



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**HOSPITAL GENERAL “DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA”
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**ASOCIACION ENTRE EL NÚMERO DE DOSIS DE L-
ASPARAGINASA Y RECAIDA DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA
AGUDA EN PACIENTES PEDIATRICOS TRATADOS CON EL
PROTOCOLO DFC1 00-01**

TESIS

**DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO EN:
HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

**PRESENTADO POR:
DRA. PALOMA DEL ROCIO LOZA SANTIAGUILLO**



**ASESOR DE TESIS:
M.EN C. ELVA JIMENEZ HERNANDEZ
HEMATOLOGIA PEDIATRICA Y TRANSPLANTE DE
MEDULA OSEA**

**R-2015-3502-144
México D.F 2**



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.

AGRADECIMIENTOS:

Doy gracias a Dios y a la vida por darme la oportunidad de seguir "un día a la vez" y no dejarme desistir nunca pese a la adversidad y la incertidumbre!!!

Gracias a mi familia: mi padre: Joel Loza, mi mamá: Magdalena Santiaguillo y mi hermana Julia Loza; por su apoyo incondicional, por ser mi fuerza, y ser mis mas grandes amigos y mis grandes maestros de vida y sobretodo por darme vida!!!! Los amo.....!!

Gracias a Israel por desvelarse conmigo , por aguantar ratos de desesperanza y mal humor, por darme todo el amor y comprensión de pareja que necesite para seguir adelante. Por alentarme a seguir siempre adelante!!!

Gracias Dra. Jiménez ser nuestra maestra en toda la extensión de la palabra, por las lecciones; no solo de aula , si no de vida; por no hacernos el camino fácil, para poder de esta manera valorar más el éxito y por enseñarnos a no conformarnos .

Gracias Dra. Bere por ser mas que nuestra maestra, nuestra amiga , nuestra cómplice y por ser nuestro hombro cuando la situación se tornaba difícil.

Gracias a Dra. del campo por ser excelente jefa de servicio por el apoyo y la oportunidad para seguir creciendo personal y profesionalmente.

Gracias Dra. Lily por toda la enseñanza humana, Dra. Montero por la motivación a seguir estudiando, Dra. Lupita por su enseñanza metódica y a todos mis médicos de base (Dr. Ruy Pérez, Dra. Fernández, Dra. Núñez, Dra. Balam, Dra. Herver, Dr. Martínez Amigón, Dr. Martínez Villegas, Dr. Ángel García, Dra. Angy Martínez por la enseñanzas diarias no solo en un pase de visita, no solo en un microscopio; por compartir un poco de su conocimiento cada día y tras cada llamado de atención o felicitación.

A mis compañeros por estos dos años (Azalia, Luis, Pedro y Beatriz)por los buenos y malos momentos.

Y MIL GRACIAS A LOS TODOS NIÑOS QUE NOS ENSEÑAN DIA A DIA EL VALOR DE LA VIDA.....

Gracias a cada uno de ustedes por formar parte de mi formación y crecimiento profesional y personal.

*Nunca te quejes del ambiente o de los que te rodean.
Hay quienes en tu mismo ambiente supieron vencer.*

*Las circunstancias son buenas o malas
según la voluntad o fortaleza de tu corazón.*

Pablo Neruda

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL GENERAL
DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**DRA LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD**

Instituto Mexicano del Seguro Social
UMAE Hospital General .Dr. Gaudencio González Garza Centro Medico Nacional La Raza

**DRA. ELVA JIMENEZ HERNANDEZ M EN C.
TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

Instituto Mexicano del Seguro Social
UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Medico Nacional La Raza

DRA. ELVA JIMENEZ HERNANDEZ M EN C.
ASESOR DE TESIS

Instituto Mexicano del Seguro Social
UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Medico Nacional La Raza

DRA. PALOMA DEL ROCIO LOZA SANTIAGUILLO
INVESTIGADOR

Residente de 6to Año del curso de Especialización en Hematología Pediátrica
Instituto Mexicano del Seguro Social
UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Medico Nacional La Raza

"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 21/09/2015

M.C. ELVA JIMENEZ HERNANDEZ

P R E S E N T E


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

ASOCIACIÓN ENTRE EL NUMERO DE DOSIS DE L-ASPARAGINASA Y RECAÍDA DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS TRATADOS CON EL PROTOCOLO DFC1 00-01

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3502-144

ATENTAMENTE


DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE:

RESUMEN.....	8
MARCO TEORICO.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
JUSTIFICACION.....	15.
OBJETIVO GENERAL.....	16
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	16
HIPOTESIS.....	16
MATERIAL Y METODOS.....	17
ANALISIS ESTADISTICO.....	17
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	18
VARIABLES DE ESTUDIO.....	19
RESULTADOS.....	22
DISCUSION.....	28
CRONOGRAMA DE TRABAJO.....	31
BIBLIOGRAFIA	32
ANEXOS.....	35

RESUMEN

Título: Asociación entre el número de dosis de L-asparaginasa y recaída de leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos tratados con el protocolo DFC 00-01

Introducción: La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) representa el 85% de los casos en niños. En las últimas 4 décadas se han logrado grandes avances en el tratamiento, con tasas de supervivencia de aproximadamente del 85% a largo plazo en países de altos ingresos. A pesar de dichos avances entre el 20 y 30% de los pacientes cursan con recaídas, en su mayoría por resistencia a la quimioterapia. En la LLA, de novo o en recaída uno de los fármacos que se utilizan como pilares del tratamiento es la L-asparaginasa (L-ASP). Con lo que ha mejorado la supervivencia como lo han demostrado los ensayos clínicos multicéntricos de varios grupos; entre ellos el Instituto del Cáncer Dana-Farber, que utilizamos desde hace varios años en nuestra población.

Objetivo: Conocer la asociación entre el número de dosis de L-asparaginasa y recaída de la LLA en pacientes pediátricos tratados con el protocolo del Instituto del Cáncer Dana-Farber (DFCI) 00-01.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio transversal, observacional analítico, donde se incluyeron pacientes menores de 16 años de edad, de ambos géneros, con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo, del servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, que fueron diagnosticados y tratados con el protocolo del Instituto del Cáncer Dana-Farber 00-01, entre el 1 de enero del 2007 al 30 de diciembre del 2014, que presentaron recaída durante este periodo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se realizó análisis descriptivo, se utilizó mediana como medida de tendencia central, para las variables cualitativas se analizaron mediante prueba de Chi cuadrada. El análisis de supervivencia por Kaplan-Meier, y la comparación entre los grupos de recaída con las dosis de L-asparaginasa mediante log-rank y riesgos proporcionales de Cox.

RESULTADOS: En un periodo de 8 años (2007 al 2014) se diagnosticaron un total 606 pacientes con leucemia linfoblástica aguda, de los cuales 171 (28.2%) recayeron y reunieron los criterios de inclusión del estudio. Recaen más los pacientes del sexo masculino (57.6%), clasificados como de riesgo estándar (52.3%), en cuanto al fenotipo, el de células B se presentó en un 91.2%, el de células T solo 8.7%; relacionado al tiempo, las recaídas son muy tempranas y tempranas (44.2% y 40.1 respectivamente), el sitio que recaen con mayor frecuencia es a MO seguido de la combinación MO y SNC 12.2 %, En cuanto a los grupos de riesgo predominó el riesgo estándar en 52.3%, alto en 47.1%; la mayoría de los pacientes habían presentado buena respuesta a la ventana esteroidea 78.5%. Respecto a las dosis de L-asparaginasa; la mayoría de los pacientes recibieron más de 20 dosis (78.36%). No hubo diferencia en el riesgo de recaída entre aquellos que recibieron >20 dosis comparado con los que recibieron <20 ($p=.490$) a diferencia de los que recibieron <10 donde se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=.056$)

CONCLUSIONES: En nuestra población recaen más los pacientes del sexo masculino, clasificados como de riesgo estándar, las recaídas son muy tempranas y tempranas, el sitio que recaen con mayor frecuencia es a MO, características que hacen su pronóstico muy desfavorable. En cuanto al número de dosis de L-asparaginasa no pudimos demostrar que fuese un factor determinante por sí solo, ya que la mayoría de los pacientes que recayeron recibieron más de 20 dosis. Nuestra supervivencia libre de 2ª recaída y global es similar a otros estudios internacionales cuando se someten a solo quimioterapia a 5 años menor a 5%.

MARCO TEORICO:

La leucemia aguda es el resultado de la expansión clonal que da lugar a la proliferación incontrolada y acumulación de células inmaduras denominadas blastos.(1) Es la neoplasia maligna mas común en niños, representando un 25-30% de todos las neoplasias en niños (2) En el caso de la Leucemia linfoblástica Aguda (LLA) la afección clonal surge en la línea linfoide. La LLA representa 85% de los casos en niños. (3). En las ultimas 4 décadas se han logrado grandes avances en el tratamiento, con tasas de supervivencia de aproximadamente del 85% a largo plazo en países de altos ingresos. A pesar de dichos avances entre el 20 y 30% de los pacientes cursan con recaídas, por diferentes causas, entre estas la aplicación incompleta de los esquemas, ya sea por falta de apego, por intolerancia o efectos secundarios de alguno de los fármacos. En la LLA, los principales fármacos que se utilizan como pilares del tratamiento son: los alcaloides de la vinca, glucocorticoides, antraciclinas, y L-asparaginasa (L-ASP).(4)

La L-asparaginasa es un fármaco eficaz para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de novo o durante las recaídas (ALL) la intensificación prolongada con L-asparaginasa mejoró significativamente los resultados, como lo ha demostrado el Instituto del Cáncer Dana-Farber en su ensayo con el protocolo del Consorcio 91-01.

