



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
I.S.S.S.T.E.**

**MÉTODOS AUXILIARES QUE INDIQUEN SOSPECHA DE RECAÍDA DE
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA.**

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

PRESENTA

DR. JOSÉ FRANCISCO ISLAS FLORES



MÉXICO D. F 2006



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.

CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

I.S.S.S.T.E

DRA. MARCELA GONZALEZ DE COSSIO

SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL CENTRO MÉDICO
NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

DR. MANUEL ANTONIO LÓPEZ HERNÁNDEZ

JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA Y ASESOR DE TESIS

DR. JOSÉ FRANCISCO ISLAS FLORES

MÉDICO RESIDENTE DE HEMATOLOGÍA

Agradecimientos

Y por encima de todo, Dios, a quien todo debemos y ante quien debemos consagrar todas nuestras acciones y a él pido la fuerza para seguir.

La familia siempre ha sido un gran soporte para mí, a pesar de haber sido alguien que se ha caracterizado por ser independiente, pero la verdad es que los requiero tanto, han sido, son y confío en que seguirán siendo un motivo para mí. Mis padres, a ellos en especial dedico mis logros, los quiero tanto. En ellos he visto siempre grandes amigos y sin duda alguna mis mejores maestros, cada uno con grandes especialidades: mi padre, Don Pancho, me ha sabido proveer de visión del mundo, de saber que siempre puedo hacer algo por lograr un cambio positivo sobre las cosas, que tengo la capacidad para lograrlo, de amar mi trabajo y entregarme a él. Mi madre, Maricarmen, ella sin duda ha sido de las mujeres más inteligentes que he conocido, ha sabido lo que quiere y sobre ello se enfoca, sabe trabajar con prioridades y la bendigo porque para ella lo más importante ha sido lo que tanto amo, la familia, su amor ha sido siempre gran ejemplo para mí, y espero que guíe siempre mis pasos y los de los míos. A mis hermanas tanto que agradecer, a ellas les deseo de todo corazón la felicidad en todo momento: Mili que ha demostrado quererme tanto, que siempre ha deseado verme feliz, Pili con quien he logrado tener momentos de muy agradable convivencia, estoy tan contento de haberla tenido de apoyo en mis últimos años de residencia, te agradezco por eso; me da tanto gusto ver el crecimiento que hemos tenido todos y en cuanto a Ceci no tengo duda de que aún le esperan cosas muy buenas en la vida; de Malu he tenido la fortuna de aprender mucho más de lo que cualquiera puede imaginar, ese espíritu de amor y de fe que me ha transmitido es de las cosas que más valoro; finalmente Charito, que es mi hermana mayor, recuerdo con cariño que siendo yo niño ella lloraba si yo lloraba. A ellas debo el haberme llenado de sobrinos, pero el que sean tantos no hace otra cosa que acrecentar mi felicidad, los quiero tanto a todos: Sarita, Pancho, Jersy, Jacob, Luis, Madian, Ceci, Carmen, Johar, Michelle, Levi, Esaú, Rubí, Gabi y Kikito, ocupan en mi vida un amplio capítulo y espero que todos lo sepan, los quiero y los ayudaré siempre que pueda.

Amigos, tengo el gusto de saberme rodeado de ellos, de saber que hay gente que está aunque no esté. Esa, es una fuerza que sentí recientemente cuando mi padre falleció, aunque algunos ni siquiera estaban enterados yo sentía que me querían y por ello estoy profundamente agradecido con ellos: Tere, tu gesto en esos momentos me comprueba que aún cuando los años pasen, aún si por alguna razón nos separamos, siempre podremos contar uno con el otro. Mileva y Laura son amigas excepcionales, de esas que se hacen en la escuela, que lo entienden fácilmente a uno, sin tener que explicar más nada y a Laura y a Alex les agradezco su confianza, ya que no a cualquiera se le confía un hijo, y al suyo lo quiero tanto desde antes de nacer, gran gusto me dará ser su padrino. Mis

amigos en Chihuahua han sido tan importantes, los respeto y los quiero mucho, especialmente saludo a Alex, Alfredo, Tere y Menón, una familia muy especial, a quienes aprendí a querer en muy poco tiempo y a quienes nunca olvidaré, a ellos confío que Dios los llene de bendiciones. A continuación alguien muy especial, el Dr. Jaime Luis Moya, que ha sabido ser mucho más que un maestro de medicina, su conocimiento de la vida común me ha servido tanto y me ha dado herramientas que estoy seguro seguiré utilizando toda mi vida, sin duda alguna por eso y tantas cosas lo considero dentro de mis mejores amigos, y sabe lo que le deseo a él, a Lupita y a Jaime. Y claro que estoy también contento de contar dentro de mis amigos a Sergio y Maricruz a quienes aprecio mucho y me han ayudado, ellos fueron muy importantes durante mi internado de pregrado y lo siguen siendo ahora, un fuerte abrazo y lo mejor para ustedes en todos sus proyectos. Finalmente una disculpa, tantos son los amigos que tengo y saben de mi distracción continua que difícilmente los citaré a todos, por ello no hago otra cosa que dar gracias nuevamente a Dios, por darme la oportunidad de tener tantísimos amigos.

