



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**“EXPERIENCIA DEL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA EN UN
HOSPITAL DE REFERENCIA DE LA CIUDAD DE MÉXICO”**

TESIS

**PARA OBTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

**PRESENTA:
LUIS FERNANDO RIVAS**

**TUTOR DE TESIS:
DR. CHRISTIAN OMAR RAMOS PEÑAFIEL
DRA. IRMA OLARTE CARRILLO**

**COTUTOR DE TESIS:
DR. ADOLFO MARTÍNEZ TÓVAR**

**JEFE DE SERVICIO:
DR. JUAN COLLAZO JALOMA**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2019



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.

DEDICATORIA

A mi abuela que desde el cielo ha guiado mis pasos

A mi mamá y hermanos que son el pilar para vivir cada día

A mi princesa por estar en los buenos y malos momentos

AGRADECIMIENTOS

A Dios por dar una nueva oportunidad de seguir adelante

A todas las personas que confiaron en mi

ÍNDICE

PARTE I. MARCO TEÓRICO

1. Antecedentes.....	7
2. Perspectiva histórica.....	10
3. Protocolo HGMLAL13.....	12
4. Detección de EMR en HGMLAL13.....	13

PARTE II. MATERIAL Y MÉTODO

1. Planteamiento del problema.....	15
2. Justificación.....	16
3. Objetivos.....	16
3.1 Objetivo general.....	16
3.2 Objetivos específicos.....	16
4. Hipótesis.....	16
5. Metodología.....	16
5.1 Tipo y diseño de estudio.....	16
5.2 Población y tamaño de la muestra.....	17
5.3 Criterios de inclusión, no inclusión y eliminación.....	18
5.4 Definición de variables.....	19
5.5 Procedimiento.....	20
6. Análisis estadístico.....	21
7. Aspectos éticos.....	21
8. Relevancia.....	22
9. Recursos disponibles.....	22
10. Resultados.....	22
11. Discusión.....	31
12. Conclusión.....	33

PARTE III. Referencias

1. Referencias.....	34
---------------------	----

PARTE IV. ANEXOS

1. Anexos.....	37
----------------	----

RESUMEN ESTRUCTURADO

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LAL) es una enfermedad neoplásica que resulta de una proliferación clonal de precursores linfoides que sustituyen la hematopoyesis normal. A diferencia de pacientes pediátricos, el pronóstico en adultos es aun adverso. El protocolo institucional HGMLAL13 en el Servicio de Hematología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" es una modalidad intensiva inspirada en regímenes pediátricos el cual busca encontrar un régimen que supere la expectativa de vida de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda. **OBJETIVO.** Evaluar la eficacia determinada por la supervivencia global y la supervivencia libre de recaída del esquema institucional HGMLAL13 en el departamento de Hematología del Hospital General de México. **METODOLOGÍA.** Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo en base de un muestreo por conveniencia excluyendo a los casos con registros clínicos incompletos. La supervivencia se analizó mediante el método de Kaplan Meier, la comparación de los grupos mediante el test de log Rank y la relación de las diferentes variables clínicas mediante un análisis de regresión de Cox. **RESULTADOS.** Un total de 153 pacientes fueron incluidos al estudio con diagnóstico de LAL de novo tratados con HGMLAL13 de diciembre de 2013 a diciembre de 2018 en el cual 80 (52.3%) se encontraban en riesgo alto al diagnóstico. Durante el seguimiento un 43.1% de los pacientes (n=66) presentaron un evento de recaída. La media del tiempo de recaída fue de 348 días (rango 46 a 1727 días). Siendo la gran mayoría de manera temprana (< 12 meses) con el sitio más frecuente de recaída la médula ósea (n=40, 60.6%). La positividad de la EMR en la semana 24 se asoció con un mayor riesgo de recaída (p =0.043). **CONCLUSIONES.** Mediante el presente estudio se concluye que los datos encontrados fueron similares a estudios previos con tasas de inducción a la remisión del 85% y recaídas del 43.1% en el primer año de tratamiento. La supervivencia global ronda 475 días y no hubo asociación de riesgo clínico. La EMR tomada a las 24 semanas muestra tasas de recaídas más altas. Se necesitarán futuros estudios con poblaciones más grandes.

