



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

POSGRADO EN HEMATOLOGÍA

**SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECAÍDA EN PACIENTES CON LEUCEMIA
AGUDA LINFOBLÁSTICA CON RETRASO EN LA APLICACIÓN DEL
PROGRAMA DE QUIMIOTERAPIA.**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

POSGRADO EN HEMATOLOGÍA

PRESENTA:

MARTHA LILIA GUAJARDO LEAL

ASESOR DE TESIS:

**DR. MANUEL ANTONIO LÓPEZ HERNÁNDEZ, JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

MÉXICO, D. F. NOVIEMBRE 2013



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

POSGRADO EN HEMATOLOGÍA

**SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECAÍDA EN PACIENTES CON LEUCEMIA
AGUDA LINFOBLÁSTICA CON RETRASO EN LA APLICACIÓN DEL
PROGRAMA DE QUIMIOTERAPIA.**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

POSGRADO EN HEMATOLOGÍA

PRESENTA:

MARTHA LILIA GUAJARDO LEAL

ASESOR DE TESIS:

**DR. MANUEL ANTONIO LÓPEZ HERNÁNDEZ, JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

MÉXICO, D. F. NOVIEMBRE 2013

JURADO:

DR. MANUEL ANTONIO LÓPEZ HERNANDEZ
JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA,
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

DR JOSÉ LUIS ALVAREZ VERA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS

A MI FAMILIA

A JAIR

A MIS MAESTROS Y AMIGOS

1. TÍTULO.....	1
2. RESUMEN.....	2
3. ABSTRACT.....	3
4. INTRODUCCIÓN.....	4
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	5-6
5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	5
5.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	5
5.3 ELIMINACIÓN.....	5
5.4 VARIABLES.....	5-6
5.4 OBJETIVOS.....	6
5.5 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS.....	6
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	7
7. RESULTADOS.....	8-11
8. DISCUSIÓN.....	12-16
9. CONCLUSIONES.....	17
10. CUADRO 1. PROGRAMA LAL10 (PARA ENFERMOS DE 15 A <35 AÑOS).....	18
11. CUADRO 2. PROGRAMA LAL10 (PARA ENFERMOS DE 35 A 60 AÑOS).....	19
12. TABLA 1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES CON LLA AL DIAGNÓSTICO.....	20

13. TABLA 2. CAUSA DE RETRASO EN GRUPO CONTROL Y GRUPO PROBLEMA.....	21
14. TABLA 3. INDICE DE RETRASO POR ETAPA DE QT Y PRINCIPAL CAUSA EN EL GRUPO PROBLEMA.	22
15. TABLA 4. INDICE DE RETRASO POR ETAPA EN PACIENTES EN PROTOCOLO LAL6 Y LAL10.	23
16. GRÁFICA 1. PROBABILIDAD DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO.....	24
17. GRÁFICA 2. PROBABILIDAD DE SOBREVIDA LIBRE DE RECAÍDA.....	25
18. BIBLIOGRAFÍA.....	26-28

**SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECAÍDA EN PACIENTES CON LEUCEMIA
AGUDA LINFOBLÁSTICA CON RETRASO EN LA APLICACIÓN DEL
PROGRAMA DE QUIMIOTERAPIA**

2. RESUMEN

La falta de éxito terapéutico en el adulto con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), está relacionado entre otras con las diferencias biológicas de la enfermedad, la existencia de comorbilidades, a el empleo de programas de quimioterapia (QT) menos agresivos que los protocolos pediátricos. Consideramos que el retraso en la administración de los programas de QT favorece la recaída y disminuye la supervivencia. Se analizó la sobrevida libre de evento y la sobrevida libre de recaída en pacientes con y sin retraso en la aplicación de programas de QT, con el objetivo de relacionar la recaída con la falta de apego al tratamiento. Se hizo un análisis retrospectivo de 121 pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de LLA, en el periodo de 2002-2012, en el Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", luego de alcanzar remisión completa, con seguimiento a 120 meses. Se dividieron en dos grupos, según el índice de retaso obtenido de los primeros 10 percentiles de la muestra de retraso, con un punto de cohorte de 1.20. 59 para el grupo control y 60 el grupo de retraso. Se analizaron las variables pronósticas conocidas además de tiempos de programación y duración de QT para cada fase. Se eliminaron dos pacientes, uno sometido a transplante de células progenitoras hematopoyéticas y otro por abandono. Tuvieron significancia estadística la media de edad para el grupo control de 26 años (15-68) y 37 años (15-64) para el grupo con retraso ($p= 0.021$), el esquema de QT indicada para el grupo problema LAL 6 con 24% y LAL 10 con 75%, ($p= 0.001$). 19 defunciones, nueve para el grupo control. Ocho recaídas para el grupo control con una mediana de presentación de evento de 27% a los 20 meses, con una probabilidad de supervivencia libre de evento a 120 meses de 73% y una mediana de recaída del 10% a 20 meses y una supervivencia libre de recaída de 80% a 120 meses. Para el grupo de retaso, 49 recaídas ($p= 0.0001$), con una mediana de presentación de evento de 60% a 18 meses con un 1.7% de probabilidades de supervivencia libre de evento a 105 meses ($p= 0.0001$) y una mediana de recaída del 60% a 20 meses, con una supervivencia probable libre de recaída de 1.7% a 120 meses ($p= 0.0001$). Con un riesgo absoluto (RA) 69% (54-79) (IC 95%), riesgo relativo (RR) de 6.4% (3-12) y una razón de momios (OR) 26.6 (11-83). En conclusión los pacientes que presentan un índice de retraso superior a >1.20 tuvieron mayor frecuencia de recaída, con una diferencia significativa, por lo tanto se sugiere que el retraso en la aplicación de los protocolos de QT, disminuye significativamente la sobrevida libre de recaída, y pudiera considerarse como un factor independiente. La adherencia no significó mayor mortalidad o toxicidad entre ambos grupos, de manera que el éxito del mantenimiento de la respuesta no solo requiere de un complejo régimen de tratamiento y cuidados de soporte, sino también un diseño individualizado de QT que permita el cumplimiento puntual, mayor exposición a los agentes antineoplásicos, con el menor índice de retraso para así incrementar la sobrevida libre de recaída.

3. ABSTRACT

The lack of success on the therapeutic treatment in adults with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is related to the biological differences of the disease, the presence of comorbidities, and the use of programs of chemotherapy (QT) less aggressive than pediatric protocols. We consider that the late administration of the QT favors the relapse and decreases survivability. During 2002-2012 in the National Medical Center "20 de Noviembre", we analyzed event-free survival and relapse-free survival in patients with and without delayed implementation of QT, in order to link the relapse of the patient to the lack of adherence to the treatment. The sample consisted of 121 patients up to 15 years old, after they achieved a complete remission with 120 months of monitoring and a retrospective analysis. They were divided into two groups according to the index delay obtained from the first 10 percentiles, with a cohort of about 1.20. There were 59 patients for the control group and 60 on the group with delay. We analyzed known predictors, scheduling times, and duration for each phase of QT. Two patients were removed from the sample, the first one with undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation and the other one because of nonattendance. The mean age for the control group of 26 years old (15-68) and 37 years old (15-64) were statistically significant for the delayed group ($p = 0.021$), the QT scheme suitable for the problem group LAL 6 with LAL 24% and 10 with 75%, ($p = 0.001$). We got 19 deaths, nine of them in the control group. Eight relapses in the control group with a median event presenting 27% at 20 months, with a probability of event-free survival at 120 months of 73% and an average of relapse of 10% at 20 months and free survival relapse of 80% to 120 months. For the delay group, 49 relapses ($p = 0.0001$), with an average event presenting 60% to 18 months with a 1.7% probability of event-free survival at 105 months ($p = 0.0001$) and a median of relapse of 60% at 20 months, with a probable relapse-free survival of 1.7% at 120 months ($p = 0.0001$). With an absolute risk (AR) of 69% (54-79) (95%), relative risk (RR) of 6.4% (3-12) and an odd ratio (OR) 26.6 (11-83). As a result, the patients exceeding a delay index of > 1.20 , revealed higher relapse rate with a significant difference. Therefore, it is suggested that the delay in implementing QT protocols significantly decreases relapse-free survival and could be considered as an independent factor. The adherence did not increased mortality or toxicity between the two groups. Consequently, the success for the maintenance of the response, not only requires a complex treatment regimen and supportive care, but also an individualized design that allows the punctual compliance and greater exposure to the antineoplastic agents with the lowest rate of delay, in order to increase relapse-free survival.

4. INTRODUCCIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es un desorden maligno que se origina en un progenitor linfocítico B o T¹. Se caracteriza por la proliferación clonal e infiltración de por células neoplásicas, que en médula ósea resulta en la supresión de hematopoyesis normal²⁴. La falta de éxito terapéutico en el adulto está relacionado con las diferencias biológicas de la enfermedad, la existencia de comorbilidades, al empleo de programas de quimioterapia menos agresivos (comparados con los protocolos pediátricos), y la alta frecuencia de anormalidades genéticas desfavorables que contribuyen a la expansión de la clona leucémica y que alteran los programas de diferenciación celular, proliferación y supervivencia¹. La quimioterapia (QT) antitumoral está diseñada con la intención de alterar la evolución normal del ciclo celular y su mecanismo de acción se sitúa en el bloqueo de sistemas que hacen posible la división celular donde termina ejerciendo su efecto citotóxico y promueve la apoptosis debido a la aparición de daños irreparables.⁶ Durante la inducción se busca eliminar la clona leucémica y obtener remisión hematológica, la consolidación tiene el objetivo de reducir el riesgo de recaída, y el desarrollo de clonas resistentes a fármacos. La profilaxis al Sistema Nervioso Central, para reducir el riesgo de recaída a ese nivel. Y el mantenimiento es esencial para conservar la respuesta^{1,2,7}.

La intensidad de los protocolos se ajusta de acuerdo a la presentación clínica y biológica según el riesgo de recaída⁶. El grado de reducción de la clona leucémica temprana durante la inducción a la remisión, así como factores genéticos y el cumplimiento del programa, son factor pronóstico de gran importancia⁹. Se menciona que el retraso en la administración puntual de los programas terapéuticos favorecen la recaída y disminuyen la supervivencia. Pacientes que no tienen adherencia al tratamiento pueden disminuir la sobrevida libre de enfermedad⁹. Un número significativo de pacientes con LLA no siguen adecuadamente el cumplimiento de su régimen de tratamiento pudiendo resultar en recidiva de la enfermedad. A pesar de una serie de investigaciones que han tratado de identificar los factores asociados con la adherencia a dichos esquemas en pacientes adultos, en ningún estudio sistemático se demuestra la eficacia de alguna intervención que mejore la adherencia¹⁰ ni la relación objetiva entre la recaída y la falta de apego a la quimioterapia.

En este estudio se plantea comparar el destino de pacientes, con LLA, que cumplen puntualmente el programa de QT con quienes se retrasan y las causas objetivas de ese retraso.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes con diagnóstico de LLA, atendidos en el Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” desde enero de 2002 a enero 2012. Fueron analizados retrospectivamente luego de alcanzar remisión completa (RC). Los datos fueron tomados del archivo del Servicio y de la historia clínica. El seguimiento se inició luego de la inducción a la remisión y continuó, hasta la presentación de un evento.

5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Pacientes con diagnóstico de LLA entre 2002-2012, mayores de 15 años, manejados con programas de QT LAL6 o LAL10 (tablas 1 y 2), después de alcanzar remisión inicial con la QT de inducción.

5.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Leucemias secundarias o precedidas por anemia aplásica o neoplasia. Sin comorbilidades que impidieran el uso de la QT programada. Con expedientes incompletos.

5.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que abandonaron el tratamiento, los sujetos a trasplante de células progenitoras, quienes no pudieron continuar el tratamiento por intolerancia a la QT.

5.4 VARIABLES

Las variables analizadas fueron edad, sexo, evolución previa (desde inicio de sintomatología hasta inicio de tratamiento específico expresada en semanas), presentación clínica: visceromegalias tomando en cuenta hepatomegalia (medida en centímetros palpables por debajo del reborde costal derecho) esplenomegalia (medida en centímetros palpables por debajo del reborde costal izquierdo) y número de cadenas ganglionares (palpables mayores a 1cm), infiltración extramieloide inicial en piel, SNC, testículo, mediastino y retina, biometría hemática inicial, deshidrogenasa láctica (DHL), blastos en médula ósea y sangre periférica,

clasificación citomorfológica según la propuesta para la clasificación de las Leucemias Agudas Franco-Americano-Británico (FAB)¹⁴, cariotipo, inmunofenotipo al diagnóstico¹ con los siguientes marcadores: Pro B: CD19+, CD22, CD79a+, cIg[±], sIg[±], HLA-DR+, B común: CD10+, Pre B: CD10[±], cIg+, B madura: CD19+, CD22, CD79a+, cIg+, sIg⁺, sIg⁺ o sIg⁺. Posterior al inicio de QT, blastos en médula ósea (MO) al día 14 y plaquetas al día 28, además de comorbilidades asociadas incluyendo diabetes mellitus tipo 2 (DM2), obesidad y así como enfermedad cardiovascular. Tiempo en días, de cada fase, tiempo de retraso y causa del mismo.

5.4 OBJETIVOS

Los objetivos finales fueron la supervivencia libre de evento (SLE) y la supervivencia libre de recaída (SLR). Otros objetivos fueron las fases en que se registró mayor retraso, duración del mismo, defunción y causa de la misma incluyendo toxicidad mieloide, hepática (según criterios de la OMS)¹³, infecciones, impuntualidad del enfermo ó problemas logísticos (desabasto de QT ó falta de equipo).

5.5 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

- Puntualidad en el programa: (medida en días) al apego con una tolerancia no mayor de 20% del tiempo programado. Se expresa como un índice (tiempo real/tiempo programado), se consideró como normal hasta 1.20. Fueron divididos en dos grupos, grupo control, los que cumplieron un índice de hasta 1.20. Grupo problema aquel que sobrepasó el índice de retraso (> 1.20). El límite fue obtenido con base en los primeros 10 percentiles de la muestra de retrasos.
- Remisión completa: Normalización clínica, hemática y de la MO con menos del 5% de blastos.
- Suspensión electiva: Quienes hubieron concluido el programa completo de quimioterapia, en remisión.
- Toxicidad: hepática, renal, mieloide, mucocutánea o neurológica según criterios de escala de grados de toxicidad y severidad de efectos adversos por la OMS¹³, aquellos superiores a grado III que impidan o contraindiquen la aplicación de quimioterapia y precisen de recuperación para administración de la misma.

Evento:

- Defunción: La sucedida desde el final de la inducción hasta la suspensión electiva del programa.
- Recaída: > 5% de blastos, con médula ósea anormal. Blastos en líquido cefalorraquídeo (en muestra atraumática)²³. Demostración histopatológica de blastos en algún tejido con evidencia de anormalidad.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para estadísticas descriptivas se utilizaron la media con límites menor y superior, para variables continuas o escalares. Las variables nominales en números absolutos o porcentaje. Para pruebas de asociación en las variables nominales se utilizó la prueba de χ^2 . Para las estadísticas de asociación numérica, el análisis de regresión y varianza. El análisis de sobrevida con el método Kaplan-Meier.

7. RESULTADOS

Ingresaron 121 pacientes, un paciente fue eliminado por abandono durante postremisión y uno fue sometido a trasplante.

El número total de pacientes analizados fueron 59 para grupo control y 60 para el grupo con retraso. Las características basales fueron las siguientes: (tabla 1) 25 mujeres y 34 hombres para el grupo control y 28 mujeres y 32 hombres para el grupo de retraso $p=0.38$.