A mis maestros les estoy profundamente agradecido, sin ellos, sin su apoyo y confianza, sin duda alguna que nada de esto sería posible. Y esto ha sido desde niveles diferentes, ya que recuerdo muy bien enseñanzas desde primaria hasta ahora en Hematología, sin olvidar a grandes hombres y mujeres que me han ayudado en todo momento. A mi profesor y amigo de Preparatoria, el Profesor Arturo Parra, con quien incluso tuve el honor de ser finalmente compañero de trabajo, a mis maestros de inglés que me abrieron las oportunidades de forma exponencial, de entre ellos un saludo especial al profesor Lares y a Deborah. A mis maestros de Hematología, que de cada uno aprendí tanto, el Dr. Manuel López que agradablemente me ha sorprendido, he visto la paciencia que me ha tenido y en verdad ha sido mucha, la Dra. Martha Alvarado a quien aprecio tanto y de quien una palmada a veces es suficiente, le doy las gracias por haber compartido tantas cosas conmigo, me alegra saber que con mucho gusto espero que nos encontremos al pasar el tiempo, su colaboración a mi preparación es para mí de gran valor por todo lo que implica, con el Dr. De Diego no tuve gran oportunidad de estar durante mi especialidad, pero le aprendí mucho en mi única rotación con él y creo que mi especialidad no hubiera sido lo mismo sin él, y la Dra. Elvira Trueba, ella es motivo de admiración por su entereza y por tanto cariño que tiene hacia los demás, le agradezco doctora su gran aportación, estoy orgulloso de haber tenido oportunidad de convivir con usted. A la Dra. Rosa Jiménez, mis mejores deseos, no dude que puede contar con mi amistad y con el Dr. Mauricio González también estoy agradecido, ya que nos ayuda tanto a los residentes haciendo del servicio de Hematología un sitio de convivencia. A todos ellos cada vez les he tomado un afecto especial, sin duda que son ahora parte de lo que soy y espero que crezcamos en amistad. Y dentro de la Hematología destacan de entre mis maestros y amigos la Dra Evelia Paredes, el Dr. Jorge Juárez Terrazas, el Dr. Luis Monroy y en Chihuahua el Dr. Jorge Duque; a todos ellos, les debo la inspiración para decidirme por esta especialidad, espero poder seguir contando con su apoyo y amistad.

Definitivamente el ser humano requiere de los demás para poder crecer de forma integral y a mis compañeros les dedico mi cariño y respeto, a Checo, Jorge y Laurita que han sido mis compañeros en esta fase de mi vida, y quienes son testigos de cómo pasamos de una etapa a otra, que no dudo, estará colmada de cosas buenas.

A todos a quienes me aprecian, les reitero que en lo siguiente, me he de procurar una actitud, como siempre lo he dicho, de servicio, la cual es importante, ya que también le debemos tanto a nuestras universidades, a la sociedad a la que pertenecemos y a las instituciones que nos han formado. Orgulloso digo ser universitario, las bases me las dio la Universidad Autónoma de Sinaloa, luego la Universidad Autónoma de Chihuahua y finalmente ahora concluyo en la Universidad Nacional Autónoma de México, que tiene un lugar mundial muy prestigiado y reconocido. Confiemos todos, que será con educación que los pueblos logran superarse.

Gracias a todos los pacientes, por confiar su dolor a personas tan pequeñas.

Espero cumplir con mi meta de médico, que en ocasiones es curar a las personas, pero que siempre será dar calidad de vida.

José Francisco Islas Flores
Ciudad de México, a 15 de Octubre de 2006

INDICE

Agradecimientos.....	1
Resumen.....	4
Introducción.....	5
Pacientes y métodos	5
Análisis estadístico	13
Resultados	13
Discusión	16
Conclusión	17
Bibliografía	17

MÉTODOS AUXILIARES QUE INDIQUEN SOSPECHA DE RECAÍDA DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

RESUMEN

Objetivo: Averiguar los cambios en los estudios de laboratorio rutinarios (leucocitos, hematocrito, plaquetas, DHL, AST, ALT, FA) que preceden el diagnóstico de recaída mieloide de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo, observacional, comparativo, de casos y controles en el que se revisaron expedientes de pacientes con leucemia aguda linfoblástica. La información se tomó de expedientes clínicos de pacientes que ingresaron al Servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre, I.S.S.T.E. con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica (LLA) desde enero de 2000 hasta diciembre de 2005 que lograron remisión completa después de la inducción a la remisión y continuaron su seguimiento en el Servicio. Se registraron los siguientes parámetros: leucocitos, hematocrito, plaquetas, Deshidrogenasa láctica (DHL), Aspartato transferasa (AST), Alanino transferasa (ALT), Fosfatasa alcalina (FA) al momento del diagnóstico, al obtenerse remisión completa, a los 3 y a los 5 meses y posteriormente cada 3 meses hasta la presencia de recaída o hasta que el paciente se egresara definitivamente del servicio.

Resultados: Se analizaron a 27 pacientes que tuvieron recaída mieloide (Grupo A) y 26 que no presentaron recaída y se utilizaron como controles, (Grupo B). La mediana de recaída fue de 12 meses, siendo considerado hasta entonces como recaída temprana y después tardía. En la cita previa al diagnóstico de recaída hubo leucocitos de $1.8 \times 10^9/L$ en el grupo A (Intervalo de Confianza de 95% de 1.5 a $2.2 \times 10^9/L$) y de $5.5 \times 10^9/L$ en el grupo B (Intervalo de Confianza de 95% de 4 a $6.9 \times 10^9/L$), $p=0.05$ por Kruskal Wallis. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuenta de plaquetas, hematocrito, AST, ALT, DHL, FA y la única diferencia mostrada fue la cantidad de leucocitos.

Conclusión: La leucopenia $<2.2 \times 10^9/L$ es un factor que nos indica fuertemente la posibilidad de que haya recaída de leucemia linfoblástica aguda en corto plazo y por tanto debe estudiarse al paciente para búsqueda de la misma, a pesar de que se tenga aspirado de médula y que no haya pasado el tiempo que habitualmente se espera para tomar la siguiente muestra.

COMPLIMENTARY METHODS GIVING A CLUE IN DIAGNOSING RELAPSE IN PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

SUMMARY

Objective: To find those routine laboratory tests' alterations (leukocyte count, hematocrit, platelet count, LDH, AST, ALT, AP) preceding a diagnosis of myeloid relapse in patients with acute lymphoblastic leukemia.

Patients and methods: The present is a retrospective, observational and comparative study of case and their control in which files from patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) were reviewed. This information was gathered from the Hematology Service, CMN 20 de Noviembre, I.S.S.T.E. from January 2000 to December 2005. These patients achieved complete remission after receiving chemotherapy for inducing remission and were monitored in the Service. All the following parameters were recorded: leukocyte count, hematocrit, platelet count, lactic dehydrogenase (LDH), Aspartate transferase (AST), Alanin transferase (ALT), Alkaline phosphatase (AP) at the moment they were diagnosed, when they reached complete remission, at the third and fifth months; and after that, every three months until they had relapse or they left the service.