Al igual que otros estudios han demostrado que la resistencia in vitro a este fármaco es un fuerte predictor de pobre respuesta en LLA. También se ha observado que cuando hay pobre respuesta in vivo a L-asparaginasa el resultado es desfavorable en la LLA pediátrica.(5)

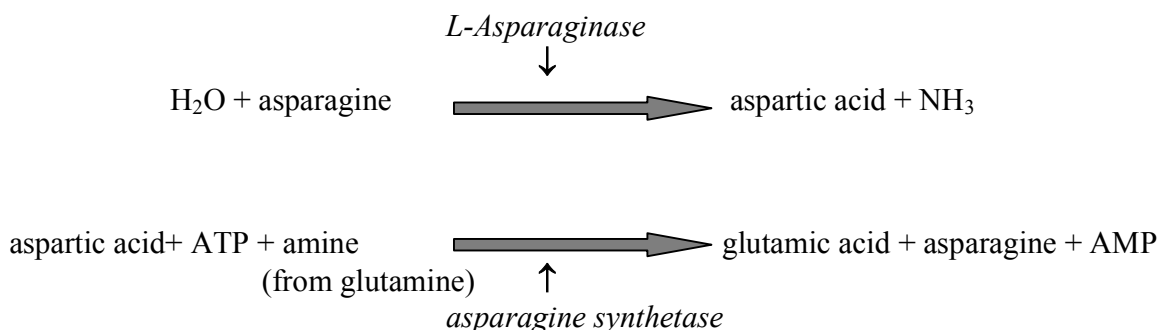
El descubrimiento y desarrollo de la L-asparaginasa como una droga anticancerígena fue a partir de 1953 cuando Kidd primero observo en ratas y ratones con linfomas, estos remitían después de tratarlos con suero de cerdo guinea. Estudios subsecuentes encontraron que la enzima L-asparaginasa era la responsable de la regresión del tumor.(6)

La asparaginasa es una enzima que se produce en forma natural en una variedad de plantas, animales y microorganismos (7), aunque principalmente se deriva de las bacterias, las tres enzimas que han utilizado en el tratamiento de la LLA, provienen de: Escherichia coli la E. coli-asparaginasa, una forma pegilada de E. coli-asparaginasa nativa la PEG-asparaginasa, y otra deriva del crisantemo la Erwinia-asparaginasa (8-10).

Farmacodinamia :

Tras la administración de asparaginasa, el ácido amino no esencial de asparagina es hidrolizado en ácido aspártico y amonio, en el suero la asparagina se agota. Las células malignas que responden al tratamiento son incapaces de garantizar su propio suministro de asparagina debido a una actividad sintetasa de asparagina menor que en las células normales, y por lo tanto dependen de la disponibilidad extracelular del aminoácido. La enzima L-asparaginasa es responsable de la conversión de L-asparaginasa a ácido aspártico y amonio, con la ayuda de L-asparaginasa sintetiza, las células normales pueden sintetizar L-asparaginasa, a diferencia de las células tumorales que son esencialmente dependientes para proliferación y sobrevivir (10).

La eficacia de la terapia de L-asparaginasa en LLA es un resultado de agotamiento de asparagina dentro de las células leucémicas. La L-asparaginasa hidroliza a la asparagina a ácido aspártico y amoníaco y como consecuencia la asparagina en el suero se agota rápidamente. (Fig 1)



En las células normales la asparagina es un aminoácido no esencial, porque las células utilizan la enzima sintetasa de asparagina para sintetizar asparagina. La Asparagina sintetasa, es codificada por un único gen localizado en el cromosoma 7q21.3. Esta enzima añade una amina de la glutamina a ácido aspártico, formando de este modo el característico grupo amida de la asparagina. En contraste con las células normales, la asparagina es un aminoácido esencial para las células leucémicas debido a su relativa falta de asparagina sintetasa. El agotamiento de asparagina inhibe la síntesis de ARN y proteínas e induce la detención del ciclo celular y la apoptosis en líneas celulares de murino. La depleción completa de asparagina en el humano es alcanzado cuando el nivel de L-asparaginasa en suero es mayor de 100 U/L(11)

Los niveles de glutamina también caen, bajo la exposición de L-asparaginasa, este efecto se explica por la baja actividad glutaminasa de L-Asparaginasa. Una reducción en los niveles de glutamina también contribuye al efecto antileucémico de L-asparaginasa, ya que la glutamina desempeña un papel fundamental en el metabolismo celular y la síntesis de proteínas. Los niveles séricos de glutamina (650 mol / L) son alrededor de diez veces mayor que la cantidad de asparagina. La hidrólisis de Glutamina conduce a un aumento en ácido glutámico. Sin embargo, las concentraciones de glutamina rápidamente vuelven a los niveles normales y permanecen así durante la actividad prolongada de L-asparaginasa. Esto es debido al hecho de que el cuerpo puede aumentar su tasa de síntesis de glutamina por la glutamina sintetasa.(12)

Farmacocinética:

En el tratamiento de la LLA la L-asparaginasa se administra por vía intravenosa e intramuscular. Estudios que han determinado curvas de de concentración plasmática han encontrado que su vida media es entre 4 a 15 h, algunos autores sugieren una captación inicial de la enzima por algunos tejidos, seguida por la redistribución en el plasma. Bruek y Ohnuma et al. coinciden en que la asparaginasa primero es eliminada vía sistema reticulo-endoplasmico.

Schwartz et al. Reportaron bajo nivel de actividad de asparaginasa en el líquido cefalorraquídeo (LCR) cuando se administraron dosis inferiores a 5.000 U / kg por día. (13) Riccardi y et al. realizaron investigaciones en mono Rhesus y en pacientes, encontraron con asparaginasa sistémica muestran que actividades de que con concentraciones de 100 U/l de asparaginasa, hay una depleción completa de asparagina en suero y líquido cefalorraquídeo (14).

Interacciones con fármacos:

Se ha demostrado interacciones entre asparaginasa y otros fármacos empleados en el tratamiento de enfermedades malignas, estas son basadas en la inducción enzimática para la síntesis de proteínas, DNA y RNA. La administración previa o simultánea de agentes que inhiben la síntesis de proteínas como los antimetabolitos o agentes alquilantes, es considerablemente perjudicial para la citotoxicidad de estas sustancias.(15)

Capizzi demostró resultados del efecto terapéutico entre la dosis de asparaginasa y el antimetabolito; tales como el metotrexate (MTX). Observó tanto la secuencia y el intervalo de tiempo entre la dosis de asparaginasa y el metotrexate (MTX). Un total de 55% de los ratones que tenían leucemia y que recibieron varios ciclos de tratamiento de MTX seguido de asparaginasa se curaron, mientras que aquellos que recibieron primero la L-asparaginasa y en seguida el MTX no se observó ninguna respuesta (16).

Las investigaciones realizadas para el intervalo de tiempo óptimo entre el MTX y la administración de la asparaginasa demuestran un intervalo de 9 - 10 días para ser óptima cuando la asparaginasa es administrada previo al MTX, en comparación con 24 h cuando la secuencia es opuesta (17)

Capizzi demostró que al retrasar la administración de asparaginasa después del metotrexate fue asociado con un efecto protector equivalente a la función del rescate con ácido fólico (18). No se encontró una inhibición de la captación celular de MTX ni una mayor degradación de poliglutamatos de MTX, se observó una relación directa entre la sensibilidad a la asparaginasa por las células tumorales y la formación de poliglutamatos. Sur et al. especuló que la formación disminuida de poliglutamatos de MTX se puede atribuir tanto a una reducción de la concentración de glutamato intracelular debido a la actividad glutaminasa de la asparaginasa y a una actividad mejorada de α -glutamil hidrolasa. La mayor citotoxicidad de los poliglutamatos de MTX se atribuye a una mejor disponibilidad intracelular y a una inhibición más fuerte de las enzimas dependientes de folato en comparación con el MTX no metabolizado (19)

Preparaciones de asparaginasa:

La L-asparaginasa de origen bacteriano fue aislada por primera vez en 1964 por Mashburn et al. de *E. coli* (EC-L-ASNasa). La *E. coli* produce dos formas de L-asparaginasa, EC-1 y EC-2. La EC-2 (20)

Hoy en día se utilizan tres formas de L-asparaginasa, la *E. coli* nativa ó L-ASNasa, la *Erwinia* y la PEG-asparaginasa (PEG-ASNasa).(21)

L-ASNasa aislada de *E. coli* y de *Erwinia caratovora* se utilizan para el tratamiento de LLA considerándolas como menos tóxicas en comparación con otras formas de esta enzima. El inconveniente para utilizar asparaginasa como un agente antitumoral, es la presentación de reacción de hipersensibilidad en algunos pacientes, y si esta es grave se tiene que suspender. Este problema se ha disminuido al utilizar polietilenglicol (PEG) L-asparaginasa conjugada o PEG-asparaginasa, que permite el tiempo suficiente para la actividad enzimática en el plasma y la depleción de asparagina. También se ha reducido la frecuencia de aplicación al utilizar PEG-asparaginasa, ya que se ha aumentado su estabilidad y tiempo de retención en la sangre al reducirse su proteólisis y su excreción renal (22).

De las tres formas de L-asparaginasa, la *E. coli* y PEG-asparaginasa son más eficaces y se utilizan para el tratamiento de primera línea de la LLA, mientras que *Erwinia* asparaginasa se utiliza como tratamiento segunda o tercera línea o en aquellos pacientes que presentan

alergia a las dos formas anteriores (23) y aún con la Erwinia se ha visto que desencadena reacción de hipersensibilidad hasta en un 17% de los pacientes (22).

Se ha determinado la actividad farmacológica, inmunogenicidad y actividad anti-leucémica de un nuevo crisantemo-recombinante- pegilado (PEG-r-crisantaspase). Comparada con Erwinia-asparaginasa. Los resultados demuestran que la PEG-r-crisantaspase mantiene un agotamiento completo de asparaginasa en plasma hasta por 72 h con una dosis 50 veces más baja. En los ratones que recibieron PEG-r-crisantaspase, los anticuerpos específicos contra la enzima fueron indetectables, lo que indica menor inmunogenicidad de la enzima pegilada. Por lo tanto, PEG-r-crisantaspase parece ser un fármaco prometedor para el tratamiento de la LLA aunque requiere más ensayos clínicos para demostrar su seguridad y eficacia (24).

