejores resultados cuando se trataron con enfoques pediátricos en ensayos de CCG, tal vez como resultado de la intensificación de la dosis de los fármacos no mielosupresores que han sido el pilar de la terapia pediátrica para la LLA [18].

Se realizó también una comparación retrospectiva de los resultados en AYAs tratados en dos protocolos franceses (FRALLE-93 y LALA-94). FRALLE-93 evaluó 77 pacientes de 15 a 20 años con LLA de junio de 1993 a noviembre de 1999, todos tratados como pacientes de alto riesgo, recibieron inducción con 4 fármacos (incluyó prefase con prednisona). LALA-94 evaluó 107 pacientes de 15 a 20 años, de septiembre de 1994 a mayo de 2000 (de los cuales solo 100 tenía fenotipo bien definido y datos completos para fines de este estudio comparativo), tratados como de riesgo estándar recibieron inducción de cuatro fármacos sin prefase de prednisona, esquema para adultos. La única diferencia significativa entre ambos grupos de pacientes fue la

edad (mediana de 15.9 años y 17.9 años en FRALLE-93 y LALA-94, respectivamente. Un mayor porcentaje de pacientes lograron RC en el protocolo pediátrico que en el protocolo de adultos (94% en FRALLE-93 vs 83% en LALA-94). La SG estimada a 5 años fue de 67 % frente a 41 % para FRALLE-93 y LALA-94, respectivamente, este resultado más favorable para FRALLE-93 no fue explicado por diferencias significativas en las características de los pacientes, indicando la importancia de la selección de fármacos y la intensidad de la dosis para que los AYA tengan resultados significativamente mejores para el logro de la remisión y la SG [19].

El estudio del Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL-2003), un estudio fase II realizado en 70 centros de Francia, Bélgica y Suiza en el que se incluyeron 225 pacientes de 15 a 60 años (172 pacientes de 15 a 45 años), que evaluó la eficacia y la tolerabilidad de una terapia de inspiración pediátrica en adultos con LLA Filadelfia negativa de noviembre de 2003 a noviembre de 2005, incluyó pre fase con prednisona e inducción con 4 fármacos (Daunorrubicina, Vincristina, L-asparginasa y Ciclofosfamida), seguida de bloques de consolidación e intensificación tardía. La SG a 42 meses (3.5 años) en el grupo de 15 a 45 años fue de 66%, frente a 41 % en pacientes de mayores de 45 años. Se observó una peor tolerancia a la terapia en el grupo de pacientes mayores de 45 años, especialmente a la L-asparginasa (toxicidad hepática, eventos tromboembólicos, pancreatitis, hipersensibilidad y neuropatía periférica), lo que provocó una dosis acumulada más baja y un retraso en el inicio de la consolidación; siendo esta una de las posibles causas de menor RC y SG en este grupo de pacientes [20].

El M. D. Anderson Cancer Center realizó un estudio con el protocolo Berlin-Frankfurt-Münster Aumentado (ABFM), con un total de 85 pacientes con LLA Filadelfia negativo de entre 12 y 40 años, con una mediana de seguimiento de 40 meses. Recibieron quimioterapia de inducción con 4 fármacos (Daunorrubicina, Prednisona, Vincristina y PEG-asparginasa) y según la respuesta fue la indicación de continuar con las consolidaciones en las que además incluyó Citarabina, Ciclofosfamida, Mercaptopurina, Metotrexate, Doxorrubicina, Tioguanina y Dexametasona, y posteriormente el mantenimiento. Evaluó RC, duración de la remisión completa (DRC) y SG. El 94% logró RC, los índices de SG y DRC a 3 años fueron del 74% y 70%, respectivamente;

también analizaron por grupo de edad en ≤ 21 años y > 21 años, los índices de SG y DRC a 3 años fueron del 85% y el 72%, respectivamente, para pacientes ≤ 21 años, y del 60% y el 69%, respectivamente, para pacientes > 21 años. Dentro de los factores analizados como adversos para aquellos pacientes que no tuvieron RC o menor DRC fueron EMR positiva (en día 28 de inducción), edad (>21 años), leucocitosis ($>50,000$ leucocitos) y respuesta lenta (AMO con $>5\%$ blastos en día 15 de inducción), además de las toxicidades asociadas a la quimioterapia principalmente a PEG-asparaginasa como toxicidad hepática (35-39%), eventos trombóticos (22%), osteonecrosis (11%) y pancreatitis (11%), concluyendo que los pacientes tratados con el esquema ABFM lograron altas tasas de SG y DRC, sin embargo, sugieren en pacientes > 21 años tener en consideración la mayor presentación de factores de mal pronóstico y las probables toxicidades asociadas a la quimioterapia [21].

Seguido de los resultados observados en AYA tratados con protocolos pediátricos el M. D. Anderson Cancer Center realizó una comparación de estos protocolos con uno de los esquemas más utilizado, hiper-CVAD. 106 pacientes AYA (mediana de edad 22 años) con LLA con cromosoma Filadelfia negativo recibieron ABFM con una mediana de seguimiento de 66 meses, su resultado se comparó con 102 pacientes AYA (mediana de edad 27 años), tratados con hiper-CVAD con una mediana de seguimiento de 88 meses. La tasa de RC fue del 93% con ABFM y del 98% con hiper-CVAD. La DRC a 5 años fue 53% y 55%, respectivamente. La SG a 5 años fue de 60% y 60%, respectivamente. Para los pacientes ≤ 21 años, la SG a 5 años fue del 65% y 68%, respectivamente, y para pacientes > 21 años, la SG a 5 años fue de 57% y 58%, respectivamente. Las toxicidades graves del régimen con ABFM incluyeron hepatotoxicidad en el 41%, pancreatitis en el 11%, osteonecrosis en el 9% y trombosis en el 19%. Las complicaciones asociadas a la mielosupresión fueron más significativas con hiper-CVAD. En resumen, las dos poblaciones estaban bien emparejadas, sin embargo, los pacientes tratados con hiper-CVAD eran mayores (edad media de 27 años frente a 22 años para los pacientes tratados con ABFM), a pesar de este factor que es conocido como adverso para la LLA, ABFM e hiper-CVAD dieron resultados de eficacia similares pero se asociaron con diferentes perfiles de toxicidad, relacionados con asparaginasa con ABFM y relacionados con mielosupresión con hiper-CVAD [22].

El estudio del Children's Oncology Group AALL0232, evaluó de enero de 2004 a enero de 2011, la SG en 2979 pacientes de 1 a 30 años con LLA B de alto riesgo recién diagnosticada. Utilizó como columna vertebral ABFM, modificado por COG, los pacientes fueron asignados al azar para recibir dexametasona (14 días) versus prednisona (28 días) durante la inducción y metotrexate en dosis altas versus metotrexate en dosis creciente más PEG-asparaginasa durante el mantenimiento intermedio. El seguimiento reveló que se había traspasado el límite de seguimiento de eficacia al mostrar una mayor eficacia para metotrexate en dosis altas en comparación con metotrexate en dosis creciente, por lo que todos los pacientes pasaron a metotrexate a dosis altas; de igual manera los pacientes mayores de 10 años asignados a dexametasona presentaron con mayor frecuencia osteonecrosis, este hallazgo condujo a la terminación de la asignación de corticosteroides para pacientes de 10 años o más en 2008. Para la distribución de edades del total de pacientes el 20% eran de 16 a 20 años y el 2% de 21 años o más, el resto de pacientes fueron menores de 16 años. Para el análisis de la SG no se separó por grupo de edad, del total de pacientes la SG fue de 85% a 5 años. AALL0232 establece que el régimen con dosis altas de metotrexate fue superior con datos que muestran mejoras significativas en la SG de hasta 88.9%, la dexametasona tuvo más eficacia antileucémica que la prednisona en pacientes más jóvenes, pero no se observaron diferencias entre los mayores de 10 años, probablemente esto asociado a los efectos adversos presentados. Los resultados en el estudio del COG fueron muy buenos, sin embargo, es importante tener en cuenta que de la población estudiada solo el 22% fue AYA [23].

El estudio prospectivo CALGB 10403 analizó 295 pacientes, de 17 a 39 años (mediana de edad 24 años), entre noviembre de 2007 y diciembre de 2012, con el objetivo de determinar si los pacientes AYA con LLA podían tolerar un régimen pediátrico intensivo, evaluando la tasa de respuesta a la inducción, la supervivencia libre de enfermedad y la SG para las poblaciones generales y por separado dentro de los subconjuntos de células T y B. Consistió en inducción, consolidación, mantenimiento provisional, intensificación diferida y terapia de mantenimiento a largo plazo y replicó 1 brazo del AALL0232 del Children's Oncology Group (COG). 89% logró RC después de la terapia de inducción o inducción extendida, la SG estimada a 3 años fue del 73%, la supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue de 66%. No hubo diferencias significativas entre los pacientes con fenotipo de células B y de células T, por subgrupo de edad

hubo una tendencia hacia mejores resultados para los pacientes de 16 a 20 años de edad, las diferencias no fueron significativas y los resultados para los pacientes de 20 a 29 años y de 30 a 39 años fueron casi idénticos. En relación a la toxicidad durante la terapia de inducción, las toxicidades no hematológicas de grado 3 a 4 ocurrieron en 10% de los pacientes, incluyeron hipofibrinogenemia (42%), transaminasemia (28%), hiperbilirrubinemia (18%), hiperglucemia (30%), neutropenia febril (22%) e infecciones documentadas (18%), hipersensibilidad grado 3-4 a PEG-asparaginasa (10%), eventos tromبóticos (5%), pancreatitis (5%), neuropatía sensorial o motora de grado 3-4 (16% y 6%, respectivamente); la frecuencia de los eventos disminuyó notablemente durante el tratamiento posterior a la remisión. Demostrando así que es factible tratar a los AYA hasta la edad de 40 años con un régimen pediátrico intensivo con una baja mortalidad relacionada con el tratamiento (3%) y marcada mejoría en los resultados, proponiendo además que la próxima generación de estudios en AYA con LLA Filadelfia se pueden agregar de manera segura a este régimen pediátrico para superar la resistencia al tratamiento, erradicar la EMR y mejorar aún más la supervivencia [24].

