



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

**Adecuación de los puntos de corte para los
factores pronósticos en leucemia agudas: cohorte
HGMLAL07**

TESIS

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

PRESENTA:

WASHINGTON LADINES CASTRO

ASESOR:

DR. CHRISTIAN OMAR RAMOS PEÑAFIEL



**HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO**

MÉXICO, D.F. JULIO DE 2015



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.

Dr. Lino E. Cardiel Marmolejo

Director de Educación y Capacitación en Salud
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Dr. Juan Collazo Jaloma

Jefe del Servicio de Hematología
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Dr. Christian Omar Ramos Peñafiel

Profesor Titular de Posgrado de la Especialidad de Hematología
Jefe del área clínica del Servicio de Hematología
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Dr. Washington Ladines Castro

Residente de Hematología
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Título de la investigación.

Adecuación de los puntos de corte para los factores pronósticos en leucemia agudas:
cohorte HGMLAL07

Institución.

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", O.D. Secretaría de Salud.

Departamentos responsables

Servicio de Hematología

Tipo de financiamiento.

Ninguno.

Investigador responsable.

Washington Javier Ladines Castro

Asesor metodológico.

Christian Omar Ramos Peñafiel

Tutor de tesis.

Christian Omar Ramos Peñafiel

Índice

Resumen General	7
1. INTRODUCCIÓN	8
1.1. Epidemiología	8
1.2. Pronóstico general y Estrategias de tratamiento	9
1.3. Generalidades del tratamiento de inducción de Leucemia Linfoblástica Aguda	10
1.4. Escala pronostica para la Leucemia Linfocida Aguda del adulto	11
1.5. Pronóstico posterior a una recaída	12
2. JUSTIFICACIÓN	13
3. OBJETIVO	14
4. HIPÓTESIS	14
5. DISEÑO DEL ESTUDIO	15
5.1. Tipo de estudio	15
5.2. Universo de trabajo	15
5.3. Tamaño de muestra	15
6. CRITERIOS DE SELECCIÓN	15
6.1. Criterios de inclusión	15
6.2. Criterios de exclusión	16
6.3. Criterios de eliminación	16
7. VARIABLES	16
7.1. Variables independientes	16
7.2. Variables dependientes	17
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
9. METODOLOGÍA	18
10. CONSIDERACIONES ÉTICAS	18
11. RESULTADOS	18
12. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	23
13. REFERENCIAS	25
ANEXO I. Esquema de Tratamiento Institucional HGMLAL07	30

Agradecimientos

Deseo mostrar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas sin las cuales, este trabajo no habría visto la luz:

En primer lugar, al Dr. Cristian Omar Ramos Peñafiel, tutor de esta tesis, para mí es un honor haber realizado este trabajo bajo su dirección y le estaré siempre muy agradecido porque ha dedicado su valioso tiempo a ello. Soy consciente de que empleó en muchas ocasiones su tiempo libre y espero que me perdone por haberle robado esas preciosas horas que podía haber dedicado a su familia en vez de estar supervisando este trabajo.

Al Dr. Juan Collazo Jaloma y al Dr. Mario Gutiérrez por permitir formar parte de este prestigioso servicio de Hematología durante mi Residencia y externarles mis más profundos agradecimientos.

A Marjorie por confiarme su vida y amor, a Maurito y Valentinita por darme el motivo y la alegría, a mis Padres por darme la vida y todo su apoyo en todos los aspectos para mi formación, y a Dios por darme a ellos cinco, sin los cuales hubiera sido imposible esta etapa de mi vida.

A mis hermanos Gabriel, Andrea además mis nuevos hermanos Gabo, Francisco, José Luis Y Rafa

Al personal de enfermería en especial a la licenciada Sandra, por la ayuda en este proyecto, a todas ellas mi Admiración, respeto y cariño.

A mis pacientes por ser parte fundamental de este trabajo, y por quienes queremos mejorar cada día en conocimientos, calidad y calidez.

A HGM – Servicio de Hematología y a cada integrante que lo conforma, Dra. León, Dra. Rozen, Dra. Gallardo, Dra. , Dr. Alfonso, Dr. Cinco, Dr. Martínez Murillo, Dr. Montaña, Dr. Kassac, Lemy, Alice, Jefa Emma, Bertita, Rocío

A México por acogerme como propio

Resumen General

Título: “Adecuación de los puntos de corte para los factores pronósticos en leucemia agudas: cohorte HGMLAL07”.

Introducción: La edad y la cifra de leucocitos son dos de los factores pronósticos de mayor relevancia y facilidad de uso en pacientes con leucemia aguda. Sin embargo los puntos de corte empleados para estratificar el tipo de riesgo son basados en largas series anglosajonas, a pesar del hecho comprobado que la población hispana posee mayor incidencia y casi siempre un peor pronóstico.

Objetivo: establecer la cifra de corte de leucocitos y edad con implicación pronostica en adultos con LLA.

Material y Método: Estudio observacional, descriptivo y analítico anidado en la cohorte retrospectiva de pacientes con LLA tratados mediante el protocolo institucional HGMLAL07 durante el periodo 2007-2015 en dos hospitales de referencia de la zona metropolitana de la ciudad de México. Para el análisis de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier, la significancia se estableció mediante el test log-rank.

Resultados: Se estudiaron 255 pacientes, el 52.9% (n=135) correspondieron al género femenino y 47.1% (n=120) al género masculino. La media de edad fue de 31 (16-80) años. La supervivencia libre de la enfermedad (SLE) disminuyó en ambos géneros a partir de los 20 años ($p=0.001$). La media de leucocitos fue $56.1 \times 10^9/L$ ($0.1-850 \times 10^9/L$). La SLE disminuyó significativamente a partir de una cifra igual o mayor de $20 \times 10^9/L$ ($p<0.05$).

Conclusiones: Emplear puntos de corte para leucocitos y edad obtenidos en poblaciones de distinto origen étnico pudiera condicionar una mala clasificación pronostica y un consiguiente tratamiento subóptimo. Serán necesarios estudios prospectivos que pongan a prueba la efectividad de reducir los puntos de corte de edad a 20 años y una cifra de leucocitos igual o mayor $20 \times 10^9/L$ leucocitos.

1. INTRODUCCIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es una neoplasia considerada actualmente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una neoplasia de precursores linfoides.¹ Su diagnóstico de forma general se basa tanto en los hallazgos morfológicos como en los marcadores detectados a través de citometría de flujo. A través de los años el tratamiento ha consistido en diversos regímenes de quimioterapia, pero gracias a los avances en el entendimiento de la biología de la enfermedad diversos blancos moleculares se han desarrollado y combinado con los esquemas de quimioterapia mejorando drásticamente la supervivencia.² Actualmente el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda consiste en una combinación de múltiples agentes de quimioterapia, inmunoterapia e inhibidores de tirosin-kinasa con la finalidad de integrar remisión hematológica y en caso de contar con un donador HLA-compatible ser sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos a la brevedad posible.^{3,4}

1.1. Epidemiología.

La incidencia acumulada de LLA ajustada a la edad en los Estados Unidos es de 1 por cada 100,000 personas con picos, el primero entre 2 a 5 años y el segundo en aquellos pacientes por encima de los 50 años.⁵ En un estudio reciente publicado por Dores y colaboradores basándose en los registros epidemiológicos de 6 años en los Estados Unidos estimaron que la incidencia de LLA en población hispana es mayor en comparación con la población no latina (IR=10.2).⁶ En México, acorde al registro mundial de Cáncer (GLOBOCAN, 2008) la incidencia acumulada de leucemia es de 6.3 casos por 100,000 personas, con una tasa de mortalidad de 4.8/100,000 personas.⁷ Un segundo registro, acorde al Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas del 2002, se registraron un total de 1720 casos de LLA encontrándose por encima de los casos de Leucemia Mieloide Aguda (944 nuevos casos), concluyendo que la LLA es la leucemia aguda más frecuente a diferencia de otras regiones del mundo.^{8,9} El Hospital General de México es un centro de referencia para la atención de Leucemias Agudas establecido en

el Distrito Federal y que atiende principalmente a pacientes que son procedentes del centro de la República. Un estudio reciente de nuestra institución evaluó la frecuencia de leucemias agudas en dos periodos de tiempo con 16 años de diferencia, coincidiendo de que la LLA es la variante más frecuente a pesar del tiempo (62% versus 38%).⁸

1.2. Pronóstico general y Estrategias de tratamiento.

La mortalidad asociada a leucemia ha disminuido en los últimos 30 años, debido en su mayoría a la implementación de nuevas combinaciones de quimioterapia, nuevos blancos terapéuticos (inmunoterapia, inhibidores de cinasa de tirosina) o la modificación química de medicamentos ya existentes (pegilación).¹⁰ La principal reducción de la mortalidad se ha apreciado en población pediátrica, seguido de los adolescentes.¹¹ A pesar estos avances el pronóstico en población adulta continua siendo desfavorable. En general, el porcentaje de remisiones completas en adultos oscila entre un 85 – 90%, con una supervivencia esperada a 5 años menor del 50% en la mayoría de las partes del mundo. Esto es en gran medida a que cerca del 75% de los pacientes presentan marcadores de mal pronóstico causando que su supervivencia libre de enfermedad sea aun pobre.¹² En nuestro país, Arteaga y colaboradores en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán presentaron los resultados de una cohorte de pacientes (n=40) entre 2003 -2007. El porcentaje de remisiones completas fue de 78% para los pacientes tratados con el protocolo institucional 0195 y 85% para aquellos tratados con el protocolo Hyper-CVAD. La mediana de la supervivencia libre de enfermedad fue de 11.6 meses y una supervivencia global de 15 meses.¹³ En el Hospital General de México Ramos y colaboradores presentaron los resultados de 2 cohortes de estudio entre el 2007-09, el porcentaje de Remisiones completas fue del 61 y 51% respectivamente con una supervivencia global y supervivencia libre de evento de 32 y 30% a 2 años de seguimiento.¹⁴

1.3. Generalidades del tratamiento de inducción de Leucemia Linfoblástica Aguda.

La estrategia general de tratamiento se basa en una etapa de inducción a la remisión, una etapa de post-inducción, una etapa de intensificación o consolidación en la que se incluye la profilaxis a Sistema Nervioso Central y una etapa de prolongada de mantenimiento.¹⁵ Los fármacos utilizados de forma más frecuente en la etapa de inducción a la remisión incluyen esteroides (prednisona, prednisolona, dexametasona), vincristina, antraciclinas (en su mayoría daunorrubicina) y L-asparaginasa en especial en pacientes pediátricos y adolescentes. Fármacos como la ciclofosfamida, citarabina y mercaptopurina se utilizan generalmente en la etapa de post-inducción. La etapa de post-inducción consiste principalmente en la rotación de bloques de fármacos, ciclos de dosis altas de quimioterapia e inclusive el trasplante de progenitores hematopoyéticos.¹⁶ Posterior al tratamiento estándar de 2 a 3 años se realiza la suspensión electiva de tratamiento. Aquellos que permanecen en remisión completa por encima de los 4 a 5 años se consideran curados.¹⁷ Algunos grupos multidisciplinarios han establecido estrategias semejantes a protocolos de población pediátrica como el protocolo italiano GIMEMA ALL0288 el cual incorpora un esquema de pre-tratamiento con esteroides en conjunto a un régimen de inducción de 4 fármacos. A pesar de dicha estrategia el porcentaje de recaídas fue del 60%.¹⁸

La incorporación de nuevas estrategias como los inhibidores de cinasa de tirosina (por ejemplo, LLA – Philadelphia + [Ph+]) han mejorado los resultados de los diferentes protocolos¹⁹. Más recientemente Ponatinib también se ha incorporado a Dasatinib e Imatinib para el manejo de la LLA-Ph+ en especial en aquellos resistentes a los diferentes inhibidores.^{20,21} Por otro lado, otra estrategia es el uso de terapias basadas en anticuerpos monoclonales siendo el Rituximab (anti-CD20) el más utilizado,²² otros anticuerpos como Ofatumumab, Epratuzumab, Alemtuzumab y más reciente Blinatumomab brindan resultados esperanzadores para aquellos refractarios a múltiples líneas de quimioterapia o en recaídas de la enfermedad.²³

1.4. Escala pronóstica para la Leucemia Linfocítica Aguda del adulto.

Acorde a los datos del perfil hemático, la edad del paciente y se completaran con el perfil de inmunofenotipo, marcadores biológicos y la respuesta a las 4 semanas del tratamiento. En base a esto los pacientes se clasifican en tipos de riesgo; Riesgo habitual o estándar o Riesgo alto, ambos son para poder identificar a la población que cuenta con riesgo para recaída durante el primer año de tratamiento. Los principales factores de riesgo para la recaída es la edad al igual que la ausencia de respuesta a las 4 semanas de tratamiento. La escala pronóstica de Leucemia Linfocítica Aguda se describe en la [Tabla 1](#).²⁴⁻

26

Tabla 1. Escala pronóstica de Leucemia Linfocítica Aguda del adulto.

