



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TÍTULO:

**IMPACTO DE LA REMISIÓN COMPLETA POSTERIOR A
FASE IA Y FASE IB DE HIPER-CVAD COMO FACTOR
PRONOSTICO DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD

DE:

HEMATOLOGÍA

PRESENTA:

DR. FRANCISCO ELOY RAMÍREZ MONTOYA

TUTORES:

DR. JUAN FERNANDO PEREZ ROCHA

DR. LUIS ANTONIO MEILLON GARCIA



CIUDAD DE MEXICO

FEBRERO

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

DRA. DIANA G. MENDEZ DIAZ
JEFE DE DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI

DR. LUIS ANTONIO MEILLÓN GARCIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN HEMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI

DR. JUAN FERNANDO PEREZ ROCHA
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



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

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA 06/10/2015

DR. JUAN FERNANDO PEREZ ROCHA

P R E S E N T E

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

**IMPACTO DE LA REMISIÓN COMPLETA POSTERIOR A FASE IA Y FASE IB DE HIPER-CVAD
COMO FACTOR PRONOSTICO DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA
LINFOBLASTICA AGUDA**

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-2015-3601-199

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A todas las personas que hicieron posible la culminación de esta tesis especialmente a mi familia y a mi hijo por comprender mis ausencias.

A todos y cada uno de mis médicos adscritos del servicio de Hematología del Hospital de Especialidades CMN SXXI por haber plasmado una huella en mi camino y compartir sus conocimientos y el amor por la hematología.

A el doctor Juan Fernando Pérez Rocha por el apoyo en desarrollo de este proyecto.

Francisco Eloy Ramirez Montoya

ÍNDICE

RESUMEN	01
INTRODUCCION.....	02
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	06
HIPÓTESIS.....	06
OBJETIVOS.....	06
MATERIAL Y METODOS.....	07
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	07
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	08
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	11
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	11
CONSIDERACIONES ÉTICAS	11
RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y MATERIALES.....	12
METODOLOGÍA Y RESULTADOS	13
DISCUSIÓN.....	14
CONCLUSIONES.....	15
GRÁFICAS.....	16
ANEXOS.....	22
BIBLIOGRAFÍA.....	23

IMPACTO DE LA REMISIÓN COMPLETA POSTERIOR A FASE IA Y FASE IB DE HIPER-CVAD COMO FACTOR PRONOSTICO DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA.

1.- DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO	Ramírez
APELLIDO MATERNO	Montoya
NOMBRE	Francisco Eloy
TELEFONO	662 168 66 07
UNIVERSIDAD	Universidad Nacional Autónoma de México
FACULTAD O ESCUELA	Facultad de Medicina
CARRERA	Hematología
No DE CUENTA	507228222
CORREO ELECTRONICO	franciscoramirezmontoya@gmail.com
2.- DATOS DE LOS ASESORES	
APELLIDO PATERNO	Pérez
APELLIDO MATERNO	Rocha
NOMBRE	Juan Fernando
TELEFONO	55 56 27 69 00 Ext. 21406 y 21410
CORREO ELECTRONICO	drjuanfernandoperezrocha@hotmail.com
APELLIDO PATERNO	Meillón
APELLIDO MATERNO	García
NOMBRE	Luis Antonio
TELEFONO	55 56 27 69 00 Ext. 21406 y 21410
CORREO ELECTRONICO	lmeillon1@gmail.com
TÍTULO	IMPACTO DE LA REMISIÓN COMPLETA POSTERIOR A FASE IA Y FASE IB DE HIPER-CVAD COMO FACTOR PRONOSTICO DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA.
SUBTÍTULO	26
No DE PAGINAS	2015
AÑO	R-2015-3601-199
NÚMERO DE REGISTRO	

RESUMEN.

Título: Impacto de la remisión completa posterior a fase IA y fase IB de HIPER-CVAD como factor pronóstico de supervivencia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

Objetivos: Determinar si el resultado del aspirado de medula ósea posterior a la fase IA vs fase B del esquema de quimioterapia Hyper CVAD tiene valor pronóstico en la supervivencia global, en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de reciente diagnóstico

Material y métodos: Se realizó un estudio de cohorte histórica, retrospectiva, de pacientes con diagnóstico establecido de Leucemia Linfoblástica aguda tratados con quimioterapia tipo Hyper CVAD, entre marzo del 2005 a noviembre del 2013, diagnosticados en el Hospital de Especialidades del CMN SXXI del IMSS; se valoró la respuesta medular alcanzada posterior a la fase IA del esquema Hyper CVAD y la respuesta posterior a la fase IB del mismo esquema de quimioterapia. Se integraron 4 grupos los que alcanzaron respuesta completa con la fase IA de la quimioterapia Hyper-CVAD y los que no, además la supervivencia global de estos y supervivencia a 1 año, de la misma manera con los que alcanzaron la respuesta hasta la fase IB de la quimioterapia Hyper-CVAD la supervivencia global y supervivencia a 1 año.

Resultados: De los 40 pacientes 27 alcanzaron respuesta completa posterior a la fase IA con 13 pacientes sin respuesta, con una supervivencia global de los que alcanzaron RC posterior a fase IA de 23.5 meses IC95% (20.6-26.4) vs 20.6 meses con IC95% (17.7-23.6) de los que alcanzaron la remisión completa hasta terminada la fase IB. Con IC95% para la OR de (4.3-18.7)

Los pacientes que no alcanzan respuesta en el ciclo IA de Hyper CVAD tienen un riesgo entre 4.3 a 18.7 veces más que los que si tienen respuesta a la fase IA de hyper CVAD de tener una supervivencia menor a 1 año.