Experiencia en México:

El Hospital Universitario de Monterrey realizó un estudio retrospectivo en 94 pacientes ≥ 18 años (mediana de edad 33 años) con diagnóstico de LLA de enero de 2005 a junio de 2015 tratados con el régimen Berlín-Frankfurt-Münster (BFM), evaluando respuesta a la terapia, tasas de recaída y supervivencia. 71.3% de los pacientes logró RC, 45.7% pacientes recayeron en una mediana de 13 meses y la SG a 5 años fue de 31.1%; se realizó un análisis de los factores pronósticos que condujeron a una SG menor, y solo fue significativo el recuento de leucocitos al diagnóstico. Analizando los resultados se observaron diferencias con respecto a lo reportado en literatura internacional, la RC alcanzó el 71.3% comparado con hasta el 93% reportado en la literatura internacional, de igual manera se observó una diferencia significativa en la SG a 5 años [25].

Se realizó un estudio prospectivo de enero de 2017 a diciembre de 2020, utilizando CALGB 10403 modificado, en 95 pacientes (73 de México y 22 de Guatemala) AYA de 14 a 49 años (mediana de edad 23 años) con LLA, en Centroamérica (cinco centros de México y uno de

Guatemala), con el objetivo de demostrar seguridad y eficacia en países de ingresos bajos y medios. Las modificaciones incluyeron el uso de E. Coli L-asparaginasa, 6-mercaptopurina en lugar de tioguanina y rituximab entre pacientes CD20 positivos, además de 12 punciones lumbares con quimioterapia intratecal. En octubre de 2019, un análisis intermedio encontró que en los pacientes que recayeron, el 50% presentó infiltración a SNC. Por ello, se realizaron modificaciones, eliminar la inducción prolongada, cambiar la prednisona por dexametasona durante la inducción e incluir 22 punciones lumbares. Después de la inducción, se observó RC en el 83.2 % de los pacientes, la tasa de recaída durante el seguimiento fue del 24% (médula ósea 62.5%, sistema nervioso central 25% y tanto la médula ósea como SNC 12.5%), la SG a 2 años fue de 72.1%, los factores asociados a menor SG fueron hiperleucocitosis y EMR > 0.1% posterior a la inducción. Las toxicidades observadas con mayor frecuencia durante la inducción incluyeron hipofibrinogenemia (61.1%), hepatotoxicidad (51.5%) e hiperglucemia (43.7%), fueron necesarios ajustes de dosis por toxicidad en el 23.9% de los pacientes durante la inducción y en el 36.8% durante la consolidación. Dentro de los resultados destaca la mayor frecuencia de las características de alto riesgo como la hiperleucocitosis (40.9%) y la citogenética desfavorable (14.8%) en nuestra población, como la expresión de CRLF2 que en el 50% presentó una expresión aberrante, resultados que apoyan la hipótesis de que la población de México y Centroamérica tiene una biología más agresiva de la enfermedad y podría explicar el mayor riesgo de recaída en nuestra población comparada con la observada en la literatura internacional [26].

Toxicidad asociada a quimioterapia:

Como se ha mencionado previamente, uno de los aspectos a considerar en el uso de esquemas de quimioterapia inspirados en protocolos pediátricos son los posibles efectos adversos y la diferencia en la tolerancia a estos medicamentos en el grupo AYA, principalmente a L-asparaginasa, enfocándonos en ella para esta revisión.

La L-asparaginasa es pilar del tratamiento en estos protocolos pediátricos, la depleción prolongada de asparagina parece fundamental para lograr tasas de respuesta en adultos significativamente mejores que las que se logran con regímenes que no incluyen dosis repetidas de L-asparaginasa, hay pruebas de que el beneficio del fármaco depende de la cantidad que se

administre y de que interrumpir el tratamiento por toxicidad puede poner en peligro las tasas de curación. Varios factores influyen en la actividad de asparaginasa y en las concentraciones de asparagina después de una dosis determinada, la formulación, el grado de variabilidad entre pacientes, la formación de anticuerpos, los medicamentos concomitantes e incluso el método de administración, siendo de interés estos aspectos como probables variables asociadas a los efectos adversos observados en pacientes tratados con L-asparaginasa [27].

Se utilizan clínicamente dos fuentes bacterianas de asparaginasa: *Escherichia coli* (*E. coli*) y *Erwinia chrysantemii* (*Erwinia*). La asparaginasa derivada de *E. coli* se usa comúnmente como terapia de primera línea, mientras que la de *Erwinia* se reserva para pacientes que desarrollan reacciones de hipersensibilidad o inactivación silenciosa. En la práctica clínica se utilizan dos formulaciones de *E. coli* asparaginasa, la nativa y la conjugada con polietilenglicol (PEG-asparaginasa), teniendo esta última una vida media más prolongada y una inmunogenicidad potencialmente menor. Hay diferencias en el uso de asparaginasa entre los diferentes protocolos de LLA, aunque PEG-asparaginasa se emplea cada vez más en muchos ensayos, principalmente debido a la vida media más prolongada y al riesgo potencialmente menor de formación de anticuerpos anti-asparaginasa, en comparación con la formulación nativa de ASP. Sin embargo, el acceso a PEG-asparaginasa no es sencillo en algunos centros [28].

El perfil de toxicidad de asparaginasa es único y no se observa con otros agentes de quimioterapia; la experiencia inicial creó la impresión de que era inaceptablemente tóxico en adultos, ahora, es evidente que la mayoría de las toxicidades son cualitativamente similares en niños y adultos. Se evaluaron las toxicidades atribuibles con la asparaginasa entre los primeros 76 adultos con LLA recién diagnosticada que recibieron PEG-asparaginasa intravenosa en el M. D. Anderson Cancer Center y la Universidad del Sur de California, y se compararon con 1274 pacientes pediátricos tratados con PEG-asparaginasa intramuscular en instituciones del Children's Oncology Group (COG). Cualitativamente el perfil de toxicidad en los 76 pacientes adultos evaluados, con una mediana de edad de 30 (14-68) años, fue similar al de los pacientes pediátricos, sin embargo, cuantitativamente, la frecuencia de toxicidades de grado 3-4 fue mayor en pacientes adultos por disfunción hepática y pancreática y mayor en niños por reacciones alérgicas [29].

El riesgo de hipersensibilidad varía con la exposición previa, la terapia inmunosupresora previa o concomitante y el paciente individual. El tipo de reacción también es muy heterogéneo, desde una reacción en el lugar de la inyección hasta una anafilaxia franca con potencial fatal, para cada dosis se debe observar al paciente durante 1 hora después de la administración. Para la toxicidad pancreática el mecanismo aún se desconoce, tiende a ocurrir temprano en el tratamiento después de las primeras dosis de asparaginasa, lo que sugiere una predisposición a esta complicación más que un efecto acumulativo del fármaco y no depende de la terapia con esteroides concomitante. La hiperglucemia puede ocurrir durante el tratamiento con asparaginasa como consecuencia de la disminución de la producción de insulina y quizá por una deficiencia o modificación de los receptores de insulina, se ha demostrado que el uso concomitante con esteroides aumenta sinérgicamente la aparición de hiperglucemia; ésta puede provocar complicaciones agudas, como retraso en la cicatrización de heridas y en raras ocasiones complicaciones por descompensación aguda [29].

En relación a la hepatotoxicidad, las anomalías más comunes son elevación de transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina y la albúmina; otras manifestaciones incluyen hipofibrinogenemia, disminución de antitrombina III, aumento de colesterol y triglicéridos. Se ha especulado que el mecanismo de la hepatotoxicidad se debe a la disminución de la síntesis de proteínas o al deterioro de la función mitocondrial del hígado, también se han implicado alteraciones en el metabolismo y la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad. Las biopsias de hígado en adultos con hepatomegalia y pruebas de función hepática elevadas después de asparaginasa como parte de un régimen de quimioterapia combinada mostraron esteatosis difusa, necrosis hepática parcheada, infiltrados mixtos de células inflamatorias en los espacios porta y colestasis hepatocelular/canalicular. La asparaginasa puede ser lo suficientemente hepatotóxica para causar hipertrigliceridemia de hasta 1000 mg/dl, pero sin pancreatitis asociada [29].