Se encontró con p menor de 0.05: la edad, con una media para el grupo control de 26 años (15-68), para el grupo con retraso 37 años (15-64) y $p=0.021$. Y en consecuencia el tipo de QT indicada con 49 pacientes en QT LAL 6, de estos 59% en el grupo control y 24% en el grupo problema, y 69 pacientes en QT de LAL 10, 42% en el grupo control y 75% en el grupo de retraso, $p=0.001$.

Ingresaron 59 pacientes del Distrito Federal, 60 foráneos, no hubo diferencia significativa entre ambos grupos con $p=0.53$. El tiempo de evolución con una media desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento para el grupo control de 4.8 semanas (1-24) y para el grupo con retraso 8.1 semanas (1-61) con una $p=0.06$. En cuanto a visceromegalias no hubo diferencia entre ambos. Hepatomegalia se encontró desde 0 hasta 12cm, 19 pacientes del grupo control y 15 del grupo con retraso, $p=0.72$. Esplenomegalia desde 0 hasta 10 cm con 19 pacientes en el grupo control y 17 en el grupo con retraso $p=0.59$. Adenopatías de 0-3 grupos ganglionares, en 18 pacientes del grupo control y 22 del grupo con retraso con $p=0.61$. Hemograma inicial, se encontró leucocitosis con media de $47(.3-536,0) \times 10^9$ para el grupo control y $47(.6-234,0) \times 10^9$ para el grupo con retraso con $p=0.46$, hematocrito con media de 24(14-40)% para el grupo control y 26(14-45)% para el grupo con retraso con $p=0.31$, neutrófilos iniciales con $13.8(0-360) \times 10^9$ para el grupo control y $8(0-53) \times 10^9$ para el grupo de retraso con $p=0.41$, plaquetas $102(3-1200) \times 10^9$ y $116(0-1000) \times 10^9$ para cada grupo respectivamente con $p=0.42$. DHL por arriba del límite superior normal, 17 para el grupo control y 15 para el grupo de retraso, con media $936(54-5950)$ UI/L y $700(122-3550)$ UI/L respectivamente, con $p=0.23$.

Diagnóstico morfológico según FAB: 21 y 13 con L1, 37 y 46 con L2 y 1 y 1 con L3, para grupo de control y de recaída respectivamente con $p=0.21$. 52 (43%) pacientes con cariotipo sin muestra útil, 55(46%) pacientes con cariotipo normal, ocho con cromosoma Filadelfia, uno con trisomía 21, uno con $t(4:11)q21q23$, uno con XXY, y uno con $t(3:21)$.

Con infiltración extramedular inicial fueron siete para el grupo control, cuatro al SNC y dos en mediastino y uno en retina. Cuatro para el grupo con retraso, uno a testículo, uno a retina y dos a mediastino, con $p=0.27$. Ontogénicamente 14 pacientes del grupo control sin

inmunofenotipo disponible y 17 para el grupo con retraso. Se encontraron: Pro b 1 y 1, B común 18 y 19, pre B 17 y 11 y B maduro 9 y 12 para grupo control y de retraso respectivamente con $p=0.73$.

Posterior al inicio de QT se midieron blastos en MO al día 14 en porcentaje, con media de 3(0-64)% y 6 (0-90)% para cada grupo respectivamente con $p=0.63$ y recuento plaquetario al día 28, con media de $194 (0-810) \times 10^9$ y $256(5-980) \times 10^9$ para cada grupo respectivamente, con $p=0.40$.

Comorbilidades: 48 y 40 pacientes para cada grupo, sin comorbilidades. Se registraron 19 pacientes con DM2, siete de ellos sin retraso ni eventos, 13 en el grupo de retraso, uno de éstos con defunción por cetoacidosis diabética, colitis neutropénica y candidiasis sistémica. Uno con retraso por absceso pulmonar sin eventualidades ni eventos. Cinco pacientes obesos, dos en el grupo de retraso, uno de ellos que presentó retraso no superior a 1.21 por pancreatitis y recaída. Resto sin eventos.

Un paciente con agenesia renal sin eventualidades. Tres cardiopatías reumáticas, todas con retraso superior a 1.21, uno con hipertensión pulmonar y sistémica que presentó recaída en piel y defunción por sepsis por *Staphilococcus epidermis* y *E.coli*. Dos de éstos pacientes con enfermedad obstructiva crónica sin eventos, otra con defunción sin recaída por infarto agudo al miocardio. Tres cardiopatías congénitas: una comunicación interauricular sin evento ni retrasos. Dos comunicaciones interauriculares amplias una con retraso superior a 1.21 con defunción sin recaída por arritmia, insuficiencia cardíaca y endocarditis bacteriana y la segunda con retraso superior a 1.21 y recaída. Una trombofilia por deficiencia de proteína c, con trombosis de seno cavernoso y miembro pélvico, sin retraso, con defunción por hemorragia.

Las principales causas de retraso infeccioso fueron, sepsis, absceso valvular sin evento, dos abscesos pulmonares sin evento, tres micosis sistémicas, ocho infecciones de vías respiratorias bajas, dos colitis neutropénicas, dos colitis amebianas, un herpes simple, dos herpes zoster, cuatro síndromes diarreicos, cuatro sepsis de origen abdominal, una cisticercosis, una otitis media con perforación timpánica y una fístula perianal. Otras causas no infecciosas se encontraron: tres trombosis venosas, una trombosis en seno cavernoso, un derrame pericárdico, tres pancreatitis, un paciente con infarto agudo al miocardio. Un evento vascular isquémico y dos reacciones farmacológicas un Steven Johnson por trimetropim-sulfametoxazol sin evento.

La causa de retraso según fase de QT (tabla 2).

Durante la intensificación, se mostró un índice de retraso en el grupo control hasta de 1.3 (1-3.4) y 1.5 (0-5.5) con $p=0.33$, del grupo control 39 (64%) no presentaron retraso, dos tuvieron (3%) toxicidad mieloide, dos(3%) toxicidad hepática, 16(27%) infección y uno(2%) por causa administrativo. Del grupo problema, 21(23%) pacientes no tuvieron retraso, del resto 13(21%) tuvieron toxicidad mieloide, siete(11%) toxicidad hepática, 19(31%) proceso infeccioso y uno con toxicidad hepática y mieloide. Con diferencia de $p=0.02$ en la toxicidad mieloide para ambos grupos.

Durante consolidación, se mostró un índice de retraso de 1.17 (0-2.4) para el grupo control y 1.17(0-5.1) para el grupo de retraso con $p=0.19$. En el grupo control 48(80%) pacientes no tuvieron retraso, del resto uno(2%) presentó toxicidad mieloide, tres(5%) toxicidad hepática, 7 (12%) proceso infeccioso y uno toxicidad hepática y mielodie. Para el grupo problema, 23(38%) no presentaron retraso, 16(26%) presentaron toxicidad mieloide, seis(10%) toxicidad hepática, 11(18%) proceso infeccioso y cinco(8%) toxicidad hepática y mieloide.

Durante profilaxis se mostró un índice de retraso 0.86(0-4.7) para el grupo control y 0.54 (0-4.1) para el grupo problema, $p=0.32$. Del grupo control 52(87%) no presentaron retraso, solo uno (2%) presentó toxicidad hepática y mielodie y siete (12%) presentaron retraso por causa administrativa, todos éstos por retraso en la programación de radioterapia. En el grupo problema, 54 (89%) no pesentaron retraso, tres(5%) toxicidad mieloide, uno(2%) proceso infeccioso y 3(5%) causa administrativa. Igualmente por retraso en la programación de radioterapia.

Durante el mantenimiento se mostró un índice de retraso de 0.94(0-1.4) para el grupo control y 0.53 (0-1.9) para el grupo problema con una $p=0.004$, para el grupo control 28(47%) pacientes no tuvieron retraso, 14(23%) tuvieron toxicidad mieloide, tres(5%) toxicidad hepática, uno(2%) proceso infeccioso, 13(22%) toxicidad hepática y mieloide y uno(2%) inconsistencia. Para el grupo problema 38(62%) no tuvieron retraso, 16(26%) tuvieron toxicidad mieloide, uno(2%) toxicidad hepática, uno(2%) proceso infeccioso, y cinco(8%) toxicidad hepática y mieloide.