Variable en estudio	Pronóstico favorable	Pronóstico desfavorable
Edad (LAL Infantil) Edad (del Adulto)	1-9 años < 35 años	
Cuenta de leucocitos / uL LAL Infantil LAL del Adulto	<50.000 <30.000 (IF:B), <100.000 (IF:T)	>50.000 >30.000 (IF:B), >100.000 (IF:T)
Inmunofenotipo * Variable Morfológica	B-Común (CD10+), B Madura (CD20+ era Anti CD20+)? L1-L2*	T*?? L3 (Variable T madura/CD20)
Clasificación Citogenética	Hiperdiploidias >50 Cromosomas TEL-AML1 BCR-ABL1 era post-ITK	Hipodiploidias AF4-MLL (t4;11) E2A-PBX (t 1;19) Cariotipos Complejos BCR-ABL1 (era pre-ITK)
Respuesta al tratamiento	Respuesta a las 4 semanas	Más de 4 semanas o 2RC
Respuesta temprana a esteroides	Menos de 1000/uL blastos al 7mo día de tratamiento	Persistencia de más de 1000/uL blastos al 7mo día
Infiltración	Sin infiltración al diagnóstico	Infiltración a SNC o alta carga

La clasificación de riesgo considera marcadores biológicos como lo son la expresión de marcadores de superficie o alteraciones citogenéticas específicas [t(4;11)/ALL1-AF4, t (1;19)/PBX-E2A, t(9;22)/BCR-ABL1, t(1;19)/ E2A-PBX] en conjunto con la respuesta temprana al tratamiento o la infiltración al sistema nervioso central.²⁷ Esta estrategia de clasificación se adaptó originalmente de los grupos pediátricos, considerándose inicialmente dos grupos; el riesgo habitual y el riesgo alto. A pesar de todos los avances, la

edad continúa considerándose uno de los principales factores pronósticos para el riesgo de recaída, seguido de la cuenta de leucocitos al diagnóstico. El protocolo MRC UKALL/ECOG E2993 el cual consideró más de 1,500 pacientes identificó 4 factores independientes que influyeron sobre la supervivencia libre de enfermedad: citogenética, inmunofenotipo, edad y cuenta de leucocitos al diagnóstico. De esta última la cifra de corte considerada como pronóstico fue de $30 \times 10^9/L$ para el linaje B y de $100 \times 10^9/L$ para el T.²⁸ Dicha cifra de leucocitos también se ha validado en otras poblaciones que han utilizado el esquema MRC UKALL/ECOG E2993.²⁹ Larson *et al.* también consideraron dicha cifra de leucocitos para determinar los grupos de riesgo para los protocolos terapéuticos del Cancer and Leukemia Group B (CALGB) extendiéndolo a la mayoría de sus protocolos.³⁰ La edad, continua siendo uno de los principales factores pronósticos ya que diversos grupos como el GIMEMA ALL 0288 consideran la edad de corte entre los 30 a 40 años como factor pronóstico.¹⁸ En el registro del Hospital General de México previo a la implementación del protocolo institucional HGMLAL07, la cifra de leucocitos de $30 \times 10^9/L$ no fue un factor determinante de la supervivencia, solamente el tipo de riesgo y la expresión del oncogén BCR-ABL1.¹⁴

1.5. Pronóstico posterior a una recaída.

Cerca de un 25% de los pacientes serán refractarios al primer esquema de tratamiento y el resto contarán con una supervivencia libre de enfermedad por debajo del 40%.^{25,28,31,32} Alrededor del 50% de los pacientes presentarán una recaída dentro de los primeros 5 años de tratamiento encontrándose relacionado directamente con anomalías citogenéticas de mal pronóstico o por el tipo de riesgo.^{33,34} Fielding y colaboradores reportaron en 2007 la experiencia de un estudio prospectivo en pacientes con recaída a médula ósea del protocolo MRCUKALL12/ECOG 2993, la supervivencia global posterior a la recaída fue 7% a 5 años (95% IC = 4 – 9%), siendo la edad al momento de la recaída al igual que la duración de la primera remisión completa los principales factores para una buena respuesta para el tratamiento de rescate.³⁵ Semejante a esto Oriol y colaboradores del grupo PETHEMA en su ensayo prospectivo, longitudinal evaluaron la supervivencia de 263 adultos posterior a la primera recaída medular. La supervivencia global registrada

posterior a la recaída fue de 4.5 meses (95% IC, 4 -5 meses) con una supervivencia global a 5 años de 10% (95%IC, 8-12%). Coincidiendo con Fielding los principales factores de buen pronóstico posterior a la recaída fueron la edad menor de 30 años y una mayor duración de la primera remisión completa.³⁶ En nuestro país existen pocos registros de los resultados de los diferentes protocolos de recaída. En el Hospital General de México, en un estudio retrospectivo evaluamos los resultados de los diferentes protocolos de recaída (IDA-FLAG, Hyper-CVAD, protocolo institucional 2,3,5) registrando un total de 15% de Segundas Remisiones Completas (2RC) y una supervivencia promedio de 113 días.³⁷

2. JUSTIFICACIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda es la segunda neoplasia linfoproliferativa que se diagnostica con mayor frecuencia en el departamento de Hematología del Hospital General de México. El tratamiento es en base de quimioterapia y depende de forma general a la experiencia de cada centro oncológico. La intensidad de la quimioterapia la podemos dividir en regímenes de moderada y de alta intensidad. Uno de los regímenes más utilizados es el régimen de alta intensidad denominado *Hyper-CVAD* desarrollado en el MD. Anderson Cancer Center de la Universidad de Texas es el que ha demostrado mejores resultados.³¹ A diferencia de pacientes pediátricos en los que se alcanza una curación por encima del 85%, en adultos la probabilidad de respuesta es menor (30-40% de supervivencia a 5 años). Una de las justificaciones para los pobres resultados de los pacientes adultos en comparación con población pediátrica son las tasas de recaída temprana a médula ósea, la capacidad para recibir dosis mayores de quimioterapia y las alteraciones citogenéticas de buen pronóstico cuya frecuencia es más alta en edades pediátricas.³⁸ En general el porcentaje de recaídas es del 40% durante el primer año de diagnóstico, siendo mayor en subgrupos de alto riesgo [edad mayor de 35 años, cuenta de leucocitos $> 30 \times 10^3/\mu\text{l}$, Cromosoma Philadelphia, Inmunofenotipo linfoide B (estirpe madura)].^{18,25} Este es probablemente el principal factor de riesgo para la muerte del paciente, ya que cuando se presenta la probabilidad de integrar una segunda remisión hematológica (2RC) es de solo del 60% en los centros altamente especializados, y debido a que esta respuesta es muy corta, requieren ser sometidos a un trasplante de

progenitores hematopoyéticos (TCPH).³⁹ En aquellos los cuales no son sometidos a un TCPH la supervivencia a 2 años es menor del 20%.⁴⁰

Esta situación no se reproduce en países en vía de desarrollo o inclusive en nuestra institución ya que el tiempo promedio de supervivencia de los pacientes en recaída es de 6 meses.^{14,37} Esto conlleva la imperiosa necesidad de detectar mejor aquellos casos que requieran iniciar inmediatamente un tratamiento más agresivo.

