



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”

“Eficacia de bortezomib en la terapia de inducción en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo”

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

PRESENTA

Camila Fernanda Terreros Palacios

Facultad de Medicina



ASESOR DE TESIS

Dr. Christian Omar Ramos Peñafiel

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Oficio No.: DECS/UPO-2296-2024
Num. Ident. Protocolo: (1497-028/24)

Ciudad de México a 08 de mayo del 2024

Dra. Camila Fernanda Terreros Palacios
Servicio de Hematología
PRESENTE

Hacemos de su conocimiento que con esta fecha el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes dictaminó la última versión de su Protocolo Titulado:
Eficacia de Bortezomib en la terapia de Inducción en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda de alto riesgo.
como:

APROBADO (con cambios sugeridos)

En caso de que su protocolo tenga el dictamen de aprobado cuenta con el siguiente número de registro:

DECS/UPO-CT-2296-2024

En el caso de que su protocolo tenga dictamen de **CONDICIONADO A CORRECCIONES**, éste **NO** cuenta con número de registro y debe realizar las correcciones que se enlistan en los puntos que integran la tabla adjunta a este documento para su consideración y en su caso, aprobación definitiva y asignación de número de registro. Si su protocolo tiene dictamen de **RECHAZADO**, este ya no podrá ser evaluado por este comité y no se le asignará ningún número de registro.

Deberá entregar la respuesta a las **CORRECCIONES** en un tiempo de 15 a 30 días **vía correo electrónico**, a partir de la fecha de este oficio. Cabe mencionar que de no entregarlo como se indica, no será revisado por el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes y su protocolo será cancelado.

Si su protocolo tiene dictamen de **APROBADO**, haga caso omiso de las indicaciones anteriores, ya que el mismo cuenta con número de registro. Así mismo deberá entregar por escrito el avance del protocolo cada **3 meses** a partir de la fecha en que fue aprobado y hasta obtener resultado de acuerdo con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, de la Secretaría de Salud. **De no presentar los avances o resultados del proyecto, la Dirección de Educación y Capacitación en Salud se reserva el derecho de cancelar el registro del protocolo hasta la entrega de los mismos.**

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dra. Rocío Natalia Gómez López
Presidenta del Comité

Ccp - Acuse
ccgr

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN Y CAPACITACIÓN EN SALUD
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Cuahtémoc 06720

T +52 (55) 5004 3821
Con +52 (55) 2789 2000



2024
Felipe Carrillo
PUERTO





Agradecimientos

A mis padres, Pablo e Irma que son mi inspiración cada día y mi apoyo más grande en este camino. A mi hermano, Juan Pablo por ser mi mejor amigo y motivación para ser mejor cada día.

A mi novio, por ser mi hogar y mi fortaleza en los momentos difíciles.

A mis maestros, Dr. Christian y Dra. Daniela por compartir su conocimiento y experiencia tanto en hematología como en la vida. A Adán por los consejos y el apoyo.

Al equipo de Hematología conformado por el Dr. Murillo, Dr. Zazueta y al Dr. Barranco por guiarme para ser una mejor profesional cada día.

A mis hermanos mexicanos: Cesar, Gaby, Jesús, Aarón y Sara por la amistad, las risas y las peleas.

A mis pacientes, gracias por dejarme aprender de ustedes.





Abreviaturas

LLA	Leucemia linfoblástica aguda
CF	Citometría de flujo
SG	Supervivencia global
RC	Remisión completa
AMO	Aspirado de medula ósea
FISH	Hibridación fluorescente in situ
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa inversa
OMS	Organización mundial de la salud
ICC	International Consensus Conference
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
SNC	Sistema nervioso central
AYAs	Adolescentes y adultos jóvenes
TKI	Inhibidores de cinasa de tirosina
Ph	Cromosoma philadelfia
EMR	Enfermedad residual medible
NF-kB	Factor nuclear kappa-B
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGS	Secuenciación de siguiente generación
OR	Odds Ratio
IC	Intervalo de confianza





Contenido

Resumen estructurado	6
1. Marco Teórico	8
1.1. Antecedentes	8
1.2 Epidemiología	8
1.3 Diagnóstico	8
1.4 Factores pronósticos.....	10
1.5 Resultados del tratamiento basado en quimioterapia	10
1.6 Tratamiento basado en inhibidores de proteosoma de primera generación	12
2. Planteamiento del Problema	13
3. Justificación.....	14
4. Hipótesis.....	15
5. Objetivo general	15
5.1 Objetivos específicos	15
6. Metodología.....	16
6.1 Diseño de estudio	16
6.2 Población y tamaño de la muestra	16
6.3 Criterios de selección.....	17
6.3.1 Criterios de inclusión.....	17
6.3.2 Criterios de exclusión.....	17
6.4 Operacionalización de las variables a evaluar y forma de medirla.....	17
6.5 Procedimiento	20
6.7 Análisis estadístico.....	20
7. Aspectos éticos y de bioseguridad.....	21
8. Resultados	21
9. Discusión.....	27
10. Conclusiones.....	30
11. Referencias Bibliográficas	32
12. Anexos	37





Resumen estructurado

Introducción: La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), es una proliferación de precursores linfoides; puede ser de linaje B o T. El pronóstico ha mejorado en las últimas décadas, sin embargo, la supervivencia global en niños es mayor comparada con adultos jóvenes y adultos, lo que resalta la necesidad de optimizar el tratamiento para este grupo etario.

Objetivo: Evaluar la eficacia del bortezomib en pacientes con LLA mediante el resultado de enfermedad medible residual a las 6 semanas (día +45) y respuesta a la terapia de inducción con quimioterapia en conjunto con un inhibidor del proteosoma de primera generación (Bortezomib).

Justificación: El acceso a anticuerpos bi-específicos y trasplante de médula ósea es limitado en la mayoría de los hospitales en México debido al alto costo, la mejor estrategia es optimizar los esquemas de tratamiento e identificar variables de riesgo tempranas que indiquen que se requiere modificación inmediata del esquema de inducción. Dentro de los fármacos adyuvantes al tratamiento se encuentran los inhibidores del proteosoma que han demostrado sinergia con la quimioterapia tradicional.

Metodología: Estudio transversal, observacional, retrospectivo y analítico basado en los registros clínicos de pacientes con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo que recibieron terapia de inducción más Bortezomib, en el periodo del 1 enero del 2019 al 31 de mayo del 2024 en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” (HGM).

Resultados: Se incluyeron 20 pacientes, de los cuales 60% (n=12) correspondieron al género masculino, la edad promedio fue 26 años (rango 18 - 61 años). Todos los casos correspondieron a fenotipo B, 85% resultó negativos a BCR:ABL1, sin infiltración al sistema nervioso central. Posterior al inicio del tratamiento, el evento adverso más común al tratamiento fue anemia y trombocitopenia (GIII-GIV), se observó en el 30% neuropatía periférica grado I –II. Al comparar con el registro histórico, el Odds ratio (OR) para evaluar la respuesta al tratamiento entre los dos



grupos, con las variables de respuesta con temprana como el porcentaje de blastos en el día +8 de tratamiento (intervalo de confianza (IC) 0.173-1.630, $p=0.206$), edad o el conteo de leucocitos de riesgo. En supervivencia global comparando con la cohorte histórica no hubo diferencias estadísticamente significativas, OR de 1.538 (IC 0.502 – 4.748, $p= 0.319$)

Conclusión: La adición de bortezomib al esquema de tratamiento de quimioterapia, no mostró un beneficio sobre el porcentaje de remisiones o la proporción de enfermedad residual medible. Es importante continuar explorando nuevas opciones que puedan adicionarse en este grupo de riesgo de pacientes para reducir la refractariedad o la proporción de recaídas tempranas

Palabras Clave: Leucemia linfoblástica aguda, Bortezomib, Enfermedad Medible Residual, remisión completa, supervivencia global