Conclusiones: Con estos resultados se concluye que los pacientes que alcanzan remisión en la fase IA tienen mejor supervivencia global y mejor tasa de supervivencia a 1 año desde el diagnóstico inicial.

INTRODUCCION

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) en adultos es una enfermedad agresiva que presenta un comportamiento diferente al descrito en los niños ⁽¹⁾; aproximadamente 90% de los sujetos menores de 15 años logran remisión completa (RC) y el 70% se curan de la enfermedad ⁽²⁾. La LLA representa el 15-20% de las leucemias agudas de los adultos y a pesar del progreso en el tratamiento de las enfermedades hematológicas malignas, los adultos con LLA tienen tasas de RC del 75% y una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a largo plazo que no supera el 30% ⁽³⁾.

En la clasificación de la LLA el estudio debe comenzar con el examen morfológico, si bien la clasificación FAB ha caído en desuso y el estudio inmunofenotípico es esencial para diagnosticar la LLA y adscribirla a una línea determinada. La mayoría de los casos de LLA son de precursores B, mientras que aproximadamente el 20-25% son de origen T.

Las LLA-T expresan los marcadores CD2, CD3, CD5, CD7, el más importante es el CD3 que se expresa inicialmente en el citoplasma y más tarde en la membrana. El CD34 se expresa normalmente en las formas menos maduras de LLA. Los marcadores mieloides, CD13 y CD33 sobre todo, pueden expresarse de forma aberrante en el 20-30% de los adultos con LLA. En cambio, son muy infrecuentes las leucemias auténticamente bifenotípicas ⁽³⁾.

El pronóstico de los adultos con LLA empeora con la edad y la cifra de leucocitos en el momento del diagnóstico. Los pacientes adultos con un mejor pronóstico son los menores de 30 años de edad, con leucocitos menos de 30,000 en las LLA de precursores B o 100 000 para las LLA-T.

Las anomalías cromosómicas son uno de los factores más importantes para determinar el pronóstico en los adultos con LLA. Los reordenamientos asociados a buen pronóstico en las LLA son la $t(12; 21)TEL/AML1$, hiperdiploidía de más de 46 cromosomas, sin embargo, son infrecuentes en el adulto, por el contrario, la aberración citogenética más común en adultos con LLA es la $t(9;22)$ con un 33%, asociada típicamente a LLA común o pre-B temprana su pronóstico era muy desfavorable hasta la introducción de los inhibidores de la tirosinasa de ABL, como el mesilato de imatinib en combinación con quimioterapia, con los que ha logrado una mejoría en el pronóstico en comparación con controles históricos⁽⁴⁾.

Otra anomalía cromosómica asociada con mal pronóstico es la $t(4;11)$, que produce el reordenamiento MLL-AF4 y se encuentra en aproximadamente el 6% de adultos con LLA, estos pacientes suelen presentar hiperleucocitosis y fenotipo pro-B, con frecuente expresión de marcadores mieloides⁽⁵⁾. Los pacientes con un cariotipo complejo tienen peor pronóstico en algunos estudios.

Otro factor pronóstico adicional de primer orden es la rapidez de la respuesta al tratamiento de inducción. Ésta se define de las siguientes formas: existencia de menos de 1×10^9 blastos/L en sangre periférica tras una semana de tratamiento con glucocorticoides, desaparición de blastos en sangre periférica el día 8 del tratamiento de inducción, menos de un 5% de blastos en médula ósea el día 14, evidencia de remisión completa (RC) a las 4-5 semanas del tratamiento y, la ausencia de enfermedad residual (ER) al final de la inducción y al final de la consolidación, su positividad hace que pase riesgo estándar a considerarse como de alto riesgo.

Durante las últimas cuatro décadas se han utilizado múltiples esquemas de quimioterapia con intensidad de dosis que han obtenido resultados diferentes, la gran mayoría han

incluido combinaciones de medicamentos como los esteroides, antraciclinas, alcaloides de la vinca, alquilantes y la L-asparaginasa, con los que se alcanza una supervivencia global a 5 años entre el 20% y el 40% .

El tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda combina actualmente quimioterapia, inmunoterapia y blancos moleculares ⁽⁶⁻⁷⁾. Uno de los esquemas más populares es el Hyper-CVAD ⁽⁸⁾. Desarrollado inicialmente para recaídas ⁽⁹⁾ y actualmente como uso de primera línea, el Hyper-CVAD ha sufrido diversas modificaciones siendo las principales el uso de anticuerpos monoclonales (rituximab) ⁽¹⁰⁾ e inhibidores de cinasa de tirosina (dasatinib) ⁽¹¹⁾.