Palabras claves: leucemia Linfoblástica Aguda, inducción a la remisión, recaída

ABSTRACT

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a neoplastic disease resulting of a clonal proliferation of lymphoid precursors that replace normal hematopoiesis. Unlike pediatric patients, the prognosis in adults is still adverse. The institutional protocol HGMLAL13 in Hematology Service of the General Hospital of Mexico "Dr. Eduardo Liceaga" is an intensive modality inspired by pediatric regimens which seeks to find a regimen that exceeds the life expectancy of patients with acute lymphoblastic leukemia. **OBJECTIVE.** To evaluate the efficacy of the different chemotherapy strategies used for the treatment of acute lymphoid leukemia in Hematology Service of the General Hospital of Mexico. **METHODS.** Retrospective, observational and descriptive trial based on convenience sampling excluding cases with incomplete clinical records. Survival was analyzed by Kaplan Meier curve, comparison of groups by log rank test and the relation of the different clinical variables by Cox regression analysis. **RESULTS.** A total of 153 patients with a diagnosis of de novo ALL were included in the study, from December 2013 to December 2018, in which 80 (52.3%) were at high risk at the time of diagnosis. During follow-up, 43.1% of patients (n = 66) presented a relapse event. The average time of relapse was 348 days (range 46 to 1727 days), the great majority being in early period (<12 months) with the most frequent site of relapse, the bone marrow (n = 40, 60.6%). The positivity of minimal residual disease (MRD) at week 24 was associated with an increased risk of relapse (p = 0.043). **CONCLUSIONS** Through the present study, induction rates to remission were 85% with relapses of 43.1% in the first year of treatment, similar data to previous publications. Overall survival was around 475 days and there was no clinical risk association. The EMR taken at 24 weeks showed higher relapse rates. Future studies with larger populations will be needed to globally establish the survival of these patients with the previously mentioned schemes.

Key words: Acute lymphoblastic leukemia, induction of remission, relapse

PARTE I. MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es una enfermedad neoplásica que resulta de una proliferación clonal de precursores linfoides (linfoblastos) que infiltran la médula ósea produciendo un grado variable de citopenias o leucocitosis a predominio linfocitario, que puede comprometer diferentes órganos y/o sistemas y causa la muerte por hemorragia y/o infección ⁽¹⁾. En 2015, se registraron 6,250 nuevos casos de Leucemia Linfoblástica Aguda en los Estados Unidos (EEUU), teniendo una incidencia de 1.5 casos por 100,000 habitantes. Se caracteriza por tener una distribución bimodal de la enfermedad con un primer pico en pacientes menores de 20 años (+/- 60%) siendo el primero en la edad pediátrica con edades más frecuentes entre 2 y 5 años; el segundo pico se presenta en pacientes mayores de 45 (+/- 20%) años de edad con una razón hombre/mujer 1.2:1. Por lo tanto representa un 75% al 80% de las leucemias agudas en edad pediátrica y un 20% de las leucemias agudas del adulto en EEUU ⁽²⁾.

En adultos la LLA es una neoplasia con un pobre pronóstico donde se documentan supervivencias libres de enfermedad y supervivencias globales muy por debajo que otras neoplasias hematológicas e inclusive tumores sólidos. Aunque las tasas de remisión completa (RC) son entre el 72% al 92% entre los diferentes protocolos de tratamiento implementados alrededor del mundo, siendo el grupo MD Anderson Cancer Center (MDACC) y el grupo inglés (MRC UKALLXII/ECOG E2993) los que mostraron tasas de remisión completas cercas al 92% y 90% respectivamente ^(3,4). Estas tasas tan altas de remisión completa no han sido el fiel reflejo del curso evolutivo subsiguiente de la enfermedad, pues las tasas globales de curación para la enfermedad en adultos han sido del 30% al 40% en países desarrollados, disminuyendo a menos del 20% en pacientes mayores de 45 años. Esto contrasta con la supervivencia global cercana al 90% a los 5 años de tratamiento en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda en la actualidad ⁽⁵⁾.