Results: 27 patients having myeloid relapse (Group A) and 26 who had no relapse and were used as controls (Group B) were analyzed. The media of relapse was 12 months, so the patients having a relapse in the first 12 months were considered as having an early relapse and those relapsing after the first year had a late relapse. In the appointment previous to relapse there was a leukocyte count of $1.8 \times 10^9/L$ in group A (Confidence Interval of 95% from 1.5 to $2.2 \times 10^9/L$) and $5.5 \times 10^9/L$ in group B (Confidence Interval of 95% from 4 to $6.9 \times 10^9/L$), $p=0.05$ by Kruskal Wallis. There was no statistical difference of importance in all the other parameters including platelet count, hematocrit, AST, ALT, LDH and AP.

Conclusion: The leucopenia $<2.2 \times 10^9/L$ is a factor that indicates the possibility that there is a relapse in acute lymphoblastic leukemia in a short period of time, and that is why the patient must be screened constantly to look for it, even when the patient has undergone a bone marrow aspiration and that the time that is usually required for the next sample to be taken has not expired yet.

INTRODUCCIÓN:

La leucemia aguda es un grupo de alteraciones clonales que se caracterizan por la presencia de 20% o más de blastos en la médula ósea^{14,16}, con una supervivencia media a 5 años que es variable dependiendo del tipo de leucemia, que oscila entre 22 y 75%^{1,2}. Hay alteraciones que pueden predisponer a la aparición de leucemia y también existen condiciones que determinan el pronóstico de los pacientes^{1-3,6-8,12,13}. Casi la mitad de los pacientes se presentan sin ningún tipo de alteración en el cariotipo²⁻³. Los pacientes se encuentran con un riesgo de recaída durante toda la vida después de obtenida la remisión, y las recaídas en su mayoría se presentan dentro de los dos primeros años después de haber obtenido la remisión de la enfermedad, aunque, se han descrito recaídas tardías^{1,10-11,15}. Ha habido distintos métodos con la intención de diagnosticar la recaída de forma más temprana posible, pero la toma de aspirado de médula ósea sigue siendo el método más recurrido particularmente en nuestro medio para determinar o descartar la actividad de la enfermedad^{2,4-5,7-8}. Dentro de los métodos se mencionan la cuantificación de enfermedad mínima residual (EMR) con determinación de un inmunofenotipo posterior a la terapia de inducción a la remisión, que puede tener algunos cambios respecto al momento del diagnóstico inicial^{9,15}. Nosotros hicimos una revisión a través de las revistas médicas disponibles en Ovid y en Inter Science de los últimos 18 años y no encontramos evidencia bibliográfica que nos indique si existe o no alguna relación de pruebas de laboratorio que nosotros consideramos rutinarias (mencionadas previamente como biometría hemática, química sanguínea y enzimas hepáticas) con el diagnóstico de recaída en la médula ósea en los pacientes con leucemia aguda linfoblástica en vigilancia, así como tampoco encontramos cual debe ser la frecuencia ideal para la toma de los aspirados de médula ósea.

PACIENTES Y MÉTODOS:

El presente fue un estudio retrospectivo, observacional, comparativo, de casos y controles. Para la realización del presente estudio, se recabó la información de expedientes clínicos de los pacientes que hubieran ingresado al Servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre, I.S.S.S.T.E. con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica desde enero de 2000 hasta diciembre de 2005 que hubieran logrado remisión completa después de la inducción a la remisión en los protocolos de manejo de leucemias agudas de riesgo alto.

Como criterios de inclusión para el presente estudio se consideraron: el haber ingresado al Servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre con diagnóstico de Leucemia aguda linfoblástica de novo entre enero de 2000 y diciembre de 2005, haber recibido quimioterapia de inducción a la remisión de acuerdo a los protocolos del servicio: LAL-6, LAL-9, haber obtenido remisión completa después de la primera quimioterapia de inducción a la remisión.

Los criterios de exclusión fueron que el padecimiento fuera leucemia aguda secundaria, que hubieran suspendido la quimioterapia por cualquier motivo diferente a suspensión electiva, que no se contara con los estudios de laboratorio de rutina. Los datos de los pacientes se registraron en el momento del diagnóstico y posteriormente eran citados mensualmente en que se tomaban estudios de laboratorio de rutina, incluyendo leucocitos, hematocrito, plaquetas, DHL, AST, ALT, FA, así como aspirado de médula ósea cada 3 meses. Para el presente estudio, se registraron los datos al momento del diagnóstico y posteriormente los estudios previamente comentados al obtenerse remisión completa, a los 3 y a los 5 meses y posteriormente cada 3 meses hasta la presencia de recaída o hasta que el paciente se egresara definitivamente del servicio. Los controles se basaron en pacientes que tuvieran el mismo diagnóstico, género y edad, que no hubieran recaído y se observaron y registraron los mismos datos con las mismas frecuencias.

Definición de términos:

- Edad al momento del diagnóstico. Reportada en años y en caso de ser menor de un año se especifica en meses.
 - Sexo. Género masculino o femenino.
 - Leucemia Aguda Linfoblástica de novo. Presencia de 20% o más de blastos en médula ósea de estirpe linfoide, con o sin citopenias, con o sin visceromegalias.
 - Datos clínicos. Hepatomegalia o esplenomegalia especificada en centímetros.
 - Datos de laboratorio de rutina: Datos de biometría hemática, química sanguínea, enzimas hepáticas.
- Biometría hemática. Estudio destinado a informar sobre el número y las características de las células de la sangre, que incluyen la serie roja (Hemoglobina, porcentaje de Hematocrito), la serie blanca (número de glóbulos blancos, cuenta diferencial de glóbulos blancos), serie trombocítica (cuenta de plaquetas) y otras células en sangre periférica (blastos).
- Enzimas. Son estudios que forman parte de las pruebas de función hepática e incluyen AST (normal 0-40UI/L), ALT (normal 0-40UI/L), FA (normal 50-160UI/L) y DHL (normal 100-250UI/L)
- Protocolo de manejo de la leucemia. De acuerdo a los manejados en el servicio, donde se reconocen LAL-6 (niños) y LAL-9 (adultos)

- LAL-6.