1. Marco Teórico

1.1. Antecedentes

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), es una proliferación clonal maligna de precursores linfoides en una etapa temprana de diferenciación; puede ser de linaje B o T, de manera más frecuente de precursores B (80-85%) comparado con los precursores T (10-15%). (1) Se debe a un conjunto de alteraciones genéticas como mutaciones y translocaciones cromosómicas en genes involucrados en el desarrollo de las células linfoides y progresión del ciclo celular. (2) El diagnóstico se basa en hallazgos morfológicos en médula ósea o sangre periférica y con los marcadores detectados por citometría de flujo (CF). (3) El pronóstico ha mejorado en las últimas décadas, la supervivencia global a 5 años en niños es del 90%; en pacientes mayores de 50 años, la supervivencia global (SG) a 5 años es menor al 45%, lo que enfatiza la necesidad de mejorar las tasas de supervivencia en este grupo etario. (4)

1.2 Epidemiología

La LLA es el cáncer pediátrico más frecuente y una de las principales causas de mortalidad. En adultos su prevalencia es menor y es considerada como una enfermedad rara. (3) La incidencia ajustada a la edad en Estados Unidos es de 1 por cada 100,000 personas con dos picos, el primero entre los 2 a 5 años y un segundo pico por encima de los 50 años, en este país la incidencia es mayor en población hispanica, con menores tasas de SG, el motivo de esto aún se encuentra en estudio, pero la hipótesis es una interacción entre el medioambiente, los factores socioeconómicos y factores de riesgo genéticos. (5) En México, acorde al registro mundial de Cáncer (Globocan, 2020), las leucemias agudas se encuentran en el noveno lugar en incidencia y mortalidad; siendo la incidencia acumulada de 5.4 casos por 100,000 personas, con una tasa de mortalidad de 3.6/100,000 personas. (6) (7)

1.3 Diagnóstico

Para el diagnóstico es necesario realizar un aspirado de médula ósea con toma de



biopsia de hueso por medio del conteo morfológico de blastos linfoides, también se puede realizar por conteo en sangre periférica, el cual debe ser mayor al 20%, en todos los casos se debe confirmar la célula de origen con el inmunofenotipo por medio CF: con resultado positivo para CD19, CD10, TdT, CD34, CD22 citoplasmático y CD79a citoplasmático, y negativo para inmunoglobulina de superficie, es esencial diferenciar entre LLA de precursores B de la LLA de célula B madura (Burkitt) porque se utiliza un esquema de quimioterapia diferente. Además, se puede clasificar por EGIL en 4 estadios según la etapa de diferenciación y por los marcadores de superficie, BII cuando expresa CD10, y como BI cuando el CD19 positivo y CD10. (3) La expresión de CD20 (> 20%) está asociado con aumento en la resistencia a la enfermedad y peor resultado a la quimioterapia, en estos casos se puede añadir la administración de anticuerpos monoclonales anti-CD20, como el rituximab. (5)

Es de utilidad pronostica y parte del protocolo inicial de abordaje diagnostico la obtención de alteraciones genéticas y moleculares, por medio de citogenética convencional, que se encuentra disponible en la mayoría de hospitales de México, hibridación fluorescente in situ (FISH) o reacción en cadena de la polimerasa inversa (RT-PCR) para la clasificación según la quinta edición de la organización mundial de la salud (OMS) para tumores linfoides publicada en 2022 y al International Consensus Conference (ICC) del mismo año. De esta manera se puede estadificar según el riesgo, publicado por las guías NCCN 2023 en riesgo estándar y desfavorable. (8)

Grupos de riesgo	Alteraciones genéticas y moleculares
Riesgo estándar	t(9;22)(q34.1;q11.2)/ BCR::ABL1 sin IKZF1, sin antecedente de LMC
	t(1;19)(q23.3;p13.3)/ TCF3::PBX1
	t(12;1)(p13.2;q22.1)/ETV6::RUNX1
	Re arreglo DUX4
	Hiperdiploidía



	PAX5 p.P80
Riesgo desfavorable	BCR-ABL1 like
	Re arreglo de KMT2A t(4;11)
	Mutación IKZF1 N159Y
	iAMP21
	Mutación TP53
	Hipodiploidía
	Re arreglo IgH
	Cariotipo complejo ≥ 5 alteraciones cromosómicas

Tabla 1. Estratificación de riesgo por alteraciones genéticas y moleculares, NCCN 2023

1.4 Factores pronósticos

En la mayoría de hospitales de México, no se cuenta con los recursos para alteraciones moleculares por lo que los factores pronósticos clínicos al diagnóstico son de crucial importancia estos incluyen la edad y la cifra de leucocitos, en cuanto a la edad el grupo de etario que corresponde a adolescentes y adultos jóvenes (AYAs) y los adultos tienen anomalías moleculares y genéticas de riesgo adverso en mayor frecuencia. El corte de leucocitos para LLA B es mayor a $30 \times 10^9/L$ y en LLA T mayor a $100 \times 10^9/L$. Otro factor de mal pronóstico es un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) >1 , infiltración a sistema nervioso central (SNC) al diagnóstico aumenta el riesgo de recaída, la raza y etnia, el género y el linaje celular, en donde la LLA Pro B o Bl es de alto riesgo. Los factores pronósticos adversos asociados con la raza (afrodescendientes) y la etnia (hispana) se han vinculado a factores socioeconómicos y diferencias en variaciones genómicas. (9)

1.5 Resultados del tratamiento basado en quimioterapia

En la población pediátrica la mortalidad ha disminuido, por el uso de combinaciones de quimioterapia, la adición de inmunoterapia, inhibidores de cinasa de tirosina (TKI) en casos con cromosoma Philadelphia (Ph) positivo (BCR::ABL1), que se obtiene por técnica de RT-PCR. Además, se ha utilizado



nuevas estrategias en fármacos ya utilizados como la modificación química de medicamentos (pegilación) y el trasplante de células hematopoyéticas, que por el momento no es accesible para todos los pacientes en México. (10, 11) El porcentaje de remisiones completas en adultos es del 85 – 90% con una supervivencia a 5 años por debajo del 50%. (12) Alrededor del 75% de los pacientes presentan marcadores de mal pronóstico y cuentan con una supervivencia libre de enfermedad de solo un 25%. (13) En el Hospital General de México; Ramos y colaboradores presentaron los resultados de 2 cohortes de estudio entre el 2007-2009, el porcentaje de remisiones completas fue del 61 y 51% respectivamente con una supervivencia global y supervivencia libre de evento de 32 y 30% respectivamente. (14)

La estrategia general del tratamiento consiste en la combinación de medicamentos principalmente alcaloides de la vinca, antraciclinas, esteroides y L-asparaginasa, este esquema de tratamiento es el CALGB10403, que se utiliza en los pacientes AYAs, se divide en una etapa de inducción a la remisión, una etapa de post-inducción, una etapa de intensificación o consolidación y mantenimiento. (15) Cerca de un 25% de los pacientes son refractarios al primer esquema de tratamiento y el resto tendrá una supervivencia libre de enfermedad por debajo del 40%. (16)

La enfermedad residual medible (EMR) permite la detección de células que no pueden ser detectadas mediante la morfología (10^4 a 10^5 células). Un resultado positivo de EMR está definido como más de 10^{-4} , esta se puede monitorear por medio de RT-PCR, CF y secuenciación de siguiente generación (NGS) y debe ser una práctica estandarizada para en el tratamiento de LLA porque es el mejor predictor de SG y de recaída temprana. La EMR se mantiene positiva post inducción en el 30-50% de los pacientes y se utiliza como para guiar decisiones en estos casos. (8, 17)

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas ha reportado un aumento en la supervivencia libre de recaída a 5 años en pacientes con EMR positiva del



11% al 44%. (18) Al momento el único fármaco útil en los casos con EMR positiva es el uso de Blinatumomab, un anticuerpo monoclonal bi-específico que se une a CD19 y CD3 provocando una citotoxicidad directa. Su adición permite negativizar la EMR hasta en un 78%. (19, 20)

1.6 Tratamiento basado en inhibidores de proteosoma de primera generación

Bortezomib es un inhibidor de proteosoma de primera generación que se emplea en el tratamiento de mieloma múltiple, Linfoma del manto y LLA en recaída/refractario, su mecanismo de acción consiste en la reducción de la expresión del factor nuclear kappa-B (NF-kB) mediante el bloqueo del proceso de ubiquitinación del inhibidor del NF-kB, inhibiendo la proliferación y diferenciación celular. (21, 22) El efecto adverso más frecuente es el hematológico, con trombocitopenia y neutropenia. Otras reacciones adversas comunes son los gastrointestinales, incluyendo diarrea, náuseas y vómito, que ocurren en el 84% de los pacientes. El efecto adverso más incapacitante es la neuropatía periférica, que es limitante de dosis y dependiente de la vía de administración, siendo la vía subcutánea la que tiene menor incidencia. (23)