Su historia inicia con Murphy y colaboradores quienes desarrollaron un régimen de quimioterapia con dosis hiperfraccionadas de ciclofosfamida alternantes con citarabina y metotrexate a altas dosis. Inicialmente, el esquema se probó en niños con linfoma Burkitt en los que se observó un incremento de las tasas de RC y en la SLE. Posteriormente, la información se extrapoló al manejo de la LLA en adultos⁽¹²⁾; Kantarjian, lo denominó Hyper-CVAD (HCVAD) desarrollado en el MD Anderson Cáncer Center en Houston, Texas en el año 2000, cuando publicó los resultados del estudio fase II en un centro único que demostró una tasa de remisión completa del 91%, con una mediana de supervivencia global de 35 meses y una proporción de sujetos vivos a 5 años del 38% ⁽¹³⁾. En el reporte final en el 2004 , Kantarjian *et al.* registraron una tasa de remisiones completas del 92%, con una mortalidad en inducción del 5% ⁽¹⁴⁾. El esquema consta de una primera fase con ciclofosfamida hiperfraccionada, doxorubicina, además de vincristina y dexametasona (fase A), que se sigue, después de la recuperación hemoperiférica la aplicación altas

dosis de metotrexato y citarabina (fase B). Por último, algunos estudios han señalado un peor pronóstico para las LLA pro-B, para las LLA pro-T y T maduras ⁽¹⁵⁾.

En los estudios mexicanos relevantes existe un estudio de cohorte desarrollado en INCMNSZ, donde se evaluaron todos los pacientes con diagnóstico de LLA en el periodo de septiembre de 2003 a noviembre de 2007. Los esquemas de tratamiento utilizados fueron el protocolo institucional 0195 y el esquema Hyper-CVAD, el objetivo era describir las características de la población de adultos con LLA, la respuesta a tratamiento, las complicaciones y evaluar posibles factores relacionados con supervivencia; en la población de pacientes de LLA manejados con el esquema Hyper CVAD encontraron que entre las variables asociadas con pobre pronóstico para SG fueron hiperleucocitosis, fenotipo T y falta de RC temprana. La RC temprana fue definida como la RC después de la fase IA (4-5 semanas después de iniciado el tratamiento). Si se detectaba persistencia de la enfermedad se continuó tratamiento con la fase IB, si después de esta fase no se lograba RC, entonces se definió como enfermedad refractaria, y se asignó un esquema de rescate⁽¹⁶⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Ya que los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de riesgo alto en nuestro centro se manejan con esquema de quimioterapia Hyper CVAD y el cual consiste en repetición de las partes A y B, hasta completar un total de 4 ciclos (cada ciclo comprende 2 partes).

La fase inicial IA y posteriormente la fase IB.

Resulta plausible valorar la respuesta alcanzada en estas dos fases iniciales de la quimioterapia Hyper CVAD y comparar ambos grupos en busca de diferencias estadísticas y determinar su valor predictivo para sobrevida global y a 1 año.

HIPÓTESIS

H0: La respuesta completa en medula ósea posterior a la fase IB del esquema de quimioterapia Hyper CVAD otorga mayor sobrevida global y a un año que los pacientes con respuesta completa posterior a la fase IA del esquema de Hyper CVAD.

H1: La respuesta completa en medula ósea posterior a la fase IA del esquema de quimioterapia Hyper CVAD otorga mayor sobrevida global y a un año que los pacientes con respuesta completa posterior a la fase IB del esquema de Hyper CVAD.

OBJETIVOS

Objetivo General:

--Determinar si la remisión completa temprana posterior al primer ciclo de quimioterapia 1A del esquema hiperCVAD, comparado con la remisión completa en la fase 1B influye en la supervivencia a un año en paciente con LLA del adulto .

Objetivos Específicos:

--Evaluar los efectos adversos del tratamiento con hiperCVAD en pacientes con diagnóstico de LLA del adulto.

--Evaluar las complicaciones relacionadas con el Hiper CVAD en pacientes con diagnóstico de LLA del adulto.

MATERIAL Y MÉTODOS:

UNIVERSO DE TRABAJO: Se revisaran los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda tratados con hiperCVAD en el servicio de hematología, en el período comprendido de marzo del 2005 a Noviembre del 2013.

TIPO DE ESTUDIO: Cohorte retrospectiva.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:**CRITERIOS DE INCLUSION:**

-Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que reciben esquema de quimioterapia Hyper- CVAD como primera línea de tratamiento.

Paciente que cuenten con expediente completo durante cada ciclo de quimioterapia desde la RC y hasta la defunción en caso de que haya ocurrido.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

-Pacientes de los que no se disponga de los datos suficientes en el expediente o que hayan dejado de acudir a tratamiento de la leucemia linfoblástica.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.

DESCRIPCIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES

VARIABLE Independientes	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DESCRIPCIÓN OPERATIVA	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Género	Condición orgánica que distingue el género masculino del femenino y viceversa	Se preguntara al paciente a que género pertenece, de acuerdo a fenotipo.	Cualitativa Nominal	Femenino Masculino
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el tiempo actual vivido	Se interrogara al paciente cuanto tiempo tiene de edad en años vividos desde su nacimiento	Cuantitativa Continua	Edad en años
Marcadores mieloides en el inmunofenotipo al diagnóstico de la leucemia linfoblástica aguda.	Son fenotipos aberrantes en los blastos de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda detectados por inmunofenotipo.	Toma de muestra de medula ósea desde el diagnóstico de la leucemia linfoblástica aguda y por citometría de flujo con un amplio panel de anticuerpos monoclonales con el que se evalúa la expresión de antígenos de linaje linfóide, mielóide	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si o No
Inmunofenotipo	Es una técnica utilizada para estudiar la proteína expresada por las células, se puede hacer en medula ósea o en sangre periférica.	Mediante un citómetro de flujo se realiza un conteo de al menos 100,000 células mononucleares, buscando intencionadamente la Presencia de inmunofenotipos propios de la leucemia linfoblástica aguda o aberrantes, usando para ello la combinación fluorocromos en los anticuerpos monoclonales marcadores.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si o No