En el grupo problema se observó mayor tasa de retraso durante la quimioterapia de intensificación alcanzando un índice de retraso superior con 5.5 y la principal causa fueron los procesos infecciosos, 19 pacientes (32%), seguido de retrasos en consolidación y mantenimiento cuya principal causa fue toxicidad mieloide, en 16 pacientes (16%) para cada fase. La causa en el retraso en la profilaxis al SNC fue administrativa y no hubo significancia estadística en el riesgo de recaída al SNC. (Tabla 3)

Eventos. Se registraron 76 eventos, 19 defunciones, nueve para el grupo control (tres por hemorragia y 16 por procesos infecciosos y sepsis). 57 recaídas, ocho para el grupo control y 49 para el grupo de retraso (44 mieloides, tres en SNC y dos en piel) las recaídas en el grupo

control fueron mieloides, con una p: 0.0001, con un riesgo absoluto (RA) 69% (54-79) (IC 95%) y riesgo relativo (RR) de 6.4% (3-12) y una razón de momios (OR) 26.6 (11-83).

Al separar a los grupos por tipo de QT (LAL6 y LAL10) se encontró en LAL 6 un total de seis recaídas en los pacientes sin retraso y 14 con aquellos con retraso y 4 defunciones. Con 26 pacientes sin evento. Con un mayor índice de retraso durante la consolidación y la principal causa fueron las infecciones. (Tabla 4)

Para el grupo de QT de LAL10, un total de dos recaídas y seis defunciones para el grupo sin retraso y 35 recaídas y 9 defunciones para el grupo con retraso. Con un mayor índice de retraso durante la intensificación, cuya causa principal fue infección. (Tabla 4)

Para los pacientes sin retraso, una mediana para la presentación de evento de 27% a los 20 meses, con una probabilidad de supervivencia libre de evento a 120 meses de 73%. Para el grupo con retraso una mediana de 60% a 18 meses con un 1.7% de probabilidades de supervivencia libre de evento a 105 meses. Con $p= 0.0001$. (Gráfica 1)

Para el grupo sin retraso, una mediana de recaída del 10% a 20 meses y una supervivencia libre de recaída de 80% a 120 meses. Para el grupo de retraso una mediana de recaída del 60% a 20 meses, con una supervivencia probable libre de recaída de 1.7% a 105 meses. Con $p= 0.0001$. (Gráfica 2)

8. DISCUSIÓN

En México en el año 2002 Leucemias Agudas ocuparon el segundo lugar en mortalidad, según el registro histopatológico de neoplasias malignas (RHNM) del total de casos nuevos de cáncer registrados, 9.6% correspondieron a enfermedades hemato-oncológicas. La Leucemia Linfoblástica en conjunto con el Linfoma No Hodgkin se ubicaron dentro de las primeras 15 causas de neoplasias malignas y representaron el 8.2% del total de casos nuevos registrados. Con una tasa de mortalidad de 3.2 por 100 000 habitantes. A partir de los 35 años la tasa de mortalidad se duplica tanto en hombres como en mujeres y alcanza su máximo nivel en el grupo de 65 años¹³.

La tasa de curación de la LLA infantil se acerca al 80% con una tasa de supervivencia libre de eventos a 5 años de 80%, mientras tanto el destino de los enfermos con LLA en los mayores de 15 años¹⁵ es más sombrío. Se considera por las ventajas biológicas de la enfermedad, la inexistencia de comorbilidades y al empleo de programas de QT más agresivos y mejor tolerados. Aunque la intensidad de dosis suele ser comparable con la QT para adultos, la continuidad de la misma es mayor^{7,8,11}. La mayoría de los estudios se enfocan a la estadificación pronóstica por riesgo citogenético o molecular, algunos han concluido que el incumplimiento de los protocolos de QT es determinante y tienen influencia decisiva en el pronóstico terapéutico a corto y largo plazo⁴ y donde la falta de apego al tratamiento disminuye drásticamente la sobrevida libre de enfermedad y puede llevar a recaída⁹. Un estudio realizado en pacientes pediátricos con LLA, a través de cuestionarios y determinaciones séricas de metotrexate encontraron una falta de adherencia en al menos hasta en un 29%⁷. Otros intentos por identificar los factores asociados a la adhesión del tratamiento de drogas antineoplásicas a través de entrevistas y cuestionarios (Morisky y Green), discuten los factores que pueden influir en el cumplimiento, sobre todo describen como causa de la falta de adherencia, la actitud frente a la terapia oncológica y tiempo de tratamiento^{3,4}.

En el caso de la LLA, a pesar de una serie de estudios de investigación que han tratado de identificar los factores asociados con la adhesión de medicamentos en este grupo, ningún estudio sistemático ha tratado de evaluar la eficacia de los paquetes de intervención en la mejora de la adherencia¹⁰ ni la relación con la frecuencia de recaídas. Por otro lado la medición de la adherencia en tratamientos ambulatorios para pacientes con cáncer es complejo y aunque reportan pérdidas altas de pacientes²¹, en los pacientes con enfermedad maligna hematológica de nuestro hospital el seguimiento ha sido muy estrecho, con pérdidas escasas o con falta de adherencia por incumplimiento casi nula (2%). Y la falta de

cumplimiento en los programas terapéuticos establecidos han sido mas bien secundario a efectos secundarios de la QT misma. En un estudio realizado China con 224 pacientes donde se buscaba analizar la razón principal del fracaso en el tratamiento y el cumplimiento del protocolo en los niños con LLA en dos grupos de pacientes tratados en su centro y fuera de éste, se encontró que una razón en el fracaso del tratamiento es la falta en el cumplimiento del protocolo de QT. Reportando un fracaso total en el cumplimiento de 42,9%¹⁶. Con una mortalidad alta por complicaciones. Sin embargo no se especifican causas ni su relación con la recaída de la enfermedad.

En nuestro estudio fueron analizados los factores adversos y pronósticos implicados en el éxito terapéutico¹ por los que se propone el ajuste en la intensidad de los protocolos de QT en LLA según presentación clínica y biológica para riesgo de recaída⁶ identificados en el "German Multicenter Studies For Adult ALL" (GMALL) como la edad, leucocitosis inicial, el origen clonal por inmunofenotipo PRE B, PRO B, B madura, CD10 positivo, los criterios morfológicos según la Clasificación Franco-Británico-Americana (FAB) aun que tiene menor implicación de relevancia pronóstica¹⁶, además del perfil citogenético y el diagnóstico molecular^{2,12}, el estado de la enfermedad¹ como el tiempo de evolución antes del inicio del tratamiento. De éstos únicamente la edad y el tipo de QT aplicada tuvieron relevancia con mayor frecuencia en recaída, en el resto, como el lugar de referencia y el traslado de un centro de atención primaria hasta el 3er nivel de atención especializada no significó un incremento en el tiempo de evolución previa ni retraso para el inicio de tratamiento así como no demostró diferencia entre ambos grupos. Otros factores estudiados como neutrófilos iniciales, DHL, infiltración extramieloide inicial, hepato esplenomegalia, afección ganglionar, blastos al diagnóstico en sangre periférica y en medula ósea, no se encontró asociación de riesgo con el índice de recaída. Aunque se encontró que la cifra de leucocitos al diagnóstico es un factor variable, no hubo diferencia significativa sobre el pronóstico y destino de los pacientes con o sin leucocitosis ni incremento en la incidencia de recaída. Aun que las comorbilidades asociadas tuvieron relevancia para la morbimortalidad, no hubo diferencia para la recaída entre ambos grupos.