En el estudio fase I de Iguchi del 2017, añadió bortezomib al esquema de quimioterapia en donde obtuvo una respuesta completa del 80%, el efecto secundario más frecuente fue la neuropatía periférica, en grado 1 y 2. (24) Jonas y colaboradores, en el estudio realizado en el 2021, evaluaron la respuesta de dosis escaladas de carfilzomib, un inhibidor de proteosoma de segunda generación más esquema de quimioterapia con HyperCVAD en pacientes con nuevo diagnóstico de LLA, realizaron un ensayo clínico fase I, en donde se demostró que es un fármaco seguro y bien tolerado por los pacientes; el 88% de estos pacientes obtuvo una EMR negativa posterior a la terapia de inducción. (25) En el ensayo clínico fase I de Wartman y colaboradores se utilizó carfilzomib en pacientes con LLA y LAM en recaída/refractario en donde se potencio la actividad anti leucémica de los fármacos con la adición del inhibidor del proteosoma. (26). En 2021, Jain y colaboradores, utilizaron bortezomib y rituximab en el tratamiento de pacientes adultos jóvenes con LLA, se realizó un ensayo clínico fase II, en donde se observó





EMR negativa en el 70.9% vs 51.7% del corte histórico tratado solo con quimioterapia. (27) Nachmias y colaboradores evaluaron el perfil de toxicidad de Bortezomib reportando la ausencia de eventos adversos serios e inclusive sin modificaciones en la frecuencia de neuropatía. (28)

En México, Colunga y colaboradores evaluó la adición de Bortezomib (1.3mg/m² superficie corporal, con administración semejante a un esquema de Mieloma Múltiple) a un esquema de reinducción (asparaginasa, doxorubicina, vincristina, dexametasona) reportando un 60% de remisiones completas (9 de 15 pacientes), con un adecuado perfil de toxicidad sin eventos adversos serios sugiriéndolo como una estrategia útil en pacientes con recaída. (29). Ramos-Peñafiel y colaboradores evaluaron el uso de bortezomib más HyperCVAD en pacientes con LLA en recaída o EMR positiva; este estudio se llevó a cabo en la clínica de leucemia linfoblástica aguda del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en donde se evidenció que el 43.5% de los pacientes integraron una segunda remisión; el 100% de los pacientes tuvo toxicidad hematológica grado 4 que fue manejada con soporte transfusional, 62.8% de los pacientes con neutropenia febril que amerito el uso de antibióticos de amplio espectro y 7% presentó infección herpética. No se reportaron casos de neuropatía (30).

2. Planteamiento del Problema

Actualmente, el acceso a anticuerpos monoclonales bi-específicos y el trasplante de células hematopoyéticas, es limitado en la mayoría de los hospitales en México debido al alto costo siendo la quimioterapia la única opción disponible para el tratamiento de la mayoría de los pacientes. Tanto la positividad de la EMR a la semana 6 posterior a la inducción como no integrar remisión morfológica posterior al tratamiento de inducción continúan siendo los principales factores que determinan el pronóstico a corto plazo de los pacientes. Al momento todos los esquemas de tratamiento de inducción incluyen la combinación con diferentes agentes de quimioterapia, los fármacos utilizados más frecuentes en inducción incluyen esteroides, alcaloides de la vinca y antraciclinas, en pacientes pediátricos



y adolescentes incluye el uso de asparaginasa. Utilizando esta combinación, la proporción de remisiones completas es por encima del 95% , pero en pacientes considerados como de riesgo alto, esta proporción es menor, siendo semejante al 50%. Algunas estrategias han intentado mejorar esta respuesta adicionando al tratamiento anticuerpos monoclonales (Rituximab) en aquellos casos con positividad al CD20+, o el uso de inhibidores de tirosina kinasa en los casos de BCR:ABL1 positivo. EL alcanzar a remisión completa es el principal factor pronóstico, ya que determina que el paciente pueda continuar con su esquema de tratamiento y una mayor proporción de enfermedad residual medible negativa.

Algunas de las drogas disponibles para la adición son los inhibidores del proteosoma de primera generación. Por lo que decidimos plantearnos la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la eficacia de la adición de Bortezomib en la terapia de inducción en pacientes con LLA de alto riesgo sobre la remisión completa morfológica y los resultados de la EMR?

3. Justificación

El tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda requiere la combinación de quimioterapia en conjunto con anticuerpos monoclonales o inhibidores de tirosina quinasa. La evidencia disponible ha demostrado que la inclusión del Bortezomib en el tratamiento de LLA en adultos de alto riesgo conlleva mejoras significativas en los resultados clínicos. Se ha observado un aumento notable en el porcentaje de remisiones completas y una reducción en la presencia de enfermedad residual medible al finalizar la fase de inducción. Estos descubrimientos subrayan la importancia de considerar el Bortezomib como una opción terapéutica valiosa, especialmente en hospitales con recursos limitados. En entornos donde no se dispone fácilmente de anticuerpos monoclonales bi-específicos o de la opción de trasplante de médula ósea, la integración del Bortezomib en el protocolo de tratamiento emerge como una estrategia rentable y accesible. En el contexto específico de México, se han documentado informes que respaldan la utilidad del Bortezomib en pacientes con LLA en situaciones de recaída o refractarios. Sin



embargo, es importante señalar que aún existe una brecha en la literatura científica respecto a la evaluación exhaustiva de su eficacia en el contexto del tratamiento para alcanzar la remisión inicial.

4. Hipótesis

El inhibidor del proteasoma bortezomib ha demostrado efectos in vitro en líneas celulares de leucemia linfoblástica aguda induciendo apoptosis y mostrando una actividad sinérgica con fármacos como esteroides y asparaginasa. Debido a esto se sugiere la posibilidad de poder combinar con las drogas utilizadas en inducción a la remisión en individuos de alto riesgo de recaída por lo que se plantea la siguiente hipótesis.

Si se adiciona bortezomib al esquema de tratamiento de inducción de la leucemia linfoblástica aguda entonces mostrara una mayor proporción de remisiones completas al igual que una mayor proporción de enfermedad residual medible en individuos considerados con alto riesgo de falla al tratamiento de inducción.

5. Objetivo general

Evaluar la eficacia de la adición del Bortezomib al esquema de quimioterapia en pacientes con LLA con alto riesgo sobre la proporción de remisiones completas mediante el conteo de morfológico y el resultado de enfermedad medible residual a través de citometría de flujo las 6 semanas (día +45).

5.1 Objetivos específicos

- Evaluar el porcentaje de respuesta temprana (aspirado de médula ósea en el día +8), remisiones completas (<5% de blastos al final de la inducción a la remisión).
- Determinar la respuesta al tratamiento de inducción por medio de la EMR medida por citometría de flujo.
- Evaluar la supervivencia entre el grupo de tratamiento con quimioterapia y Bortezomib comparándolo con el registro histórico.



- Determinar la asociación de las diferentes variables sobre el resultado de la respuesta a la supervivencia global y la recaída.

6. Metodología

6.1 Diseño de estudio

Estudio Retrospectivo, observacional y analítico basado en registros clínicos de pacientes expuestos a Bortezomib en terapia de inducción atendidos en el servicio de Hematología. El proyecto es factible porque se cuenta con los recursos disponibles en el sistema interno de medicamentos y la plataforma AMAATES.