Hipersensibilidad asociada a Asparaginasa:

Con el uso de la L-asparaginasa en los esquemas de quimioterapia en la LLA, los resultados en la supervivencia global han mejorado ostensiblemente, por lo que se considera como un medicamento esencial en todos los protocolos de tratamiento. Sin embargo sus efectos colaterales son importantes tales como; reacción de hipersensibilidad debido a la sensibilización inmunológica a una proteína extraña, así como los eventos adversos relacionados con la inhibición de la síntesis de proteínas.

Las reacciones alérgicas pueden ocurrir con una frecuencia entre 13 y 30%. Las manifestaciones clínicas de hipersensibilidad incluyen: erupciones cutáneas, enfermedad del suero, anafilaxia, edema, picor e hinchazón de las extremidades, urticaria, eritema, prurito, etc (25)

El desarrollo de anticuerpos a L- asparaginasa parece ser más común con E. Coli-asparaginasa comparado con la enzima pegilada, y está más relacionada con la vía de administración, hay mayor riesgo de anafilaxia con la vía endovenosa y con la intramuscular la presencia de reacciones cutáneas. La hipersensibilidad clínica ocurre con mayor frecuencia en las etapas de tratamiento de post-inducción (intensificación ó re-inducción) cuando la L-asparaginasa ha sido aplicada por semanas o meses. Y muy probablemente no ocurre durante la inducción por el uso intensivo de esteroides. También se ha visto que los niños desarrollan reacciones de hipersensibilidad menos frecuente que los adolescentes y los adultos (26)

Los anticuerpos producidos en respuesta a la L-asparaginasa no siempre conducen a hipersensibilidad clínica, sino que conducen a una rápida inactivación de la L-asparaginasa, resultando en actividad sub-óptima, esto es conocido como una hipersensibilidad silente o inactivación silente, y se ha observado que puede ocurrir aproximadamente hasta en un 30% de los pacientes. Dando lugar a resistencia a la terapia con L-asparaginasa. se asocia con niveles más altos en plasma y eficacia terapéutica reducida. Lo que obliga cambiar el tipo de asparaginasa cuando un paciente presenta reacción alérgica grave para no reducir la eficacia del tratamiento (27,28).

En un estudio realizado en el St. Jude Children's Research Hospital (n = 541) and the Children's Oncology Group (n = 132) donde identificaron una alta incidencia de hipersensibilidad y desarrollo de anticuerpos anti-asparaginasa en aquellos pacientes con alelos HLA-DRB1, los resultados sugieren una relación estructural mediante la cual los alelos HLA-DRB1 que codifican para las variantes de aminoácido polimórficos dentro de la proteína HLA-DRB1 que confieren alta afinidad de unión a los epítopes de asparaginasa y pueden conducir a una mayor frecuencia de hipersensibilidad a la asparaginasa en

comparación con los alelos HLA que confieren unión de baja afinidad. Con esto se hace posible identificar pacientes que están predispuestos a desarrollar reacciones alérgicas (29).

Otras toxicidades asociadas con asparaginasa :

Las tres formulaciones de asparaginasa se pueden administrar por vía intravenosa o intramuscular. La aplicación intramuscular está relacionado con, hemorragia local en caso de trombocitopenia o dolor local, aunque este último se puede yugular por la co-administración de lidocaína. (30)

Los efectos más comunes y serios de la asparaginasa son la pancreatitis, hiperlipidemia severa, alteraciones en la función hepática y trombosis. (31)

Pancreatitis : La pancreatitis asociada a asparaginasa es definida como un cuadro agudo de pancreatitis en pacientes que han recibido L-asparaginasa al momento del establecimiento del cuadro. La fisiopatología del proceso se desconoce, pero se considera que refleja el agotamiento sistémico de asparagina con una posterior reducción de la síntesis de proteínas, especialmente en órganos con alta producción de proteínas tales como el hígado y el páncreas. La pancreatitis se produce en 4-18% de los pacientes pediátricos, puede causar morbilidad significativa. Los adolescentes parecen estar en mayor riesgo de desarrollar esta condición que los más pequeños. La Pancreatitis tiende a ocurrir después de las primeras semanas de aplicación de asparaginasa, sugiriendo una predisposición a esta complicación más que un efecto acumulativo del fármaco.(32)

La reducción a la exposición de L-asparaginasa, debido a la interrupción del tratamiento como consecuencia de la toxicidad se ha relacionado con disminución de la supervivencia libre de eventos, por ello es importante que todos los protocolos incluyan recomendaciones relativas a la reintroducción del tratamiento con L-asparaginasa después PAA (33).

En base a la literatura actual y los criterios de Atlanta, se recomienda que la L-asparaginasa sea re-introducido en aquellos pacientes que dentro de las primeras 48 h tengan: 1) ningún síntomas de la PAA, 2) Los niveles de amilasa y lipasa sean solo tres veces del límite superior normal y 3) no haya imágenes de pseudoquistes o necrosis. Si tales pacientes experimentan un nuevo episodio de PAA, la terapia de L-asparaginasa debe ser terminado de forma permanente. (34)

Alteraciones en la coagulación : Otra toxicidad relacionada a asparaginasa incluye anomalías en la hemostasia. Los cambios observados en los parámetros de coagulación en pacientes tratados con L-asparaginasa, han sido variables en diferentes series de pacientes, probablemente estén relacionado con las diferencias en la edad, la predisposición genética de hipercoagulabilidad, la administración concomitante de otros agentes quimioterapéuticos y el producto de L- asparaginasa utilizado. (35)

El tratamiento con L-asparaginasa causa alteraciones de la hemostasia mediante la inhibición de la biosíntesis de proteínas hepáticas L-asparagina-dependientes. Se ha observado una disminución significativa de la síntesis de Fibrinógeno y de antitrombina más que cualquier otra proteína hemostática y este efecto puede estar asociada con una mayor tendencia a la hemorragia o trombosis respectivamente. (36)

Los cambios relacionados con la asparaginasa y sistema de coagulación se manifiesta por la disminución de varios factores de coagulación, así como el aumento de factores procoagulantes, lo que aumenta la probabilidad de eventos tromboembólicos, tales como el factor de von Willebrand, el Inhibidor del activador del plasminógeno, que se derivan de las células endoteliales (37).

En un estudio realizado a pacientes tratados con el protocolo el Dana-Farber cancer institute consortium entre 1991 -2008 se encontró una incidencia de 5.4% de eventos trombóticos en niños. (38)

Afección en el sistema nervioso central : Se ha observado alteraciones como agitación, depresión , desorientación, convulsiones y somnolencia e incluso coma . Ohnuma et al, reportaron tres pacientes con alteraciones severa en el sistema nervioso central después de la aplicación de asparaginasa (39)

Alteración en el metabolismo lipídico: Se han encontrado cambios en el metabolismo lipídico de hipo o hiperlipidemia. En un estudio realizado en dos centros oncológicos pediátricos (Rotterdam y Groningen, en Netherlands) se observó hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia grado 3/4, que fueron temporales y no se asocia con eventos clínicos relevantes, por lo tanto no debe ser una razón para modificar el tratamiento con asparaginasa. (40)

Hepático: Se han observado cambios a nivel hepático con incremento en las enzimas y la Fosfatasa alcalina durante el tratamiento con L-asparaginasa. Oettgen et al, en un estudio de 131 niños encontraron incremento en la fosfatasa alcalina en 31%, incremento de la AST en 46%, así como cambios en la estructura hepática debido a degeneración grasa.(41)

Función renal: El nivel de urea se observa frecuentemente incrementado bajo el tratamiento con L-asparaginasa, Oettgen et al, reportaron azoemia en 35% de los pacientes pediátricos, aunque en su mayoría son transitorios, en 2-3 semanas regresan a lo norma. Se ha observado cistitis cuando existe tratamiento conjunto con viscristina (42)

En el estudio realizado en Pacientes pediátricos mexicanos por E. Jiménez y cols. Reportan que la toxicidad asociada a L-asparaginasa se observó en 29% de 302 pacientes. La causa más común de toxicidad fue reacción alérgica en 19%, pancreatitis en 7%, trombosis en 3% y solo uno con involucro al sistema nervioso central , todo esto condujo a la suspensión definitiva del fármaco .(43)

Los niños con LLA tienen una mejor tolerancia a la quimioterapia usando L-Asparaginasa en comparación con los adultos con LLA. La supervivencia libre de evento en los niños ha aumentado a 80% y la tasa de supervivencia global a largo plazo a 90%. Mientras que en los adultos la supervivencia libre de evento apenas alcanza un 38% y la tasa de supervivencia global de 50%. La terapia de inducción es la primera etapa en el tratamiento de la LLA la cual cuyo objetivo es reducir el número de células cancerígenas y hacer al cáncer vulnerable a tratamiento adicional. La terapia de inducción a la remisión con vincristina, un corticosteroide, L-asparaginasa y una antracíclico es la base principal de la fase inicial del tratamiento para la LLA infantil. La velocidad y la profundidad de la respuesta temprana a la terapia de inducción a la remisión se ha convertido en un factor predictor determinante para la respuesta a largo plazo. Por otra parte, la detección de niveles significativos de enfermedad mínima residual al final de la inducción de la remisión puede tener una influencia importante en el resultado posterior (44).