Remisión completa posterior a fase IA del esquema de quimioterapia Hyper CVAD	Remisión completa se presenta cuando hay menos del 5% linfoblastos en la medula ósea y se ha presentado el retorno del conteo normal sanguíneo, después de aplicada la fase IA de Hyper CVAD	El día 14 de iniciado la fase IA del esquema de quimioterapia Hyper CVAD , después de la asepsia y antisepsia se le administrará lidocaína al 2% de 5 a 10ml en piel y luego en periostio del esternón o cresta iliaca a continuación se procederá a la punción y aspiración de médula ósea con aguja de Osgood o jamshidi , se obtienen de 2 a 5 ml de muestra y se extiende en un portaobjeto, se tiñe con Wright y se cuentan mínimamente 100 células en el microscopio de luz ,obteniendo los porcentajes de cada serie celular y el porcentaje de linfoblastos para valorar remisión completa .	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si o No
Remisión completa posterior a fase IB del esquema de quimioterapia Hyper CVAD	Remisión completa se presenta cuando hay menos del 5% linfoblastos en la medula ósea y se ha presentado el retorno del conteo normal sanguíneo, después de aplicada la fase IB de Hyper CVAD	De los pacientes que no alcanzaron remisión completa después de la fase IA de Hyper CVAD , el día 14 de iniciado la fase IB de Hyper CVAD , se realiza punción y aspiración de médula ósea con aguja de osgood o jamshidi , se obtienen de 2 a 5 ml de muestra y se extiende en un portaobjeto, se tiñe con Wright y se cuentan	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si o No

		mínimamente 100 células en el microscopio de luz ,obteniendo los porcentajes de cada serie celular y el porcentaje de linfoblastos para valorar remisión completa .		
VARIABLE DEPENDIENTE	DEFINICION CONCEPTUAL	DESCRIPCION OPERATIVA	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Supervivencia global	Es el tiempo desde la aleatorización del paciente hasta el fallecimiento por cualquier causa	Es medida en el análisis por intención de tratar, documentada por la fecha de fallecimiento del paciente,	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si o No
Supervivencia libre de enfermedad	Es el tiempo desde la aleatorización del paciente hasta la recurrencia o recaída de la leucemia linfoblástica aguda.	Se midió el tiempo en meses desde la fecha de término del tratamiento, hasta la fecha de documentación de recurrencia mediante estudio de medula ósea como un límite de 5% linfoblastos y ausencia de la enfermedad a nivel extramedular como en piel, sistema nervioso central.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si o No

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Una población de 40 pacientes mayores de 18 años diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda desde el 2005 al 2013 en el Servicio de Hematología del HE CMN SXXI.

ANALISIS ESTADISTICO

Se procesará los datos creando una base de datos en Microsoft Excel.

Se usara estadística descriptiva, frecuencias y porcentajes para variables cualitativas y medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas. Se realizará cálculos de sobrevida global, mediante curvas de Kaplan Meier.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente estudio se toman en consideración la declaración de Helsinki, en 1964, en la que se establecen los primeros antecedentes relacionados con los principios éticos de investigación en seres humanos. A este respecto, el Artículo 5º expresó su preocupación por el bienestar de los seres humanos, el cual debe tener [siempre] supremacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad. este protocolo ha sido diseñado en base a los principios éticos para las investigaciones en seres humanos adaptadas por 18va asamblea médica mundial de Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29va Asamblea mundial, Tokio, Japón, octubre 1975. 35va Asamblea.

mundial Hong Kong, septiembre 1989, 48va Asamblea general Sorset West, Sudáfrica, octubre de 1996 y la 52va Asamblea General Edimburgo Escocia, octubre 2000. Además se realizará con base a la Ley General de Salud de la República Mexicana y en apego a las normas y lineamientos en materia de investigación en humanos del IMSS.

De acuerdo a la Ley General de Salud, se trata de un estudio sin riesgo, solo serán obtenidos datos de los expedientes, a los cuales se les asignara un código para evitar que se identifique a los pacientes. No se obtendrán datos sensibles ni genéticos, sólo en algunos casos que se cuente con cariotipo, únicamente para informar la prevalencia de algunas alteraciones relacionadas a la leucemia, dichos estudios se realizan en estos pacientes como parte de los estudios para caracterizar la enfermedad. En el servicio de Hematología se cuenta con una base de datos de los pacientes con leucemia aguda de la cual serán obtenidos los datos, se revisarán los expedientes y se registra la supervivencia. Se solicitará consentimiento informado para revisar el expediente y tomar los datos de los pacientes que se encuentren vivos, esto se llevará a cabo en la consulta externa por el encargado del protocolo. En la base de datos se encuentran las iniciales de los pacientes, no se incluyen nombres completos y los datos que serán obtenidos tienen relación con la evolución de la enfermedad. Se cuidará la confidencialidad de los datos y la privacidad de los pacientes.

RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y MATERIALES:

- Médicos tutor y colaboradores: Dr. Fernando Pérez Rocha
- Médico Residente: Dr. Francisco Eloy Ramírez Montoya
- Personal encarado del archivo clínico de Hospital de Especialidades del CMN SXXI del IMSS de turno matutino y turno vespertino.

- Revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico establecido de Leucemia Linfoblástica aguda tratados con quimioterapia tipo Hyper CVAD, en el período comprendido de marzo del 2005 a Noviembre del 2013, diagnosticados en el Hospital de Especialidades del CMN SXXI del IMS

- **Recursos Financieros:**

No se requiere de recursos materiales, los datos serán obtenidos de los expedientes, se entiende que los pacientes fueron tratados de manera habitual, por tanto no representa un gasto extra para el Instituto.

METODOLOGIA Y RESULTADOS

Se revisaron 40 expedientes de pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda del 2005 al 2013 en los cuales se inició tratamiento con Hyper CVAD de los cuales 22 (55%) fueron del género femenino y 18 (45%) del género masculino.

El promedio de edad fue de 30 años.

De los 40 pacientes 27 alcanzaron remisión completa después de la fase IA y 13 no alcanzaron respuesta completa.

De los 27 que alcanzaron respuesta completa posterior a la fase IA 25 de ellos estaban vivos a al año mientras que 2 fallecieron antes del año.

De los 13 pacientes que no alcanzaron respuesta posterior a la fase IA de Hyper CVAD solo 4 de ellos estaban vivos a 1 año mientras que 9 habían fallecido.

IC95% para la OR de (4.3-18.7) esto quiere decir que el contraste de hipótesis debe ser significativo, esto es, que se rechazará la hipótesis nula de la "no-asociación entre las dos variables", ya que la OR no contiene el valor 1 (el riesgo de muerte a un año sería el mismo para los que alcanzaron RC posterior a la fase IA que los que no obtuvieron RC

posterior a la fase IA y por lo tanto no habría relación entre la respuesta y la sobrevida a 1 año)

Los pacientes que no alcanzan respuesta en el ciclo IA de Hyper CVAD tienen un riesgo entre 4.3 a 18.7 veces más que los que sí tienen respuesta a la fase IA de hyper CVAD de tener una sobrevida menor a 1 año. (Grafica 1 Y 3)

De los 40 pacientes 13 alcanzaron que no alcanzaron respuesta posterior a la fase IA solo 9 de ellos lograron respuesta posterior a la fase IB y de estos 9 solo 4 estaban vivos a 1 año , mientras que los otros 4 pacientes que no alcanzaron respuesta ni con la fase IA ni con la IB había fallecido .

.La sobrevida global medida en meses en los pacientes que alcanzaron respuesta completa después de la fase IA del Hyper CVAD fue de 23.5 meses mientras que la sobrevida global de los que no alcanzaron RC posterior a la IA de Hyper CVAD fue de 11.7 meses.

En cuanto a la toxicidad se reporta en la mayoría de los pacientes la mayoría toxicidad hematológica y más graves fueron neutropenias con 77.5% grado IV y trombocitopenias con 82.5% grado IV.

DISCUSIÓN

En este trabajo se identificó la importancia de la respuesta medular alcanzada posterior a la fase IA de Hyper CVAD con significancia estadística para sobrevida global así como para sobrevivencia a un año en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda del adulto, así como peor desenlace en los pacientes con respuestas medulares posterior a la fase IB

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos podemos concluir que la respuesta alcanzada posterior a la fase IA es un factor predictor positivo para la sobrevida a 1 año y para sobrevida global, corroborando la hipótesis inicial, a lo contrario de los pacientes que alcanzaron la respuesta medular posterior a la fase IB.

En lo referente a la toxicidad es sumamente importante evaluar adecuadamente a los pacientes de acuerdo a su riesgo para decidir el esquema más apropiado a otorgar y no someterlo a riesgos elevados de complicaciones relacionadas a la quimioterapia.

GRAFICAS.

GRAFICA 1

**Respuesta al tratamiento después de fase 1A
HCVAD y Sobrevida al 1 año**

Respuesta al tratamiento después de fase 1A HCVAD		Sobrevida al 1 año		Total
		SI	NO	
RC		25	2	27
Sin RC		4	9	13
Total		29	11	40

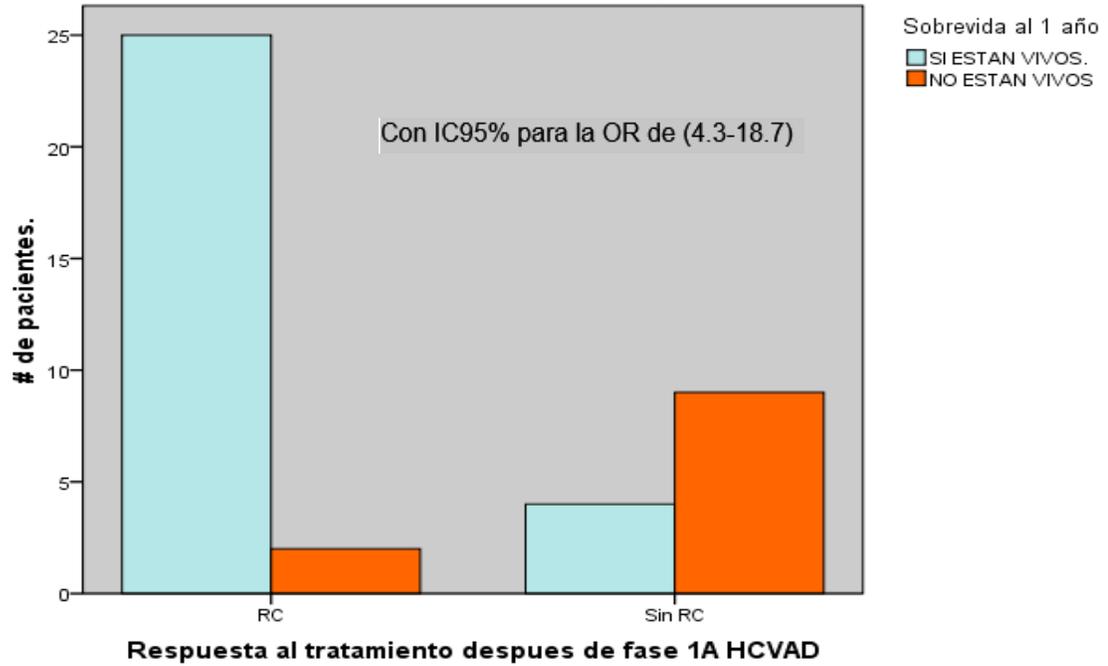
**Respuesta al tratamiento después de fase 1B
HCVAD y Sobrevida al 1 año**