Además, considerando que en la génesis de LLA están implicados elementos genéticos fuertemente relacionados a cuestiones ambientales y/o étnicas como se puede corroborar en las grandes series epidemiológicas, mismas que apuntan a que la población hispana posee elevadas tasas de LLA, muy por encima de la reportada en población anglosajona;^{9,41,42} entonces se justifica la realización de un estudio particular para la población hispana, específicamente de la población residente en la Ciudad de México y Zona conurbada, a fin de validar o modificar los puntos de corte empleados para la estratificación de riesgo de recaída y evitar tratamientos subóptimos.

3. OBJETIVO

Establecer la cifra de corte de leucocitos y edad que puedan tener una implicación pronóstica en pacientes adultos portadores de leucemia linfoblástica aguda atendidos con el protocolo HGMLAL07 (DI/14/103/03/073)

4. HIPÓTESIS

Considerando que la población hispana posee particularidades que le confieren mayor riesgo de padecer LLA y un cuadro clínico distintivo al descrito en las grandes series anglosajonas:

4.1. H0

Si los puntos de corte para edad y cifra de leucocitos al momento del diagnóstico empleados para estratificar el riesgo de recaída predicen apropiadamente la posibilidad de recaída y la necesidad de incrementar la intensidad de los regímenes de quimioterapia entonces serán buenos predictores de la supervivencia global y libre de la enfermedad en población hispana.

4.2. H1

Si los puntos de corte para edad y cifra de leucocitos al momento del diagnóstico empleados para estratificar el riesgo de recaída no predicen apropiadamente la posibilidad de recaída y la necesidad de incrementar la intensidad de los regímenes de quimioterapia entonces no serán buenos predictores de la supervivencia global y libre de la enfermedad en población hispana, y deberán modificarse.

5. DISEÑO DEL ESTUDIO

5.1. Tipo de estudio.

Estudio observacional, descriptivo y analítico anidado en una cohorte retrospectiva obtenida de los registros médicos de pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados mediante el protocolo institucional HGMLAL07.

5.2. Universo de trabajo.

Se estudiaron todos los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de novo que sean diagnosticados y atendidos con el protocolo institucional HGMLAL07 en el Hospital General de México y/o en el Hospital de Alta Especialidad Bicentenario del ISSSTE durante el periodo enero del 2007 a enero de 2015.

5.3. Tamaño de muestra.

Se realizó muestreo por conveniencia, incluyendo todos los pacientes que fueron atendidos mediante el protocolo institucional HGMLAL07 entre el periodo 2007-2014 en el Servicio de Hematología del Hospital General de México, y en el Departamento de Hematología del Hospital de Alta Especialidad Bicentenario del ISSSTE (Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado) durante el periodo 2014-2015.

6. CRITERIOS DE SELECCIÓN

6.1. Criterios de inclusión.

- Mayores de 18 años.
- Ambos sexos.
- Portadores de leucemia linfoblástica aguda *de novo*, diagnosticados mediante morfología e inmunofenotipo.

6.2. Criterios de exclusión.

- Pacientes con otra enfermedad crónico-degenerativas de forma concomitante (diabetes mellitus, inmunodeficiencias adquiridas o primarias, enfermedades autoinmunes, etc).
- Mujeres embarazadas.

6.3. Criterios de eliminación.

- Registros médicos incompletos.

7. VARIABLES

7.1. Variables independientes

Variable	Tipo de variable	Valores
Tipo de riesgo	Cualitativa dicotómica	0. Habitual 1. Riesgo alto
Definición: El tipo de riesgo indica la necesidad de requerir un manejo terapéutico habitual o en caso de riesgo alto, un régimen intenso. Para su clasificación se emplean los elementos descritos en la Tabla 1 .		
Cuenta de leucocitos al diagnóstico	Cuantitativa continua	Cifra de leucocitos obtenida en biometría hemática, expresada en la unidad $\times 10^3/\text{mcl}$
Definición: Cifra de leucocitos obtenida mediante biometría hemática al momento del diagnóstico.		
Punto de corte leucocitos	Cualitativa dicotómica	0. $< 30 \times 10^3/\text{mcl}$ 1. $> 100 \times 10^3/\text{mcl}$
Definición: Estratificación del tipo de riesgo según la cifra de leucocitos al momento del diagnóstico		
Edad	Cuantitativa continua	Años cumplidos
Definición: Edad del paciente expresada en años cumplidos		
Punto de corte edad	Cualitativa dicotómica	0. < 30 años 1. > 30 años
Definición: Estratificación del tipo de riesgo acorde la edad marcada como punto de corte.		
Cromosoma	Cualitativa dicotómica	0. Expresión ausente

Philadelphia		1. Expresión presente
Definición: Resultado de la prueba de biología molecular para valorar la expresión del cromosoma Philadelphia (BCR/ABL1)		
CD20(+)	Cualitativo dicotómica	0. Ausente 1. Presente
Definición: Resultado de la prueba de inmunofenotipo para determinar la presencia de la expresión del marcador CD20 en las clonas leucémicas.		

7.2. Variables dependientes.

Variable dependiente		
Supervivencia global	Cuantitativa continua	Días
Definición: Días de seguimiento desde el momento del diagnóstico hasta la última fecha registrada (muerte o última consulta)		
Supervivencia libre de enfermedad	Cuantitativa continua	Días
Definición: Días de seguimiento desde el momento que el paciente integra remisión completa hasta la fecha de recaída		

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis se realizará en base del software SPSS versión 20.0 para Windows versión 7.

Paso 1. Estadística descriptiva para establecer la frecuencia medida en porcentaje tanto de los casos por género, tipo de riesgo, clasificación por edad, clasificación por cifra de leucocitos al diagnóstico y expresión del oncogén BCR-ABL.

Paso 2. Análisis de estadística no paramétrica con la prueba ji-cuadrada para la prueba de contraste de hipótesis entre el tipo de riesgo, la cifra de leucocitos, clasificación de edad y la supervivencia general y libre de la enfermedad. Se considerará significativo un valor de $p \leq 0.05$, realizado a un 95% de Intervalo de confianza.

Fórmula de prueba ji-cuadrada:

$$\chi_c^2 = \sum \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}$$

Paso 3. Se realizara la estimación de la supervivencia global considerándose la fecha de inicio de tratamiento y la última fecha de seguimiento (supervivencia global) mediante la función de Kaplan-Meier. La supervivencia libre de enfermedad se realizara mediante la estimación del tiempo transcurrido entre la fecha de remisión completa y fecha de recaída o última fecha de seguimiento.

9. METODOLOGÍA

Una vez obtenida la autorización del protocolo de cohorte retrospectiva del protocolo HGMLAL07 por parte del Comité de Ética e Investigación del Hospital General de México se procedió a solicitar el acceso a los registros médicos disponibles en el Servicio de Hematología y recabar la información necesaria (Ver sección de Variables).

10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El acceso y uso de los registros médicos fue apegado a la normativa ética estipulada en la declaración de Helsinki revisada en 2008, así como de las consideraciones emitidas por la Secretaria de Salud, vigentes para el territorio mexicano.