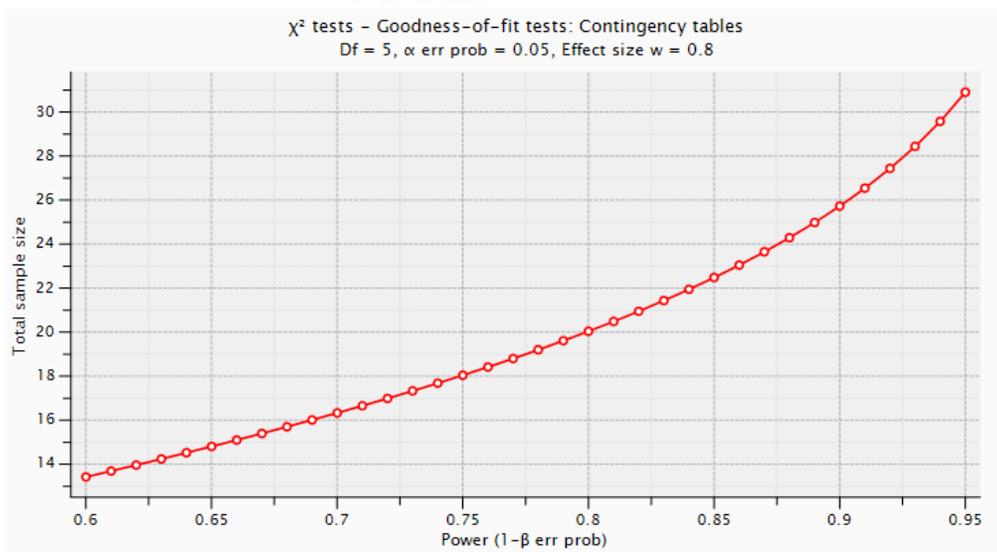
6.2 Población y tamaño de la muestra

Expedientes clínicos de pacientes atendidos en el departamento de Hematología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, con el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo que recibieron tratamiento de quimioterapia de inducción en conjunto con el inhibidor de proteosoma (Bortezomib) desde el 1 de enero del 2018 al 31 mayo del 2024.

El tamaño de muestra se estimó utilizando una fórmula de Bondad de Ajuste, basada en el tamaño del efecto esperado en comparación con el tamaño del efecto reportado en otros estudios similares. Se realizó el cálculo de tamaño de la muestra mediante la herramienta G-Power 3.1.9.2. A continuación se enlistan los valores asignados para el cálculo del tamaño de muestra:

Input Parameters		Output Parameters		
Determine =>	Effect size w	0.8	Noncentrality parameter λ	19.8400000
	α err prob	0.05	Critical χ^2	11.0704977
	Power (1- β err prob)	0.95	Total sample size	31
	Df	5	Actual power	0.9506469

A partir del tamaño del efecto calculado de 0.8, se obtuvo un tamaño de muestra de 31 registros de pacientes para el estudio.



6.3 Criterios de selección

6.3.1 Criterios de inclusión

- Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de LLA por morfología y confirmado por inmunofenotipo de estirpe B
- Registro de pacientes de ambos géneros y mayores de 18 años
- Expedientes de pacientes con LLA de alto riesgo que hayan recibido Bortezomib en combinación a la quimioterapia de inducción a la remisión.
- Expedientes de pacientes con resultado de enfermedad residual medible realizado a la semana 6 y respuesta a la terapia de inducción por aspirado de médula ósea.

6.3.2 Criterios de exclusión

- Registro de pacientes que recibieron tratamiento de inducción o que recibieran esteroides o soporte transfusional.
- Expedientes de pacientes con registros incompletos.
- Registros de pacientes que fueran atendidos en otra institución o que pidieran cambio a otra institución.

6.4 Operacionalización de las variables a evaluar y forma de medirla

Variables independientes				
Variable	Definición conceptual	Unidad de medición	Tipo de variable	Codificación



Sexo	Fenotipo masculino o femenino de la persona.	Masculino/ Femenino	Cualitativa dicotómica	0=Femenino 1=Masculino
Tipo de riesgo	Riesgo alto de recaída o riesgo estándar, al diagnóstico.	Riesgo estándar/alto	Cualitativa dicotómica	0= Estándar 1= Riesgo alto
Leucocitos al diagnóstico	Cifra de leucocitos por laboratorio.	Cifra leucocitos	Cualitativa dicotómica	0= $< 30 \times 10^3/\mu\text{l}$ 1= $> 30 \times 10^3/\mu\text{l}$
Edad al diagnóstico	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento	Años	Cualitativa dicotómica	0= < 35 años 1= >35 años
Inmunofenotipo	Composición de la célula según los tipos de antígenos, a su línea de desarrollo y al grado de madurez	BI BII BIII BIV	Cualitativa nominal	0=BI 1=BII 2=BIII 3=BIV
Infiltración a SNC	Blastos en el LCR	$<5\%$ de blastos	Cualitativa dicotómica	0= Ausencia 1= Presencia
Cromosoma Philadelphia	Translocación 9:22	Rompimiento menor	Cualitativa dicotómica	0= Negativo 1= Positivo
Cariotipo	Es el conjunto completo de los cromosomas de un individuo	# de cromosomas	Cualitativa nominal	0=normal 1=alteraciones citogenéticas definidas 2=no valorable
Respuesta temprana a la inducción (+8)	Aspirado de medula ósea en conteo de 100 células	$>5\%$ de blastos	Cualitativa dicotómica	0= $< 5\%$ blastos 1= $>5\%$ blastos



Respuesta favorable a esteroides	Cifra de linfocitos posterior a un ciclo de pre inducción con esteroides	<1000 linfocitos en biometría hemática	Cualitativa dicotómica	0= < 1000 linfocitos 1= >1000 linfocitos
IMC	Peso/talla ²	kg/cm ²	Cualitativa dicotómica	0= Menor a 30 1= Mayor 30
Esquema de quimioterapia	Tratamiento a base de fármacos que detienen el ciclo celular	Tipo de esquema utilizado	Cualitativa nominal	0=CALGB 1=HyperCVAD 2=LAL07
Uso de TKI	Inhibidores de la tirosin quinasa contra t(9;22)	Si/No	Cualitativa dicotómica	0=Si 1=No
Efectos adversos	Reacciones adversas a la administración del medicamento	Signos y síntomas	Cualitativa nominal	0= Neutropenia 1= Trombocitopenia 2=Sepsis 3=Diarrea 4=Neuropatía 5=Alteración función hepática

Variables dependientes				
Variable	Definición conceptual	Unidad de medición	Tipo de variable	Codificación
Recaída a sistema nervioso central	>5% de blastos en líquido cefalorraquídeo	Conteo por microscopio	Cualitativa dicotómica	0= CNS 1 1= CNS 2-3
Enfermedad medible residual	Detección de células que no pueden ser medidas por morfología (10 ⁴ a 10 ⁵ células)	Citometría de flujo	Cualitativa dicotómica	0= Negativa 1= Positiva



Respuesta a la terapia de inducción	<5% de blastos en aspirado de médula ósea a las 4 semanas post inducción	Conteo a 100 células	Cualitativa dicotómica	0= Remisión completa 1= Sin respuesta/ en actividad
--	--	----------------------	------------------------	--

6.5 Procedimiento

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes atendidos en la clínica de leucemia linfoblástica aguda en el servicio de Hematología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Se solicitaron los expedientes a archivo clínico para obtener la información de interés: incluyendo: edad, sexo, recuento de leucocitos, inmunofenotipo, infiltración a SNC, cariotipo, tipo de riesgo, cromosoma philadelfia o BCR:ABL1, respuesta temprana a los esteroides, respuesta temprana a la inducción, IMC, efectos adversos, recaída a sistema nervioso central, enfermedad medible residual, respuesta a la terapia de inducción.

6.7 Análisis estadístico

Se utilizará el paquete estadístico SPSS versión 27 (NY, IBM) para el análisis de datos

- a. Se realizará estadística descriptiva, para las características generales de la población, la media de los valores cuantitativos y se describirá en proporciones (%) las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se utilizará la media, la desviación estándar y el rango.
- b. Para comprobar la hipótesis se contrastará con los registros previos de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda tratados mediante quimioterapia convencional, utilizando las pruebas de chi-cuadrado (X^2) para contrastar los resultados tanto del:
 - a) Respuesta temprana (Aspirado de Médula ósea en el día +8)
 - b) Resultado de Enfermedad residual medible
 - c) Proporción de recaídas (%)





- d) Se estimará la curva de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier entre el grupo de tratamiento con quimioterapia y bortezomib comparándolo con el registro histórico.
- e) La asociación de las diferentes variables sobre la supervivencia global y la recaída a médula ósea se realizará el análisis de regresión de Cox.
- f) Se estimará el efecto de la adición de bortezomib sobre los diferentes desenlaces clínicos (ERM positiva, recaída y supervivencia), mediante la determinación de Odds Ratio.