Sabemos que las respuestas al tratamiento tienen una correlación pronóstica significativa, así el grado de reducción de la clona leucémica temprana que incluye la respuesta completa después de 2-4 semanas y el curso durante la inducción^{9, 22} y consolidación¹⁴ es de gran importancia, por lo tanto un determinante primario en la supervivencia se refiere a la sensibilidad de la enfermedad a la QT. Si bien fué criterio de inclusión la obtención de RC con la QT de inducción, no discutiendo el mejor pronóstico de éstos en comparación con aquellos que requieren tratamiento adicional a la inducción para conseguir la remisión, no encontramos diferencia significativa en la respuesta a las dos semanas de QT de inducción con la frecuencia de recaídas, por lo que un pronóstico favorable para aquellos con sensibilidad a QT al día 14²² como fue referido por Cortés en 1999, así como el tiempo de recuperación de

plaquetaria como fue referido por Faderl en 2002 en nuestros pacientes no fue observado ni significó mayor riesgo de recaída.

En los adultos, las alteraciones citogenéticas son reportados en la literatura hasta en un 78%, y éstas fueron predictores independientes de duración de la remisión, SLE, sobrevida global, así como de mayores tasas de curación^{2, 12}. En nuestro estudio se encontraron 55 pacientes (46%) con cariotipo normal, 52 pacientes (43%) con muestra no útil al diagnóstico, y aunque se documentaron 12 pacientes (11%) con alteraciones citogenéticas, el análisis al respecto no fue valorable.

Sin embargo es de considerarse que de estos 12 pacientes, se registraron seis para cada grupo de estudio, y aquellos que presentaron recaída (tres mieloides, uno en SNC y uno en piel), todos fueron Filadelfia positivos y se encontraron dentro del grupo de retaso.

Antes de 1980, la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con leucemia aguda era menos del 50% a 4 años, por lo que hubo necesidad de implementar diferentes estrategias con el objetivo de reconstituir la hematopoyesis normal, prevenir el desarrollo de subclonas resistentes, promover una protección adecuada a diversos sitios santuarios así como eliminar la enfermedad mínima residual (EMR). Se introdujeron por tanto protocolos más rígidos donde el mantenimiento era más agresivo, el resultado fue un incremento en la toxicidad acompañado de un incremento en un 20% de mejoría en la supervivencia.¹¹ Sin embargo podemos decir que entre tanto no se consiga un fármaco ideal para el tratamiento de la LLA, que actúe específicamente sobre un objetivo directo como en el caso de la Leucemia Mieloide Crónica con los ITK, deberán buscarse estrategias que consigan efectividad sobre la inhibición del crecimiento y control de las células cancerígenas con mínimo efecto de toxicidad sobre el huésped, que permita erradicar las células neoplásicas, disminuir la resistencia a fármacos evitar secuelas y permita una recuperación para el restablecimiento adecuado de la función.

En la práctica, existen múltiples factores que condicionan una violación a los protocolos establecidos de quimioterapia. Nos enfrentamos como lo hemos expuesto a los efectos adversos, a las toxicidades y a los procesos infecciosos, en este estudio claramente observamos que a los 20 meses, el 80% de los pacientes del grupo de retaso tuvieron recaída, y mas del 90% a los 40 meses. Con una gran diferencia para aquellos que no lo tuvieron. Por lo que este retraso pudiera ser un factor independiente a los factores conocidos pronósticos y que conllevará a una disminución en la sobrevida libre de recaída. Por este motivo, será indispensable mantener estrategias encaminadas a disminuirlo, deberá considerarse de manera prioritaria un monitoreo estrecho durante la evolución de pacientes, pues éste retraso repercutirá directamente sobre la supervivencia libre de recaída.

Observamos que no hubo diferencia en cuanto defunción, toxicidades o procesos infecciosos entre ambos grupos, es decir, el cumplimiento estricto de los protocolos no ocasionó mayores

tasas de defunción o toxicidad, y si se observó diferencia según el esquema de QT (24% recaídas para LAL6 y 73% para LAL10), esto no solo puede deberse a la diferencia de edad, que también mostró diferencia significativa, sino es probable también se encuentre en relación a que los protocolos para LLA pediátrica presentan menores periodos sin exposición a drogas entre las dosis⁵ que los protocolos de adulto, puesto que existen fármacos que tienen la limitación sobre el efecto ante la célula neoplásica según el tiempo de exposición y considerando que el ciclo celular es mas lento en las células leucémicas que en las normales²⁵, un incremento en el efecto con una mayor exposición y una aproximación en las dosis para conseguir que la droga penetre durante la fase a la que es sensible y la concentración celular sea lo suficientemente alta para incrementar su efectividad, es discutible, el uso de esquemas más intensivos en pacientes mayores de 35 años para mejorar el efecto sin ocasionar mayores complicaciones.

Las curvas de supervivencia mostraron que aquellos que presentan un índice de retraso superior a >1.20 tienen mayor frecuencia de recaída en comparación con aquellos quienes cumplen los esquemas de quimioterapia establecidos con una diferencia significativa, independientemente de los otros factores pronósticos conocidos, por lo tanto que la falta de exposición a los agentes antineoplásicos o retraso en la aplicación de los protocolos establecidos de QT, disminuye significativamente la sobrevida libre de recaída.

Con nuestros protocolos se observó una mayor tasa de retraso durante la quimioterapia de intensificación cuya principal causa fueron los procesos infecciosos, seguido de retrasos en consolidación y su principal causa fue toxicidad mieloide. No es nueva la recomendación sobre el uso de estimulador de colonias de granulocitos durante la QT, (estudio aleatorizado doble ciego por CALBG) donde se encontró que su uso disminuye el tiempo de duración de la neutropenia (16 contra 29 días), incluso reportes de remisiones completas mas altas (90% contra 81%) y mortalidad mas baja (11% contra 4%). Consideramos su uso como indispensable, además de la vigilancia estrecha intrahospitalaria del periodo de citopenias y el uso de antimicrobianos profilácticos según lo dicte los agentes etiológicos más frecuentes de cada centro hospitalario, que permita un ingreso temprano a protocolos de neutropenia febril.

En ocasiones repetidas se observó el retraso en la aplicación de QT durante la toxicidad mieloide o hepática, hasta recuperación, por lo que sugieren nuestros resultados, es conveniente el uso de estrategias de dosificación, ajuste y/o reducción de dosis de quimioterapéuticos ante toxicidades hepática y medular (cuando ya se ha descartado etiología infecciosa, hemosiderosis u otras) con estándares estipulados en la farmacodinamia y farmacocinética propia de cada fármaco, según niveles de bilirrubinas, transaminasas, neutrófilos totales y plaquetas, antes que retrasar la aplicación para garantizar la exposición

puntual al agente antineoplásico y evitar el riesgo de recaída. Será preferible ajustar dosis de QT que retrasarla.

Por otro lado, la principal causa de retraso durante la fase de profilaxis al SNC en el caso de los pacientes candidatos a radioterapia, fue de tipo administrativo, es decir, no dependiente del paciente o de una condición que contraindicara el tratamiento. Éste aunque no significó mayor índice de recaídas extramieloides (específicamente al SNC) sí fue un factor que incrementó en forma global el índice de retaso, por lo que será de importancia sustancial, protocolarizarlos de forma coordinada con los servicios de radioterapia con una programación temporal con suficiente antelación que permita no retasar la QT y evidentemente en caso de no conseguirla en tiempo y forma, dar continuidad con la siguiente fase hasta que llegue el momento de su aplicación.

Así el éxito en la cura y del mantenimiento de la respuesta no solo requiere diagnóstico temprano, estratificación del riesgo y un complejo y prolongado régimen de quimioterapia además de los cuidados de soporte ⁹, sino también sugiere un diseño individualizado de QT que permita el cumplimiento del mismo, con el menor índice de retraso para así incrementar la supervivencia libre de recaída.

9. CONCLUSIONES

Los enfermos con retraso en la aplicación del programa de quimioterapia, tienen mayor frecuencia de recaídas y menor supervivencia libre de evento y recaída.

La frecuencia de defunciones por toxicidad, defunciones o hemorragias no fue diferente en ambos grupos.

Para mantener el calendario de aplicación del programa de QT, nuestra opinión es: usar factor estimulante de colonias y ajustar las dosis en forma individualizada según el tipo de droga y tipo de paciente.