La incidencia en México es de 5 casos por 100,000 habitantes ⁽⁶⁾. La supervivencia en diversas regiones del mundo varía con respecto a diversas series, principalmente en Estados Unidos ⁽⁷⁾, para Latinoamérica la supervivencia oscila entre 24% al 41% a 5 años ^(8, 9). En México, Arteaga y colaboradores en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) han descrito los resultados del protocolo 0195 con una tasa de remisiones completas del 74% y una sobrevida global en promedio de 15 meses ⁽¹⁰⁾. En el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, un registro previo demostró que alrededor del 60% de las recaídas en pacientes adultos con LLA son dentro de los primeros 2 años de tratamiento siendo el principal sitio la médula ósea contando con bajas tasas de segundas RC ⁽¹¹⁾. La supervivencia global a 2 años reportada por algunos autores es muy baja oscilando entre el 20% al 30% con algunas variaciones dependiendo de las características propias del paciente, de la enfermedad, puntajes calificadores de riesgo de la enfermedad (riesgo estándar, riesgo alto o riesgo muy alto) y las técnicas de evaluación ⁽¹²⁾.

Mucho de lo anterior viene marcado por diversos factores intrínsecos al paciente que vuelven a la enfermedad una entidad compleja y aún poco entendida, al diagnóstico una serie de elementos pronóstico se deben considerar que conlleva a conocer la posibilidad de recaída en el primer año de tratamiento e inclusive a tomar conductas terapéuticas agresivas enfocadas a evitar la recaída y en el paciente con LLA. Se han establecido parámetros que involucran aspectos intrínsecos del paciente desde el punto de vista genético, molecular, inmunofenotípica, etc. para considerar a la enfermedad en dos grupos de riesgo: estándar y alto riesgo. Estos puntos como se mencionó previamente vienen a partir de variables que presente el enfermo, ejemplo: edad, leucocitosis, inmunofenotipo, alteraciones genéticas, etc. [Tabla 1]. La estratificación de riesgo debe ser realizado en todo paciente con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo. Existen en la actualidad otros factores pronósticos en el paciente portador de LLA, pero estos continuando siendo prácticos y de gran utilidad con un peso específico ya determinado por múltiples estudios ⁽¹⁾. Es indudable que muchos de estos parámetros pronósticos no pueden

efectuarse rutinariamente en muchas instituciones de la República Mexicana pero debemos de tomar en cuenta que la presencia de un solo parámetro positivo vuelve al paciente en riesgo alto, lo que condiciona un alto riesgo para la recaída en el primer año de tratamiento ⁽¹²⁾.

Posterior al esquema de inducción a la remisión se considera una respuesta completa a la presencia de neutrófilos $> 1 \times 10^3/\text{mcl}$, conteo plaquetario $> 100 \times 10^3/\text{mcl}$ y la ausencia de blastos en sangre periférica y menos de 5% de blastos en médula ósea. Los pacientes que cuenta con blastos arriba o igual al 5% se consideran como una entidad refractaria. Muchos de los cuales necesitaran un esquema de tratamiento diferente al iniciado para lograr una RC.

Tabla 1. Estratificación de riesgo de Leucemia Linfoblástica Aguda.

Por cada variable presente el paciente entra en riesgo alto. Posterior a la estratificación de riesgo se determina una probabilidad de recaída en el primer año de tratamiento.

Variable	Riesgo Habitual	Riesgo Alto
Edad	< 35 años	> 35 años
Cuenta Inicial de Leucocitos	< 30,000 para LLA B, 100,000 para LLA t	>30,000 para LLA-B >100,000 para LLA-T
Genética	Normal, Hiperdiploidia $> 50 \text{ Cr}$, t (12:21)	t(9;22), t(8,14), t(4;11), hipodiploidia $< 45\text{cr}$
Inmunofenotipo	Línea B	Línea T con $>100,000$ leucocitos, B madura
Morfología	L1, L2	L3 (Burkitt)
Respuesta	Remisión completa a las 4 semanas	No Remisión completa a las 4 semanas
Infiltración a SNC	Ausente	Presente

Durante la última década el tratamiento de la LLA se ha diversificado permitiendo inclinarse cada vez más a la medicina personalizada debido a la posibilidad de combinar en conjunto con la quimioterapia diversos blancos terapéuticos específicos tales como blancos moleculares, anticuerpos monoespecíficos, anticuerpos biespecíficos, etc. ^(13,14). A pesar de todos estos avances el pronóstico en pacientes adultos es aun desfavorable.