7. Aspectos éticos y de bioseguridad

De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”, capítulo I, artículo 17, el estudio se engloba dentro de la categoría sin riesgo para el paciente. La información y los datos recabados en este estudio serán utilizados solo con fines académicos y de investigación

Los investigadores damos testimonio que, al manejar información retrospectiva, se cumple con los aspectos éticos de la privacidad, confidencialidad y además la información se utilizará para fines académicos y de investigación. Los investigadores además no contamos con algún tipo de interés económico, farmacéutico, político o social de dicha investigación.

8. Resultados

Características demográficas y clínicas de la población de estudio

Se estudiaron un total de 20 pacientes con el diagnóstico de LLA de alto riesgo a la inducción atendidos en el servicio de Hematología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” entre el periodo de enero del 2019 a mayo del 2024.

En su mayoría, los pacientes correspondieron al género masculino (n=12), con un promedio de edad de 26 años (rango 18 - 61 años).

En el análisis morfológico, acorde a la clasificación FAB, todos los casos (n=20) se reportaron con subtipo L2, el promedio de blastos por conteo al microscopio al





diagnóstico por morfología fue del 82%.; por citometría de flujo, al analizar acorde a la EGIL, se clasificaron según el inmunofenotipo BI 10% (n=2), BII 85% (n=17) y BIII 5% (n=1). En cuanto al cromosoma philadelfia, el 15% (n=3) resultaron positivo, en el 5% (n=1) de los casos el resultado fue no valorable y en el 85% (n=17) se obtuvo un resultado negativo; entre los pacientes con resultado positivo se añadió a la terapia de inducción inhibidores de la tirosin cinasa de primera generación (imatinib).

En todos los pacientes se solicitó citogenética, sin embargo, en el 60%(n=12) se reportó muestra no valorable, 20% (n=4) con cariotipo normal, el 15% (n=3) con cariotipo complejo y el 5% (n=1) con hipodiploidía. A su diagnóstico, ningún paciente presentó infiltración a sistema nervioso central. La cifra de leucocitos al diagnóstico se clasificó en riesgo por encima de $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ en el 20% de los pacientes.

Entre las comorbilidades de los pacientes al momento del diagnóstico, se encontraron 3 de ellos con hipertensión arterial sistémica (15%), 1 con hipotiroidismo (5%), 1 con diabetes mellitus tipo 1 (5%) y 1 paciente con crisis de ausencia (5%). Estos pacientes se manejaron en conjunto con los servicios de medicina interna, endocrinología y neurología respectivamente. El índice de masa corporal en la mayoría de los casos fue normal, en el 15% entre sobrepeso y obesidad grado I.

El esquema de quimioterapia en la inducción más utilizado fue CALGB10403 en el 70% (n=14), el 15% (n=3) recibió esquema Hyper-CVAD y el otro 15% (n=3) restante recibió esquema institucional HGMLAL07 (doxorubicina, vincristina, prednisona); un paciente con CALGB10403 recibió añadido a su esquema Rituximab por CD20 positivo mayor al 20%

Efectos adversos y complicaciones

Durante la terapia de inducción, todos los casos cursaron con mielotoxicidad grado IV, caracterizada por anemia, trombocitopenia y neutropenia en el nadir de la quimioterapia. La neuropatía periférica, uno de los eventos adversos más frecuentes con Bortezomib se evidenció en el 30% (6) de pacientes, esta se clasificó como grado I-II. En el 15% (3) de pacientes se presentaron manifestaciones

gastrointestinales, siendo el síntoma más frecuente diarrea en grado I. Se evidenció elevación de enzimas hepáticas en el 10% (2), uno de ellos catalogado como grado IV con falla hepática aguda, posterior a la finalización de quimioterapia; por último, el 5% (1) presentó hipofibrinogenemia sin repercusión clínica. **Tabla 1.**

Efectos adversos a la quimioterapia	
LLA=20 (%)	
Variables	
Anemia	20 (100)
Neutropenia	20 (100)
Trombocitopenia	19 (95)
Neuropatía periférica	6 (30)
Diarrea	3 (15)
Elevación enzimas hepáticas	2 (10)
Hipofibrinogenemia	1 (5)

Tabla 1. Efectos adversos a la quimioterapia

Durante el internamiento el 25% (5) de pacientes presentó neutropenia febril, el 15% (3) con diagnóstico de neumonía nosocomial, el otro 10% (2) cursó con neumonía por influenza corroborado por prueba RT-PCR, el 15% (3) con evidencia de bacteriemia con aislamiento en hemocultivos de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Acinetobacter baumannii*; se realizó el diagnóstico de Aspergilosis crónica cavitaria, corroborado por resultado positivo de galactomanano en lavado broncoalveolar en el 10% (2) de los pacientes. Dos pacientes fallecieron durante la terapia de inducción secundario a choque séptico como complicación de bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* y por neumonía por influenza. **Tabla 2.**

Complicaciones en la inducción	
LLA=20 (%)	
Variables	
Neutropenia febril	5 (25)
Neumonía nosocomial	3 (15)
Neumonía por influenza	2 (10)
Aspergilosis crónica cavitaria	2 (10)
Bacteriemia	3 (15)

Tabla 2. Complicaciones a la inducción

Comparación de desenlaces entre el grupo de Bortezomib contra la corte histórica

Para comprobar los objetivos y la hipótesis planteada en este estudio, se decidió comparar los desenlaces clínicos de los pacientes que fueron tratados con Bortezomib (n=20) con una cohorte histórica de pacientes con LLA que fueron atendidos en el mismo centro en el periodo entre el 2022 y 2024 (n=33) en los que no se les añadió Bortezomib en terapia de inducción a la remisión.

Se utilizó Odds Ratio (OR) para evaluar la respuesta al tratamiento entre los dos grupos, con las variables de respuesta con aspirado de medula ósea en donde se obtuvo un OR de 0.532, (intervalo de confianza (IC) 0.173-1.630, p=0.206) no se encontró una diferencia significativa estadística. En cuanto a los resultados de la EMR, la prueba no pudo realizarse en todos los pacientes de la cohorte histórico, sin embargo, en el grupo que recibió Bortezomib, solo dos (11.1%) de 18 pacientes alcanzaron una EMR negativa post-inducción. No se pudo realizar el análisis de comparación de proporciones debido a que no se cumplió la regla de mínimo 5 pacientes por variable de estudio. La curva se puede mostrar en la **Figura 1**.

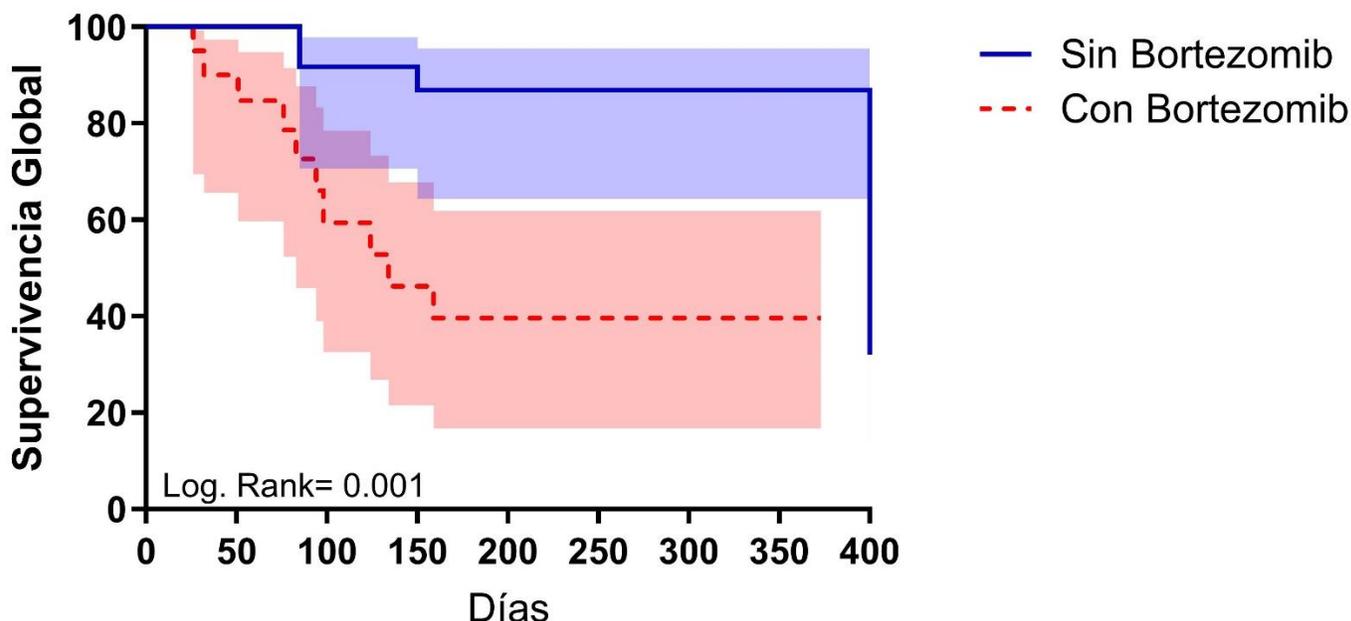


Figura 1. Gráfica de Kaplan-Meier de comparación entre el grupo de estudio (Con Bortezomib) y la corte histórica (Sin Bortezomib).