- Inducción a la remisión

Día -4

- Dexametasona 10mg/m²/día, vía endovenosa, en bolo, durante 4 días.

Día 0

- Ara-C. 20, 30, 50 o 70 mg. IT, para edades de < 1, 2, 2 a 3, > 3 años respectivamente.
- Daunorrubicina. 120 mg/m². IV pasar a goteo continuo en el curso de 48 horas, diluida en una cantidad apropiada de solución salina isotónica.

Día 2

- Ciclofosfamida 1,200 mg/m² IV, en bolo.

- Vincristina 1.5 mg/m² IV en bolo. Repetir los días 9, 16 y 23
- Prednisona. 60 mg/m²/día VO, hasta el día 23. Luego disminuir progresivamente en el curso de 9 días.

Día 4

- L-Asparaginasa. 4,000u/m²/día IM. Continuar lunes, miércoles y viernes hasta concluir la consolidación.

Día 9

- FEC-G. 5 µg/kg/día SC. Continuar hasta que la cifra de neutrófilos sea > 0.5 X10⁹/L, en dos cuentas consecutivas.

Día 8, Si hay infiltración inicial al SNC:

- Metotrexate. 6, 8, 10, 12 mg IT para edades de < 1, 1 a 2, 2 a 3, > 3, respectivamente y Dexametasona, 5 mg. Repetir los días 15 y 22 y agregar radioterapia, 12 Gy espinal, durante el primer ciclo de mantenimiento.

Día 15 Si no hay infiltración inicial al SNC:

- Metotrexate y Dexametasona, en las mismas dosis que el día 8, solo los días 15 y 22.

• Intensificación

Día 1

- Ara-C. 1.5 g/m² IV, diluido en cantidad conveniente de solución salina, pasar en 3 horas, cada doce horas (8 dosis)
- FEC-G 5 µg/Kg/día, SC a partir del día 7 postquimioterapia, hasta que los neutrófilos superen 0.5 X 10⁹/L en dos cuentas consecutivas.

• Consolidación

Día 18

- Vincristina, 1.5 mg/m² IV, un día previo al paso de Metotrexate
- Pasar 0.5 mEq/Kg de bicarbonato de Na en 15 a 30 minutos, inmediatamente antes del Metotrexate.
- Metotrexate, 1.0 g/m² diluido en solución salina (al menos 1.0 g de Metotrexate en 1'000 ml de solución glucosada) y pasar a goteo continuo en 4 a 6 horas.
- Acido folínico, 25 mg/m² VO cada 6 horas (seis dosis). La primera dosis será 24 horas después de terminado el Metotrexate.

Día 25.

- Vincristina. 1.5 mg/m² IV.
- Prednisona. 180 mg/m²/ día VO por 7 días.

• Mantenimiento temprano

Día 1

- Metotrexate y Dexametasona. Igual a Inducción, IT. Repetir los días 8, 15 y 22.
- Radioterapia Craneal, 1.8 Gy / día, 10 días, sólo en pacientes con: leucocitos $>50 \times 10^9/L$, infiltración al SNC o componente linfomatoso iniciales.
- Prednisona. 15 mg/m²/día VO, por 12 días, sólo si reciben radioterapia.
- 6-Mercaptopurina. 300 mg/m²/día VO, por cuatro días consecutivos.

Día 5

- Ciclofosfamida. 600 mg/m² IV, en bolo.
- L-Asparaginasa 4'000 u/m² IM. Continuar con una aplicación a la semana, hasta nueve dosis.

Día 12

- Vincristina 1.5 mg/m² IV. Repetir los días 19 y 26 (74 y 81).

Día 19

- Prednisona 180 mg/m²/día VO. Administrada por siete días.

Día 26

- Metotrexate, 650 mg/m², vía endovenosa diluido en 500 mL de solución salina isotónica, adicionada de bicarbonato de sodio 80 mEq/m², en infusión de 4 horas (día 1).
- Acido folínico, 15 mg/m², VO, cada 6 horas (seis dosis). La primera dosis será 24 horas después de TERMINADA la aplicación de Metotrexate

Día 40

- Daunorrubicina 40 mg/m² (ó Mitoxantrona 8 mg/m²), IV, en infusión continua de 4 horas, diluida en una cantidad apropiada de solución salina.

Día 42

- Ara-C. 100 mg/m²/día IM, cada 12 horas por tres días consecutivos.
- Mercaptopurina 50 mg/m² cada 12 horas VO, durante tres días consecutivos (seis dosis).
- Mantenimiento subsecuente

Día 0

- Metotrexate. Igual a Inducción IT. Una dosis.

Día 0, 1, 2 y 3

- Mercaptopurina. 300 mg/m²/día. VO.

Día 4

- Ciclofosfamida. 1,200 mg/m² IV, en bolo.

Día 11, 18 y 25.

- Vincristina. 1.5 mg/m² IV.

Día 18

- Prednisona. 180mg/m²/día VO, administrada por siete días.

Día 25

- Metotrexate, 650 mg/m², vía endovenosa diluido en 500 mL de solución salina isotónica, adicionada de bicarbonato de sodio 80 mEq/m², en infusión de 4 horas (día 1).
- Acido folínico, 15 mg/m², VO, cada 6 horas (seis dosis). La primera dosis será 24 horas después de TERMINADA la aplicación de Metotrexate

Día 40

- Daunorrubicina 40 mg/m² (ó Mitoxantrona 8 mg/m²), IV, en infusión continua de 4 horas, diluida en una cantidad apropiada de solución salina, hasta completar la dosis acumulativa de 550 mg/m²
Cuando esto suceda emplear Ciclofosfamida, igual a 4.3.