Los efectos de la asparaginasa sobre las proteínas procoagulantes y trombolíticas aumentan el riesgo tanto de trombosis como de hemorragia. La asparaginasa conduce al agotamiento de la asparagina en el suero, lo que da como resultado la disminución de la síntesis de fibrinógeno, plasminógeno, antitrombina III, proteína C y proteína S; la antitrombina III y el fibrinógeno son los particularmente afectados. La asparaginasa puede causar alteración del estado mental,

somnolencia, convulsiones y coma, hiperamonemia con encefalopatía difusa o síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. La hiperamonemia resulta del catabolismo de la asparagina por la asparaginasa a ácido aspártico y amoníaco, y en menor grado por la actividad glutaminasa intrínseca de la asparaginasa para convertir la glutamina en ácido glutámico y amoníaco. La depresión general del SNC que se produce cuando se libera suficiente amoníaco se conoce como "tristeza de asparaginasa" [29].

Se ha demostrado que para la mayoría de las formas de toxicidad el riesgo es mayor durante el primer ciclo de tratamiento de L-asparaginasa, una posible explicación para esta observación puede ser que la carga de la enfermedad y los niveles de citocinas asociados son mayores durante el ciclo de inducción, lo que puede promover la aparición de ciertas toxicidades, además del uso concomitante de dosis altas de corticoesteroides que puede ser un factor contribuyente. En los siguientes ciclos de tratamiento, la historia de un evento similar en un ciclo anterior aumenta el riesgo de ciertas toxicidades (hipertrigliceridemia de grados 3-4, hiperbilirrubinemia de grados 3-4, pancreatitis e hipofibrinogenemia). El IMC elevado o la obesidad parecen promover 3 de las toxicidades (elevación en bilirrubina, transaminasas hepáticas y triglicéridos), la hipertrigliceridemia de grados 3-4 observada, es un factor de riesgo conocido para la pancreatitis, sin embargo, no se ha encontrado relación entre ésta y el riesgo de pancreatitis en el mismo ciclo o en uno posterior. En relación a los eventos trombóticos y hemorrágicos se ha observado menor frecuencia cuando es utilizada la práctica de evitar el uso rutinario de plasma fresco congelado e infundir crioprecipitados solo cuando el nivel de fibrinógeno era inferior a 60 mg/dL [30].

Los eventos adversos asociados con L-asparaginasa son significativos, pero la mayoría son manejables y reversibles, sin requerir modificar la dosis del fármaco y no impiden su readministración ni provocan la mortalidad. Es importante conocerlos ya que su adecuada monitorización es imprescindible para evitar complicaciones graves que pueden llevar al ajuste de la dosis o la suspensión del fármaco, lo cual se ha observado tiene un impacto pronóstico en los pacientes AYA con LLA [30].

II. Marco Metodológico

2.1 Planteamiento del problema:

La leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad con una presentación agresiva y pronóstico pobre, particularmente en adultos. En pacientes de grupo AYA se ha cuestionado si una quimioterapia inspirada en protocolos pediátricos daría lugar a mejores resultados que los observados en tratados con regímenes para adultos, con una RC de hasta 90%, una duración de la RC a 3 años del 70 al 80% y una SG a 5 años de hasta el 70 al 80%; mejorando así el pronóstico de estos pacientes y probablemente llevando a optimizar la terapia en los AYA.

Actualmente se ha observado que su pronóstico esta influenciado según el centro donde son tratados, el esquema de quimioterapia utilizado y la familiaridad del hematólogo con el esquema de quimioterapia, incluyendo las probables toxicidades. Llevando así a una diferencia significativa en la tasa de RC y la SG en pacientes incluso del mismo grupo de edad y con características similares. Se ha observado que los AYA tratados con un régimen para adultos logran una RC del 70 al 80% con una SG a 5 años del 34 al 49 %, a diferencia de los resultados observados en quienes son tratados con protocolos inspirados en pediátricos, en quienes la RC es de hasta 90% y la SG a 5 años de hasta 80%. La mayoría de los estudios en los AYA con estos protocolos han sido reportados en la literatura internacional, en México la mayoría de los centros continua utilizando protocolos para adultos, reflejando los resultados en la RC y la SG de estos esquemas en nuestra población, existiendo poca experiencia y familiaridad con los protocolos inspirados en pediátricos.

2.2 Justificación:

La diferencia en las tasas de RC y SG en pacientes de grupo AYA, dada por el esquema de quimioterapia utilizado, protocolos para adultos o protocolos inspirados en pediátricos, ha conferido que grupos de estudio de LLA propongan el uso de los protocolos pediátricos sobre los de adultos, incluso proponiendo unidades de tratamiento para pacientes hospitalizados AYA. Evaluar si los resultados observados en la literatura son extrapolables a nuestra población podría encaminar a una mejora en su pronóstico e instigar a los centros a familiarizarse con estos protocolos de quimioterapia y facilitar un enfoque de tratamiento más uniforme. Este trabajo cobra importancia ya que reportó la experiencia de los primeros casos de pacientes AYA con

LLA tratados con CALGB, ya que en nuestro centro se utilizaba HyperCVAD. Conocer la eficacia y seguridad de este esquema en la población de nuestro centro nos permitió considerar si es un tratamiento adecuado y, por lo tanto, si es correcta su implementación, identificando además situaciones que se podrán mejorar para lograr mejores resultados.

2.3 Pregunta de investigación:

¿La eficacia y seguridad de un esquema de quimioterapia inspirado en protocolos pediátricos (CALGB) en una serie de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda del grupo AYA, tratados en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI es similar a lo reportado en la literatura?

2.4 Objetivos:

Objetivo general:

1. Evaluar tasa de respuesta del esquema de quimioterapia inspirado en protocolos pediátricos (CALGB), en pacientes de grupo AYA con Leucemia Linfoblástica Aguda estirpe B.

Objetivos secundarios:

1. Evaluar la duración de la remisión completa en pacientes de grupo AYA con Leucemia Linfoblástica Aguda tratados con un esquema de quimioterapia inspirado en protocolos pediátricos (CALGB).
2. Evaluar los efectos adversos más frecuentes asociados al esquema de quimioterapia inspirado en protocolos pediátricos (CALGB) en pacientes de grupo AYA con Leucemia Linfoblástica Aguda estirpe B.

2.5 Hipótesis:

El esquema de quimioterapia inspirado en protocolos pediátricos (CALGB) tiene una tasa de respuesta completa en pacientes de grupo AYA con Leucemia Linfoblástica Aguda estirpe B del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, similar a lo reportado en la literatura.

2.6 Material y Métodos:

- Diseño del estudio:

Retrospectivo, descriptivo.

- Universo de estudio:

El presente estudio se llevó a cabo en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.

- Población de estudio:

Pacientes de 18 a 39 años, con diagnóstico confirmado por inmunofenotipo de Leucemia Linfoblástica Aguda estirpe B del Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI que recibieron o se encuentran en tratamiento con quimioterapia esquema CALGB.

- Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico confirmado por inmunofenotipo de Leucemia Linfoblástica Aguda estirpe B.
2. Edad entre 18 y 39 años.
3. Hombres o mujeres.
4. Pacientes tratados desde enero de 2021 hasta abril de 2023 con esquema de quimioterapia CALGB.

- Criterios de exclusión:

1. Pacientes con diagnóstico no confirmado por inmunofenotipo de Leucemia Linfoblástica Aguda estirpe B.
2. Pacientes en los que se documente por cariotipo t 9;22 (cromosoma Filadelfia).

- Criterios de eliminación:

No contar con información sobre diagnóstico, tratamiento y evolución en expediente clínico.

- Descripción del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo. Los datos fueron recopilados por los investigadores de los registros médicos físicos y electrónicos de los pacientes del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

- Métodos estadísticos

- La descripción de variables cualitativas fue con frecuencias.
- Las variables cuantitativas se sometieron a prueba de Shapiro Wilk por ser una muestra menor a 50 pacientes.
- Si la distribución resultó diferente a la Gaussiana se describió con medianas y límites, de lo contrario con media y desviación estándar.
- La duración de la remisión completa se reportó con medianas y rangos.
- Los eventos adversos se reportaron con frecuencias.
- Se utilizó SPSS versión 29.0.1.0 (171).