En general, el tratamiento con quimioterapia puede basarse ya sea en protocolos de alta intensidad (ej. Hyper-CVAD), moderada intensidad (ej. MRC/UKALLECOG E2993) o esquemas basados en regímenes pediátricos en el caso de los adolescentes ^(15,16). Semejante a esto en el protocolo MRC/UKALLECOG E2993 ha permitido la identificación de diversos factores pronósticos para la recaída (edad, cuenta de leucocitos, genética, etc.) los cuales se han logrado reproducir en la mayoría de las series alrededor del mundo ^(17,18). Entre los esquemas inspirados en ensayos pediátricos tal vez el estudio italiano GIMENA ALL0288 es el más significativo ya que evaluó el impacto de 7 días de un pre-tratamiento con esteroides sobre la RC, siendo la respuesta favorable a esteroides el único factor independiente que influyó en la RC ⁽¹⁹⁾. Boissel y colaboradores en Francia identificaron que el esquema de tratamiento influye también con el pronóstico, siendo favorable aquellos tratados de manera más intensiva en comparación con un esquema conservador ⁽²⁰⁾. En adultos el grupo que presenta un mayor beneficio con este tipo de regímenes son el conocido como AYA (16 a 39 años) donde se demostró que la administración de una mayor dosis de quimioterapia a intervalos más cortos en conjunto con drogas como la L-asparginasa daban una sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global mayor que series de estudios previos ⁽²¹⁾. Por lo que el tratamiento de la LAL en los adultos en gran medida se ha basado en la adaptación de los regímenes utilizados en dicha población. Sin embargo, las tasas de éxito han sido considerablemente más bajas. Esto podría ser debido a la variabilidad biológica inherente de la enfermedad ⁽²²⁾.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

En el Hospital General de México desde el año 2007 se estableció un protocolo de tratamiento basado en el protocolo GIMENA ALL 0288, basado en un ciclo de pre-tratamiento con corticoesteroides semejante a lo establecido en protocolos pediátricos ^(7,8). Entre los resultados las tasas de RC fueron del 63% con una mortalidad en la inducción del 26% con un 11% de casos refractarios. Los principales sitios de recaídas (n=48) fueron la médula ósea seguido por sistema

nervioso central (98% vs 2%) con un promedio tiempo de aparición de 198 días. Se registraron un total de 65 defunciones durante el periodo de estudio de 2 años ⁽²³⁾ [ANEXO I].

Dicho estudio comparo además el régimen HGMLAL09 donde se observó una diferencia estadísticamente significativa para la tasa de RC a favor del esquema HGMLAL07 versus HGMLAL09, pero sin apreciarse una diferencia en cuanto a la supervivencia general y la supervivencia libre de eventos a 34 meses entre ambos protocolos. Por lo anterior el esquema que se continuó en la institución es HGMLAL07 desde el año 2007 hasta el año 2013 que se implementa este nuevo esquema de quimioterapia. Un hallazgo importante y reportado en otros estudios es que el tipo de riesgo al igual que la infiltración al sistema nervioso central mostró impacto en la supervivencia de los pacientes ⁽²³⁾ [TABLA 2].

Tabla 2. Protocolo institucional para el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda HGMLAL07 y HGMLAL09. El esquema HGMLAL07 se encuentra basado en el protocolo GIMENA ALL 0288 e incluye un periodo de preinducción basado en esteroides. En el año 2013 se demostró que la RC y las recaídas fueron menor en el grupo HGMLAL07.

			HGMLAL07	HGMLAL09
Inducción a la remisión (Fase I)				
Daunorrubicina	60 mg/ m ²	IV	1, 8, 15	1, 2, 3
Vincristina	1,5 mg/m ²	IV	1, 8, 15, 22	1, 8, 15, 22
Prednisona	60 mg/m ²	IV	1-28	1-28
Citarabina	40 mg	IT	1, 8, 15, 22	1, 8, 15, 22
Dexametasona	8 mg	IT	1, 8, 15, 22	1, 8, 15, 22
Metotrexato	15 mg	IT	1, 8, 15, 22	1, 8, 15, 22
Inducción a la remisión (Fase II)				
Ciclofosfamida	650 mg/m ²	IV	1, 8	1, 8
Citarabina	65 mg/m ²	IV	1-4, 8-11	1-4, 8-11
6- mercaptopurina	50 mg/m ²	VO	1-15	1-15
Consolidación I				
Metotrexato	1,5 gr/m ²		1, 15, 45	1, 15, 45
Intensificación				
Doxorrubicina	30 mg/m ²	IV	1, 8, 15	1, 8, 15
Vincristina	1,5 mg/m ²	IV	1, 8, 15, 22	1, 8, 15, 22
Prednisona	60 mg/m ²	VO	1-28	1-28
Consolidación II				
Etoposido	100 mg/m ²	IV	1-5, 28-32	1-5, 28-32
Citarabina	75 mg/m ²	IV	1-5, 28-32	1-5, 28-32
Mantenimiento (2 años)				
6- mercaptopurina	50 mg/m ²	VO	Lunes- viernes	Lunes-viernes
Metotrexato	50 mg	IM	Semanal	Semanal