Día 42

- Ara-C. 100 mg/m²/día IM, cada 12 horas por tres días consecutivos.
- Mercaptopurina 50 mg/m² VO, cada 12 horas, seis dosis.
- Repetir, las veces que sea necesario, el Mantenimiento Subsecuente hasta completar dos años, en remisión completa continua, a partir del fin de la Consolidación. Usar FEC-G si la neutropenia impide el cumplimiento del programa.

Si después de la Inducción y/o consolidación, la neutropenia impide pasar a la fase siguiente dar:

- 6-Mercaptopurina (5.1). 75 mg/m²/ día VO (semana 1 a 3)
- Metotrexate (5.2). 25 mg/m²/semana VO (semana 1 a 3).
- Vincristina (5.3). 1.5 mg/m²/ día IV (semana 4)
- Prednisona (5.4). 40 mg/m² VO, por siete días (semana 4)

En cuanto sea posible, pasar a la fase próxima.

▪ LAL-9.**• Inducción a la remisión**

Solo LALA 1

- Metotrexate 12.5 mg + Ara-C 40 mg + Dexametasona 4 mg, vía intratecal, día 0. Tomar citología de líquido cefalorraquídeo (LCR) antes de la aplicación de estas drogas.

- Daunorrubicina 120 mg/m², vía endovenosa, para infusión de 48 horas (días 0 y 1). Como alternativa: Mitoxantrona, 20 mg/m², para infusión de 48 horas (días 0 y 1).
- Ciclofosfamida 750 mg/m², IV en bolo (día 2)
- Factor Estimulante de Colonias G (FEC-G), 300 µg, vía SC o IM (día 9 hasta que los neutrófilos alcancen 1500/µL.
- Vincristina 2 mg, vía endovenosa, en bolo (días 1,8,15 y 22).
- L –Asparaginasa 6'000 u/m² IM (días 8, 15, 21 y 28)
- Prednisona 100 mg/m²/día, vía oral (semana 1 y 3).

Solo LALA 2

- Dexametasona 15 mg/m², IV días –4, -3, -2, -1
- Metotrexate 12.5 mg + Ara-C 40 mg + Dexametasona 4mg, vía intratecal, día 0. Tomar citología de líquido cefalorraquídeo antes de la aplicación de estas drogas.

Resto igual a LALA 1

- Intensificación

Solo LALA 1

- Ara-C: 2 g/m²/dosis, vía endovenosa, diluir en 250 mL. solución salina, a infusión de 4 hrs., cada 12 hrs., por 8 dosis (días 1 a 4).

Solo LALA 2:

Igual a LALA 1.

- Dexametasona: 15 mg/m², IV días 1 a 4.

Ambas Ramas:

- FEC-G, 300 µg SC partir del día +7 postquimioterapia, hasta obtener neutrófilos de 1500/µL

- Consolidación

Ambas ramas

- Vincristina, 2 mg/día, vía endovenosa (día 1).
- Metotrexate, 1.0 g/m², vía endovenosa, diluido en 1000 mL. de solución salina adicionada de bicarbonato sodio 80 mEq/m², pasar a goteo continuo en 4 a 6 horas (día 1). Continuar con 1'000 mL de solución salina adicionada con bicarbonato de sodio 80 mEq/m², cada 8 horas, por dos ocasiones mas. Cuantificar Metotrexate sérico a las 24, 48 y 72 horas después de iniciado.
- Acido folínico, 25 mg/m²/dosis, vía endovenosa, en bolo, cada 6 horas (seis dosis). La primera dosis será a las 24 horas después de TERMINADA la aplicación de Metotrexate. Si no hay descenso de los niveles de Metotrexate a menos de 0.1 mM en 72

horas, continuar la aplicación de Acido fólnico, cada 6 horas, hasta conseguir esa meta (Metotrexate en suero < 0.1 mM).

- Metotrexate, Ara-C y Dexametasona, IT. Una aplicación, 2 horas después de iniciado el Metotrexate, en cantidades semejantes a las usadas en INDUCCION: Tomar muestra para citología de LCR.
- L-Asparaginasa 6,000 u/m² IM (día último del ciclo) (3.2) LALA 1
- Ciclofosfamida, 750 mg/m²/día, vía endovenosa (día 1).
- Vincristina, 2 mg/día, vía endovenosa (día 1)
- Daunorrubicina, 50 mg/m²/ día, vía endovenosa, diluida en 250 mL. de solución salina, para pasar en cuatro horas (día 1).
- Prednisona, 100 mg/m²/día, vía oral (días 1 a 5).
- L -Asparaginasa 6,000 u/m² IM (día 5) (3.2)

LALA 2

- Ciclofosfamida: Igual a LALA 1
- Vincristina: Igual a LALA 1
- Daunorrubicina: Igual a LALA 1
- Dexametasona 15mg/m²/día, VO (días 1 a 5)
- L-Asparaginasa Igual a LALA 1

(3.3) AMBAS RAMAS

- VP-16, 150 mg/m²/día, vía endovenosa diluido en 150 mL. de solución salina, en infusión de 1 hora (días 1, 2 y 3)
- Ara-C, 300 mg/m²/día, vía endovenosa, en bolo, al terminar cada aplicación de VP-16.
- L- Asparaginasa, 6,000 u/m²/día, vía intramuscular (día 4).
- FEC-G, 300 µg SC partir del día +7 postquimioterapia, hasta obtener neutrófilos de 1500/µL

Los ciclos serán aplicados con la siguiente secuencia (tres de cada uno de los ciclos):

3.1, 3.2, 3.3

3.1, 3.2, 3.3

3.1, 3.2, 3.3

Al concluir el último, pasar a:

- Profilaxis al Sistema Nervioso Central (SNC)
- Metotrexate, Ara-C y Dexametasona, cinco aplicaciones, dos veces por semana, con dosis semejantes a INDUCCION: Tomar muestra para citología en la primera y última aplicación.
- Vincristina, 2 mg/día, vía endovenosa (días 1 y 8).