- Variables:

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo de vida desde el nacimiento.	Año de vida del paciente al momento del estudio.	Años
Sexo	Cualitativa dicotómica nominal	Condición orgánica, masculina o femenina.	Se clasificará como femenino o masculino	F - M
Fecha de diagnóstico	Cuantitativa continua	Fecha en que se realizó diagnóstico de LLA.	Tiempo transcurrido desde diagnóstico de LLA.	Meses
IMC al diagnóstico	Cuantitativa continua	Medida que relaciona el peso y la estatura del cuerpo humano.	Medida que relaciona el peso y la estatura de paciente (kg/ m ²) < 18: Peso bajo 18-24.9: Normal 25-29.9: Sobrepeso >30: Obesidad	Peso bajo Normal Sobrepeso Obesidad

Leucocitos al diagnóstico	Cuantitativa continua	Número de leucocitos al diagnóstico	Recuento de leucocitos en primer biometría hemática tomada en la unidad. Leucopenia: $< 4 \times 10^3/L$ Normal: $4 - 10 \times 10^3/L$ Leucocitosis: $> 10 \times 10^3/L$	Leucopenia Normal Leucocitosis
Plaquetas al diagnóstico	Cuantitativa continua	Número de plaquetas al diagnóstico	Recuento de plaquetas en primer biometría tomada en la unidad. Normal: $150-450 \times 10^3/L$ Trombocitopenia : $< 150 \times 10^3/L$	Normal Trombocitopenia
Bilirrubinas al diagnóstico	Cuantitativa continua	Número de bilirrubina total al diagnóstico	Bilirrubina total en primeras PFH al diagnóstico: Normal: $0.2 - 1.2 \text{ mg/ dL}$ Hiperbilirrubinemia: $> 1.2 \text{ mg/ dL}$	Normal Hiperbilirrubinemia
AST al diagnóstico	Cuantitativa continua	Número de AST total al diagnóstico	Recuento de AST en primeras PFH al diagnóstico Normal: $40 - 150 \text{ U/ L}$ Alta: $> 150 \text{ U/ L}$	Normal Alta
ALT al diagnóstico	Cuantitativa continua	Rango de ALT total al diagnóstico	Recuento de ALT en primeras PFH al diagnóstico Normal: $0 - 55 \text{ U/ L}$ Alta: $> 55 \text{ U/ L}$	Normal Alta
Triglicéridos al diagnóstico	Cuantitativa continua	Rango de triglicéridos al diagnóstico	Rango de triglicéridos en primeros laboratorios al diagnóstico Normal $\leq 150 \text{ mg/dL}$ Hipertrigliceridemia $> 150 \text{ mg/ dL}$	Normal Hipertrigliceridemia
Infiltración a SNC al diagnóstico	Cualitativa politómica ordinal	Infiltración de células linfoblásticas a SNC.	Presencia de linfoblastos en LCR.	SNC1 SNC2 SNC3
Inmunofenotipo	Cualitativa politómica nominal	Técnica utilizada para estudiar presencia o ausencia de antígenos leucocitarios por citometría de flujo.	<ul style="list-style-type: none"> - Pro B (CD34+, TdT +, CD10 -, CD20 -, cIg -, sIg -). - B común (CD34+, TdT +, CD19 +, CD10 +, CD20 -, cIg -, sIg -) - Pre B (CD34 ±, TdT -, CD19 +, CD10 +, CD20 +, cIg +, sIg -). - B madura (CD34 -, TdT -, CD19 +, CD10 -, CD20 +, sIg +). 	Pro B B común Pre B B madura
CD20+	Cualitativa dicotómica nominal	Medición por inmunofenotipo CD20 con resultado positivo en LLA.	Presencia de marcador CD20 $>20\%$ por inmunofenotipo.	Si - No

Cariotipo	Cualitativa politémica nominal	Análisis numérico y estructural de cromosomas.	- Normal (46XY o 46XX) - Philadelphia (t 9;22) - Rearreglo MLL (t 4;11) - Complejo (5 o más alteraciones). - Hipodiplodía (<44). - Hiperdiploidía (51-65). - Otro (ninguno de los anteriores). - No evaluable (no realizado o no valorable).	Normal Philadelphia Rearreglo MLL Complejo Hipodiplodía Hiperdiploidía Otro No evaluable
Fecha de inicio de tratamiento	Cuantitativa continua	Fecha en que inicio quimioterapia de inducción.	Tiempo transcurrido desde inicio de quimioterapia de inducción.	Meses
Tipo de L- Asparginasa	Cualitativa dicotómica nominal	Forma de la enzima asparginasa.	Uso de: - E. Coli: L-Asparginasa producida por E. Coli. - Pegasparginasa: L- Asparginasa pegilada de E. Coli.	E. Coli Pegasparginasa
Uso de Rituximab	Cualitativa politémica nominal	Administración de Rituximab durante quimioterapia.	Si No N/A (paciente CD20 negativo)	Si No N/A
Fecha de remisión completa	Cuantitativa continua	Fecha en que se documentan ausencia de linfoblastos circulantes, no enfermedad extramedular y <5% de blastos en médula ósea.	Tiempo transcurrido desde que se documentaron: - Ausencia de linfoblastos circulantes ni enfermedad extramedular. - <5% de blastos en médula ósea.	Meses
EMR posterior inducción	Cualitativa dicotómica nominal	Medición de EMR posterior a quimioterapia de inducción a la remisión por citometría de flujo.	Medición de EMR posterior a quimioterapia de inducción a la remisión por citometría de flujo: Negativa: $\leq 0.01\%$ Positiva: $> 0.01\%$	Negativa Positiva
Ajuste de tratamiento	Cualitativa dicotómica nominal	Cambio o ajuste en modalidad de tratamiento	Cambio en esquema de quimioterapia o ajuste de dosis durante tratamiento: Sin ajuste: Completó al 100%. Disminución de dosis por toxicidad. Cambio de esquema por toxicidad.	Sin ajuste. Disminución de dosis por toxicidad. Cambio de esquema por toxicidad.

Hipertransaminasemia	Cuantitativa continua	Elevación 3 veces el límite superior normal de AST o ALT	<p>Elevación de AST o ALT</p> <p>Grado 1 y 2: Elevación >1.5 x de la basal si era anormal y >3.0 - 5.0 X del nivel basal si era normal.</p> <p>Grado 3: Elevación > 5.0 -20.0 X del nivel basal (sin importar si era normal o anormal).</p> <p>Grado 4: Elevación > 20.0 X del nivel basal (sin importar si era normal o anormal).</p> <p>Grado 5: muerte atribuida a toxicidad.</p> <p>Sin toxicidad.</p>	<p>Grado 1 y 2</p> <p>Grado 3</p> <p>Grado 4</p> <p>Grado 5</p> <p>Sin toxicidad</p>
Hiperbilirrubinemia	Cuantitativa continua	Elevación de bilirrubinas por encima del límite superior normal.	<p>Elevación de bilirrubina total</p> <p>Grado 1 y 2: Elevación >1.0 - 3.0 de la basal si era anormal y > 1.5 - 3.0 del nivel basal si era normal.</p> <p>Grado 3: Elevación >3.0 x - 10.0 x del nivel basal (sin importar si era normal o anormal).</p> <p>Grado 4: Elevación > 10.0 X del nivel basal (sin importar si era normal o anormal).</p> <p>Grado 5: Muerte atribuida a toxicidad.</p> <p>Sin toxicidad</p>	<p>Grado 1 y 2</p> <p>Grado 3</p> <p>Grado 4</p> <p>Grado 5</p> <p>Sin toxicidad</p>
Hipertrigliceridemia	Cuantitativa continua	Elevación de triglicéridos por encima del límite superior normal.	<p>Elevación de triglicéridos</p> <p>Grado 1 y 2: Elevación de 150mg/dL a 500mg/dL (si basal normal).</p> <p>Grado 3: Elevación >500mg/dL - 1000mg/dL</p> <p>Grado 4: Elevación >1000mg/dL.</p> <p>Grado 5: muerte.</p> <p>Sin toxicidad.</p>	<p>Grado 1 y 2</p> <p>Grado 3</p> <p>Grado 4</p> <p>Grado 5</p> <p>Sin toxicidad</p>
Pancreatitis	Cualitativa politómica ordinal	Trastorno de las células pancreáticas con cambios necroinflamatorios y complicaciones locales y sistémicas.	<p>Inflamación de páncreas</p> <p>Grado 1 y 2: Elevación de enzimas.</p> <p>Grado 3: Dolor, necesidad de analgesia o apoyo nutricional.</p> <p>Grado 4: Choque o Ventilación Mecánica Invasiva.</p> <p>Grado 5: muerte.</p> <p>Sin toxicidad.</p>	<p>Grado 1 y 2</p> <p>Grado 3</p> <p>Grado 4</p> <p>Grado 5</p> <p>Sin toxicidad</p>

Hipersensibilidad	Cualitativa politémica ordinal	Respuesta exagerada del sistema inmunitario a un medicamento u otra sustancia.	Respuesta exagerada del sistema inmunitario a quimioterapia: Grado 1 y 2: Intervención vía oral. Grado 3: Broncoespasmo, tratamiento intravenoso, angioedema, hipotensión. Grado 4: Choque o Ventilación Mecánica Invasiva. Grado 5: Muerte por anafilaxia. Sin toxicidad.	Grado 1 y 2 Grado 3 Grado 4 Grado 5 Sin toxicidad
Hipofibrinogenemia	Cuantitativa continua	Disminución de fibrinógeno por debajo de límite inferior normal.	Disminución de fibrinógeno por debajo de límite inferior normal: Grado 1 y 2: 1 a 0.5 del valor normal del laboratorio (237-119). Grado 3: 0.5 a 0.25 del valor normal del laboratorio (118-59). Grado 4: < 0.25 del valor normal del laboratorio o < 50 mg/dL (< 59). Sin toxicidad.	Grado 1 y 2 Grado 3 Grado 4 Sin toxicidad
Trombosis	Cualitativa politémica ordinal	Formación o presencia de un coágulo en el interior de un vaso sanguíneo.	Formación o presencia de un coágulo en el interior de un vaso sanguíneo. Grado 1 y 2: Trombosis superficial o TVP. Grado 3: TEP o trombo intracavitario. Grado 4: Inestabilidad hemodinámica. Grado 5: Muerte. Sin toxicidad.	Grado 1 y 2 Grado 3 Grado 4 Grado 5 Sin toxicidad
Neuropatía	Cualitativa politémica ordinal	Cualquier enfermedad que afecta la actividad normal de los nervios del sistema nervioso periférico.	Afección de nervios periféricos secundaria a uso de quimioterapia: Grado 1 y 2: Asintomático o síntomas moderados, limitando actividades instrumentadas. Grado 3: Síntomas graves, limitando el autocuidado. Grado 4: Síntomas que ponen en riesgo la vida. Sin toxicidad.	Grado 1 y 2 Grado 3 Grado 4 Sin toxicidad