10. CUADRO 1. PROGRAMA LAL6 (PARA ENFERMOS DE 15 A 35 AÑOS)

Duración total 24 meses

LAL6				
Fase	Drogas	mg/m2/día	Días/fase	Descanso
1.0.	Dexametasona	10	(-4) a 0	7
	Metotrexate IT	12.5	1, 15	
	Dexametasona IT	5	1, 15	
	Vincristina	2	1,8,15,22	
	Daunorrubicina	60	0 y 1	
	Ciclofosfamida	750	2	
	Prednisona	100	1-7 y 15-22	
	Asparaginasa	6,000,000u	8,15,21,28	
	2.0.	Citarabina	3000	
3.1.	Metotrexate	1000	1	
	Vincristina	2	1	
3.2.	Prednisona	180	1 a 7	7
	Vincristina*	2	1	
4.1	Metotrexate IT	12.5	1,4,8,12	
	Dexametasona IT	5	1,4,8,12	
4.2	Mercaptopurina	300	1 a 4	
4.3	Ciclofosfamida	600	1	
4.4	Vincristina	1.5	3	
4.5	Prednisona	180	1 a 7	14
4.6	Metotrexate	650	1-	
4.7	Daunorrubicina	40	1	7
	Citarabina	200	3	
4.8	Mercaptopurina	100	3	
5.1	Metotrexate IT	12.5	1	
	Dexametasona IT	5	1	
5.2	Mercaptopurina	300	1 a 4	
5.3	Ciclofosfamida	600	1	
5.4	Vincristina	1.5	3	
5.5	Prednisona	180	1 a 7	
5.6	Metotrexate	650	1	
5.7	Daunorrubicina	40	1	14
	Citarabina	200	3	
5.8	Mercaptopurina	100	3	

INTRATECAL (IT) INDUCCIÓN (1.0), INTENSIFICACIÓN (2.0), CONSOLIDACIÓN (3.1 a 3.2), MANTENIMIENTO TEMPRANO (4.1 a 4.7), MANTENIMIENTO SUBSECUENTE (5.1 a 5.8). Asparaginasa: 4 millones U/m², tres por semana desde 1.0 hasta 4.8. El mantenimiento subsecuente (5.1 a 5.8) se aplica hasta completar dos años en remisión completa continua.

*Al término de la consolidación (3.1-3.2) el mantenimiento temprano en pacientes con leucocitosis inicial mayor de 50x10⁹ o con alto componente linfomatoso inician profilaxis al SNC con radioterapia creaneal 18Gy.

11. CUADRO 2. PROGRAMA LAL10 (PARA ENFERMOS DE >35 A 60 AÑOS)

Duración total 30 meses.

LAL10				
FASE	DROGAS	mg/m2/día	DÍAS/FASE	DESCANSO
1.0.	Dexametasona	10	(-4) a 0	7
	Metotrexate IT	12.5	1	
	Dexametasona IT	5	1	
	Vincristina	2	1,8,15,22	
	Daunorrubicina	60	0 y 1	
	Ciclofosfamida	750	2	
	Prednisona	100	1-7 y 15-22	
	Asparaginasa	6,000,000u	8,15,21,28	
2.0.	Citarabina	3000	1 a 4	14
3.1.	Dexametasona IT	10	1	14
	Metotrexate IT	12.5	1	
	Vincristina	2	1	
3.2.	Ciclofosfamida	750	1	14
	Daunorrubicina	50	1	
	Vincristina	2	1	
	Prednisona	100	1 a 5	
3.3.	Etoposido	150	1 a 3	14
	Citarabina	300	1 a 3	
4.0.	Metotrexate IT	12.5	1,4,8,12	14
	Dexametasona IT	5	1,4,8,12	
5.0.	Mercaptopurina	100	1 a 28	7
	Metotrexate	12.5	1 a 8	
6.0.	Metotrexate IT	12.5	1	14
	Dexametasona IT	5	1	
	Ciclofosfamida	600	1	
	Citarabina	200	1 a 4	

INTRATECAL (IT), INDUCCION (1.0), INTENSIFICACION (2.0), CONSOLIDACION (3.1 a 3.3), PROFILAXIS AL SNC (4.0) MANTENIMIENTO (5.0), REINDUCCIÓN (6.0).

Asparaginasa se repite cada 3.2 y 3.3 hasta llegar a 4.0 A partir de 6.0 los ciclos son rotativos: 3.1, 3.2, 3.3, 5.0, 6.0 etc., hasta completar tres años en remisión continua.

12. TABLA 1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES CON LLA AL DIAGNÓSTICO

VARIABLE	GRUPO CONTROL 59 PACIENTES	GRUPO RETRASO 60 PACIENTES	p=
LUGAR DE REFERENCIA DF/FORANEO	28/31	29/31	0.53
EDAD	25(15-68)	37(15-64)	0.02
SEXO F/M	25/34	28/32	0.38
CON ESPLENOMEGALIA	19	17	0.59
CON HEPATOMEGALIA	19	15	0.72
CON ADENOPATIAS	18	22	0.61
LEUCOCITOSIS (x10 ⁹)	48,8(0.3-536,0)	47 (0.6-234,0)	0.46
HEMATÓCRITO (%)	24(14-40)	26(14-45)	0.31
NEUTRÓFILOS (x10 ⁹)	14(0-360)	8(0-53)	0.41
PLAQUETAS (x10 ⁹)	102(3-1200)	116(0-1000)	0.42
DHL UI/L	915(54-5950)	700(122-3550)	0.39
ALTA	17	15	
NORMAL	42	45	
COMORBILIDADES:			0.25
SIN COMORBILIDAD:	48 (81%)	41 (67%)	
DM2:	7(11%)	12(19%)	
OBESIDAD	3(3%)	2(5%)	
CARDIOPATÍA			
Congénita	1(2%)	2 (3%)	
Reumática	0	3(2%)	
TROMBOFILIA	0	1 (2%)	
FAB			0.21
L1	21 (35%)	13 (21%)	
L2	37(63%)	46 (77%)	
L3	1 (2%)	1 (2%)	
CARIOTIPO			0.75
NORMAL	27(45%)	28(45%)	
SIN MUESTRA ÚTIL	26 (44%)	26(43%)	
PH+	2 (3%)	6 (10%)	
21+	1 (2%)	0	
OTROS	1 (2%)	1 (2%)	
INMUNOFENOTIPO			0.73
SIN INMUNOFENOTIPO	14 (25%)	17 (28%)	
PRO B	1 (2%)	1(2%)	
COMUN CD10+	18 (32%)	19(30%)	
PRE B	17 (28%)	11(18%)	
B MADURO	9(15%)	12 (20%)	
PROTOCOLO LAL6/LAL10	34 (59%)/24 (41%)	15 (24%)/45 (73%)	0.001
EVOLUCIÓN (SEMANAS)	4(1-24)	8(1-61)	0.06
INFILTRACIÓN EXTRAMIELOIDE	7 (12%)	4 (7%)	0.27
SIN INFILTRACIÓN	52 (88%)	56(93%)	
SNC/ TESTÍCULO	4 (7%)/0	0/1 (2%)	

DF: Distrito Federal, F/M: Femenino/Masculino, FAB: Clasificación Franco-Británico-Americana, PH+: cromosoma Filadelfia positivo, 21+: Trisomía 21, SNC: Sistema Nervioso Central.