Al comparar la supervivencia global entre los dos grupos no hubo diferencias estadísticamente significativas, OR de 1.538 (IC 0.502 – 4.748, $p=0.319$)

Respuesta temprana al tratamiento

Se utilizaron dos parámetros clínicos para valorar la respuesta temprana al tratamiento: el primero se estableció por medio de la respuesta a la preinducción con esteroides, el 50% (10) tuvieron una respuesta con medición de linfocitos por biometría hemática menor a $<1 \times 10^3/\mu\text{L}$, por el contrario, en el 50% (10) no se evidenció esta respuesta. Otra medida fue mediante el AMO al día +8 de la terapia de inducción con Bortezomib, el 25% ($n=5$) presentó menos de 5% de blastos, mientras que el 45% ($n=9$) se obtuvieron más del 5%, los restantes presentaron un AMO hemodiluido sin evidencia de blastos. Las proporciones de recaída en esta población fue del 70% ($n=14$).



Respuesta temprana al tratamiento	
LLA=20 (%)	
Variables	
Respuesta a corticoides	
<1x10 ³ /μL	10 (50)
>1x10 ³ /μL	10 (50)
AMO día+8	
<5% de blastos	19 (55)
>5% de blastos	9 (45)

Tabla 3. Respuesta temprana al tratamiento

Se contrastó la respuesta temprana al tratamiento con la supervivencia global y la respuesta a la inducción entre el grupo de Bortezomib contra el grupo sin Bortezomib, la respuesta a corticoides se obtuvo un OR de 1.063 (IC95% 0.350 – 3.227 p=0.570) sin alcanzar significancia estadística, con el AMO del día+8 el desenlace con OR fue de 1.299 (IC95% 0.426 – 3.958 p=0.430), no estadísticamente significativo. En la **Figura 2** se muestran en un diagrama de Forrest plot el comportamiento de las variables sobre los desenlaces clínicos.

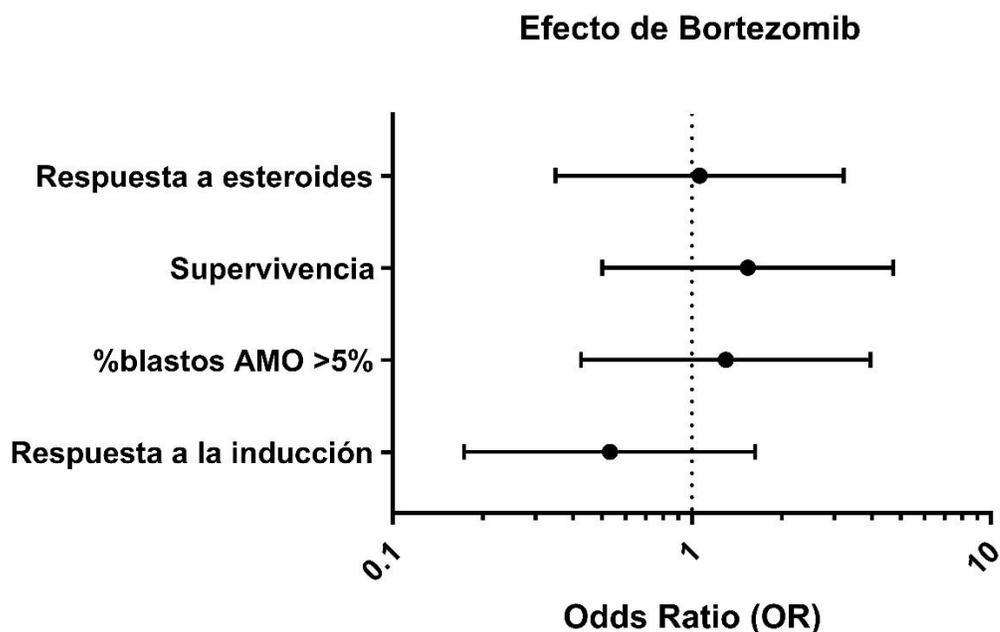


Figura 2. Forrest Plot sobre el efecto del entre los principales desenlaces clínicos y las repuesta temprana.

9. Discusión

En literatura existen varias combinaciones de esquemas de quimioterapia que han evolucionado en el transcurso del tiempo, en el esquema HyperCVAD entre 1992-2000 se obtuvo una supervivencia global a 5 años del 46%, con la adición de terapias novedosas como Inotuzumab y Blinatumomab a la quimioterapia convencional con supervivencia global a los 5 años del 66% y respuestas completas del 100% y EMR negativas en el 91-97%. (31)

Los resultados de la combinación de quimioterapia con inhibidores del proteosoma de primera generación se ha evaluado en pacientes con leucemia linfoblástica aguda B y T refractaria al tratamiento o en recaída con resultados favorables. (29, 32) Sin embargo, no contamos con datos de descripción poblacional, efectos adversos, complicaciones y respuesta al tratamiento en pacientes con LLA de alto riesgo en terapia de inducción, por lo que decidimos realizar un estudio retrospectivo para evaluar la eficacia de Bortezomib en este escenario.



En este estudio se comparó la respuesta al tratamiento y la supervivencia global entre los pacientes tratados con Bortezomib en terapia de inducción contra la corte histórica sin Bortezomib, no hubo diferencia estadísticamente significativa con respecto a la EMR y a la respuesta a las 4 semanas. En el estudio de Jain y colaboradores en donde se incluyeron pacientes con LLA B, con expresión de CD20+, Ph negativo; la máxima 20 años, estos pacientes recibieron el esquema modificado BFM-90 con Rituximab y Bortezomib en donde se evaluó la respuesta al término de la inducción a las cuatro semanas por medio de la enfermedad residual medible con un resultado negativo en el 70.9%, en contraste con nuestro estudio que solamente en el 11.1% la EMR fue negativa. (26) En el estudio fase I de Jonas y colaboradores, evaluaron pacientes con LLA B de reciente diagnóstico, Ph negativo, el rango de edad fue de 18 – 64 años, en este estudio se utilizó HyperCVAD más Carfilzomib como esquema de inducción, se analizó la eficacia posterior al primer ciclo con RC del 90% utilizando la EMR. (24) En los estudios previamente mencionados cabe destacar la adición de anticuerpo monoclonales anti CD20, lo cual puede sugerir que las mejores tasas de respuesta al tratamiento se debieron a la sinergia con este medicamento.