Neutropenia febril	Cualitativa politémica ordinal	Fiebre cuantificada 38°C por 1 hora o $\geq 38.3^\circ\text{C}$ acompañada de recuento de neutrófilos $< 500 \times 10^3/\text{L}$.	Fiebre cuantificada 38°C por 1 hora o $\geq 38.3^\circ\text{C}$ acompañada de recuento de neutrófilos $< 500 \times 10^3/\text{L}$ Grado 3: Neutropenia con fiebre sin choque. Grado 4: choque séptico. Grado 5: muerte. Sin toxicidad	Grado 3 Grado 4 Grado 5 Sin toxicidad
Hemorragia	Cualitativa politémica ordinal	Trastorno caracterizado por extravasación de sangre del lecho vascular.	Extravasación de sangre del lecho vascular posterior durante esquema de quimioterapia: Grado 1: Epistaxis < 30 minutos, orofaríngea, petequias, hematomas, sangre oculata en heces, manchado menstrual. Grado 2: Epistaxis > 30 minutos, melena, hematemesis, hematuria, hemoptisis, sangrado retina o articular. Grado 3: Sangrado que requiere transfusión o con inestabilidad hemodinámica. Grado 4: Sangrado con inestabilidad hemodinámica grave o sangrado a SNC. Sin toxicidad	Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4 Sin toxicidad
Retraso inicio consolidación 1	Cualitativa dicotómica nominal	Retraso en inicio de quimioterapia de 1er consolidación.	Retraso en inicio de quimioterapia 1er consolidación posterior al día 30 de inducción a la remisión.	Si No
Retraso inicio consolidación 2	Cualitativa dicotómica nominal	Retraso en inicio de quimioterapia de 2a consolidación.	Retraso en inicio de quimioterapia 2a consolidación posterior al día 60 de 1er consolidación.	Si No
Retraso inicio intensificación tardía	Cualitativa dicotómica nominal	Retraso en inicio de quimioterapia de intensificación tardía.	Retraso en inicio de quimioterapia 2intensificación tardía posterior al día 45 2a consolidación.	Si No
Retraso inicio mantenimiento	Cualitativa dicotómica nominal	Retraso en inicio de quimioterapia de mantenimiento.	Retraso en inicio de quimioterapia mantenimiento posterior al día 55 intensificación tardía.	Si No

Recaída	Cualitativa dicotómica nominal	Reaparición de blastos en médula ósea >5%, o en cualquier sitio extramedular después de haber tenido RC.	Reaparición de blastos en médula ósea >5%, o en cualquier sitio extramedular después de haber tenido RC.	Si No
Tipo de recaída	Cualitativa politómica nominal	Sitio donde ocurre aparición de blastos posterior a haber tenido RC.	Sitio donde ocurre aparición de blastos posterior a haber tenido RC. Medular SNC Otro	Medular SNC Otro
Muerte	Cualitativa dicotómica nominal	Cesación o término de la vida.	Se clasificará por presencia o ausencia.	Si - No

VARIABLES DEPENDIENTES:

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala
Tasa de respuesta a tratamiento	Cuantitativa continua	Porcentaje de personas que muestran remisión completa posterior al tratamiento.	Porcentaje de personas en los que se documenta remisión completa posterior a la quimioterapia de inducción.	Frecuencia (%)
Duración de la remisión completa	Cuantitativa continua	Duración desde que se documenta la RC hasta la recaída.	Tiempo transcurrido desde que se documentó RC hasta la recaída.	Meses

III. Aspectos éticos:

El presente estudio cumplió con las consideraciones formuladas en la declaración de Helsinki, se apego a las consideraciones formuladas en la investigación para la salud de la Ley General de salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud Título Segundo, Capítulo Primero, Artículo 13, es decir, prevalece el criterio del respeto a la dignidad del enfermo y la protección de sus derechos.

Artículo 14, la investigación se ajustó a los principios científicos y éticos.

Esta investigación se consideró sin riesgo (categoría I) ya que fue un estudio observacional, en el cual no se realizó ninguna intervención intencionada que pudiera poner en riesgo la salud de los sujetos en estudio, conforme a lo que marca el artículo 17, por lo que no amerito la firma de consentimiento informado.

Con los resultados obtenidos no se modificó la atención del paciente sujeto al protocolo, sin embargo, el beneficio de obtener esta información puede traducirse en una probable mejora en el pronóstico de los pacientes del grupo AYA con leucemia linfoblástica aguda.

Los datos personales que se obtuvieron del expediente clínico, tanto físico como electrónico, se recabaron por medio de los investigadores y solo se utilizaron con fines científicos, y los nombres fueron codificados para confidencialidad.

El valor social en este estudio radica en el mal pronóstico del grupo AYA con leucemia linfoblástica aguda observado actualmente, tomando en consideración que pertenecen a un grupo de edad joven, se podría estudiar un esquema de quimioterapia que favorezca la respuesta al tratamiento, y a futuro poder facilitar un enfoque de tratamiento más uniforme.

Para la selección de los participantes, ésta se llevó a cabo de manera imparcial, sin sesgo social o racial o preferencia cultural, respetando en todo momento la autonomía de los participantes.

En relación al riesgo beneficio de este estudio, los pacientes no se expusieron a ningún riesgo ya que no se realizó ninguna intervención que pusiera en riesgo su salud, sin embargo, el beneficio fue obtener conocimiento en esta área de interés para poder implementar las estrategias adecuadas y necesarias, con la finalidad de tener resultados favorables a largo plazo, reflejándose en la mejora de la respuesta a tratamiento, con un beneficio científico y social.

IV. Recursos e infraestructura:

- A. Los datos de los pacientes fueron tomados de sus expedientes clínicos, incluyendo el expediente físico y electrónico, todos los datos fueron recabados por los investigadores. No se requirió apoyo económico para este estudio, se utilizaron recursos humanos y materiales del IMSS.
- B. Recursos humanos: los investigadores.
- C. Recursos financieros: no se requirieron.
- D. Recursos materiales: expediente electrónico, archivo.
- E. Infraestructura: el estudio fue realizado dentro de las instalaciones del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

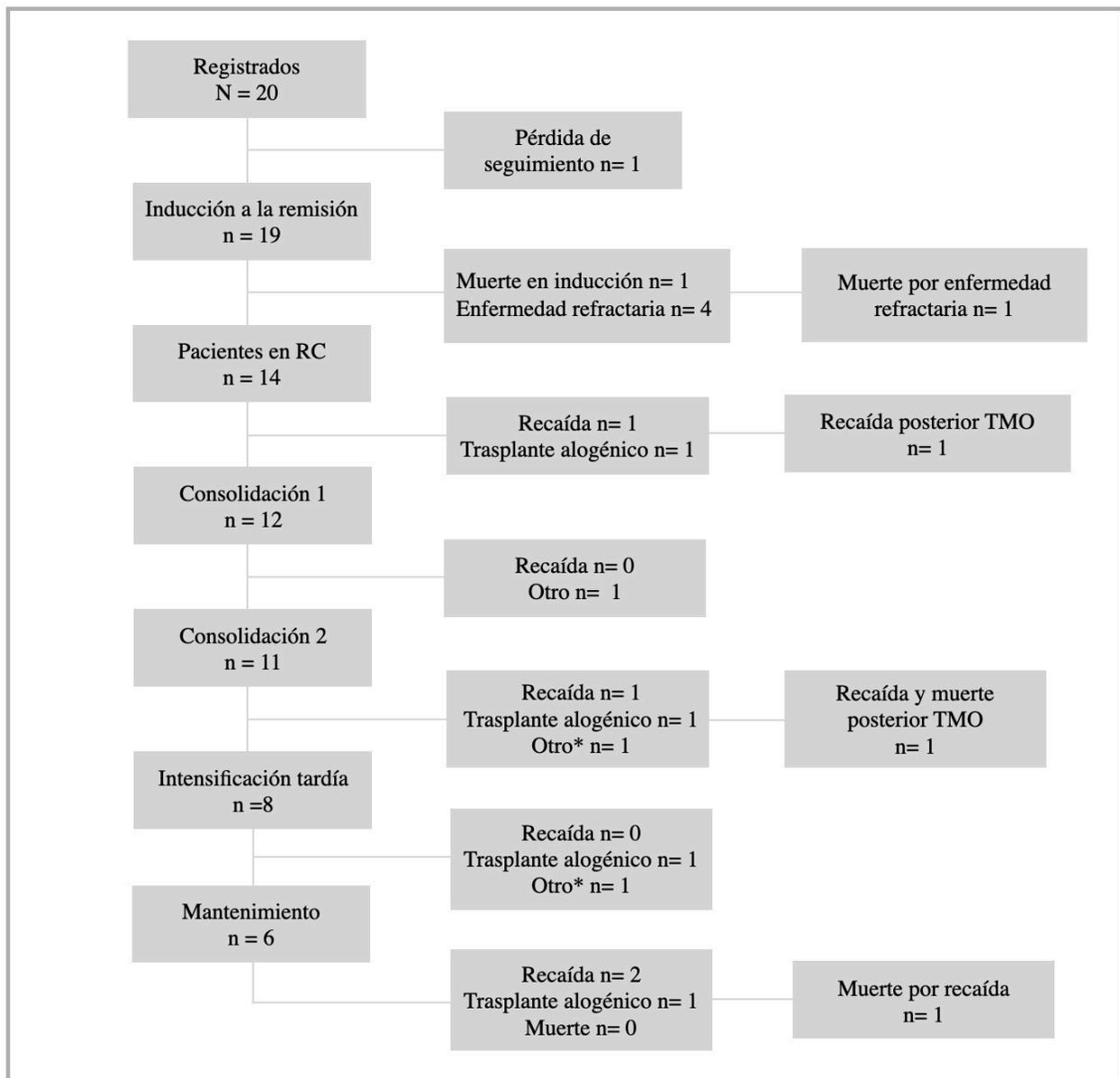
V. Experiencia del grupo:

El Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI es un centro de referencia en la Ciudad de México. El servicio de hematología tiene un amplio conocimiento sobre las leucemias agudas, incluyendo la leucemia linfoblástica aguda; cuenta con una clínica especializada en esta patología. Utiliza esquemas de quimioterapia apegados a guías internacionales, se mantiene en constante actualización sobre los nuevos tratamientos y tiene un amplio conocimiento sobre las complicaciones y la evolución de los pacientes. Es por esto la importancia de su conocimiento y experiencia con un esquema de quimioterapia inspirado en pacientes pediátricos que pueda mejorar la respuesta a tratamiento de los pacientes de grupo AYA de su población e instigar a los médicos del servicio a familiarizarse con estos protocolos.

VI. Resultados:

Se registraron un total de 20 pacientes. Se excluyó 1 paciente del cual se perdió el seguimiento en la unidad. Así, se analizaron 19 pacientes, durante la terapia de inducción a la remisión hubo una muerte relacionada al tratamiento, y posterior a la terapia 4 pacientes no lograron RC. Durante la aplicación de las 2 consolidaciones y la intensificación tardía hubo únicamente 1 recaída, y posterior al mantenimiento 2 recaídas. 4 pacientes recibieron trasplante de médula ósea, de los cuales hubo 2 recaídas posterior al mismo (Figura 1).

Figura 1. Seguimiento a 27 meses de los pacientes estudiados.



*Otro: completó hasta esa fase al término del seguimiento.

Características da la población estudiada:

Los datos demográficos de los pacientes y las características previas al tratamiento se resumen en la Tabla 1. La distribución por sexo estuvo constituida por 31.6% mujeres y 68.4% hombres, la media de edad fue de 24.6 años, la media de IMC fue de 26.01 kg/ m², sin embargo, solo el 15.8% tenía sobrepeso y el 31.6% obesidad, siendo más de la mitad de paciente (52.6%) con peso normal.

De las características por laboratorio, la mediana de leucocitos al diagnóstico fue de 9.6 x 10³ /L con un máximo de hasta 155 x 10³ /L; la mediana de plaquetas fue de 24 x 10³ /L. De la monitorización basal en cada paciente, con el objetivo de valorar toxicidades durante la terapia, en las pruebas de funcionamiento hepático la media de bilirrubinas fue de 1.07 mg/ dL, de AST 43.5 U/ L y AST 62.4 U/ L, destacando en transaminasas un máximo de AST de 168 U/ L y de ALT de 285 U/ L; para triglicéridos la mediana fue de 164 mg/ dL y, el 31.6% de los pacientes tenían esteatosis hepática diagnosticada por ultrasonido.

Tabla 1. Características generales previas a tratamiento.

Variables	Número (n=19)	Porcentaje
Edad (años)		
	24.6 (18-37)	
Sexo, n (%)		
Hombre	13	68.4%
Mujer	6	31.6%
IMC n (%)		
Normal	10	52.6%
Sobrepeso	3	15.8%
Obesidad	6	31.6%
Bilirrubinas (mg/ dL)		
	1.07 (0.4-3.5)	

Tabla 1. Características generales previas a tratamiento.

Variables	Número (n=19)	Porcentaje
Transaminasas (U/ L)		
AST	43.53 (12-148)	
ALT	62.42 (19-285)	
Triglicéridos (mg/ dL)		
	164 (71-289)	
Leucocitos (x 10³/L)		
	9.6 (0.42-155)	
Plaquetas (x 10³/L)		
	24 (5-92)	
Esteatosis hepática n (%)		
	6	31.6%

Características de la enfermedad:

De las características propias de la Leucemia Linfoblástica Aguda, la mayoría se clasificó por inmunofenotipo como B común (78.9%) y, poco más de la mitad (52.6%) tuvo expresión de CD20 en los linfoblastos. Por cariotipo el 84.2% tuvo cariotipo normal. Del total de pacientes solo 1 tuvo infiltración a sistema nervioso central al diagnóstico (Tabla 2).

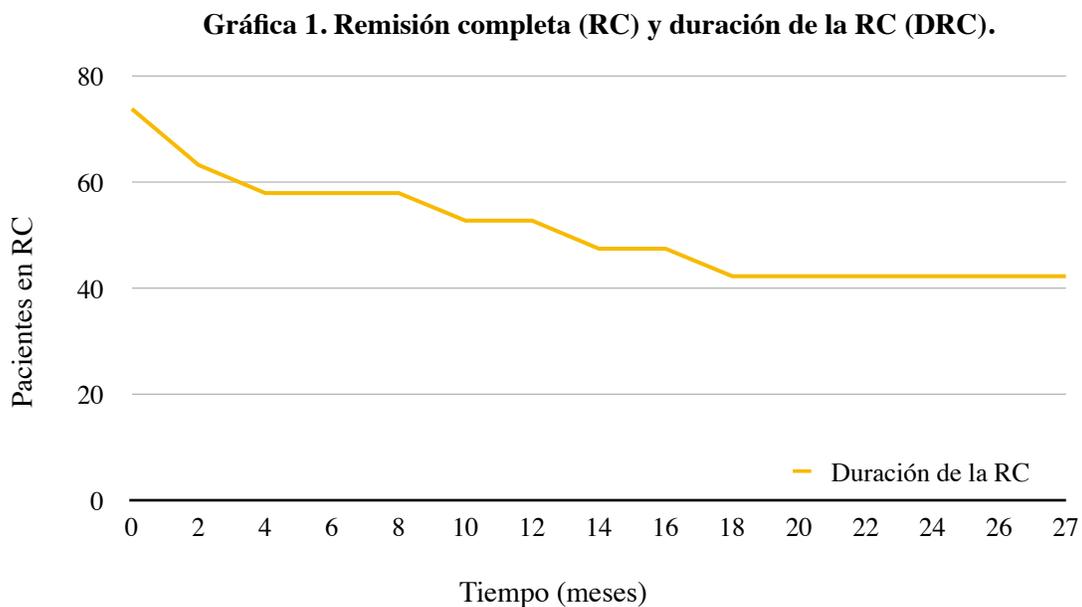
Tabla 2. Características de la enfermedad al diagnóstico.

Variables	Número (n=19)	Porcentaje
Inmunofenotipo		
Pre B	2	10.5%
B común	15	78.9%
Pro B	2	10.5%
CD20	10	52.6%
Cariotipo		
Normal	16	84.2%
No se realizó	3	15.8%
Infiltración SNC n (%)		
	1	5.3%

Quimioterapia y evaluación de la respuesta:

El 73.7% de pacientes logró remisión completa en médula ósea al final de la inducción (n=14). Hubo una muerte durante la inducción (5.2%), la cual estuvo relacionada al tratamiento (secundaria a sepsis). De los 14 pacientes que lograron remisión completa, 4 se sometieron a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en los cuales las indicaciones eran riesgo clínico alto por edad, por leucocitos al diagnóstico y por EMR positiva posterior a la inducción; hubo 2 recaídas posterior al trasplante y 1 de los recaídos falleció por complicaciones asociadas a la enfermedad.

Después de un seguimiento de 27 meses, la duración de la remisión tuvo una media de 12.3 meses, con un mínimo de 1 mes y un máximo de 27 meses (Gráfica 1).



Se analizaron las características previas al tratamiento, donde de los pacientes que recayeron durante la administración del esquema (n= 4), el 25% fue de riesgo clínico estándar, y en el otro 75% el riesgo clínico fue alto por leucocitos al diagnóstico ($>30 \times 10^3 /L$), infiltración a sistema nervioso central al diagnóstico y EMR positiva posterior a la inducción; en aquellos con recaída posterior a trasplante alogénico de médula ósea el riesgo clínico fue alto por leucocitos al diagnóstico ($>30 \times 10^3 /L$) en el 50%, y el otro 50% fue de riesgo estándar.

Del total de pacientes, al 52.6% se les realizó EMR posterior a la quimioterapia de inducción, con un 55.5% con resultado negativo. La mediana de EMR posterior al esquema de inducción fue de 0.02%.