Extensos datos clínicos sostienen el uso de L-asparaginasa en LLA pediátrica y su beneficio en el tratamiento intensivo comparado con regímenes menos intensivos. En un estudio

conducido por el Dana-Farber Cancer Institut (DFCI) en pacientes con riesgo estándar y alto riesgo de LLA, con un total de 377 niños que recibieron una dosis alta de E.coli asparaginasa (25 000 UI/m² semanal) o PEG-asparaginasa (2500 UI/m² semanal) por 30 semanas durante la etapa de intensificación se la Supervivencia libre de evento (SLE) a 5 años muy significativa comparada con estudios previos conducidos por el mismo DFCI ALL (83% +/- 2% vs 74 % +/- 3 (p< 0.01) la mejora en los resultados son atribuidos a la intensificación prolongada con L- asparaginasa. En adición en este mismo estudio los niños que recibieron más de 25 dosis de L-asparaginasa tuvieron mejor sobrevida libre de enfermedad (DFS) que aquellos que recibieron menos de 25 dosis (5, 44).

Otros Grupos de estudio como el de La asociación Italiana de Oncología pediátrica (AIEOP) determinaron la eficacia de las L-asparaginasa en un estudio tipo BFM modificado con o sin uso prolongado de altas dosis de L-asparaginasa nativa (25 000 UI/m² semanal por 20 semanas) en 355 niños con riesgo estándar de LLA. Los niños que recibieron L- asparaginasa tuvieron SLE a 10 años de 87.5% y SG (supervivencia global) de 93.7% comparado con 78.7% y 88.6% quienes no recibieron (45).

De la misma manera Amylon et al. mostraron que dosis altas de E.coli asparaginasa (25 000 UI/m² semanales por 20 semanas) durante la consolidación mejoran la remisión completa en pacientes con LLA de células T y linfoma linfoblástico comparado con pacientes tratados con dosis bajas de L-asparaginasa (71.3 vs 57.8% respectivamente)(46)

Rizzari et al. no muestran diferencia significativa entre pacientes con tratamiento estándar (10 000 UI/m² L-asparaginasa por 4 dosis en la reinducción y aquellos que recibieron altas dosis (25 000 UI/m² de L-asparaginasa semanalmente por 20 semanas).(47)

La asparaginasa ahora es universalmente utilizada como componente de las terapias de la LLA y es utilizada en los regímenes de inducción a la remisión e intensificación (48).

En nuestra población de paciente se ha venido utilizando desde 1989, y desde entonces al presentar efectos secundarios que obliguen a suspenderla no contamos con otras alternativas de L-asparaginasa, por lo tanto al suspenderla el paciente queda desprotegido y no contamos con resultados que tanto ha influenciado en la recaída de la enfermedad. Es por eso que planteamos el presente estudio para evaluar la asociación de las dosis de L-asparaginasa y la recaída. Si logramos documentar que con dosis menores de 25 de L-asparaginasa es un fuerte predictor de recaída solicitaremos la inclusión de otras alternativas de dicho fármaco.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿CUAL ES LA ASOCIACION ENTRE EL NUMERO DE DOSIS DE L-ASPARAGINASA Y RECAIDA DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN PACIENTES PEDIATRICOS TRATADOS CON EL PROTOCOLO DFC1 00-01?

JUSTIFICACION

La LLA es la neoplasia más común en niños, en las últimas 4 décadas se han logrado grandes avances en su tratamiento, gracias a los resultados de ensayos clínicos multicéntricos, principalmente en países desarrollados, se ha logrado incrementar la Supervivencia global a largo plazo a más de 85% con grandes probabilidades de curación. Los principales fármacos que forman la base de los esquemas de tratamiento en la Inducción a la remisión o en la intensificación son: Vincristina, un esteroide, antraciclinas y la L-asparaginasa. Esta última en los diferentes protocolos de estudio se ha demostrado su seguridad y eficacia. Aunque ha sido muy variable en cuanto a la cantidad de la dosis y el número de dosis aplicada. De igual forma con varios efectos adversos que muchos de ellos obligan a suspenderla, y es necesario cambiar a otro tipo de L-asparaginasa. En los diferentes ensayos clínicos del protocolo Dana-Farber han demostrado grandes mejoras con el uso de altas dosis de L-asparaginas (25 000 U/m²) así como el número de dosis entre 20 y 30 dosis, refiriendo que aquellos pacientes que reciben menos de 25 dosis en la intensificación tiene mayor probabilidad de recaer que los que reciben más de 25 dosis. En nuestra población de pacientes con LLA se han tratado desde 1989 con el protocolo Dana-Farber primero con 20 dosis en la intensificación y posteriormente con 30 dosis, pero cuando los pacientes han presentado efectos secundarios que obligan a suspender la L-asparaginasa, no se les ofrece otro tipo de L-asparaginasa, ya que no contamos con otras

alternativas, quedando el paciente desprotegido con un esquema más debilitado. Y no conocemos si realmente si dosis menores de 25 semanas es un predictor de recaída en nuestro medio, si logramos demostrar que es un fuerte predictor de recaída se solicitará otros tipos de L-asparaginasa, para ofrecerles a nuestros pacientes un tratamiento más seguro y eficaz.

OBJETIVOS:

Objetivo Principal:

Conocer la asociación entre el número de dosis de L-asparaginasa y recaída de Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos tratados con el protocolo DFCI 00-01

Objetivos Específicos:

1. Conocer el porcentaje de recaídas de Leucemia linfoblástica aguda en niños
2. Conocer el Número de dosis de L-asparaginasa aplicadas.
3. Calcular el riesgo de recaída de la Leucemia Linfoblástica aguda y el número de dosis de L-asparaginasa aplicada con menor de 25 y mayor de 25 dosis.

HIPOTESIS

Hipotesis alterna (Ha). La supervivencia libre de recaída es mayor cuando se aplica \geq de 25 dosis de L-asparaginasa en la LLA en pacientes pediátricos tratados con el protocolo DFCI 00-01 comparada con <25 dosis.

Hipotesis nula (H₀). La supervivencia libre de recaída es igual cuando se aplica \geq de 25 dosis de L-asparaginasa en la LLA en pacientes pediátricos tratados con el protocolo DFCI 00-01 comparada con <25 dosis.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio

Transversal observacional analítico.

Universo de trabajo

Pacientes menores de 16 años de edad, de ambos género, con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo, del servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, que fueron diagnosticados y tratados con el protocolo Dana-Farber 00-01, entre el 1 de julio del 2006 y el 30 de diciembre del 2014

Tamaño de muestra

No se calculó tamaño de muestra, se incluyeron todos los pacientes que fueron diagnosticados y tratados con el protocolo DFCI 00-01 en el periodo señalado.

Muestreo

La selección de los pacientes fue por método probabilístico de casos consecutivos en el periodo señalado

Análisis estadístico:

Se realizó análisis descriptivo, se utilizó mediana como medida de tendencia central, para las variables cualitativas se analizaron mediante prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher y para las cuantitativas sin distribución normal U de Mann Whitne, El análisis de supervivencia por Kaplan-Meir, y la comparación entre los grupos de recaída con las dosis de L-asparaginasa mediante log-rank y riesgos proporcionales de Cox

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- a) Pacientes con diagnóstico de LLA de novo, diagnosticados entre julio del 2006 a 30 de diciembre del 2014 tratados con el Protocolo del Instituto Dana Farber 00-01
- b) b) Menores de 16 años de edad
- c) c) Ambos géneros

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- a) Pacientes con LLA de novo, que no cumplieron con el tratamiento con el protocolo Dana-Farber 00-01.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

No aplica se analizarón a todos los pacientes que entraron en cualquiera de los 2 grupos.

VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE INDEPENDIENTE:

NUMERO DE DOSIS DE L-ASPARAGINASA APLICADA

DEFINICION CONCEPTUAL: La L-asparaginasa es una enzima con actividad anticancerígena que forma parte de los esquemas de quimioterapia para la LLA, y que cuando se aplica menos de 25 dosis los pacientes tienen mayor riesgo de recaída que cuando se les aplica más de 25 dosis.

DEFINICION OPERACIONAL: Se revisará los expedientes clínicos de los pacientes y se contará las dosis de L-asparaginasa que fueron aplicadas, se verificará con el registro en los carnets de quimioterapia de cada paciente o también se le preguntará directamente a cada paciente.

TIPO DE VARIABLE: cualitativa

ESCALA DE MEDICION: nominal dicotómica

INDICADOR: menos de 25 dosis/más de 25 dosis

VARIABLE DEPENDIENTE:

RECAIDA

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Después de haber alcanzado remisión completa, presenta blastos en la Sangre periférica y más de 25% de linfoblastos en médula ósea o presencia de células leucémicas en cualquier sitio extramedular.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se verificará en los expedientes clínicos si posterior a la remisión completa, presenta blastos en los sitios mencionados

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICION: nominal, dicotómica

INDICADOR: Si / no

VARIABLES DEMOGRAFICAS

EDAD

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta el diagnóstico de la leucemia.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se verificara la edad en años desde el nacimiento hasta el diagnóstico de LLA-T ó LLA-B registrada en el expediente del paciente y se registrará en la hoja de recolección de datos.

TIPO DE VARIABLE. Cuantitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: discreta

INDICADOR: Años

GENERO

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Condición biológica que distingue entre hombre y mujer

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se verificará en el expediente clínico que se consignó durante el examen físico

TIPO DE VARIABLE: cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: nominal dicotómica

INDICADOR: hombre / mujer

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

El estudio se realizó en el Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, previo registro y aprobación del protocolo por el Comité Local de Investigación en Salud. Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes con fueron diagnosticados y tratados con el Protocolo del Instituto del Cáncer Dana-Farber 00-01, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2007 y Diciembre del 2014, de Leucemia Linfoblástica de Novo menores de 16 años, de ambos géneros que presentaron recaída en ese periodo de tiempo

Los datos se recabaron del expediente clínico y de la base de datos que se registran prospectivamente en el servicio que incluyen: nombre del paciente, edad, género, Fecha de diagnóstico, tipo de leucemia, fenotipo, riesgo, fecha de la remisión o de la falla, Número de L-asparaginasas que fueron aplicadas, si se suspendió la L-asparaginasas, registró el motivo de la suspensión. Fecha de la recaída, sitio de la recaída, Fecha de defunción, causa de la defunción, etapa del tratamiento que ocurrió la defunción, fecha del último seguimiento en hospitalización o en la consulta externa.