El acceso a los registros médicos y la información recabada fue manejado de forma confidencial en estricto apego a las normativas éticas y legales sobre el tratamiento de la información personal.

El protocolo de cohorte retrospectiva fue revisado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General de México, bajo el registro: DI/14/103/03/073.

11. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 255 pacientes, el 52.9% (n=135) correspondieron al género femenino y el 47.1% (n=120) al género masculino. En cuanto al tipo de riesgo el 37.3% (n = 95) correspondieron a riesgo habitual y el 62.7% (n= 160) a riesgo alto.

El 21.2% (n= 54) expresaron el marcador CD20+ al momento del diagnóstico, la infiltración a sistema nervioso central se reportó en un 1.6% (n=4) y la expresión del oncogén *BCRABL1* solo se presentó en 1.6% (n=4) de los casos.

Edad y su asociación con la supervivencia. La media de edad fue de 31 años (rango de 16-80 años), acorde a la distribución de edad en su mayoría (n=174, 68.2%) eran menores de 35 años, el restante eran mayores de 35 años. La media de edad para el género femenino fue de 34.4 años (rango 16-80 años), en comparación con el género masculino que fue de 29.4 años (rango 17-66 años). Si existió una diferencia significativa en cuanto a la edad de presentación entre los géneros ($p=0.001$, 95% IC, 34.42- 29.42). Al realizar una comparación en cuanto a la supervivencia acorde al género tanto en el género masculino como al femenino la supervivencia se modificó a los 20 años de edad. Las diferencias de supervivencia tanto por edad como el contraste de edad y género se describen en la [Tabla 2](#) y [Tabla 3](#).

Tabla 2. Supervivencia general a 1 y 5 años acorde edad al diagnóstico.

Edad (años)	Supervivencia General a 5 años (log-rank: p)	Supervivencia General a 1 año (log-rank: p)
18	0.007	0.036
20	0.043	0.249
22	0.678	0.071
25	0.331	0.401
28	0.169	0.224
35	0.186	0.236

Tabla 3. Supervivencia libre de la enfermedad a 1 y 5 años acorde edad al diagnóstico.

Edad (años)	Supervivencia Libre de la Enfermedad a 5 años (log-rank test: p)	Supervivencia Libre de la Enfermedad a 1 año (log-rank test: p)	Supervivencia Libre de la Enfermedad a 5 años (log-rank test: p)	Supervivencia Libre de la Enfermedad a 1 año (log-rank test: p)
18	0.015	0.057	0.015	0.057
20	0.001**	0.003**	0.001**	0.003**
22	0.196	0.080	0.889	0.080
25	0.889	0.941	0.689	0.941
28	0.426	0.605	0.426	0.605
35	0.097	0.163	0.097	0.163
40	0.260	0.481	0.260	0.481

Leucocitos y su asociación con la supervivencia. La media de leucocitos fue de $56.1 \times 10^9/L$ (rango $0.1- 850 \times 10^9/L$), la media de leucocitos por género fue de $60.2 \times 10^9/L$ para el femenino y $52.5 \times 10^9/L$ para masculino. No existió diferencias estadísticamente significativas acorde a la cifra de leucocitos y género ($p= 0.558$, 95% IC; 60.21 vs 52.56). Los resultados de la supervivencia acorde a los diferentes rangos de leucocitos se describen en la [Tabla 4](#).

Tabla 4. Supervivencia libre de la enfermedad a 1 y 5 años según cifra de leucocitos al diagnóstico.

Cifra de leucocitos (x 10 ⁹ /L)	Supervivencia general a 5 años (log-rank test: p)	Supervivencia general a 1 año (log-rank test: p)	Supervivencia Libre de la Enfermedad a 5 años (log-rank test: p)	Supervivencia Libre de la Enfermedad a 1 año (log-rank test: p)
20	0.068	0.207	0.003	0.009
22	0.036	0.158	0.005	0.014
25	0.041	0.120	0.005	0.008
28	0.033	0.093	0.005	0.005
30	0.005	0.026	0.003	0.006
40	0.014	0.057	0.003	0.007
50	0.007	0.007	0.001	0.002
60	0.000	0.000	0.000	0.000
70	0.000	0.002	0.000	0.000
80	0.000	0.001	0.000	0.001
90	0.000	0.001	0.000	0.001

Supervivencia. La supervivencia global a 5 años de seguimiento fue de 27%. La gráfica de supervivencia global a 5 años y al año de seguimiento acorde a la edad se describe en la Figura 1 y Figura 2.

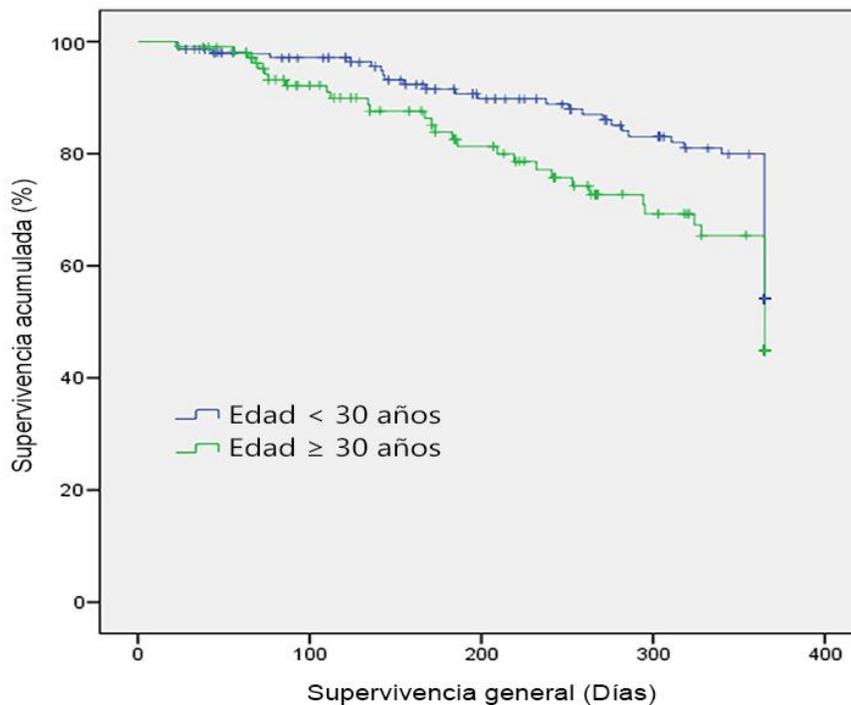
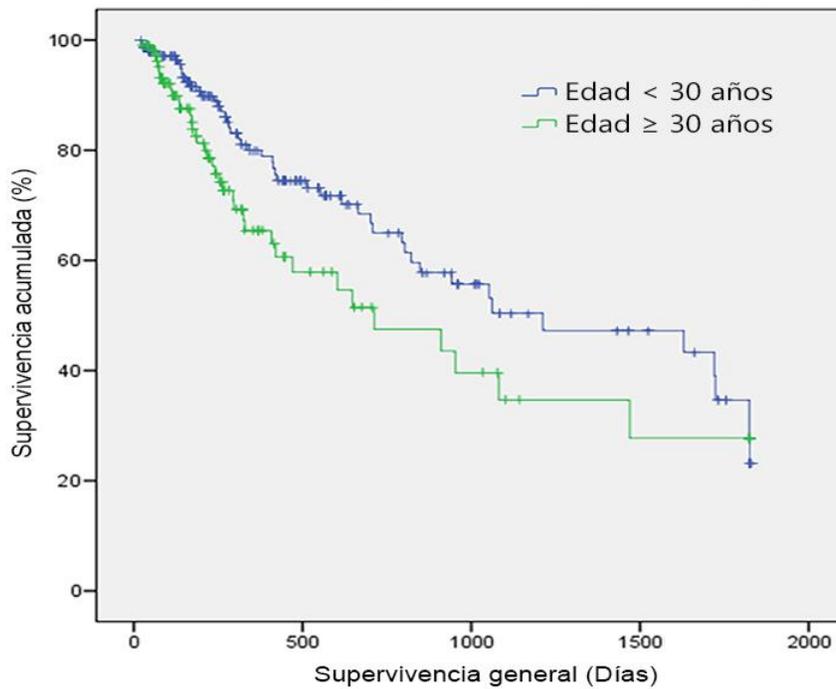