13. TABLA 2. CAUSA DE RETRASO EN GRUPO CONTROL Y GRUPO PROBLEMA

RESULTADOS	CONTROL	RETRASO	p=
RETRASO INTENSIFICACIÓN	1.2(1-3.2)	1.5(0-5.5)	0.33
NINGUNA	38 (64%)	21 (23%)	
TM	2 (3%)	12 (21%)	0.02
TH	2 (3%)	7 (11%)	
INFECCIÓN	16 (27%)	19 (31%)	
T(H/M)	0	1 (2%)	
ADMINISTRATIVO	1 (2%)	0	
RETRASO CONSOLIDACIÓN	1.1(0-2.4)	1.9(0-5.1)	0.19
NINGUNA	47 (80%)	23 (38%)	
TM	1 (2%)	16 (26%)	
TH	3 (5%)	6 (10%)	
INFECCIÓN	7 (12%)	10 (18%)	
T H/M	1 (2%)	5 (8%)	
RETRASO PROFILAXIS	0.9 (0-5.4)	0.53(0-4.1)	0.32
NINGUNA	51 (87%)	53 (89%)	
TM	0	3(5%)	
TH	0	0	
INFECCIÓN	0	1 (2%)	
T H/M	1 (2%)	0	
ADMINISTRATIVO	7 (12%)	3 (5%)	
RETRASO MANTENIMIENTO	0.94(0-1.4)	0.52(0-1.9)	0.004
NINGUNA	27 (47%)	37 (62%)	
TM	14 (23%)	16 (26%)	
TH	3 (5%)	1 (2%)	
INFECCIÓN	1 (2%)	1 (2%)	
T H/M	13 (22%)	5 (8%)	
INCONSISTENCIA	1 (2%)	0	
DESTINO			0.0001
SIN EVENTO	40 (67%)	1 (2%)	
DEFUNCIÓN	9(17%)	10 (16%)	
INFECCION	7 (80%)	9 (90%)	
HEMORRAGIA	2 (20%)	1 (10%)	
RECAIDA	8 (12%)	49 (82%)	
MIELOIDE	7 (100%)	45 (90%)	
SNC	0	3 (6%)	
PIEL	0	2 (4%)	

TOXICIDAD
HEPÁTICA (TH)
TOXICIDAD
MIELOIDE (TM)
TOXICIDAD
HEPÁTICA Y
MIELOIDE (T H/M)

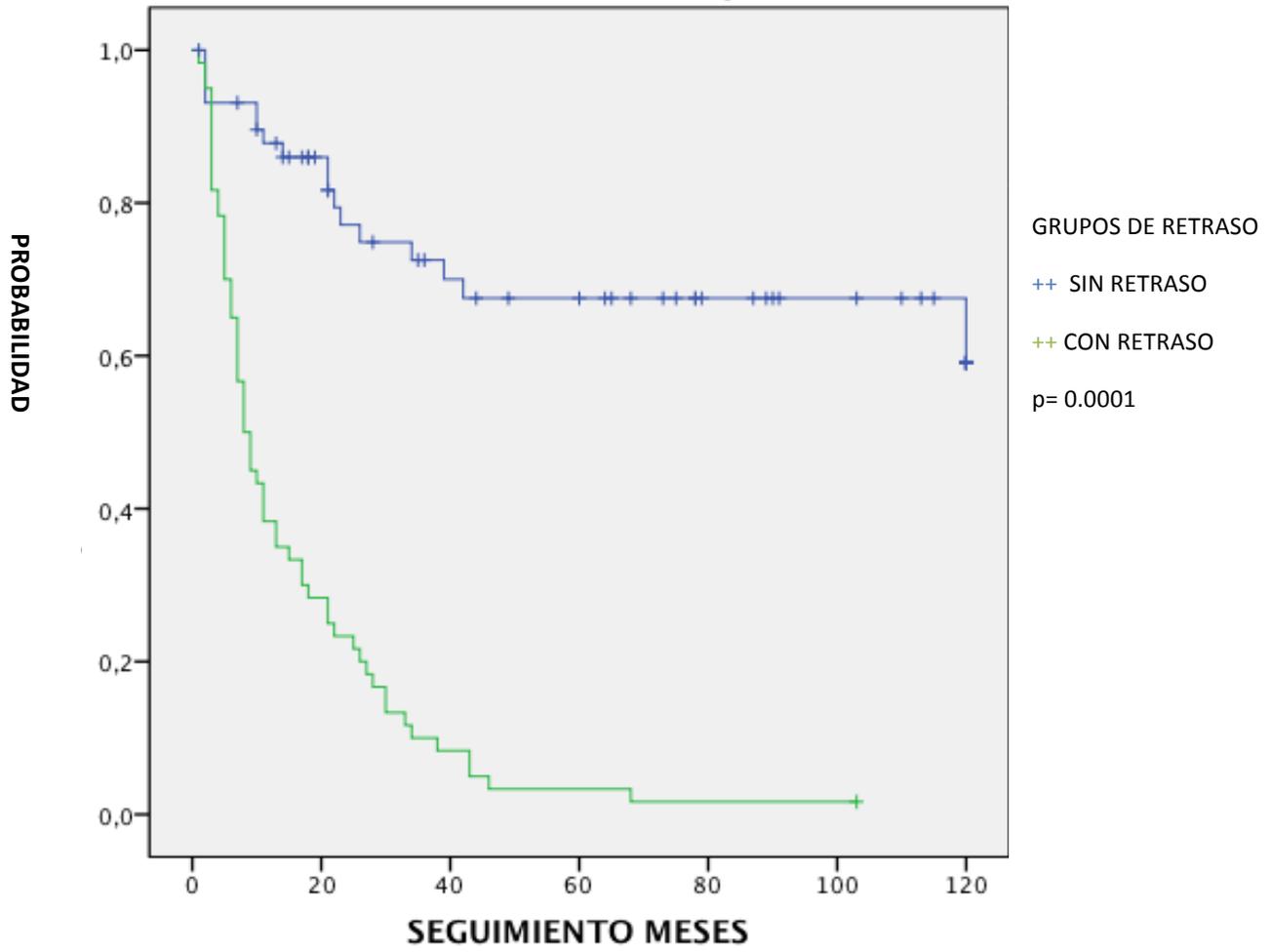
14. TABLA 3. ÍNDICE DE RETRASO POR ETAPA DE QT Y PRINCIPAL CAUSA EN EL GRUPO PROBLEMA

Etapa	Índice de retraso	Principal causa de retraso
Intensificación	1.47(0-5.5) p= 0.39	Infección
Consolidación	1.17(0-5.1) p=0.19	Toxicidad mieloide
Profilaxis	0.54(0-4.1) p=0.32	Administrativo/Toxicidad mieloide
Mantenimiento	0.53(0-1.9) p=0.004	Toxicidad mieloide