Los datos se vaciaron en hoja de recolección de datos expreso en Anexo (2), y posteriormente fueron vaciadas en hoja de cálculo de Excel y se analizaron con programa SPSS versión 20.

El estudio sirvió como trabajo de tesis para el investigador asociado para obtener el título de la especialidad en Hematología Pediátrica.

RESULTADOS:

En un periodo de 8 años (2007 al 2014) se diagnosticaron un total 606 pacientes con leucemia linfoblástica aguda, de los cuales 171 (28.2%) recayeron y reunieron los criterios de inclusión del estudio.

Las características generales de la población estudiada con recaída se muestran en la Tabla 1. Donde observamos que predominó en el sexo masculino 57.6% y femenino 46.9%, respecto al grupo de edad más afectado fue entre 1 y 5 años (44.8%), seguido del grupo de más de 10 años con un 28.5%, la cuenta leucocitaria inicial que con mayor frecuencia se reportó fue < 10 000/ μ l (55.2%) en segundo lugar entre 10 000 a 20 000/ μ l (16.3%) y mayor a 100 000 un 14.5%, en cuanto al fenotipo, el de células B se presentó hasta en un 91.2%, el de células T solo un 8.7%. En cuanto a los grupos de riesgos predominó el riesgo estándar en un 52.3%, alto en un 47.1%, respecto a la ventana esteroidea con buena respuesta 78.5% y mala respuesta 20.3%.

Tabla 1. Características generales de la población de estudio.

Caraterística	Frecuencia (n)	Porcentaje(%)
Genero		
Masculino	99	57.6
Femenino	72	46.9
Grupo de edad:		
1-5 años	77	44.8
5.1 – 9.9 años	45	26.2
>10 años	49	28.5
Leucocitos		
<10 000	95	55.2
10-20 000	28	16.3
20-50 000	16	9.3
50-100 000	7	4.1
>100 000	25	14.5
Fenotipo		
B	156	91.2%
T	15	8.7%
Riesgo		
Estándar	90	52.3%
Alto	81	47.1%
Respuesta a la ventana		
Buena	135	78.5%
Mala	35	20.3%

En cuanto a las características de las recaídas se muestra en la tabla 2. En cuanto al tiempo de la recaída fue mas frecuente muy temprana (44.2%) seguido de temprana 44.2% y tardía 15.1%, el sitio de recaída mas común fue médula ósea 67.4%, seguido de recaída combinada médula ósea y SNC 12.2 %, del total de la población permanecen vivos en remisión subsecuentes 68 pacientes (39.5%) y 3.4 % en quimioterapia paliativa. Con un seguimiento mayor a 3 años mas de 50% de la población

Tabla 2. Características de las recaídas

Característica	Frecuencia	Porcentaje
Tiempo de la recaída		
Muy temprana	76	44.2
Temprana	69	40.1
Tardia	26	15.1
Sitio de recaída		
MO	116	67.4
SNC	19	11
Testículo	8	4.7
MO+SNC	21	12.2
MO + Testículo	5	2.9
MO+ SNC+ Testículo	2	1.2
Vivos :	68	39.5%
Remisión subsecuente	62	36%
QT paliativa	6	3.4
Muertos :	103	59.9%

Con respecto a las dosis de L-asparaginas. La mayoría de los pacientes recibieron más de 20 dosis (78.36%), No hubo diferencia en el riesgo de recaída entre aquellos que recibieron >20 dosis comparado con los que recibieron <20 (p=.490) a diferencia de los que recibieron <10 y <10 donde se observó diferencia significativa (p=.056). En cuanto al tiempo de la recaída no encontramos diferencia estadísticamente significativa en aquellos que recibieron menos de 10 o mayor a 20 dosis, como se muestra en la Tabla 3

Tabla 3. Recaídas y Dosis de L-asparaginasa

Dosis de l-asparaginasa	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	P
<10	25	14.5	.056
>10	12	7.01	
<20	37	21.63	.490
>20	134	78.36	
Recaída (<10)			
Muy temprana	12	6.96	.282
Temprana	10	5.8	.293
Tardia	3	1.74	.260
Recaída (>20)			
Muy temprana	56	32.74	.123
Temprana	55	32.16	.120
Tardia	23	13.44	.171

Los efectos secundarios asociados a la L-asparaginasa y que en su mayoría fueron los factores determinantes para la suspensión del fármaco fueron: alergia (17.4%), pancreatitis (10.5%) y menos frecuente trombosis (1.2%). Tabla 4.

Tabla 4. Efectos secundarios de L-asparaginasa.

Efecto secundario	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Ninguno	121	70.3
Alergia	30	17.4
Pancreatitis	18	10.5
Trombosis	2	1.2
Total	171	100%

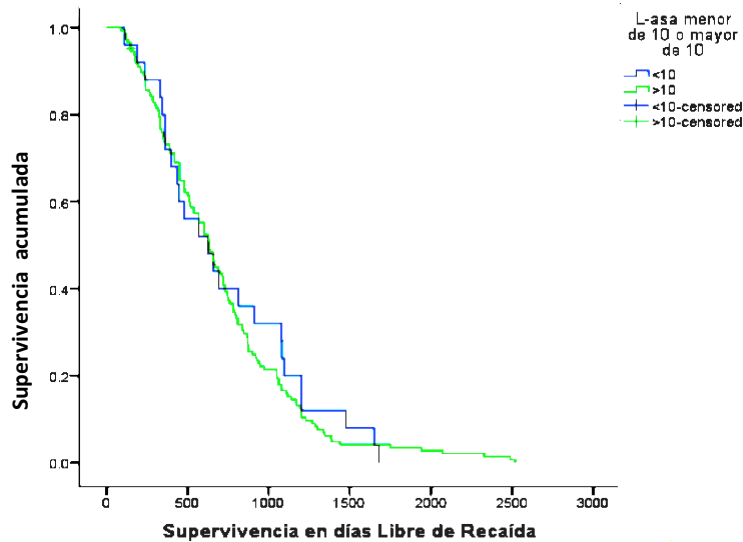
Las causas de muerte en los pacientes con recaída mas frecuentemente observadas fueron choque séptico (25.6%) seguida de actividad leucémica (25%). Tabla 5.

Tabla 5. Causas de muerte.

Característica	Frecuencia	Porcentaje (%)
Choque Séptico	44	25.6
Colon Neutropénico	3	1.7
Neumonía	2	1.2
Hemorragia	6	3.5
Cardiaca	1	.6
Actividad leucémica	43	25.0
Metabólica	2	1.2

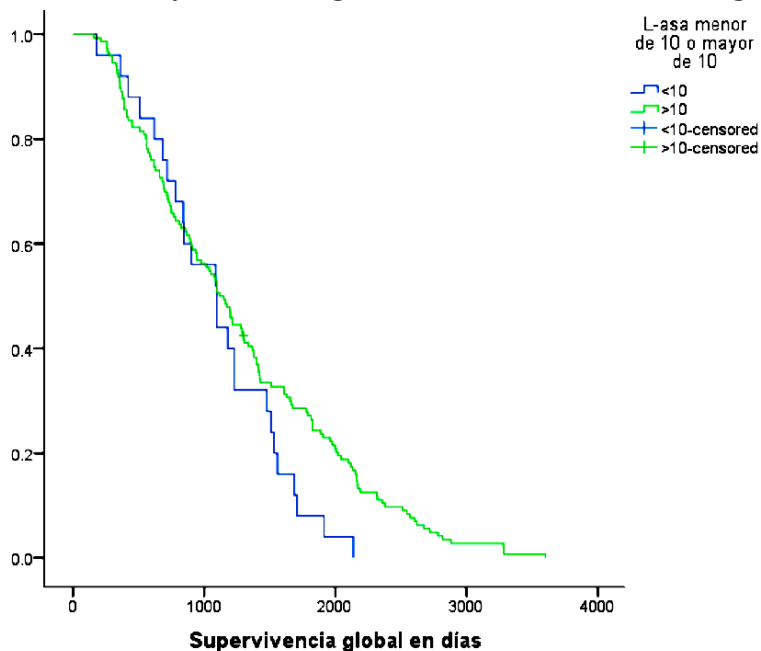
La supervivencia libre de recaída en pacientes que recibieron menos de 10 dosis de L-asparaginasa es menor a diferencia de los que recibieron > de 10 dosis con una diferencia estadísticamente significativa ($p=.056$) Grafica 1.

Grafica 1. Recaídas en leucemia linfoblástica aguda



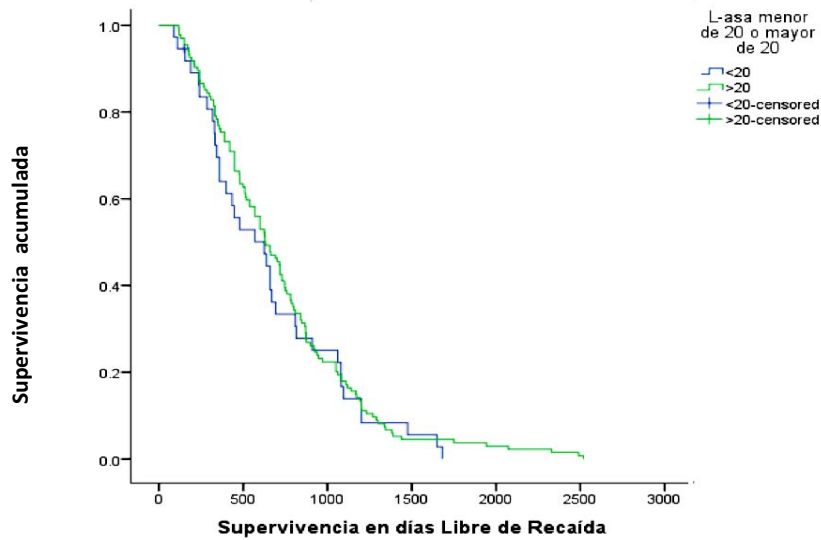
La supervivencia global en pacientes con diagnostico de leucemia linfoblástica aguda con recaída que recibieron menos de 10 dosis de L-asparaginasa es del 50% a 3 años a similar a los pacientes que recibieron mas de 10 dosis de L-asparaginasa. Gráfica 3.