Uno de los factores que podría justificar los resultados, es la edad de la muestra; en la evidencia científica la población estudiada es niños y adolescentes por la farmacocinética del medicamento ya que, en adultos, se observa una rápida inhibición de la actividad del proteasoma 20S inmediatamente después de la administración del fármaco, no así en la población pediátrica en donde se evidencia mayor concentración plasmática en la segunda semana. (22)

Un factor de importancia a considerar es la raza de los pacientes; en los estudios de Jonas y Miyagawa, realizados en población predominantemente caucásica y asiática respectivamente, se evidenció respuesta al tratamiento con bortezomib. (24, 35). La mayoría de los esquemas de quimioterapia son desarrollados en Estados Unidos y Europa, por lo que es importante adaptarlos a la población predominantemente latina de México; en una publicación de Basqueira y colaboradores, se reportaron respuestas completas del 64.2-79.5% dependiendo



del esquema usado en contraste con otros países de Latinoamérica con respuestas por encima del 85% en su mayoría. El estudio reporta que 17% de los pacientes con LLA en adultos mostraron una mala adherencia al tratamiento y el expediente de salud electrónico fueron las causas de estos resultados. (33)

Se ha propuesto una teoría de 3 hits para explicar el peor pronóstico en pacientes con LLA pediátricos en México que se puede transpolar a los adultos, en la cual se considera como condicionantes de la respuesta al tratamiento los factores sociodemográficos y culturales, las alteraciones moleculares y polimorfismos genéticos involucrados en el metabolismo de la quimioterapia, y las estrategias de tratamiento limitadas. (34) Se ha reportado que la raza latina tiene un aumento en alteraciones moleculares de pronóstico adverso como Ph-like y re arreglo de KMT2A. (36)

Se evaluó la respuesta temprana por medio de la pre inducción con corticoides y el AMO al día+8, esto se comparó entre el grupo de Bortezomib contra sin Bortezomib, sin evidencia significativa. En la literatura se reportan variaciones de esta evaluación en otros estudios, en donde se realizó por medio de EMR al día+8 en muestras de sangre periférica en las cuales se evidenció una respuesta similar del 50%. (26) En el estudio de Ramos y colaboradores se evaluaron factores asociados a la respuesta a la terapia de inducción, encontrándose asociación con la respuesta a esteroides y respuesta al día+8 (p 0.0045 y 0.0023). (37)

Los efectos adversos y las complicaciones secundarios a la quimioterapia fueron consistentes con los registros históricos, así como en el estudio de Iguchi y colaboradores, en el cual no se observaron efectos adversos graves que ameriten discontinuar el tratamiento. (23) En el estudio de Ramos y colaboradores no se reportaron eventos de neurotoxicidad, en comparación con nuestro estudio, con hallazgo de 6 casos de neuropatía periférica grado I – II que se manejaron con gabapentinoides, lo cual se ha visto asociado a la edad de los pacientes.

En este estudio, dos pacientes fallecieron durante la terapia de inducción secundario a procesos infecciosos en comparación con el estudio de August y colaboradores,



en donde 3 pacientes fallecieron secundario a la toxicidad de la quimioterapia. (38) En el estudio TACL fase II, 3 de 22 pacientes fallecieron secundario a sepsis bacteriana. (39) Se debe hacer énfasis la implementación de programas de salud para el inicio de terapia antibiótica oportuna.

Podemos considerar que el tratamiento con inhibidor del proteosoma a pesar de que in vitro muestra una actividad sinérgica, in vivo es difícil evaluar su eficacia ya que la mayor parte de los esquemas utilizan más de 2 fármacos, al analizar la eficacia tanto en recaída como en enfermedad residual medible al parecer tiene mayor beneficio en enfermedad residual medible, mientras que en este estudio al intentar incrementar la proporción de remisiones o la proporción de casos con enfermedad residual medible negativa no se logró mostrar una mejoría y se mantiene el riesgo de procesos infecciosos o eventos adversos neurológicos. A pesar de que todos los pacientes contaban con profilaxis antifúngica y antiviral el riesgo de reactivación viral es latente al igual que de una potencialización de los eventos neurológicos asociados a la vincristina. Sugerimos finalmente que el uso de los inhibidores de proteosoma de primera generación no muestran una utilidad clara al adicionarse a un esquema de primera línea, pero puede ser benéfica para negativizar la enfermedad residual medible.

10. Conclusiones

El tratamiento de la LLA-del adulto es aún complicada debido a que la proporción de respuestas es menor en comparación con la población pediátrica, la población de origen latino muestra en especial factores de riesgo alto tanto biológicos como la presencia de anormalidades Ph-like, al igual que una mayor proporción de factores para considerarlos como de riesgo alto de recaída o falla al tratamiento. Debido a esto nuestro objetivo fue identificar si adicionando bortezomib al esquema de tratamiento podría mejorar la proporción de respuestas. Contrario a lo esperado la adición de Bortezomib, no mostró un efecto sobre las respuestas, por lo que consideramos que no es una estrategia útil para el tratamiento de inducción en LLA, se requiere mejorar el sistema de referencias, aumentar la disponibilidad de



fármacos más eficaces como terapia bi-específica o inmunotoxinas. Consideramos finalmente que bortezomib puede utilizarse en otras etapas como la enfermedad residual medible positiva, leucemias de células precursoras T o a través de nuevos ensayos clínicos.



11. Referencias Bibliográficas

1. Luca DC. Update on Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. Clin Lab Med. 2021;41(3):405-416. doi: 10.1016/j.cll.2021.04.003.
2. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2020;395(10230):1146-1162. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33018-1.
3. Inaba H, Pui C-H. Advances in the diagnosis and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. J Clin Med 2021;10:1926. doi: 10.3390/jcm10091926
4. Samra B, Jabbour E, Ravandi F, Kantarjian H, Short NJ. Evolving therapy of adult acute lymphoblastic leukemia: state-of-the-art treatment and future directions. J Hematol Oncol. 2020;13(1):70. doi: 10.1186/s13045-020-00905-2.
5. Feng Q, de Smith AJ, Vergara-Lluri M, et al. Trends in Acute Lymphoblastic Leukemia Incidence in the United States by Race/Ethnicity From 2000 to 2016. Am J Epidemiol. 2021;190(4):519-527. doi: 10.1093/aje/kwaa215.
6. Muñoz-Aguirre P, Huerta-Gutierrez R, Zamora S, Mohar A, Vega-Vega L, Hernández-Ávila JE, et al. Acute lymphoblastic leukaemia survival in children covered by Seguro popular in Mexico: A national comprehensive analysis 2005–2017. Health Syst Reform 2021;7. doi: 10.1080/23288604.2021.1914897.
7. Gómez-Almaguer D, Marcos-Ramírez ER, Montaña-Figueroa EH, Ruiz-Argüelles GJ, Best-Aguilera CR, López-Sánchez M del C, et al. Acute leukemia characteristics are different around the world: The Mexican perspective. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017;17:46–51. doi: 10.1016/j.clml.2016.09.003
8. Brown PA, Shah B, Advani A, Aoun P, Boyer MW, Burke PW, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, version 2.2021, NCCN clinical practice Guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2021;19:1079–109. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0042>.
9. Gökbüget N, Boissel N, Chiaretti S, Dombret H, Doubek M, Fielding A, et al. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. Blood 2024;143:1903–30. <https://doi.org/10.1182/blood.2023023568>.
10. Rangel-Patiño J, Lee-Tsai YL, Urbalejo-Ceniceros VI, et al. A modified CALGB 10403 in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia in Central America. Blood Adv. 2023;7(18):5202-5209. doi: 10.1182/bloodadvances.2023009754.
11. Basquiera AL, Seiwald MC, Best Aguilera CR, Enciso L, Fernandez I, Jansen AM, et al. Expert recommendations for the diagnosis, treatment, and management



of adult B-cell acute lymphoblastic leukemia in Latin America. *JCO Glob Oncol* 2023. doi: 10.1200/GO.22.00292.

12. Jabbour E, Short NJ, Jain N, et al. The evolution of acute lymphoblastic leukemia research and therapy at MD Anderson over four decades. *J Hematol Oncol*. 2023;16(1):22. doi: 10.1186/s13045-023-01409-5.

13. Owattanapanich W, Rujirachun P, Ungprasert P, Buaboonnam J, Techavichit P. Prevalence and Clinical Outcome of Philadelphia-Like Acute Lymphoblastic Leukemia: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(1):e22-e29. doi: 10.1016/j.clml.2019.08.003.

14. Ramos-Peñafiel CO, Cabrera-García Á, Rozen-Fuller E, et al. Comparación del Hyper-CVAD con un régimen institucional en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda del adulto en un hospital de México [Comparison of the Hyper-CVAD with an institutional regimen for the treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults in a hospital of Mexico]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014;31(3):525-529. DOI:10.17843/rpmesp.2014.313.91

15. Short NJ, Kantarjian H, Jabbour E. Optimizing the treatment of acute lymphoblastic leukemia in younger and older adults: new drugs and evolving paradigms. *Leukemia*. 2021;35(11):3044-58. doi: 10.1038/s41375-021-01277-3.

16. Hunger SP, Raetz EA. How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population. *Blood*. 2020;136(16):1803-12. doi: 10.1182/blood.2019004043.