Durante la administración de la quimioterapia se vigilaron tolerancia y toxicidad; los ajustes en dosis, días de administración, duración e incluso retrasos en administración fueron dados en su mayoría por toxicidades clínicas o bioquímicas, principalmente a L-Asparaginasa. El 42.1% de los pacientes requirió ajuste en el esquema de quimioterapia. De los pacientes que tuvieron retraso en la administración de alguna fase del esquema, para los que recibieron consolidación 1 el 8.3% tuvo retraso en su administración, de los que recibieron consolidación 2 el 45.4% tuvo retraso en la administración, de los que recibieron intensificación tardía el 62.5% tuvo retraso en su administración y , por último de los que recibieron mantenimiento el 50% tuvo retraso en su administración. Las causas en retraso en administración de quimioterapia se especifican en la Tabla 3.

Tabla 3. Causas de retraso en administración de quimioterapia.

Causa	Porcentaje
Pancreatitis	7.1%
Infección	21.4%
Toxicidad hepática	35.7%

Toxicidades:

En orden de mayor a menor frecuencia, los efectos adversos fueron hipofibrinogenemia en 78.9% (n=15), hiperbilirrubinemia en 68.4% (n=13), hipertransaminasemia 57.9% (n=11), neutropenia febril 57.9% (n=11), hemorragia 15.8% (n=3), pancreatitis en 10.5% (n=2), neuropatía en 10.5% (n=2) e hipersensibilidad en 5.3% (n=2), ningún paciente tuvo trombosis (Tabla 4).

Tabla 4. Efectos adversos asociados a la quimioterapia.

Variables	Número	Porcentaje
Hipofibrinogenemia	15	78.9%
Hiperbilirrubinemia	13	68.4%
Hipertransaminasemia	11	57.9%
Neutropenia febril	11	57.9%
Hemorragia	3	15.8%
Pancreatitis	2	10.5%
Neuropatía	2	10.5%
Hipersensibilidad	2	5.3%
Trombosis	0	0%

Las toxicidades de grado 3 a 5 se especifican en la Tabla 5, encontrándose dentro de las primeras 3 causas la hipertransaminasemia e hiperbilirrubinemia, es decir, toxicidad hepática, la cual fue también la primer causa de retraso en la administración de la quimioterapia.

Tabla 5. Grado de toxicidad de eventos adversos.

Acontecimiento adverso	Grado de toxicidad (n)			
	Grado 3	Grado 4	Grado 5	Total n (%)
Hipofibrinogenemia	8	2	NA	10 (52.6%)
Hiperbilirrubinemia	5	1	0	6 (31.5%)
Hipertransaminasemia	5	1	0	6 (31.5%)
Neutropenia febril	3	1	0	4 (21%)
Pancreatitis	1	0	0	1 (5.2%)

NA: No Aplica.

A pesar de ser la hipofibrinogenemia el efecto adverso más frecuente con un mínimo de fibrinógeno de hasta 40 mg/ dL, no se asoció a ajustes en el tratamiento y en su mayoría solo requirió vigilancia de hemorragia o transfusión de crioprecipitados, de los pacientes que presentaron hemorragia (15.8%) ninguno estuvo asociado a hipofibrinogenemia. De todos los pacientes, el 5.2% requirió cambio en el esquema de tratamiento secundario a toxicidad hepática.

VII. Discusión:

El propósito de la presente investigación fue conocer la tasa de remisión completa en AYA con LLA tratados con un esquema de quimioterapia inspirado en protocolos pediátricos, de manera secundaria, conocer la duración de la RC y los efectos adversos más frecuentes con el uso de este esquema en la población AYA y así, valorar si nuestros resultados son semejantes a lo observado en la literatura.

Con el objetivo de valorar la tasa de RC en pacientes AYA se han realizado estudios prospectivos y retrospectivos utilizando esquemas inspirados en pediátricos, demostrando una mejoría importante en la tasa de RC, la SLP y SG, determinando así que es factible tratar a los AYA con estos esquemas, con baja mortalidad relacionada al tratamiento y una mejoría importante en los resultados. En los resultados de la presente investigación la remisión completa se observó en el 73.7% de los pacientes y la duración de la respuesta tuvo una media de 12.3 meses, manteniendo la remisión en el 42.1% a 24 meses. En comparación con lo observado en la literatura, en el estudio CCG/CALGB en el que utilizaron regímenes inspirados en BFM la tasa de RC fue de 90%, el M. D. Anderson Cancer Center utilizó el protocolo Berlin-Frankfurt-Münster Aumentado (ABFM) con un 94% de RC y una DRC a 3 años del 70%, por último en el CALGB 10403 el 89% de los pacientes logró RC; de lo observado en nuestro país, el estudio realizado por el Hospital Universitario de Monterrey con el régimen Berlín-Frankfurt-Münster (BFM), la RC se observó en el 71.3% y en el estudio multicéntrico realizado entre México y Guatemala se observó una RC en el 83.2 % de los pacientes.

De lo observado en los resultados de nuestra investigación y los antecedentes en la literatura, la RC y la duración de la RC fueron menores a lo encontrado en la mayoría de los estudios mencionados, coincidiendo únicamente con el estudio realizado por el Hospital Universitario de Monterrey en el que la RC fue similar a la de nuestra investigación, sin embargo, es importante mencionar que en dicho estudio se utilizó el esquema BFM y en nuestra investigación se utilizó CALGB, ambos esquemas inspirados en protocolos pediátricos, pero con dosis y días de administración diferentes de los fármacos.

Consideramos como una probabilidad de respuestas menores al esquema de quimioterapia en nuestra investigación fue el porcentaje de ajustes en el esquema y retrasos en su administración secundarios a las toxicidades que, en su mayoría, pueden asociarse a obesidad, la cual se observó en el 31.6% de los paciente y sobrepeso en el 15.8%.

Existen ciertas limitaciones en nuestra investigación incluida su naturaleza retrospectiva y un tamaño de muestra pequeño lo cual le condiciona menor potencia estadística y, en consecuencia, nuestras estimaciones fueron menos precisas y la probabilidad de encontrar similitudes o diferencias significativas fue menor. Además, al ser la primer experiencia del grupo, los ajustes y retrasos en la administración del esquema se realizaron guiados por lo encontrado en la literatura con población de características similares a la nuestra, sin embargo, será necesario en base a la población de nuestro centro y los resultados obtenidos en esta investigación, ajustar la metodología para la vigilancia y ajuste del esquema según la tolerancia al mismo en cada paciente. Siendo así, es esta investigación el parte aguas para nuestro centro en el uso de los esquemas inspirados en pediátricos, buscando mejorar los resultados tanto en RC, como en SG y SLP, teniendo en cuenta el alcance obtenido en esta investigación.

En relación a la seguridad, evaluamos los efectos adversos más frecuentes asociados al esquema CALGB, ya que el uso de regímenes inspirados en pediátricos se ha asociado principalmente con tasas más altas de toxicidad hepática y metabólica, y se ha considerado que las características de nuestra población la hacen más susceptible a estos efectos adversos, incluso existen reportes en informando que los antecedentes hispanos y la obesidad son factores de riesgo asociados con la hepatotoxicidad relacionada con la asparaginasa. De los resultados de nuestra investigación, la toxicidad más frecuente fue a nivel hepático, con hipofibrinogenemia grado 3-4 en el 52.6%, hipertransaminasemia grado 3-4 en el 31.5% e hiperbilirrubinemia grado 3-4 en el 31.5%; seguida de la infecciosa con neutropenia febril grado 3-4 en el 21% de pacientes.

En comparación con el estudio CALGB 10403 este tuvo en su mayoría complicaciones hepáticas pero menores a las de nuestra investigación, las toxicidades grado 3-4 fueron: hiperbilirrubinemia grado 3 (19%) y grado 4 (7%), hipertransaminasemia grado 3 (31-50%) y grado 4 (3-4%), además consideraron la obesidad como un factor de riesgo para peores

resultados. En el estudio multicéntrico realizado entre México y Guatemala, los resultados fueron similares a los nuestros, la toxicidad más frecuente fue la hepática con hiperbilirrubinemia e hipertransaminasemia en el 36.8% y 37.8% respectivamente, sin embargo, con menos pacientes con obesidad (11.6%) en comparación con nuestra investigación (31.6%).

Es importante subrayar que de la mortalidad relacionada a tratamiento, en el CALGB 10403 fue del 3%, frente al multicéntrico entre México y Guatemala con un 9.5% y a nuestra investigación del 5.2%; tomando en cuenta estos datos comparados con la cohorte histórica que ha informado una mortalidad relacionada con el tratamiento del 26% con esquemas para adultos, el uso de un régimen inspirado en pediatría resulta en una disminución significativa de la mortalidad relacionada a tratamiento.

La toxicidad hepática es la más frecuente en los estudios realizados de manera nacional e internacional, sin embargo, por algunos factores conocidos y no conocidos, como la obesidad, los resultados en nuestra población arrojan una tasa mayor de toxicidad. Las razones de los malos resultados en pacientes obesos pueden ser multifactoriales, hay evidencia de que los adipocitos atraen células leucémicas y pueden albergar linfoblastos durante la quimioterapia, además de una exposición inadecuada a las drogas, se ha señalado incluso que la obesidad predice una peor supervivencia después de una recaída. Es de destacar que, con los resultados de nuestra investigación, además de una experiencia acumulada nos pueden llevar a una mejora en la atención y vigilancia de las toxicidades. Además, será importante conocer si existen otras características en nuestra población que fungan como precipitantes para la presentación de estas toxicidades, principalmente a nivel hepático y metabólico.