Grafica 3. Supervivencia global leucemia linfoblástica aguda en recaída.



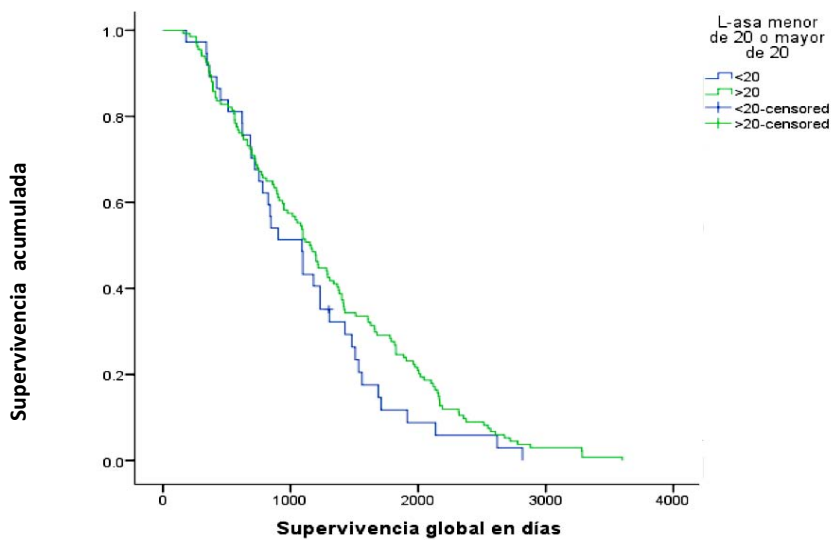
La supervivencia libre de recaída en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en recaída que recibieron < de 20 dosis de L-asparaginasa comparado con los que recibieron > de 20 dosis no encontramos diferencia estadísticamente significativa. Grafica 2.

Grafica 3. Supervivencia libre de recaída con 20 dosis de L-asparaginasa.



Respecto a los pacientes que recibieron menos de 20 dosis de L-asparaginasa la supervivencia global a 5 años es de 5%, mientras que los que recibieron mas de 20 dosis de L-asparaginasa la supervivencia global a 5 años es 20%. A 8 años la supervivencia global en pacientes que recibieron <20 dosis de L-asparaginasa y >20 dosis es del 2% Grafica 4.

Grafica 4. mortalidad Leucemia linfoblástica aguda en recaída



DISCUSION:

La leucemia linfoblástica aguda como ya lo mencionamos, representa el cáncer infantil más común en la edad pediátrica de allí la importancia para su estudio. En las últimas 4 décadas se han logrado grandes avances en el tratamiento gracias a la realización de ensayos clínicos multicéntricos, con tasas de supervivencia de aproximadamente del 70% a 80% a largo plazo (43). A pesar de dichos avances cerca del 20% de los pacientes cursan con recaídas, en su mayoría por resistencia a la quimioterapia (4). En nuestro estudio durante un periodo de 8 años, tuvimos un porcentaje de recaídas hasta del 28%, siendo mayor a lo reportado por países desarrollados, y similar a otros países de bajos ingresos. Es importante señalar que en nuestro estudio los pacientes que presentan mayor porcentaje de recaídas son los que se catalogaron como de riesgo habitual 52.3%, similar a lo reportado en países de América Central de 44%. A diferencia de los países de altos ingresos donde predomina las recaídas en pacientes de riesgo alto. Lo que consideramos que tenemos que contar con mejores métodos de estudios al diagnóstico que nos ayuden a definir el riesgo con mayor precisión o al término de la inducción a la remisión como la Enfermedad residual mínima para redefinir el riesgo inicial y de esta forma ofrecerles tratamiento de quimioterapia adecuada al riesgo. (49,50).

Nuestra población de pacientes con LLA se ha tratado desde hace varios años con el protocolo de quimioterapia del Instituto del cáncer Dana-Farber, cuyo protocolo el pilar del tratamiento son más de 20 dosis altas de L-asparaginasa. Con lo que han demostrado en varios ensayos el incremento de la supervivencia a largo plazo. Como en los ensayos del Consorcio 91-01, Rizzari et al, Amylon et al, Moghrabi et al, Duval et al. (5,23,46,47). Sin embargo en nuestro estudio observamos que pacientes quienes recibieron > de 20 dosis (78.36%), No hubo diferencia en el riesgo de recaída comparado con los que recibieron <20 ($p=0.490$) a diferencia de los que recibieron <10 con diferencia estadística significativa ($p=0.056$).

El uso de la L-asparaginasa en los esquemas de quimioterapia en la LLA, mejora ostensiblemente los resultados en la supervivencia global por lo que se ha considerado como un medicamento esencial como parte del tratamiento. Sin embargo sus efectos colaterales son importantes tales como; reacción de hipersensibilidad, pancreatitis, trombosis y hemorragia (25). En la mayoría de los estudios reportan la presencia de reacciones alérgicas con una frecuencia entre 13 y 30%, pancreatitis en un 4-18% y trombosis en 5.4%. (26, 31, 32, 38). Jimenez et al reportan como causa más común de toxicidad la reacción alérgica en 19%, pancreatitis en 7%, trombosis en 3% (43). En nuestro estudio se observó alergia (17.4%), pancreatitis (10.5%) y menos frecuente trombosis (1.2%). Así mismo la generación de anticuerpos anti-asparaginasa es un efecto esperado tras la administración del fármaco Liu et al 2012; Müller y Boos, 1998, Woo et al. 1998 encontraron que los niveles de anticuerpos anti L-asparaginasa fueron más altos en pacientes con reacciones de hipersensibilidad que en aquellos sin ninguna reacción alérgica identificada, tras la administración del fármaco, en nuestro hospital no contamos con la determinación de anticuerpos anti-L-asparaginasa situación que podría ser de suma importancia, ya que la mayoría de los pacientes que presentaron recaída de la enfermedad habían recibido > de 20 dosis de L-asparaginasa, aunque muy probablemente muchos de estos pacientes pudieron haber desarrollado anticuerpos que da lugar a lo que se denomina resistencia silenciosa, lo

que conlleva a incrementar el riesgo de recaída (25).

La reducción a la exposición de L-asparaginasa, debido a la interrupción del tratamiento como consecuencia de la toxicidad, se ha relacionado con disminución en la supervivencia libre de eventos, por tal motivo en la actualidad muchos de los protocolos han implementado recomendaciones para la reintroducción de L-asparaginasa después de reacción alérgica, pancreatitis aguda y trombosis(33) y evitar hasta donde sea posible la suspensión de dicho fármaco. Como por ejemplo; los criterios de Atlanta recomiendan que la L-asparaginasa sea re-introducido en aquellos pacientes con pancreatitis con los siguientes criterios: 1) que dentro de las primeras 48 no presenten ningún síntomas de pancreatitis aguda, 2) cuando los niveles de amilasa y lipasa sean solo tres veces del límite superior normal y 3) no haya imágenes de pseudoquistes o necrosis. Si tales pacientes experimentan un nuevo episodio de pancreatitis aguda, la terapia de L-asparaginasa debe ser terminada de forma permanente.(34) Respecto a la Alergia se debe documentar el grado de alergia conforme a los criterios establecidos por la FDA y se recomienda cambio a PEG-asparaginasa o Erwinia Asparaginasa en caso de reacción alérgica grave. Los consorcios The Children's Oncology Group, Dana-Farber Cancer Institute, St. Jude Children's Research Hospital tienen sus propios protocolos para estandarizar las reacciones alérgicas, además la opción de disponer con otros tipos de asparaginasa, y que por lo regular nunca la suspenden. (23, 25)

En cuanto al tiempo de la recaída en nuestro estudio, la recaída muy temprana y temprana fueron las más frecuentemente 76% y 69% respectivamente, respecto al sitio de recaída predominó en MO (67.4%), seguida de la combinación a MO y SNC (12.2%) lo que influye en los resultados desfavorables de nuestra supervivencia global de 36% con un seguimiento corto menor de 24 meses. Comparado con el estudio del grupo BFM, los pacientes que presentan recaída muy temprana a MO y combinadas, alcanzaron remisión completa entre 70 y 75 %. Sin embargo la supervivencia que reportan a 5 años, tratados con quimioterapia sola es menor del 5%. Similar a lo encontrado en nuestro estudio, donde tuvimos supervivencia a 5 años de aquellos pacientes que recayeron tempranamente a MO, o MO+SNC independientemente del número de dosis de L-asparaginasa que recibieron, la supervivencia global a 5 años es menor a 5% (48).

De acuerdo a nuestros resultados podemos emitir que la asparaginasa aunque es parte fundamental del tratamiento, el número de dosis por si sola no determina la recaída, pudiera haber otros factores que podrían interferir en el efecto esperado de este medicamento; como la presencia de anticuerpos anti-asparaginasa, los séricos alcanzados de L-asparaginasa que deben ser mayores a 100 U/L, así como los factores propios del paciente en cuanto a la biología de la leucemia.

Debido que la L-asparaginasa juega un papel fundamental en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. Se debe de disponer todos los recursos o métodos para hacer mas efectivo su uso. Ya que en nuestro estudio no pudimos demostrar con solo el número de dosis, su asociación directa con la recaída de los pacientes.