17. Contreras Yametti GP, Ostrow TH, Jasinski S, Raetz EA, Carroll WL, Evensen NA. Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia: Current Practice and Future Directions. *Cancers*. 2021;13(8):1847. doi: 10.3390/cancers13081847.

18. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27:v69–82. doi: 10.1093/annonc/mdw025.

19. Zhao J, Song Y, Liu D. Recent advances on blinatumomab for acute lymphoblastic leukemia. *Exp Hematol Oncol* 2019;8. doi: 10.1186/s40164-019-0152-y.

20. Gökbüget N, Zugmaier G, Dombret H, Stein A, Bonifacio M, Graux C, et al. Curative outcomes following blinatumomab in adults with minimal residual disease B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2020;61(11):2665-73. doi: 10.1080/10428194.2020.1780583.



21. Sin C-F, Man P-HM. The role of proteasome inhibitors in treating acute lymphoblastic leukaemia. *Front Oncol* 2021;11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.802832>
22. Janssen JM, Dorlo TPC, Niewerth D, Wilhelm AJ, Zwaan CM, Beijnen JH, et al. A Semi-Mechanistic Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model of Bortezomib in Pediatric Patients with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(2):207-16. doi: 10.1007/s40262-019-00803-y.
23. Fogli S, Galimberti S, Gori V, Del Re M, Danesi R. Pharmacology differences among proteasome inhibitors: Implications for their use in clinical practice. *Pharmacol Res* 2021;167:105537. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105537.
24. Iguchi A, Cho Y, Sugiyama M, Terashita Y, Ariga T, Hosoya Y, et al. Bortezomib combined with standard induction chemotherapy in Japanese children with refractory acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol*. 2017;106(2):291-8. doi: 10.1007/s12185-017-2235-z.
25. Jonas BA, Fisch SC, Rosenberg AS, Hoeg RT, Tuscano JM, Abedi M. Phase I study of escalating doses of carfilzomib with HyperCVAD in patients with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 2021;96. doi: 10.1002/ajh.26105.
26. Wartman LD, Fiala MA, Fletcher T, Hawkins ER, Cashen A, DiPersio JF, et al. A phase I study of carfilzomib for relapsed or refractory acute myeloid and acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2016;57:728–30. doi: 10.3109/10428194.2015.1076930.
27. Jain H, Sengar M, Goli VB, Thorat J, Tembhare P, Shetty D, et al. Bortezomib and rituximab in de novo adolescent/adult CD20-positive, Ph-negative pre-B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv* 2021;5:3436–44. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003368.
28. Nachmias B, Shaulov A, Gatt ME, Shapira M, Gural A. A bortezomib-based protocol induces a high rate of complete remission with minor toxicity in adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Acta Haematol* 2018;140:209–14. doi: 10.1159/000493252.
29. Colunga-Pedraza JE, González-Llano O, González-Martínez CE, Gómez-Almaguer D, Yáñez-Reyes JM, Jiménez-Antolínez V, et al. Outpatient low toxic regimen with bortezomib in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in pediatrics and AYA patients: Single-center Mexican experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(5):e28241. doi: 10.1002/pbc.28241.



30. Ramos Peñafiel CO, Pérez Sámano D, Gallardo-Rodríguez AG, Olarte Carrillo I, Terreros Palacios C, Martínez Murillo C, et al. Efficacy of Bortezomib Combined with Hyper-CVAD in Adults with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia or Positive Measurable Residual Disease. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):590 doi:10.1182/blood-2023-173061
31. Jabbour E, Short NJ, Jain N, Haddad FG, Welch MA, Ravandi F, et al. The evolution of acute lymphoblastic leukemia research and therapy at MD Anderson over four decades. *J Hematol Oncol* 2023;16. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01409-5>.
32. Teachey DT, Devidas M, Wood BL, Chen Z, Hayashi RJ, Hermiston ML, et al. Children's Oncology Group trial AALL1231: A phase III clinical trial testing bortezomib in newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *J Clin Oncol* 2022;40:2106–18. <https://doi.org/10.1200/jco.21.02678>.
33. Basquiera AL, Seiwald MC, Best Aguilera CR, Enciso L, Fernandez I, Jansen AM, et al. Expert recommendations for the diagnosis, treatment, and management of adult B-cell acute lymphoblastic leukemia in Latin America. *JCO Glob Oncol* 2023. <https://doi.org/10.1200/go.22.00292>.
34. Rivera-Luna R, Perez-Vera P, Galvan-Diaz C, Velasco-Hidalgo L, Olaya-Vargas A, Cardenas-Cardos R, et al. Triple-hit explanation for the worse prognosis of pediatric acute lymphoblastic leukemia among Mexican and Hispanic children. *Front Oncol* 2022;12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1072811>.
35. Hasegawa D, Yoshimoto Y, Kimura S, Kumamoto T, Maeda N, Hara J, et al. Bortezomib-containing therapy in Japanese children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 2019;110:627–34. <https://doi.org/10.1007/s12185-019-02714-x>.
36. Shoag JM, Barredo JC, Lossos IS, Pinheiro PS. Acute lymphoblastic leukemia mortality in Hispanic Americans. *Leuk Lymphoma* 2020;61:2674–81. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1779260>.
37. Ramos-Peñafiel C, Olarte-Carrillo I, Maldonado RC, de la Cruz Rosas A, Collazo-Jaloma J, Martínez-Tovar A. Association of three factors (ABCB1 gene expression, steroid response, early response at day + 8) on the response to induction in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 2020;99:2629–37. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04277-y>.
38. August KJ, Guest EM, Lewing K, Hays JA, Gamis AS. Treatment of children with relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia with mitoxantrone, vincristine,



pegaspargase, dexamethasone, and bortezomib. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67. <https://doi.org/10.1002/pbc.28062>.

39. Messinger YH, Gaynon PS, Sposto R, van der Giessen J, Eckroth E, Malvar J, et al. Bortezomib with chemotherapy is highly active in advanced B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Study. *Blood* 2012;120:285–90. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-04-418640>.



12. Anexos

1. Hoja de recolección de datos

Fecha ingreso:	Fecha de egreso:	ECU:	Clave:
Nombre:	Edad:	Genero:	M F
Tipo de Riesgo:	Talla:	Peso:	IMC:
Comorbilidades:			

Historia Clínica		
Infiltración a SNC:	Cariotipo:	Linaje Celular/Inmunofenotipo:
% de blastos al diagnóstico:	Cromosoma Philadelphia:	Edad al diagnóstico (años):
Leucocitos (x10³/μL):	EMR al final de inducción:	Respuesta a preinducción/esteroides:
Esquema de quimioterapia:	Ciclos de bortezomib:	Integro remisión a las 4 semanas:
AMO al día +8:	Uso de TKI:	

Efectos adversos	
Neutropenia	Neuropatía:
Sepsis:	Diarrea:
Trombocitopenia:	Alteración en pruebas de función hepática:



2. Características demográficas y clínicas

Características demográficas y clínicas	
LLA n=20 (%)	
Variables	
Género	
Masculino	12 (60)
Femenino	8 (40)
Edad	
<35 años	11 (55)
>35 años	9 (45)
Morfología	
Blastos L2	20 (100)
Citometría de Flujo (CF)	
BI	2 (10)
BII	17 (85)
BIII	1 (5)
Citogénetica	
46 XX / 47 XY	4 (20)
46XX,der(5;18)(q13;p11)	1 (5)
47-48,XX,+8,+9,20	1 (5)
44-45,XY,-5,-6,-7,t(9:22)(q34;q11,2)	1 (5)
Hipodiploidia 38-43,XX	1 (5)
No valorable	12 (60)
Cromosoma philadelfia (BCR::ABL)	
Positivo	3 (15)
Negativo	17 (85)
Infiltración a SNC	
CNS1	20 (100)
Hiperleucocitosis inicial	
>30 x10 ³ /μL	4 (20)
<30 x10 ³ /μL	16 (80)



Comorbilidades	
Hipertensión Arterial Sistémica	3 (15)
Diabetes tipo 2	1 (5)
Crisis de ausencia	1 (5)
Hipotiroidismo	1 (5)
Índice de masa corporal	
>30	3 (15)
Tratamiento	
CALGB10403	14 (70)
Hyper-CVAD	3 (15)
HGMLAL07	3 (15)

Tabla 4. Características demográficas y clínicas