VIII. Conclusión:

En conclusión el uso de un esquema de quimioterapia inspirado en pediátricos en AYAs en la población de nuestro centro logró una RC menor a lo observado en la literatura internacional. La obesidad pudiera ser un factor relacionado, ya que condiciona toxicidades principalmente a nivel metabólico y hepático, y que aunada a otro factor predisponente como la esteatosis hepática, condicionaron un alto porcentaje de retrasos y ajustes en el tratamiento. Además, llama la atención que en la mayoría de pacientes el cariotipo fue normal, sin embargo, en nuestro centro no contamos con pruebas para detectar alteraciones como el Filadelfia like, el cual se ha observado ser más frecuente en grupo AYA de Latinoamérica y pudiera ser un factor relacionado a la menor respuesta al esquema.

La implementación de CALGB deberá considerarse siempre que se atienda a un paciente AYA, y no basado en la experiencia del médico tratante o la "puerta" por la que entra el paciente (un centro de tratamiento pediátrico o para adultos). Considerando que los mejores resultados en AYA con LLA requieren un alto nivel de familiaridad y experiencia en estos regímenes intensivos, y que las características de la población y las toxicidades presentadas son un reto en el manejo de los AYA, un enfoque de tratamiento más uniforme con el uso de estos esquemas es imprescindible. Al ser nuestra investigación el análisis de los primeros pacientes AYA con el uso de CALGB, esta cobra importancia ya que nos permite analizar las características de nuestra población, los factores predisponentes y las toxicidades más frecuentes, conociendo así los puntos de mejora en la práctica clínica, utilizando incluso un enfoque multidisciplinario con nutrición, clínica de obesidad y gastroenterología.

Será un reto para nuestro centro continuar con el uso de este esquema en nuestra población AYA, que junto con la evidencia recolectada por esta investigación, la experiencia a lo largo de los años, ensayos clínicos, inmunoterapia, trasplante de médula ósea e incluso la terapia celular CAR-T puedan superar la resistencia al tratamiento y mejorar aún más la supervivencia, siendo así, el futuro para nuestra población con leucemia linfoblástica aguda.

IX. Cronograma de actividades

Actividad	Mayo				Junio				Julio				Agosto				Septiembre				Octubre				Noviembre				Diciembre				Enero			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	3
Búsqueda de referencias																																				
Realización de marco teórico																																				
Planteamiento del problema																																				
Justificación																																				
Pregunta de investigación																																				
Objetivos																																				
Hipótesis																																				
Definición de material y métodos																																				
Definición de variables																																				
Revisión del protocolo																																				
Recolección de datos																																				
Tabulación de datos																																				
Análisis e interpretación de datos																																				
Elaboración de conclusiones																																				
Revisión de tesis																																				
Corrección de tesis																																				
Aprobación de tesis																																				

X. Referencias bibliográficas

1. Stock W. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2010;2010(1):21–9.
2. Künz T, Hauswirth AW, Hetzenauer G, Rudzki J, Nachbaur D, Steiner N. Changing landscape in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022;14(17):4290.
3. Ibrahim A, Ali A, Mohammed MM. Outcome of adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated by pediatrics versus adults protocols. *Adv Hematol* [Internet]. 2014;2014:697675.
4. Geiger AM, Castellino SM. Delineating the age ranges used to define adolescents and young adults. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011;29(16):e492-3.
5. Stock W, La M, Sanford B, Bloomfield CD, Vardiman JW, Gaynon P, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children’s Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood* [Internet]. 2008;112(5):1646–54.
6. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10230):1146–62.
7. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J* [Internet]. 2017;7(6):e577–e577.
8. Pui C-H, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;350(15):1535–48.

9. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* [Internet]. 2016;127(20):2391–405.
10. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka H-M, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* [Internet]. 2022;140(11):1200–28.
11. Faderl S, O'Brien S, Pui C-H, Stock W, Wetzler M, Hoelzer D, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies: Concepts and strategies. *Cancer* [Internet]. 2010;116(5):1165–76.
12. Larson RA. Managing CNS disease in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2018;59(1):3–13.
13. Pui C-H, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol* [Internet]. 2008;9(3):257–68.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Lymphoblastic Leukemia version 1.2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Lymphoblastic Leukemia version. 1.
15. Curran E, Stock W. How I treat acute lymphoblastic leukemia in older adolescents and young adults. *Blood* [Internet]. 2015;125(24):3702–10.
16. 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* [Internet]. 1995;85(8):2025–37.

17. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood* [Internet]. 2009;113(7):1408–11.
18. Stock W, La M, Sanford B, Bloomfield CD, Vardiman JW, Gaynon P, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children’s Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood* [Internet]. 2008;112(5):1646–54.
19. Boissel N, Auclerc M-F, Lhéritier V, Perel Y, Thomas X, Leblanc T, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* [Internet]. 2003;21(5):774–80.
20. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, et al. Pediatric-inspired therapy in Adults with Philadelphia chromosome–negative acute lymphoblastic leukemia: The GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009;27(6):911–8.
21. Rytting ME, Thomas DA, O’Brien SM, Ravandi-Kashani F, Jabbour EJ, Franklin AR, et al. Augmented Berlin-Frankfurt-Münster therapy in adolescents and young adults (AYAs) with acute lymphoblastic leukemia (ALL): Pediatric-Based Therapy: AYAs With ALL. *Cancer* [Internet]. 2014;120(23):3660–8.
22. Rytting ME, Jabbour EJ, Jorgensen JL, Ravandi F, Franklin AR, Kadia TM, et al. 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: Hyper-CVAD versus Pediatric-based Regimen for AYAs with ALL. *Am J Hematol* [Internet]. 2016;91(8):819–23.
23. Larsen EC, Devidas M, Chen S, Salzer WL, Raetz EA, Loh ML, et al. Dexamethasone and high-dose methotrexate improve outcome for children and young adults with high-risk B-

acute lymphoblastic leukemia: A report from children's Oncology Group study AALL0232. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016;34(20):2380–8.

24. 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. *Blood* [Internet]. 2019;134(13):1111.
25. Jaime-Pérez JC, Jiménez-Castillo RA, Herrera-Garza JL, Gutiérrez-Aguirre H, Marfil-Rivera LJ, Gómez-Almaguer D. Survival rates of adults with acute lymphoblastic leukemia in a low-income population: A decade of experience at a single institution in Mexico. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2017;17(1):60–8.
26. Rangel-Patiño J, Lee-Tsai YL, Urbalejo-Ceniceros VI, Luna-Pérez MEM, Espinosa-Bautista K, Amador-Medina LF, et al. A modified CALGB 10403 in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia in Central America. *Blood Adv* [Internet]. 2023.
27. Asselin B, Rizzari C. Asparaginase pharmacokinetics and implications of therapeutic drug monitoring. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2015;56(8):2273–80.
28. Ribera J-M, Morgades M, Montesinos P, Martino R, Barba P, Soria B, et al. Efficacy and safety of native versus pegylated *Escherichia coli* asparaginase for treatment of adults with high-risk, Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2018;59(7):1634–43.
29. Stock W, Douer D, DeAngelo DJ, Arellano M, Advani A, Damon L, et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2011;52(12):2237–53.

30. Aldoss I, Douer D, Behrendt CE, Chaudhary P, Mohrbacher A, Vrona J, et al. Toxicity profile of repeated doses of PEG-asparaginase incorporated into a pediatric-type regimen for adult acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol* [Internet]. 2016;96(4):375–80.

Fecha: 22 de agosto 2023

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación: **“PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA ESTIRPE B TRATADOS CON ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA INSPIRADO EN PEDIÁTRICOS (CALGB), DE GRUPO AYA (ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES), EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CMN SIGLO XXI: UNA SERIE DE CASOS RETROSPECTIVA”**, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Del paciente: edad, sexo, fecha de diagnóstico, laboratorios al diagnóstico, inmunofenotipo diagnóstico, cariotipo diagnóstico, fecha de inicio de tratamiento, tipo de tratamiento, EMR posterior a quimioterapia de inducción, respuesta a tratamiento, ajustes en tratamiento, fecha de inicio de fases de quimioterapia, complicaciones asociadas a tratamiento, recaída de la enfermedad, tipo de recaída, muerte, causa de muerte.

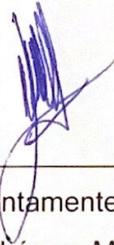
MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la

identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo; **“PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA ESTIRPE B TRATADOS CON ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA INSPIRADO EN PEDIÁTRICOS (CALGB), DE GRUPO AYA (ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES), EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CMN SIGLO XXI: UNA SERIE DE CASOS RETROSPECTIVA”** cuyo propósito es producto comprometido tesis para obtener el diploma en Hematología.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.



Dra. Nancy Delgado López
HEMATOLOGÍA
Mat. 11239433
IMSS HOSP ESPECIALIDADES CMN SXXI

Atentamente

Dra. Nancy Delgado López, Matricula 11239433

Médica Adscrita al Servicio de Hematología

Investigadora responsable