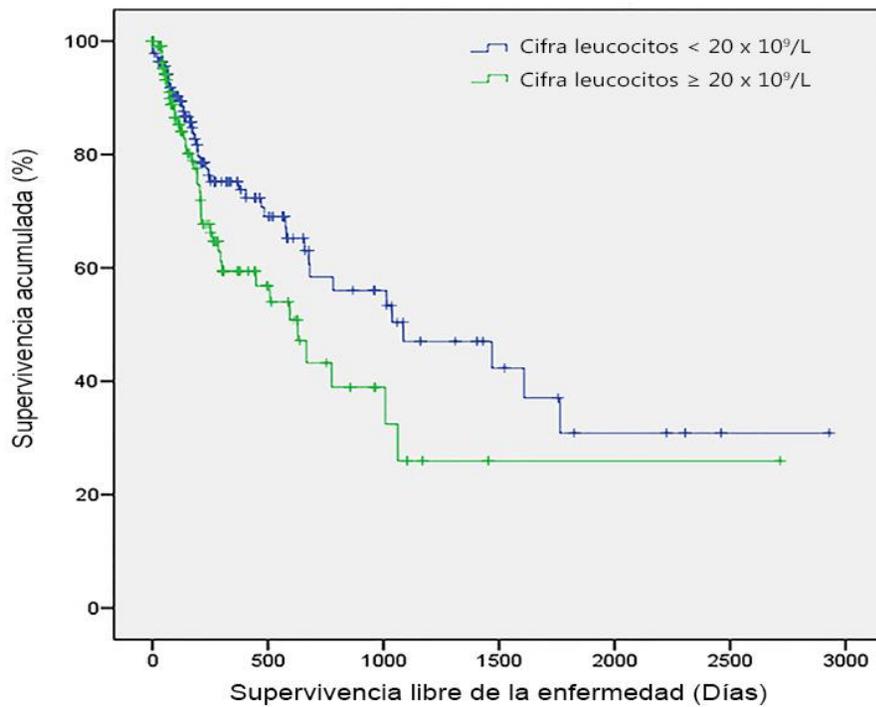
Figura 1. Supervivencia global a 1 año según grupo de edad.

Figura 2. Supervivencia global a 5 años según grupo de edad.



La supervivencia libre de enfermedad acorde a la cifra de leucocitos de $20 \times 10^9/L$ se describe en la Figura 3.

Figura 3. Supervivencia libre de la enfermedad a 5 años acorde a la cifra de leucocitos.



12. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Actualmente el médico hematólogo dispone de un número cada vez mayor de estudios avanzados de biología molecular para clasificar, elegir o modificar tratamientos y establecer el pronóstico de las leucemias^{43,44}. Sin embargo, dos de los cuatro factores que realmente impactan sobre la supervivencia libre de la enfermedad, la edad y la cifra de leucocitos al momento del diagnóstico, son variables clínicas de fácil detección^{18,45}. La media de edad obtenida en pacientes atendidos en nuestra institución es similar a las reportadas en Latinoamérica y ligeramente menor a la de estudios anglosajones^{6,46-48}. El género a pesar de influir significativamente en la edad al momento de diagnóstico, menor para el género masculino, no fue un factor de impacto para la supervivencia libre de la enfermedad, ensombreciendo el pronóstico tanto para hombres como mujeres con edad igual o mayor a los 20 años.

Respecto al número de leucocitos en sangre periférica al momento del diagnóstico una cifra igual o mayor a $20 \times 10^9/L$ fue a partir de la cual se impactó de forma significativa sobre la disminución de la supervivencia libre de la enfermedad a uno y cinco años, menor a las cifras típicamente empleadas para estratificar el riesgo por las grandes series de pacientes con leucemia. En Alemania un primer estudio multicéntrico prospectivo que incluyó 368 pacientes en la década de los ochenta estableció como punto de corte pronóstico para leucocitos $30 \times 10^9/L$ ⁴⁸, cifra reciente empleada y ratificada por el GMALL (*German Multicenter Study Group for Adult ALL*) que empleó datos de 1,648 pacientes⁴⁹. El protocolo MRC UKALL/ECOG E2993 en Reino Unido también utilizó esa cifra de corte, así como el estudio de Wang *et al.* en China empleando el mismo esquema^{28,29}. Por su parte en Italia, las vertientes de la gran cohorte GIMEMA (*Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto*) obtuvieron una media de $13.6 \times 10^9/L$ y estratifican a sus pacientes en 3 grupos: cifras de leucocitos menores a $50 \times 10^9/L$, 74% de los pacientes se ubican en este rango con riesgo habitual; 12% presentan cifras entre $50 - 100 \times 10^9/L$; y un 14% con recuento mayor a $100 \times 10^9/L$ considerándose de muy alto riesgo^{18,50}. El MD Anderson Cancer Center, referente mundial del tratamiento de leucemia con el Hyper-CVAD, identificó que cifras de leucocitos superiores a $50 \times 10^9/L$ otorgaban un pronóstico adverso, similar a los hallazgos de los trabajos con población pediátrica⁵¹.

Conjuntando las dos variables de mayor impacto en este trabajo, recordar la teoría de la inmunosenescencia, la cual sugiere que tanto la función como el número de células hematopoyéticas disminuyen con la edad⁵², por lo cual a pesar de que la diferencia de edad no es tan marcada entre nuestra serie y los estudios previamente citados, lo esperado sería encontrar cifras discretamente mayores de leucocitos, sin embargo ocurre lo contrario, por lo cual seguramente existen más factores (clínicas, hematológicas y genéticas) detrás de este hallazgo.