		Sobrevida al 1 año		Total
		SI	NO	
Respuesta al	SI	1	6	7
tratamiento después de	NO	3	3	6
fase 1B HCVAD				
Total		4	9	13

GRAFICA 2

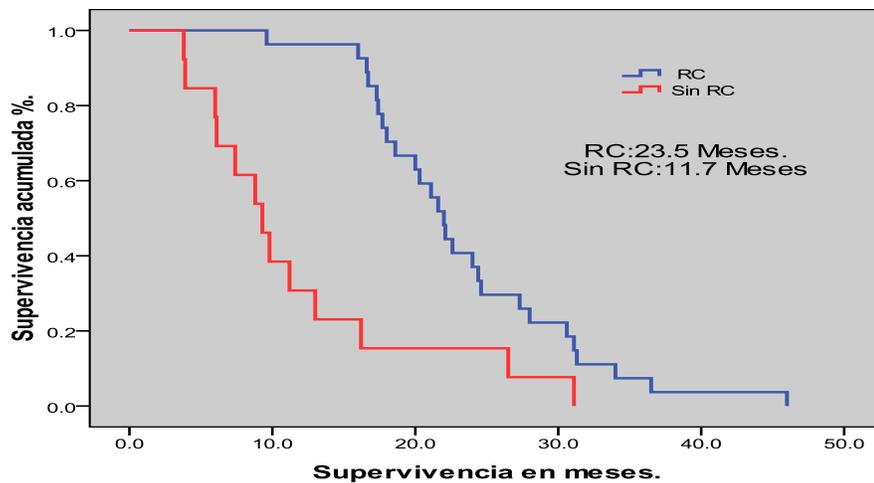
GRAFICA 3

Barras agrupadas para cada categoría de la variable dependiente, sobrevivida a 1 año de los pacesintes con respuesta posterior de terminado la fase IA de Hyper CVAD.



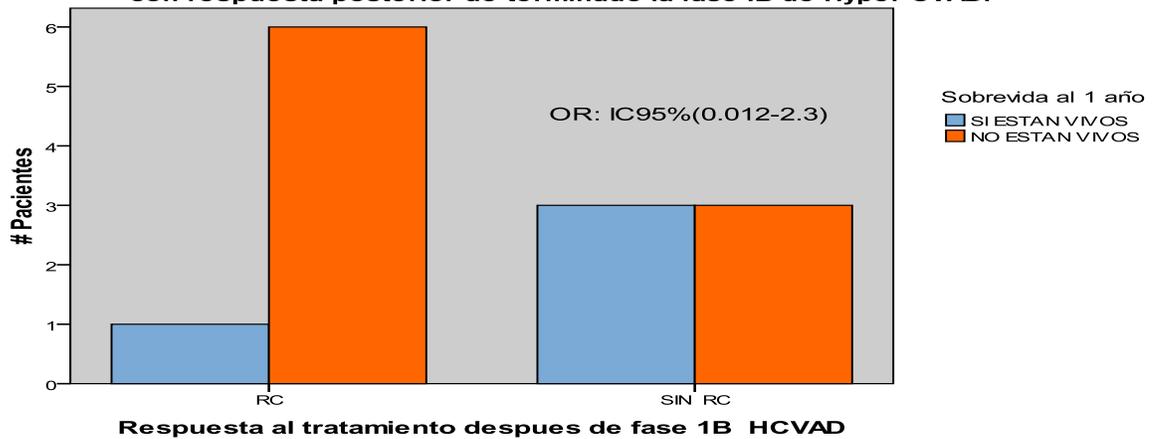
GRAFICA 4

Pacientes que alcanzaron remisión completa comparados con los que no alcanzaron remisión completa despues de la fase IA de Hyper CVAD supervivencia global en meses