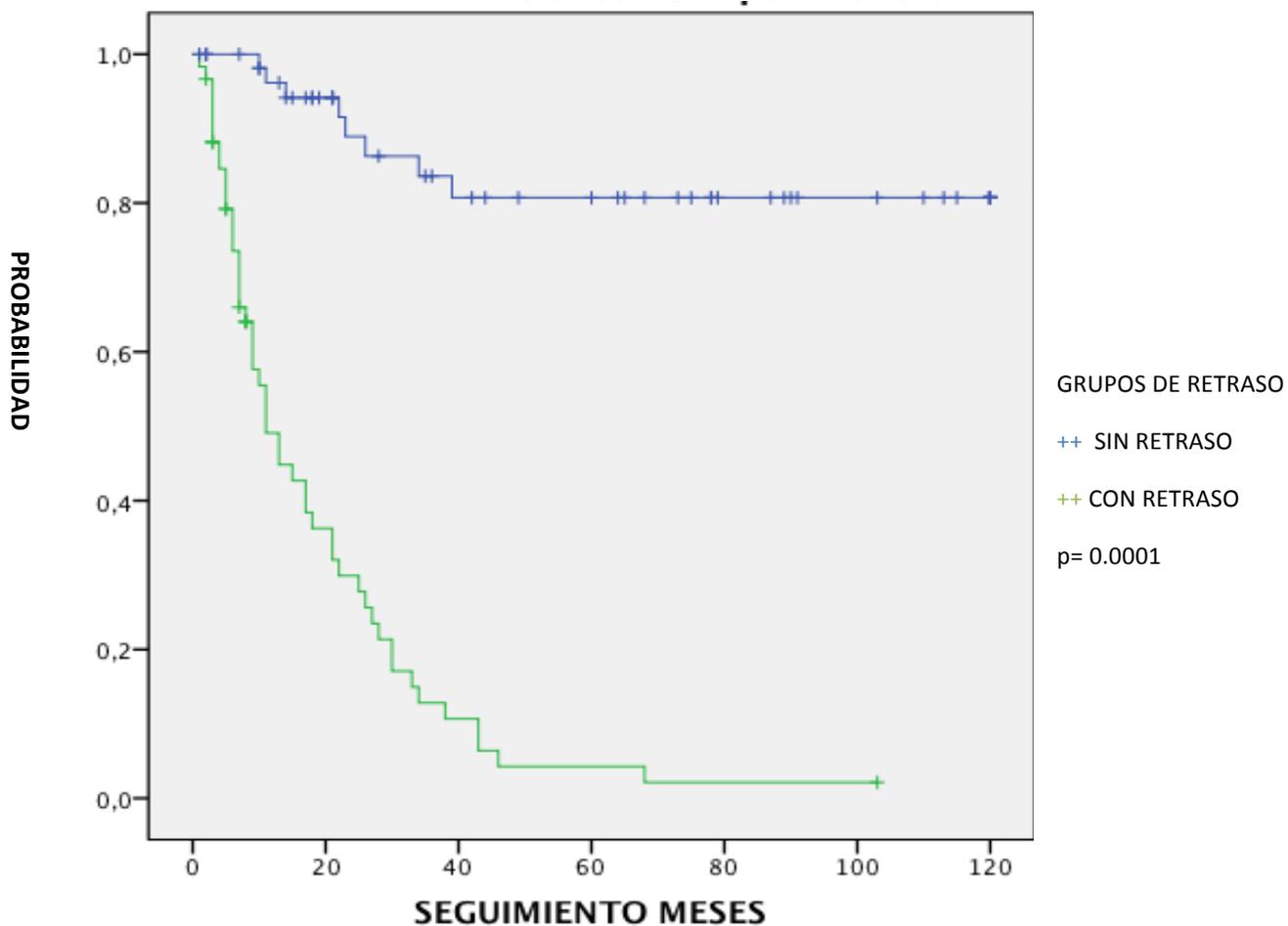
**15. TABLA 4. ÍNDICE DE RETRASO POR ETAPA EN PACIENTES EN
PROTOCOLO LAL6 Y LAL10**

Etapa	LAL 6	Principal causa de retraso LAL6	LAL 10	Principal causa de retraso LAL10
	Índice de retraso		Índice de retraso	
Intensificación	1.33(0-3.7)	Infección	1.45(1.0-5.5)	Infección
Consolidación	1.36(0-5.1)	Infección	1.03(0-2.3)	Toxicidad mieloide
Profilaxis	0.82(0-4.1)	Administrativo	0.6(0-3.4)	Toxicidad mieloide
Mantenimiento	0.98(0-1.5)	Toxicidad mieloide	0.51(0-1.9)	Toxicidad mieloide

16. GRÁFICA 1. PROBABILIDAD DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO



17. GRÁFICA 2. PROBABILIDAD DE SOBREVIDA LIBRE DE RECAÍDA



18. BIBLIOGRAFÍA

1. Marshall A. Lichtman. Williams Hematology: Acute Lymphoblastic Leukemia. 7ma ed. McGraw-Hill, 2008. Chapter 91.
2. Hoffman Ronald, et al. Hematology: Basic Principles and Practice, 5th ed. Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier, 2008. Chapter 66.
3. Levine AM, Richardson JL, Marks G, et al. *Compliance with oral drug therapy in patients with hematologic malignancy*. J Clin Oncol. 1987;5:1469–1476.
4. Mei Neni Sitaresmi et al. Health-Care Providers Compliance With Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Protocol in Indonesia. Pediatric Blood Cancer 2008;51:732-736.
5. M.A. López Hernández; M. Alvarado Ibarra; R.M. JiménezAlvarado; et al. *Adolescentes con leucemia aguda linfoblástica de novo: eficacia y seguridad de un protocolo pediátrico versus uno de adultos*. Gac Méd Méx. 2008 Vol. 144 No. 6.
6. Sima Jeha, MDa, Ching-Hon Pui, MDa,c. *Risk-adapted Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia*. Hematology Oncol Clin N Am 23 (2009) 973–990.
7. J.C. Jaime Perez; D. Gómez Almaguer; A. Sandoval González; et al. *Random serum methotrexate determinations for assessing compliance with maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia*. Leukemia & Lymphoma, November 2009; 50(11): 1843–1847.
8. B. Maria de Oliveira; M. Borato Viana; L. de Mattos Arruda; et al. *Evaluation of compliance through specific interviews: a prospective study of 73 children with acute lymphoblastic leukemia*. J Pediatr (Rio J). 2005;81(3):245-50.
9. Scott C. Howard; MSc, Ching-Hon Pui MD; and Raul C. Ribeiro, MD; *Components of Cure: Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Indonesia and Other Low-Income Countries* Department of Oncology, St. Jude Children’s Research Hospital; Department of Pediatrics, University of Tennessee College of Medicine, Memphis, Tennessee International Outreach Program, St. Jude Children’s Research Hospital, Memphis, Tennessee. Pediatric Blood Cancer. 2008 December; 51(6): 719–721.

10. Pritchard MT; Butow PN; Stevens MM; et al. *Understanding medication adherence in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a review*. School of Psychology, The University of Sydney, Australia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006 Dec;28(12):816-23
11. J.s Lilleyman; I Lemmard; *Non-compliance with oral chemotherapy in childhood leukaemia*, Department of Pediatric Oncology, St Bartholomew's and the Royal London School of Medicine and Dentistry. *BJM*, 1996 Nov; Vol. 313.
12. M. Mancini; D. Scappaticci; et al. *A comprehensive genetic classification of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of the GIMEMA 0496 protocol*. *Blood* 2005 105:3434-3441; published ahead of print January 13, 2005, doi:10.1182/blood-2004-07-2922.
13. World Health Organization Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Geneva, Switzerland, WHO Offset Publication No 48, 1979.
14. Bennet JM; Catovsky D; Daniel MT; *Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group*. *Br J Haematol*. 1976;33:451-8.
15. Pui C. H., Sandlund J. T., Pei D., Campana D., Rivera G. K., Ribeiro R. C., et al. (2004). *Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of total therapy study XIII B at St Jude Children's Research Hospital*. *Blood* 104 2690-2696.
16. Tang JY, Xue HL, Gu LJ, et al. *Failure of treatment and protocol compliance in patients with acute lymphoblastic leukemia*. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2005 Jul;43(7):490-3.
17. Lebovits AH, Strain JJ, Schleifer SJ et al. Patient noncompliance with self-administered chemotherapy. *Cancer* 1990; 65: 17-22. 7.
18. Greenberg RN. Overview of patient compliance with medication dosing: A literature review. *Clin Ther* 1984; 6: 592-599.
19. Lasagna L, Hutt P. Health care, research and regulatory impact of noncompliance. In: Cramer JA, Spikler BE (eds). *Patient compliance in medical practice and clinical trials*. New York: Raven Press, 1991: 393-403.
20. Partridge AH, Wang PS, Winer EP, Avorn J. Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21: 602-606.

21. Bonadonna MD, Valagussa P. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Eng J Med* 1981; 304: 10–14.

22. Sandlund Jonh, et al. John: *Persistence of lymphoblasts in bone marrow on day 15 and days 22 to 35 of remission induction predicts a dismal treatment outcome in children with acute lymphoblastic leukemia.* *Blood* 2002; V 100: 43-47.

23. Ching-Hon Pui, et al. *Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St Jude Children's Research Hospital.* *Blood* 2004; 104: 2690-2696.

24. Stefan Faderl, et al. *Clinical significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia.* *Blood*, 1998 Vol 91, no 11. 3995-4019.

25. Bayard Clarkson, et al. *Studies of Cellular Proliferation in Human Leukemia. I. Estimation of Growth Rates of Leukemic and Normal Hematopoietic Cells in Two Adults with Acute Leukemia Given Single Injections of Tritiated Thymidine.* *Journal Clinical Investigation*, 1967 Vol 46, no 4. 506-529.