- Prednisona, 60 mg/m²/día, vía oral (días 1 a 14).
Después de dos semanas de reposo pasar a:

- Mantenimiento

- Mercaptopurina, 100 mg/m²/día, vía oral (semanas 1 a 4).
- Metotrexate, 12.5 mg/m²/día, solo martes y jueves, vía oral (semanas 1 a 4).

Pasar lo antes posible a:

- Reinducción

- Metotrexate, Ara-C e Hidrocortisona vía intratecal, (día 1). Tomar muestra para citología.
- Ara-C, 100 mg/m², cada 12 horas, vía intramuscular (días 1 a 4).
- Ciclofosfamida, 600 mg/m², vía endovenosa (día 1).
- FEC-G, 300 µg SC partir del día +7 postquimioterapia, hasta obtener neutrófilos de 1'500/µ
- Después de 2 semanas, o con leucocitos superiores a 1.0 X 10⁹/L y plaquetas a 100 X 10⁹/L, repetir (5). Luego continuar con 3.1^{bis}, que será:
- Vincristina, 2 mg/día, vía endovenosa (día 1)
- Metotrexate, 650 mg/m², vía endovenosa diluido en 1000 mL de solución salina al 5%, adicionada de bicarbonato de sodio 80 mEq/m², a goteo continuo por 24 horas (día 1).
- Acido folínico, 15 mg/m², VO, cada 6 horas (seis dosis). La primera dosis será 24 horas después de TERMINADA la aplicación de Metotrexate.
- Metotrexate, Ara-C y Dexametasona, una aplicación, dos horas después de iniciado el Metotrexate, en cantidades semejantes a las usadas en INDUCCION. Tomar muestra para citología de LCR

Seguir con 3.2 y 3.3 (ambos sin Asparaginasa). Repetir la secuencia en el orden: 5.0, 6.0, 3.1, 3.2, 3.3, 5.0... y mantenerla hasta completar 36 meses de remisión completa continua, cuando se suspenderá el tratamiento.

Definición de variables.

- Remisión completa. Presencia de <5% de blastos en médula ósea.
- Recaída mieloide. Presencia de ≥ 5% de blastos en médula ósea después de haberse documentado remisión completa.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó la comparación de variables por Kruskal Wallis debido a la distribución que se tuvo de la curva. No se hizo análisis de multivarianza debido al número de casos y a que sólo hubo una variable claramente distinta entre los casos y los controles.

RESULTADOS:

Se analizaron 53 pacientes en total, de los cuales 27 (50.9%) tuvieron recaída mieloide (Grupo A) y 26 (49.1%) que sirvieron como controles (Grupo B). Todas las variables estudiadas fueron comparables en los casos y los controles (Cuadro 1). Hubo 11 mujeres y 16 hombres en el grupo A, y en el grupo control 11 mujeres y 15 hombres. La media de seguimiento fue de 15 meses con límite inferior de 2 meses y superior de 51 meses y la mediana de recaída fue de 12 meses por lo que se dividió a los pacientes como de recaída temprana a los que recayeron en los primeros 12 meses (13 pacientes) y de recaída tardía a los que recayeron a los 13 meses o después (14 pacientes). La determinación de las plaquetas iniciales nos muestra que los pacientes que recayeron tuvieron una media de $81 \times 10^9/L$ (Desviación Estándar, 57. Límites 2-180 $\times 10^9/L$) Intervalo de Confianza de 95% de 58 a 103 $\times 10^9/L$ y fueron mayores en los pacientes del grupo B, con una media de 182 $\times 10^9/L$ (Desviación Estándar 231, límites 9 a 852 $\times 10^9/L$) Intervalo de Confianza de 95% de 89 a 276 $\times 10^9/L$, en ambos casos siendo estadísticamente significativos ($p=0.03$) lo que nos pone de manifiesto que las plaquetas al momento del diagnóstico tienen valor pronóstico, si bien, no tienen valor alguno para predecir recaída. En el presente estudio, también se observó mayor hepatomegalia inicial en los pacientes que recayeron, siendo la media en el grupo A de 3.1cm (Desviación Estándar 231, límites 9 a 852 $\times 10^9/L$) Intervalo de Confianza de 95% de y en el grupo B de 1.4cm (Desviación Estándar 231, límites 9 a 852 $\times 10^9/L$) Intervalo de Confianza de 95% de. Con excepción de la cifra de plaquetas iniciales y la presencia de recaída, no hubo diferencias significativas en otras características iniciales entre ambos grupos (tabla 1). La cifra de leucocitos en la cita previa al diagnóstico de recaída en el grupo total tuvo una media de $3.5 \times 10^9/L$ (Desviación Estándar 3.1, límites 0.3 a 17 $\times 10^9/L$). En el grupo A la media fue de $1.9 \times 10^9/L$ (Desviación Estándar 0.9, límites 0.3-4.2 $\times 10^9/L$) $p=0.0001$ (Intervalo de Confianza de 95% de 1.5 a 2.2 $\times 10^9/L$) y en el grupo B de $5.5 \times 10^9/L$ (Desviación Estándar 3.6, límites 1.5-17 $\times 10^9/L$) siendo estadísticamente significativo con $p=0.00001$ (Intervalo de Confianza de 95% de 4 a 6.9 $\times 10^9/L$). El tiempo transcurrido entre la última biometría hemática determinada y el diagnóstico de recaída tuvo una media, una mediana y una moda de 4 semanas. Los leucocitos al momento del