Esto finalmente nos obliga a reflexionar sobre el diseño de los esquemas de tratamiento ya que un porcentaje nada despreciable de pacientes debuta con hiperleucocitosis que si bien no alcanza los puntos de corte típicos, si sobrepasan los $20 \times 10^9/L$, con la consecuente implicación pronóstica que obligaría a intensificar el tratamiento y adicionar estrategias de profilaxis a sistema nervioso central.

Respecto a los pacientes con leucemia, donde factores genéticos están claramente implicados, cada población deberá tener sus propios puntos de cohorte para estratificar el riesgo. Emplear cifras de otras poblaciones como referencia pudiera estar condicionando dosis subóptimas de quimioterapia, con el consiguiente fracaso terapéutico. Los resultados mostrados pudieran ser empleados como cuentas de leucocitos de referencia para población mexicana afectada con leucemia.

13. REFERENCIAS

1. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011 May 12;117(19):5019–32.
2. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. Elsevier; 2013 Jun 1;381(9881):1943–55.
3. Vasekar M, Allen JE, Joudeh J, Claxton D. Emerging molecular therapies for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Adv Exp Med Biol*. 2013 Jan;779:341–58.
4. McGregor S, McNeer J, Gurbuxani S. Beyond the 2008 World Health Organization classification: the role of the hematopathology laboratory in the diagnosis and management of acute lymphoblastic leukemia. *Semin Diagn Pathol*. 2012 Feb;29(1):2–11.
5. Faderl S, O'Brien S, Pui C-H, Stock W, Wetzler M, Hoelzer D, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. *Cancer*. 2010 Mar 1;116(5):1165–76.
6. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood*. 2012 Jan 5;119(1):34–43.
7. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893–917.
8. González-Salas WM, Olarte-Carrillo I, Gutiérrez-Romero M, Montaña-Figueroa EH, Martínez-Murillo C, Ramos-Peñañiel CO. [Acute leukemia frequency observed in a reference hospital]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2012;50(2):167–71.
9. Tirado-Gómez LL, Mohar-Betancourt A. Epidemiología de las Neoplasias Hemato-Oncológicas. *Rev Inst Nac Cancerol*. 2007;2:109–20.
10. Jeha S. New therapeutic strategies in acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*. 2009 Jan;46(1):76–88.
11. Curado MP, Pontes T, Guerra-Yi ME, Cancela M de C. Leukemia mortality trends among children, adolescents, and young adults in Latin America. *Rev Panam Salud Publica*. 2011 Feb;29(2):96–102.
12. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. Elsevier; 2009 Aug 8;23(4):655–74.
13. Arteaga-Ortiz L, Buitrón-Santiago N, Rosas-López A, Rosas-Arzate G, Armengolt-Jiménez A, Aguayo A, et al. [Acute lymphoblastic leukemia: experience in adult patients treated with hyperCVAD and O195 Protocol, at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Cohort 2003-2007]. *Rev Invest Clin*. 2008 Jan;60(6):459–69.

14. Ramos C, Rozen E, León M, Martínez T A, Olarte I, Catellanos H, et al. [Results of treatment of acute lymphoblastic leukemia in two cohorts of Mexican patients]. *Rev Med Chil*. 2011 Sep;139(9):1135–42.
15. Rabin KR, Poplack DG. Management strategies in acute lymphoblastic leukemia. *Oncology (Williston Park)*. 2011 Apr 15;25(4):328–35.
16. Hoelzer D. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematology*. 2002 Jan 1;2002(1):162–92.
17. Fielding AK. Current therapeutic strategies in adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011 Dec;25(6):1255–79, viii.
18. Annino L, Vegna ML, Camera A, Specchia G, Visani G, Fioritoni G, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood*. 2002 Feb 1;99(3):863–71.
19. Stock W. Current treatment options for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2010 Feb;51(2):188–98.
20. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2006 Jun 15;354(24):2531–41.
21. Sanford DS, Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, Cortes J, Ravandi F. The role of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015 Apr;15(4):365–73.
22. Portell CA, Advani AS. Antibody therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2012 Jun;7(2):153–9.
23. Ai J, Advani A. Current status of antibody therapy in ALL. *Br J Haematol*. 2015 Feb;168(4):471–80.
24. Villasís Keever MA, Arias Gómez J, Escamilla Núñez A, Bonilla Rojas J. Metaanálisis sobre los factores pronóstico relacionados con la mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex. Instituto Nacional de Salud, Hospital Infantil de México Federico Gómez*; 2012;69(3):175–89.
25. Gokbuget N, Hoelzer D, Arnold R, Böhme A, Bartram CR, Freund M, et al. Treatment of adult ALL according to protocols of the German Multicenter Study Group for Ault ALL (GMALL). *Hematol Oncol Clin North Am. Elsevier*; 2000 Dec 12;14(6):1307–25.
26. Gökbuget N. [Current treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults]. *Internist (Berl)*. 2015 Apr;56(4):344–53.
27. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, Ganser A, Heimpel H, Büchner T, et al. Risk groups in adult acute lymphoblastic leukemia. *Haematol Blood Transfus*. 1987 Jan;30:104–10.

28. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. 2005 Dec 1;106(12):3760–7.
29. Wang H, Chen X-Q, Geng Q-R, Liu P-P, Lin G-N, Xia Z-J, et al. Induction therapy using the MRC UKALLXII/ECOG E2993 protocol in Chinese adults with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol*. 2011 Aug;94(2):163–8.
30. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EJ, Stone RM, Schulman P, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood*. American Society of Hematology; 1995 Apr 15;85(8):2025–37.
31. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004 Dec 15;101(12):2788–801.
32. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EJ, Stone RM, Schulman P, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood*. 1995 Apr 15;85(8):2025–37.
33. Faderl S, Jeha S, Kantarjian HM. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2003 Oct 1;98(7):1337–54.
34. Mancini M, Scappaticci D, Cimino G, Nanni M, Derme V, Elia L, et al. A comprehensive genetic classification of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of the GIMEMA 0496 protocol. *Blood*. 2005 May 1;105(9):3434–41.
35. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*. American Society of Hematology; 2007 Feb 1;109(3):944–50.
36. Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas J-M, Tormo M, Heras I, Rivas C, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica*. 2010 Apr;95(4):589–96.
37. Ramos-Peñafiel CO, Martínez-Tovar A, Olarte-Carrillo I, Castellanos-Sinco H, Martínez-Murillo C, León-González G, et al. Experiencia del tratamiento de la leucemia linfocítica aguda en recaída en el Hospital General de México. *Rev Médica del Hosp Gen México*. 2010;73(04):263–7.
38. Bhojwani D, Pui C-H. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):e205–17.
39. Forman SJ, Rowe JM. The myth of the second remission of acute leukemia in the adult. *Blood*. 2013 Feb 14;121(7):1077–82.