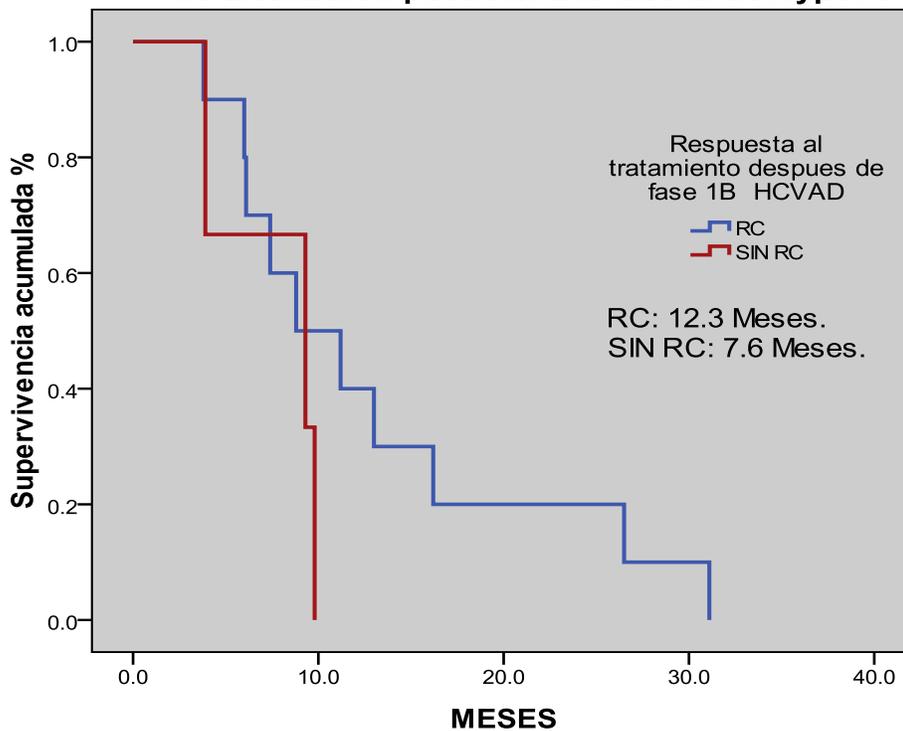
GRAFICA 5

Barras agrupadas para cada variante dependiente , sobrevida a 1 año de los pacientes con respuesta posterior de terminado la fase IB de Hyper CVAD.

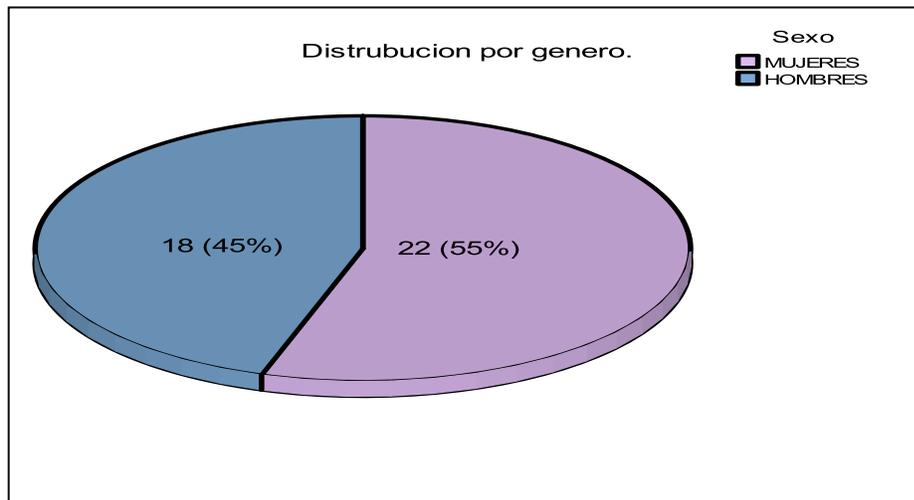


GRAFICA 6

Supervivencia global en los pacientes que alcanzaron remision y en los que no alcanzaron postreior a la fase IB de Hyper CVAD.