diagnóstico de recaída en el grupo global tuvieron una media de $14.7 \times 10^9/L$ (Desviación Estándar 37.6, límites de 0.1 a $232 \times 10^9/L$), mientras que en el grupo A tuvieron una media de $24.6 \times 10^9/L$ (Desviación Estándar 51, límites 0.7 a $232 \times 10^9/L$) $p=0.05$ por ANOVA (Intervalo de Confianza de 95% de 4.4 a $44.9 \times 10^9/L$) y en el grupo B la media fue de $4.4 \times 10^9/L$ (Desviación Estándar 2.4, límites 0.1 a $10 \times 10^9/L$) $p=0.05$ por ANOVA (Intervalo de Confianza de 95% de 3.4 a $5.4 \times 10^9/L$). En la cita previa a determinar recaída no hubo diferencia significativa en la determinación de las plaquetas, teniendo el grupo A una media de $272 \times 10^9/L$ (Desviación Estándar 172, límites 26 a $752 \times 10^9/L$) y el grupo B $210 \times 10^9/L$ (Desviación Estándar 126, límites 8 a $423 \times 10^9/L$) $p=0.14$ por ANOVA. En el momento de diagnosticar recaída, el grupo A tuvo $206 \times 10^9/L$ plaquetas (Desviación Estándar 148, límites 9 a $584 \times 10^9/L$) y el grupo B $250 \times 10^9/L$ (Desviación Estándar 167, límites de 4 a $600 \times 10^9/L$), con $p=0.32$. El hematocrito estuvo semejante en ambos grupos en la penúltima cita con una media de 35% en ambos grupos con $p=0.68$ y al momento de diagnosticar la recaída fue de 32% en el grupo A y 35% en el grupo B, $p=0.27$. La DHL una cita previa a diagnosticar la recaída en el grupo A fue de 311 UI/L (Desviación Estándar 385, límites 77 a 2100 UI/L) y en el grupo B de 240 UI/L (Desviación Estándar 107, límites 107 a 533 UI/L), $p=0.63$ y en el grupo total fue de 276 UI/L (Desviación Estándar 285, límites de 77 a 2100 UI/L). La DHL en el momento de la recaída tuvo una media de 1094 UI/L en el grupo A (Desviación Estándar 3710, límites 82 a 19521 UI/L) y fue de 238 UI/L en el grupo control (Desviación Estándar 109, límites 109 a 531 UI/L), siendo no significativo ($p=0.5$) (tabla 2).

Tabla 1
CARACTERÍSTICAS INICIALES DE LOS PACIENTES

VARIABLE	GRUPO A	GRUPO B	p=
EDAD (años)	12.9	10.1	0.3
HOMBRES (n)	16	15	1.0
MUJERES (n)	11	11	1.0
SEGUIMIENTO (meses)	15.2	14.6	0.8
RECAIDA TEMPRANA (n)	13	0	0.41
RECAIDA TARDIA (n)	14	0	0.41
LEUCOCITOS $\times 10^9/\text{UI}$	9.8	9.5	1.0
PLAQUETAS $\times 10^9/\text{uL}$	81	182	0.03
HEMATOCRITO (%)	25.8	25.6	0.95
DHL (UI/L)	907	729	0.95
AST (UI/L)	48.3	46.1	0.86
ALT (UI/L)	40.5	45.6	0.7
FA (UI/L)	172	167	0.9
HEPATOMEGALIA (cm)	3.1	1.4	0.04
ESPLENOMEGALIA (cm)	1.9	1.3	0.4

Tabla 2
**CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EN LA CITA PREVIA AL
DIAGNÓSTICO DE LA RECAÍDA**

VARIABLE	GRUPO A	GRUPO B	p=
LEUCOCITOS $\times 10^9/\text{uL}$	1.9	5.5	<0.05
PLAQUETAS $\times 10^9/\text{uL}$	272.3	209.8	0.14
HEMATOCRITO (%)	35.4	34.7	0.69
DHL (UI/L)	311	240	0.63
AST (UI/L)	48.5	36.4	0.60
ALT (UI/L)	47.9	72.3	0.58
FA (UI/L)	167	156.9	0.61

DISCUSIÓN:

Las características iniciales de los dos grupos fueron comparables, a excepción de la recaída, la cantidad de plaquetas y la hepatomegalia inicial. Los resultados del presente estudio muestran a las plaquetas al momento del diagnóstico como factor pronóstico; de hecho, en el presente estudio, ninguno de los pacientes con plaquetas superiores a $180 \times 10^9/L$ presentó recaída, a pesar incluso que algunos de estos pacientes tuvieron factores que predisponían mal pronóstico. Al igual que con las plaquetas, se observó a la hepatomegalia al momento del diagnóstico como un factor pronóstico, siendo mayor en los pacientes que presentan recaída. En estudios previos, se ha demostrado que dentro de los factores pronósticos se encuentran al momento del diagnóstico la cuenta de leucocitos, la presencia de organomegalia, el sexo, el cariotipo, la cuenta plaquetaria, la presencia de masa mediastinal, la morfología celular, la presencia de inmunofenotipo, la rapidez con que se obtiene la remisión mieloide, la presencia de compromiso al sistema nervioso central, la presencia de receptores de glucocorticoides en los blastos y la positividad para PAS (ácido peryódico de Schiff)^{17,18} y de las características que se tienen iniciales en el presente estudio, la razón de que no hubiera diferencias en edad, sexo y cuenta inicial de leucocitos en sangre periférica es debido a que estas fueron las características con que se parearon los pacientes casos con los controles, mientras que si hubo diferencia en hepatomegalia, siendo mayor en los pacientes que recayeron, así como la cantidad de plaquetas, las cuales fueron mayores en los pacientes que no recayeron.

También se pudo observar que en el seguimiento, la presencia de leucopenia se asocia como factor predictivo de recaída próxima, siendo estadísticamente significativo y además se observa claramente la relación existente entre la leucopenia antes de diagnosticar recaída con intervalos de confianza del 95% que marcan diferencias evidentes. El tiempo promedio transcurrido entre la biometría inmediatamente previa al diagnóstico de recaída fue de 4 semanas. Los pacientes estudiados se encontraban en la misma fase del tratamiento en relación con los controles de acuerdo al protocolo en que se incluyeron. Con el presente estudio y por los resultados obtenidos proponemos la realización del aspirado de médula ósea antes de lo habitualmente programado (en este caso cada 3 meses) en los pacientes que se presenten con leucopenia y que su último aspirado de médula haya estado en remisión completa, ya que es un elemento predictivo a cuatro semanas de recaída mieloide, ya que en ocasiones se consideran a las citopenias como secundarias al uso de las quimioterapias y no como posible actividad de la enfermedad y con la medida propuesta podremos beneficiar a los pacientes en recaída con diagnóstico más tempranamente.