40. Harned TM, Gaynon P. Relapsed acute lymphoblastic leukemia: current status and future opportunities. *Curr Oncol Rep*. 2008 Nov;10(6):453–8.
41. Santoyo-Sánchez A, Ramos-Peñafiel C, Palmeros-Morgado G, Mendoza-García E, Olarte-Carrillo I, Martínez-Tovar A, et al. [Clinical features of acute leukemia and its relationship to the season of the year]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014;52(2):176–81.
42. Buitrón-Santiago N, Arteaga-Ortiz L, Rosas-López A, Aguayo A, López-Karpovitch X, Crespo-Solís E. [Acute myeloid leukemia in adults: experience at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán from 2003 to 2008]. *Rev Invest Clin*. 2010;62(2):100–8.
43. Jaso J, Thomas DA, Cunningham K, Jorgensen JL, Kantarjian HM, Medeiros LJ, et al. Prognostic significance of immunophenotypic and karyotypic features of Philadelphia positive B-lymphoblastic leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer*. 2011 Sep 1;117(17):4009–17.
44. Jiménez-Morales S, Miranda-Peralta E, Saldaña-Alvarez Y, Perez-Vera P, Paredes-Aguilera R, Rivera-Luna R, et al. BCR-ABL, ETV6-RUNX1 and E2A-PBX1: prevalence of the most common acute lymphoblastic leukemia fusion genes in Mexican patients. *Leuk Res*. 2008 Oct;32(10):1518–22.
45. Ganzel C, Rowe JM. Prognostic factors in adult acute leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011 Dec;25(6):1163–87.
46. Sant M, Allemani C, Tereanu C, Angelis R De, Capocaccia R, Marcos-gragera R, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010 Nov 11;116(19):3724–34.
47. De França Azevedo I, da Silva Júnior RMP, de Vasconcelos AVM, das Neves WB, de Barros Correia Melo FC, Melo RAM. Frequency of p190 and p210 BCR-ABL rearrangements and survival in Brazilian adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*. Jan;36(5):351–5.
48. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, Büchner T, Ganser A, Heil G, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*. 1988 Jan;71(1):123–31.
49. Gokbuget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram C-R, Arnold R, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood*. American Society of Hematology; 2012 Mar 22;120(9):1868–76.
50. Chiaretti S, Vitale A, Cazzaniga G, Orlando SM, Silvestri D, Fazi P, et al. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. *Haematologica*. 2013 Nov;98(11):1702–10.

51. Pui C-H, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 10;29(5):551–65.
52. Van Zant G, Liang Y. Concise Review: Hematopoietic Stem Cell Aging, Life Span, and Transplantation. *Stem Cells Transl Med*. 2012 Sep 5;1(9):651–7.

ANEXO I. Esquema de Tratamiento Institucional HGMLAL07

0. Pre-inducción			
0.1. Evaluación basal			
Solicitud y toma de:			
<ul style="list-style-type: none"> - Médula ósea por aspiración - Inmunofenotipo - Cariotipo - PCR para BCR-ABL 			
0.2. Medicamentos de pre-inducción			
Medicamento	Día	Dosis y consideraciones	
Prednisona	-7	25mg	
Prednisona	-6	25mg	
Prednisona	-5	50mg	
Prednisona	-4	50mg Iniciar la administración de HCO ₃ en las soluciones endovenosas Evitar el uso de ranitidina o de fluconazol Iniciar la administración de enoxaparina 40mg SC cada 24hrs	
Metotrexate	-3	3.5mg/m ² SC diluido en solución glucosada al 5%, 1/10 de la dosis administrarla en 30 minutos y el resto continuar en infusión de 24hrs <ul style="list-style-type: none"> • Al término inmediatamente del metotrexato administrar L-Asparaginasa 5,000 unidades endovenosa/m² SC • Ácido folínico 15mg/m² SC IV endovenoso iniciar a las 12 horas del término del Metotrexato. Prednisona 75mg VO cada 24hrs Continuar con la administración de enoxaparina 40mg SC cada 24hrs	
Prednisona	-2	75mg / Rescate con ácido folínico	
Prednisona	-1	60mg/m ² SC / Rescate con ácido folínico	
0.3. Evaluación al Día 0			
<ul style="list-style-type: none"> - Medición de respuesta favorable a esteroides - Toma de aspirado de médula ósea para detección de EMR (toma de muestra de médula ósea por aspiración y envío de muestra para inmunofenotipo) 			
1. Inducción a la remisión (Fase I)			
Medicamento	Dosis y vía de administración	Día	Consideraciones
1.1. Quimioterapia de inducción			
Daunorrubicina	60 mg/m ² IV	1, 8, 15	Administrar en 30 minutos
Vincristina	1.5 mg/m ² IV	1, 8, 15, 22	Máximo 2 mg totales
Prednisona	60 mg/m ² IV	1-28	Máximo 100 mg/día
1.1. Profilaxis a sistema nervioso central			
Metotrexato	15 mg IT	1, 8, 15, 22	Simultánea a punción lumbar con toma de muestra para identificar blastos en SNC
Citarabina	40 mg IT	1, 8, 15, 22	
Dexametasona	8 mg IT	1, 8, 15, 22	
2. Inducción a la remisión (Fase II)			
Ciclofosfamida	650 mg/m ² IV	1, 8	
Citarabina	65 mg/m ² IV	1-4, 8-11	
6-mercaptopurina	50 mg/m ² VO	1-15	

3. Consolidación e Intensificación			
3.1. Quimioterapia de consolidación			
Metotrexato	1.5 mg/m ² IV	1, 15, 45	
3.2. Intensificación			
Doxorrubicina	30 mg/m ² IV	1, 8, 15	
Vincristina	1.5 mg/m ² IV	1, 8, 15, 22	
Prednisona	60 mg/m ² VO	1-28	
3.3. Apoyo a la consolidación			
Etopósido	100 mg/m ² IV	1-5, 28-32	Dos ciclos de 5 días con 21 días de diferencia
Citarabina	75 mg/m ² IV	1-5, 28-32	
3.4. Profilaxis a sistema nervioso central			
Metotrexato	15 mg IT	1, 8, 15, 22	Simultánea a punción lumbar con toma de muestra para identificar blastos en SNC
Citarabina	40 mg IT	1, 8, 15, 22	
Dexametasona	8 mg IT	1, 8, 15, 22	
4. Mantenimiento			
4.1. Medicamentos de mantenimiento			
6-mercaptopurina	50mg/m ² VO	Lunes-Viernes	
Metotrexato	50 mg IM	Semanal	
4.2. Profilaxis a sistema nervioso central			
Metotrexato	15 mg IT	1 punción cada	Simultánea a punción lumbar con toma de muestra para identificar blastos en SNC
Citarabina	40 mg IT	2 meses por 2	
Dexametasona	8 mg IT	años	