CONCLUSIONES:

De acuerdo a los resultados obtenidos, podemos concluir lo siguiente: en nuestra población recaen más los pacientes del sexo masculino (57.6%), los pacientes clasificados como de riesgo estándar (52.3%), las recaídas son muy tempranas y tempranas (44.2% y 40.1 respectivamente), el sitio que recaen con mayor frecuencia es a MO, lo que hace su pronóstico muy desfavorable. En cuanto al número de dosis de L-asparaginasa no pudimos demostrar que fuese un factor determinante por si solo, ya que la mayoría de los pacientes que recayeron recibieron más de 20 dosis. Nuestra supervivencia libre de 2a recaída y global es similar a otros estudios internacionales cuando se someten a solo quimioterapia a 5 años menor a 5%.

CRONOGRAMA DE TRABAJO

PROTOCOLO: ASOCIACION ENTRE EL NUMERO DE DOSIS DE L-ASPARAGINASA Y RECAIDA DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN PACIENTES PEDIATRICOS TRATADOS CON EL PROTOCOLO DFCI 00-01

ACTIVIDADES MES	ENERO	FEB	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO
	2015	2015	2015	2015	2015	2015	2015	2015
DELIMITACIÓN DEL TEMA A ESTUDIAR, RECUPERACIÓN, REVISIÓN Y SELECCIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA	XXX	XXX	XXX					
ELABORACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX			
APROBACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN POR EL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN						XXX	XXX	
RECOLECCIÓN DE LA INFORMACION						XXX	XXX	XXX
CONCENTRACIÓN DE DATOS						XXX	XXX	XXX
ANÁLISIS DE RESULTADOS							XXX	XXX
ESCRITURA DE TESIS Y ELABORACIÓN DEL INFORME FINAL							XXX	XXX

BIBLIOGRAFÍA :

- 1) Labardini et al, *Cancerología* 6 (2011): 111 - 115
- 2) Pieters R, Carroll WL. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am.* 2008;55:1–20.
- 3) Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2006;354:166–78.
- 4) K. Pritchard-Jones, R. Pieters, G. H. Reaman et al., “Sustaining innovation and improvement in the treatment of childhood cancer: Lessons from high-income countries,” *The Lancet Oncology*, vol. 14, no. 3, pp. e95–e103, 2013.
- 5) Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91–01. *Blood.* 2001;97:1211–8.
- 6) H.J. Müller, J. Boos / *Critical ReViews in Oncology/Hematology* 28 (1998) 97–113
- 7) Savitri NA, Azmi W. Microbial l-asparaginase: a potent antitumour enzyme. *Ind J Biotechnol.* 2003;2:184–94. 13.
- 8) Panetta JC, Gajjar A, Hijiya N, et al. Comparison of native E. coli and PEGasparaginase pharmacokinetics and pharmacodynamics in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86:651–8.
- 9) Dhanam JG, Kannan S. l-Asparaginase-types, perspectives and applications. *Adv Bio Tech.* 2013;13:01–5.
- 10) Appel IM, Kazemier KM, Boos J, et al. Pharmacokinetic pharmacodynamic and intracellular effects of PEG-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia: results from a single agent window study. *Leukemia.* 2008;22:1665–79.
- 11) Joao Paulo Vieira Pinheiro¹ Joachim Boos² The best way to use asparaginase in childhood acute lymphatic leukaemia – still to be defined? *British Journal of Haematology*, 2004;125, 117–127
- 12) Wai Kin chan¹, Philip L. Lorenzi¹, Andriy Anishkin² Peeti Purwaha¹, David M,roger¹, Sergei Sukharev⁴ et al. The glutaminase activity of l-asparaginase is not required for anticancer activity against ASNS-negative cells . *blood-2013-10-535112*
- 13) Avramis VI, Panosyan EH. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of asparaginase formulations: the past, the present and recommendations for the future. *J Clin Pharmacokinetics.* 2005;44:367–93.
- 14) Hans-Joachim Müller,¹ Rita Beier,² Lutz Loening,² Renate Bluetters-Sawatzki,³ Wolfgang Doérffel,⁴ Eberhard Maass,⁵ Pharmacokinetics of native Escherichia coli asparaginase (Asparaginase medac) and hypersensitivity reactions in ALL-BFM 95 reinduction treatment *British Journal of Haematology*, 2001, 114, 794-799
- 15) Peter Blower^{a,*}, Ronald de Wit^b, Susan Goodin^c, Matti Aapro, Drug–drug interactions in oncology: Why are they important and can they be minimized? *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 55 (2005) 117–142
- 16) Capizzi RL, Cheng YC. Therapy of neoplasia with asparagi- nase. In: Holcenberg J, Roberts J, editors. *Enzymes as Drugs*. New York: Wiley, 1981:1–24.

- 17) Capizzi RL. Improvement in the therapeutic index of methotrexate (NSC 109229) by L-asparaginase (NSC 109299). *Cancer Chem Rep* 1975;6:37–41.
- 18) Capizzi RL. Schedule-dependent synergism and antagonism between methotrexate and L-asparaginase. *Biochem Pharmacol* 1974;23 (Suppl 2):151–61.
- 19) Capizzi RL, Castro O, Aspnes G, et al. Treatment of acute lymphocytic leukemia with intermittent high dose methotrexate and asparaginase. *Proc Am Assoc Cancer Res ASCO* 1974;15:182.
- 20) Michel Duval, Stefan Suciuc, Alina Ferster, Xavier Riolland, Brigitte Nelken, Patrick Lutz, Yves Benoit, Comparison of *Escherichia coli*-asparaginase with *Erwinia*-asparaginase in the treatment of childhood lymphoid malignancies: results of a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Children's Leukemia Group phase 3 trial, *Blood*, 15 April 2002. volumen 99. Number 8.
- 21) Asselin BL. The three asparaginases. Comparative pharmacology and optimal use in childhood leukemia. *Adv Exp Med Biol*. 1999;457:621-9.
- 22) Augusto F. Andrade¹, Kleiton S. Borges² and Vanessa S. Silveira Update on the Use of L-Asparaginase in Infants and Adolescent Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia *clinical Medicine Insights: oncology* 2014:8.
- 23) Rob Pieters, MD, PhD¹; Stephen P. Hunger, MD²; Joachim Boos, MD³; Carmelo Rizzari, MD⁴; Lewis Silverman, MD⁵; Andre Baruchel, MD⁶ et al. L-Asparaginase Treatment in Acute Lymphoblastic Leukemia A Focus on *Erwinia* Asparaginase, *Cancer* January 15, 2011, 238-249
- 24) Chien WW¹, Allas S, Rachinel N, Sahakian P, Julien M, Le Beux C, Lacroix CE, Abribat T, Salles G. Pharmacology, immunogenicity, and efficacy of a novel pegylated recombinant *Erwinia chrysanthemi*-derived L-asparaginase. *Invest New Drugs*. 2014 Oct;32(5):795-805.
- 25) Sara E. Shinnick, MSN, RN, CPNP¹, Mary L. Browning, BS, RN¹, and Susannah E. Koontz, PharmD², Managing Hypersensitivity to Asparaginase in Pediatrics, Adolescents, and Young Adults *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 2013 30(2) 63–77
- 26) Woo MH, et al. Hypersensitivity or development of antibodies to asparaginase does not impact treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18(7):1525–32.
- 27) Vrooman, L. M., Supko, J. G., Neuberger, D. S., Asselin, B. L., Athale, U. H., Clavell, L., & Silverman, L. B. *Erwinia* asparaginase after allergy to *E. coli* asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 2010. 54, 199-205.
- 28) Tong WH, Pieters R, Kaspers GJ, et al. A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and *Erwinia* asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014;123:2026–33.
- 29) Christian A. Fernandez,¹ Colton Smith,¹ Wenjian Yang,¹ Mihir Date,² Donald Bashford,² Eric Larsen,³ W. Paul Bowman,⁴ Chengcheng Liu,¹ HLA-DRB1*07:01 is associated with a higher risk of asparaginase allergies *blood*, 21, August 2014. Volumen 124 number8, 1266-1276
- 30) Mónica Kyonen L¹ Isabel Folatre B^{2,3}, Paolina Zolezzi R³, Viviana Badilla M²,

- Francisco Marín H Reacciones adversas a L-asparaginasa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda Rev Méd Chile 2006; 134: 1530-1534
- 31) Abdullah Bani-Hashem , Farhad Heydarian , Simin Hiradfar , and Hojatullah Ehteshammanesh The Effects of L-Asparaginase on Blood Triglycerides, Glucose, and Albumin Levels and Coagulation State in ALL Patients in Pediatric Ward *Acta Medica Iranica*, 2009. Vol. 47, No. 4 275-278
 - 32) Raheel Altaf Raja,¹ Kjeld Schmiegelow^{1,2} and Thomas Leth Frandsen¹ Asparaginase-associated pancreatitis in children *British Journal of Haematology*, 2012, 159, 18–27
 - 33) Kearney, S.L., Dahlberg, S.E., Levy, D.E., Voss, S. D., Sallan, S.E. & Silverman, L.B. Clinical course and outcome in children with acute lymphoblastic leukemia and asparaginase-associated pancreatitis. *Pediatric Blood and Cancer*, 2009 53, 162–167.
 - 34) Cohen, H., Bielorai, B., Harats, D., Toren, A. & Pinhas-Hamiel, O. Conservative treatment of L-asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood and Cancer* 2010 54, 703–706.
 - 35) De Stefano V1, Za T, Ciminello A, Betti S, Rossi E. Haemostatic alterations induced by treatment with asparaginases and clinical consequences *Thromb Haemost.* 2015 Feb;113(2):247-261
 - 36) Jeanette H. Payne and Ajay J. Vora Thrombosis and acute lymphoblastic leukaemia *British Journal of Haematology*, 138, 430–445
 - 37) Mathilde Hunault-Berger,¹ Patrice Chevallier,² Martine Delain,³ Claude-Eric Bulabois,⁴ Serge Bologna,⁵ Marc Bernard,⁶ Changes in antithrombin and fibrinogen levels during induction chemotherapy with L-asparaginase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. Use of supportive coagulation therapy and clinical outcome: the CAPELAL study *haematologica* | 2008; 93(10)
 - 38) Grace RF1, Dahlberg SE, Neuberg D, Sallan SE, Connors JM, Neufeld EJ, Deangelo DJ, Silverman LB. The frequency and management of asparaginase-related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols, *Br J Haematol.* 2011 Feb;152(4):452-9.
 - 39) Kieslich M, Porto L, Lanfermann H, et al. Cerebrovascular complications of L-asparaginase in the therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25(6):484–87
 - 40) Wing H. Tong,¹ Rob Pieters,^{1,2} Hester A. de Groot-Kruseman,³ Wim C. J. Hop,⁴ Joachim Boos,⁵ Wim J. E. Tissing,⁶ and Inge M. van der Sluis¹ The toxicity of very prolonged courses of PEGasparaginase or *Erwinia* asparaginase in relation to asparaginase activity, with a special focus on dyslipidemia *haematologica* | 2014; 99(11)1716-1721
 - 41) Sunati sahuo, MD¹ and John Hart¹ Histopathological Features of L-Asparaginase–Induced Liver Disease *seminars in liver disease* 2003 volumen 23, number 295-299
 - 42) Mario I. Ortiz¹ Sandra Rivera-Roldán¹ Marco A. Escamilla-Acosta³ Georgina Romo-Hernández³ Héctor A. Ponce-Montero¹ Rita Escárcega-Ángeles³ Side Effects of Vincristine and L-Asparaginase in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia in a