GRAFICA 7



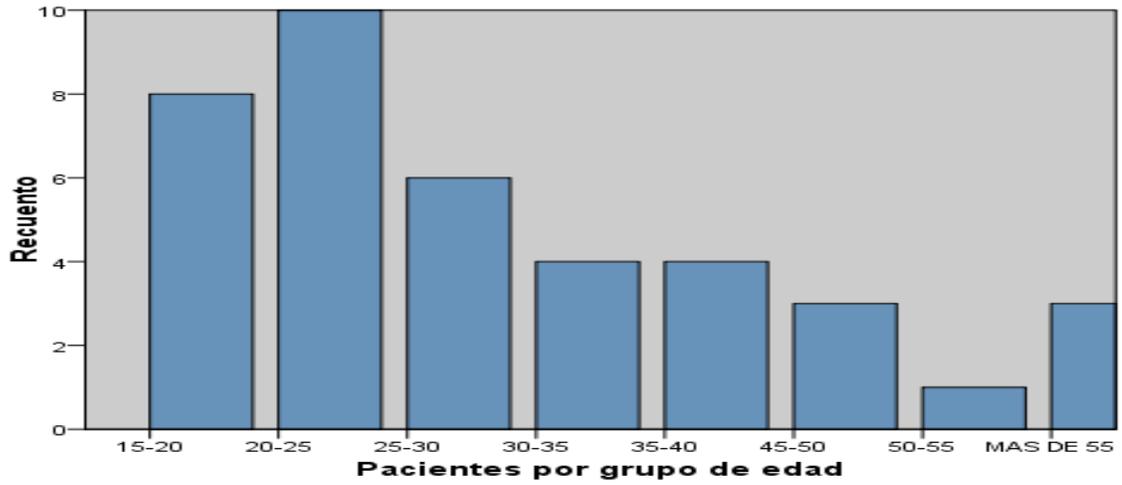
GRAFICA 8

Género y edad

Recuento

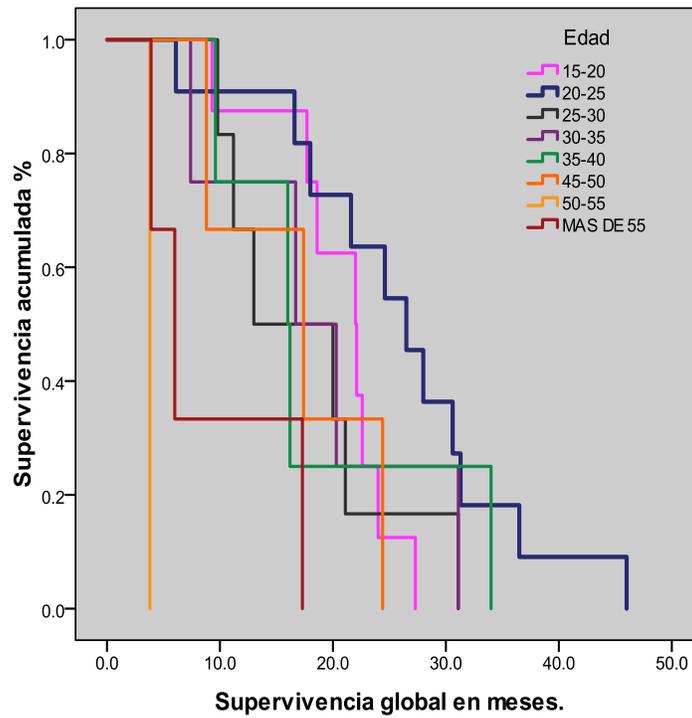
	Edad								Total
	15-20	20-25	25-30	30-35	35-40	45-50	50-55	MAS DE 55	
Sexo MUJER	5	3	4	2	3	3	0	2	22
HOMBRE	3	8	2	2	1	0	1	1	18
Total	8	11	6	4	4	3	1	3	40

GRAFICA 9



GRAFICA 10

Supervivencia global por grupo de edad.



GRAFICA 11

EFFECTOS ADVERSOS PRESENTADOS EN LA APLICACIÓN DE hiperCVAD					
EFFECTO	GRADOS				No. PACIENTES
	I	II	III	IV	
H1	0	3	6	31	40
H2	0	2	5	33	40
H3	2	4	29	5	40
G1	20	14	6	0	40
G2	7	1	0	0	8
SNC	0	0	3	0	3*

H1= neutropenia; H2= trombocitopenia; H3= anemia; G1= mucositis; G2= diarrea; G3=vómitos
 Los números indican el grado de toxicidad según la escala de la OMS

*se presentó toxicidad cerebelosa en 3 pacientes al administrar dosis altas de la Citarabina en en la fase B.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

IMPACTO DE LA REMISIÓN COMPLETA POSTERIOR A FASE IA Y FASE IB DE HIPER-CVAD COMO FACTOR PRONOSTICO DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

.

1.- FICHA DE IDENTIFICACIÓN.

Iniciales _____

Numero de paciente: _____

Género: (Masculino) (Femenino)

Edad: _____

2.- Respuesta completa después de la fase IA de la quimioterapia Hyper-CVAD

SI _____ NO _____

3.- Respuesta completa después de la fase IA de la quimioterapia Hyper-CVAD

SI _____ NO _____ Duración de la RC _____

4.- Sobrevida a 1 año de realizado el diagnostico.

SI _____ NO _____

5.- linmunofenotipo al diagnostico _____

6. Marcadores mieloides

SI _____ NO _____

BIBLIOGRAFIA:

1. PUI C-H, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 1998; 339(9):605-15.
2. PINKEL D. Curing children of leukemia. *Cancer.* 1987; 59(10):1683-91.
3. HOELZER D, Thiel E, Loffler 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; 71: 123-31.
4. ARMSTRONG SA, Look AT. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6306-15.
5. VEY N, Thomas X, Picard C, Kovascovicz T, Charin C, Cayuela JM, et al. Allogeneic stem cell transplantation improves the outcome of adults with t(1;19)/E2APBX1 and t(4;11)/MLL-AF4 positive B-cell acute lymphoblastic leukemia: results of the prospective multicenter LALA-94 study. *Leukemia* 2006; 20: 2155-61.
6. Hoelzer D. Targeted therapy with monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Oncol.* 2013 Nov; 25(6):701-6.
7. Lukenbill J, Advani AS. The treatment of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2013 Jun; 8(2):91-7. doi: 10.1007/s11899-013-0159-0.
8. García-Manero G, Kantarjian HM. The hyper-CVAD regimen in adult acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000 Dec; 14(6):1381-96.
9. Koller CA, Kantarjian HM, Thomas D, O'Brien S, Rios MB, Kornblau S, et al. The hyper-CVAD regimen improves outcome in relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1997 Dec;11(12):2039-44.

10. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero G, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006 Apr 1; 106(7):1569-80.
11. Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, Faderl S, Jones D, Garris R, et al. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010 Sep 23;116(12):2070-7.
12. BLUM KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood* 2004; 104: 3009-20.
13. KANTARJIAN HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, et al. Results of treatment with hyper-cvad, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2000; 18(3):547-61.
14. 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
15. BAAK U, Gökbuğet N, Orawa H, Schwartz S, Hoelzer D, Thiel E, et al. Thymic adult T-cell acute lymphoblastic leukemia stratified in standard- and high-risk group by aberrant HOX11L2 expression: experience of the German multicenter ALL study group. *Leukemia* 2008; 22: 1154-60.