CONCLUSIÓN:

El presente estudio demuestra a la hepatomegalia inicial como factor pronóstico de recaída y a las plaquetas iniciales superiores a $180 \times 10^9/L$ como factor pronóstico relacionado a buena evolución libre de recaída y demuestra que la leucopenia es un indicador que predice recaída a médula ósea en las siguientes cuatro semanas en pacientes con leucemia aguda linfoblástica después de obtenida la remisión completa después del esquema de quimioterapia de primera intención utilizado en el CMN 20 de Noviembre, por lo que se sugiere realizar aspirado de médula ósea en pacientes que cursen con leucopenia aunque se encuentren con administración de quimioterapia y no les corresponda la toma de muestra de aspirado de médula ósea ya que existe la posibilidad alta de que la leucopenia esté relacionada a recaída.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Appelbaum FR, Rowe JM, Radich J, Dick JE. Acute myeloid leukemia. American Society of Hematology. 2001: 62-86.
2. Giles FJ, Keating A, Goldstone AH, Avivi I, Willman CL, Kantarjian HM. Acute myeloid leukemia. American Society of Hematology. 2002: 73-110.
3. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, Pettenati MJ, Patil SR, Rao KW, Watson MS, Koduru PR, Moore JO, Stone RM. Pretreatment cytogenetics abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from cancer and leukaemia group B (CALGB 8461). Blood. 2002, 100 (13): 4325-4336.
4. Ford AM, Fasching K, Panzer ER, Koenig M, Haas OA, Greaves MF. Origins of late relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia with TEL-AML1 fusion genes. Blood. 2001, 98: 558-564.
5. Konrad M, Metzler M, Panzer S, Östreicher I, Peham M, Repp R, Haas OA, Gadner H, Panzer ER. Late relapses evolve from slow responding subclones in t(12;21) positive acute lymphoblastic leukemia: evidence for the persistence of a preleukemic clone. Blood. 2003, 101: 3635-3640.
6. Buonamici S, Ottaviani E, Testoni N, Montefusco V, Visani G, Bonifazi F, Amabile M, Baccarani M, Tura S, Martinelli G. Real-time quantitation of minimal residual disease in inv(16)-positive acute myeloid leukemia may indicate risk for clinical relapse and may identify patients in a curable state. Blood. 2002, 99: 443-449.
7. Tobal K, Newton J, Macheta M, Chang J, Morgenstern G, Evands PA, Morgan G, Lucas GS, Liu Yin JA. Molecular quantitation of minimal residual disease in acute myeloid leukemia with t(8;21) can identify patients in durable remission and predict clinical relapse. Blood. 2000, 95: 815-819.
8. Sievers EL, Lange BJ, Alonzo TA, Gerbing RB, Bernstein ID, Smith FO, Arceci RJ, Woods WG, Loken MR. Immunophenotypic evidence of leukemia after induction therapy predicts relapse: results from a prospective Children's Cancer

- Group study of 252 patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2003, 101: 3398-3406.
9. Baer MR, Stewart CC, Dodge RK, Leget G, Sulé N, Mrózek K, Schiffer CA, Powell BL, Kolitz JE, Moore JO, Stone RM, Darvey FR, Carroll AJ, Larson RA, Bloomfield CD. High frequency of immunophenotype changes in acute myeloid leukemia at relapse: implications for residual disease detection (Cancer and Leukemia Group B Study 8361). *Blood*. 2001, 97: 3574-3580.
 10. Van der Heuvel MM, Wiemer EA, de Boevere MJ, Van der Holt B, Vossebeld PJ, Pieters R, Sonneveld P. *MDR1* gene-related clonal selection and P-glycoprotein function and expression in relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2001, 97: 3605-3611.
 11. Marcucci G, Mrózek K, Ruppert AS, Archer KJ, Pettenati MJ, Heerema NA, Carroll AJ, Koduru PR, Kolitz JE, Sterling LJ, Edwards CG, Anastasi J, Larson RA, Bloomfield CD. Abnormal Cytogenetics at Date of Morphologic Complete Remission Predicts Short Overall and Disease-Free Survival, and Higher Relapse Rate in Adult Acute Myeloid Leukemia: Results From Cancer and Leukemia Group B Study 8461. *J Clin Oncol*. 2004, 22 (12): 2410-2418.
 12. Breems DA, Van Putten WL, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Verhowf GE, Verdonck LF, Vellenga E, De Greef GE, Jacky E, Van der Lelie J, Boogaerts MA, Löwenberg B. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol*. 2005, 23 (9): 1969-1978.
 13. Tzortzatou-Stathopoulou F, Papadopoulou AL, Moschovi M, Botsonis A, Tsangaris GT. Low relapse rate in children with acute lymphoblastic leukemia after risk directed therapy. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2001, 23 (9): 591-597.
 14. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002, 100: 2292-2302.
 15. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. *Hematology*. Sixth edition. Mc Graw Hill. 2001. 17-25.
 16. List AF, Vardiman J, Issa JP, DeWitte TM. Myelodysplastic syndromes. *American Society of Hematology*. 2004: 297-317.
 17. Crist W, Pullen J, Boyett J, Falletta J, van Eys J, Borowitz M, Jackson J, Dowell B, Frankel L, Quddus F, Ragab A, Vietti T. Clinical and biologic features predict a poor prognosis in acute lymphoid leukemias in infants: A pediatric oncology group study. *Blood*. 1986: 135-140.
 18. Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, Trigg ME, Cherlow JM, Lukens JN, Wolff L, Uckun FM, Gaynon PS. Augmented post induction therapy for children with high risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1663-1671.