- Mexican Pediatric Hospital *Pharmacology & Pharmacy*, 2013, 4, 347-354
- 43) Elva Jiménez-Hernández¹, Ethel Zulie Jaimes-Reyes¹ José Arellano-Galindo² Xochiketzalli García-Jiménez³ Héctor Manuel Tiznado-García¹ María Teresa Dueñas-González¹ et al, Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia under Treatment with the Protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01 BioMed Research International Volume 2015
 - 44) Kuldeep Kumar, Jagjeet Kaur, Shefali Walia, Teena Pathak & Diwakar Aggarwal L-asparaginase: an effective agent in the treatment of acute lymphoblastic leukemia *Leukemia & Lymphoma*, February 2014; 55(2): 256–262
 - 45) V. Conter, M. Aricó, G. Basso et al., “Long-term results of the Italian association of pediatric hematology and oncology (AIEOP) Studies 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia,” *Leukemia*, 2010 vol. 24, no. 2, pp. 255–264.
 - 46) Rizzari C, Citterio M, Zucchetti M, et al. A pharmacological study on pegylated asparaginase used in front-line treatment of children with ALL. *Haematologica* 2006;91:24–31.
 - 47) Amylon MD, Shuster J, Pullen J, et al. Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia*. 1999;13:335-342.
 - 48) Franco Locatelli,^{1,2} Martin Schrappe,³ Maria Ester Bernardo,¹ and Sergio Rutella¹ How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia *Blood*, 4 October 2012 Volume 120, Number 14

ANEXO 1. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DANA-FARBER 00-01

INDUCCIÓN A LA REMISIÓN

PDN: 40mg/m²/día (1.3mg/Kg si SC < 0.6m²)
 Días 0-28
 VCR: 1.5mg/m²/do (0.05mg/Kg si SC < 0.6m²)
 Dosis Máxima 2mg
 Días 0,7,14, 21 y 28
 DNR:
 RH 30mg/m² (1mg/Kg si < 0.6m²)
 Días 0 y 1
 AR 300mg/m² (10mg/kg si < 0.6m²)
 Días 0 y 1
 MTX: 4gr/m² (130mg/Kg si SC < 0.6 m²)
 Ac. F: 1^a. dosis 200mg/m² (6.7mg/Kg si SC < 0.6m²)
 36 horas después de inicio de admon. MTX
 2°-10° dosis 24mg/m² (0.8/Kg si SC < 0.6m²) c/6hrs
 L-ASA: 25,000 UI/m² (833 UI/Kg si SC < 0.6m²) IM, DU
 Día 4

QT. IT: DÍA 0, 14 Y 28

FARMACO / EDAD	1 – 1.9	2 – 2.9	➤ 3
MTX (mg)	8	10	12
ARA – C (mg)	20	30	40
HDC (mg)	9	12	15

PROFILAXIS A SNC

VCR: 2.0 mg/m²/do (0.05mg/Kg si SC < 0.6m²) DU
 DNR: 30mg/m² (1mg/Kg si < 0.6m²) DU
 6 MP: 50mg/m²/día (1.7mg/Kg si SC < 0.6 m²) x 14 días
 QT. IT: 2 veces x semana x 4 dosis CON RADIACIÓN

FARMACO / EDAD	1 – 1.9	2 – 2.9	➤ 3
MTX (mg)	8	10	12
ARA – C (mg)	20	30	40
HDC (mg)	9	12	15

INTENSIFICACIÓN RH Duración 3 semanas

VCR: 2.0 mg/m²/do (0.05mg/Kg si SC < 0.6m²) DU Semana 1
 PDN 40mg/m²/día (1.3mg/Kg si SC < 0.6m²) dividido 2 do x 5 dosis. Semana 1
 6 MP 50mg/m²/día (1.7mg/Kg si SC < 0.6 m²) x 14 días. Semana 1 y 2
 L-ASA 25,000 UI/m²/do (833 UI/Kg/do) Semanal/3 dosis. Semana 1, 2 y 3
 MTX 30mg/m²/dosis (1mg/Kg si SC < 0.6m²) Semanal/3 dosis. Semana 1,2 y 3
 QT. IT:

FARMACO / EDAD	1 – 1.9	2 – 2.9	➤ 3
MTX (mg)	8	10	12
ARA – C (mg)	20	30	40
HDC (mg)	9	12	15

INTENSIFICACIÓN AR Duración 3 semanas

VCR: 2.0 mg/m²/do (0.05mg/Kg si SC < 0.6m²) DU Semana 1
 PDN 40mg/m²/día (1.3mg/Kg si SC < 0.6m²) dividido 2 do x 5 dosis. Semana 1
 6 MP 50mg/m²/día (1.7mg/Kg si SC < 0.6 m²) x 14 días. Semana 1 y 2
 DNR 30mg/m²/do (1mg/Kg si SC < 0.6 m²)
 Al alcanzar dosis tope de 300mg/m² de SC ó 10mg/Kg si SC < 0.6m² ó 9 meses de alcanzar remisión completa se iniciará:
 MTX 30mg/m²/do (1mg/Kg si SC < 0.6m²) Semanal
 · Deberá evitarse su aplicación si coincide con aplicación de QT IT
 L-ASA 25,000 UI/m²/do (833 UI/Kg/do) Semanal (hasta 30 dosis)

FARMACO / EDAD	1 – 1.9	2 – 2.9	➤ 3
MTX (mg)	8	10	12
ARA – C (mg)	20	30	40
HDC (mg)	9	12	15

MANTENIMIENTO AR Y RH:

Repetir esquema cada 3 semanas hasta alcanzar 2 años de remisión completa

VCR: 2.0 mg/m²/do (0.05mg/Kg si SC < 0.6m²) DU Semana 1
 PDN 40mg/m²/día (1.3mg/Kg si SC < 0.6m²) dividido 2 do x 5 dosis. Semana 1
 6 MP 50mg/m²/día (1.7mg/Kg si SC < 0.6 m²) x 14 días. Semana 1 y 2
 MTX 30mg/m²/do (1mg/Kg si SC < 0.6m²) Semanal
 ·Deberá evitarse su aplicación si coincide con aplicación de QT IT

ABREVIATURAS:

PDN= Prednisona
 VCR= Vincristina
 DNR= Daunorrubicina
 MTX= Metotrexate
 Ac. F.= Acido Folínico
 L-ASA= L-Asparaginasa
 HDC= Hidrocortisona
 ARA-C= Arabinosido de Citocina
 QT. IT= Quimioterapia Intratecal
 SNC= Sistema Nerviso Central
 6 MP= 6 Mercaptopurina
 do= dosis
 SC= Superficie corporal

ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____ Afiliación: _____
 Fecha de Nacimiento: _____ Edad: _____ Sexo: _____
 Dirección: _____
 Teléfono: _____
 Fecha del Diagnóstico: _____
 Diagnóstico: _____
 Protocolo de Quimioterapia: _____

DIAGNOSTICO:

(Marque con una X)

*Citometría hemática Inicial	
Hb: gr/dL	
Leucocitos /uL	
Neutrófilos / uL	
Blastos/uL	
Plaquetas/uL	

*Anote las cifras de lab.

Cariotipo	
Normal	
Hipodiploidia	
Hiperdiploidia	
Alteración Estructural	
Philadelphia +	
Sin resultado/ No se realizo	
Sin desarrollo	

Clasificación FAB	
L 1	
L 2	
L 3	

Inmunofenotipo	
Pro B	
B Común	
Pre B	
B Madura	
T	
Bilineal	
Sin resultado	

Estratificación del Riesgo	
Habitual	
Alto	

EVOLUCION

Evolución	
Remisión completa	
Muerte Temprana	
Muerte durante el tratamiento	
Falla terapéutica	
Abandono de tratamiento	
Alta por cumplir edad pediátrica	

Sitios de recaída	
Médula ósea	
SNC	
Testículo	
MO+SNC	
MO+Testiculos	
OTRAS	

Causas de muerte	
Choque séptico	
Colón Neutropénico	
Neumonía	
Hemorragia	
Alteraciones metabólicas	
Actividad leucémica	
Pancreatitis	

Tiempo de 1 era Recaída (FECHA): _____
 Tiempo de 2 da Recaída (FECHA): _____
 Tiempo de 3 er Recaída (Fecha): _____
 Tiempo de abandono al tratamiento (meses): _____
 Vivo: _____
 Supervivencia libre de recaída _____
 Supervivencia Libre de Evento (Fecha del evento): _____
 Supervivencia Global (Fecha): _____
 Observaciones: _____