Superficie corporal: m², VO: vía oral, IM: intramuscular, IV: Intravenoso, IT: intratecal. Al final de cada ciclo de quimioterapia se administró quimioterapia intratecal, durante el mantenimiento se administró cada 2 meses. La médula ósea por aspiración se realizó al final de cada ciclo de quimioterapia.

El tratamiento posteriormente combinó el tratamiento basado en quimioterapia, inmunoterapia y blancos moleculares. Uno de los protocolos más populares es el Hyper-CVAD. Desarrollado inicialmente para recaídas y actualmente como uso de primera línea, el Hyper-CVAD ha sufrido diversas modificaciones siendo el principal el uso combinado con anticuerpos monoclonales (Rituximab) e inhibidores de la cinasa de tirosina (Dasatinib). En el reporte original, Kantarjian et al. registró una tasa de remisiones completas del 92%, con una mortalidad en inducción del 5% ⁽¹⁵⁾.

Desde entonces, diversos autores han adaptado este régimen pero no con el éxito del Anderson Cancer Center, en el caso Xu y sus colaboradores en su reporte de 38 casos, registraron una tasa de remisiones del 73.6% con una supervivencia a dos años del 82.9% ⁽¹⁶⁾. En América Latina autores como Combariza y colaboradores, evaluaron 83 pacientes tratados con Hyper-CVAD como primera línea de tratamiento, su tasa de remisiones completas reportadas fueron del 61% con una supervivencia global de 11.3 meses ⁽³⁾. En el Hospital General de México en el estudio de Ramos y colaboradores la supervivencia global con el esquema Hyper-CVAD fue del 40% y 18% a uno y dos años respectivamente. Haciendo una comparación con el registro histórico la supervivencia global fue menor tanto a un año (40% frente a 62%) como a 2 años de seguimiento (18% frente a 34%) pero sin ser significativa ($p=0.110$). La supervivencia libre de enfermedad tampoco evidenció diferencias significativas (log-rank $p=0.460$) ⁽²⁵⁾.

PROTOCOLO HGMLAL13/MEGATRON

El protocolo HGMLAL13 nace en el año 2013 como una búsqueda de mejoras en las tasas de remisión completa y disminución de las tasas de recaídas en la institución. La estructura principal del tratamiento continúa siendo la quimioterapia [ANEXO I]; durante la inducción la combinación de antraciclinas y alcaloides de la vinca ha permitido que más del 80% de los pacientes integren remisión completa, posterior a ésta la etapa de consolidación es de suma importancia debido al que se incorpora la profilaxis a sistema nervioso central para finalmente concluir con una etapa de mantenimiento con duración de alrededor de dos años, en los que se

pueden agregar fármacos, como vincristina y esteroides para mejorar los resultados. Otros esquemas so inspirados en alguna estrategia pediátrica, uno de ellos es el utilizado por el grupo italiano GIMENA en su ensayo ALL 0288 que consideró el uso de una pre-fase basada en esteroides, semejante a los pacientes pediátricos. Otros utilizan no sólo un fragmento como la pre-fase, sino evalúan la eficacia de la administración de todo el esquema en pacientes considerados adultos jóvenes (menores de 39 años). Esto ha permitido identificar que la estrategia de quimioterapia también influye en la respuesta e incluso mejora la expectativa de vida muy cercana a la alcanzada en pacientes pediátricos. Son diversas las causas que explican esto, entre las principales causeas se encuentra la rápida capacidad de recuperación hematológica, en especial al administrar la quimioterapia a intervalos más cortos, al igual que administración de medicamentos tales como L-asparginasa ⁽²⁵⁾ [ANEXO II].

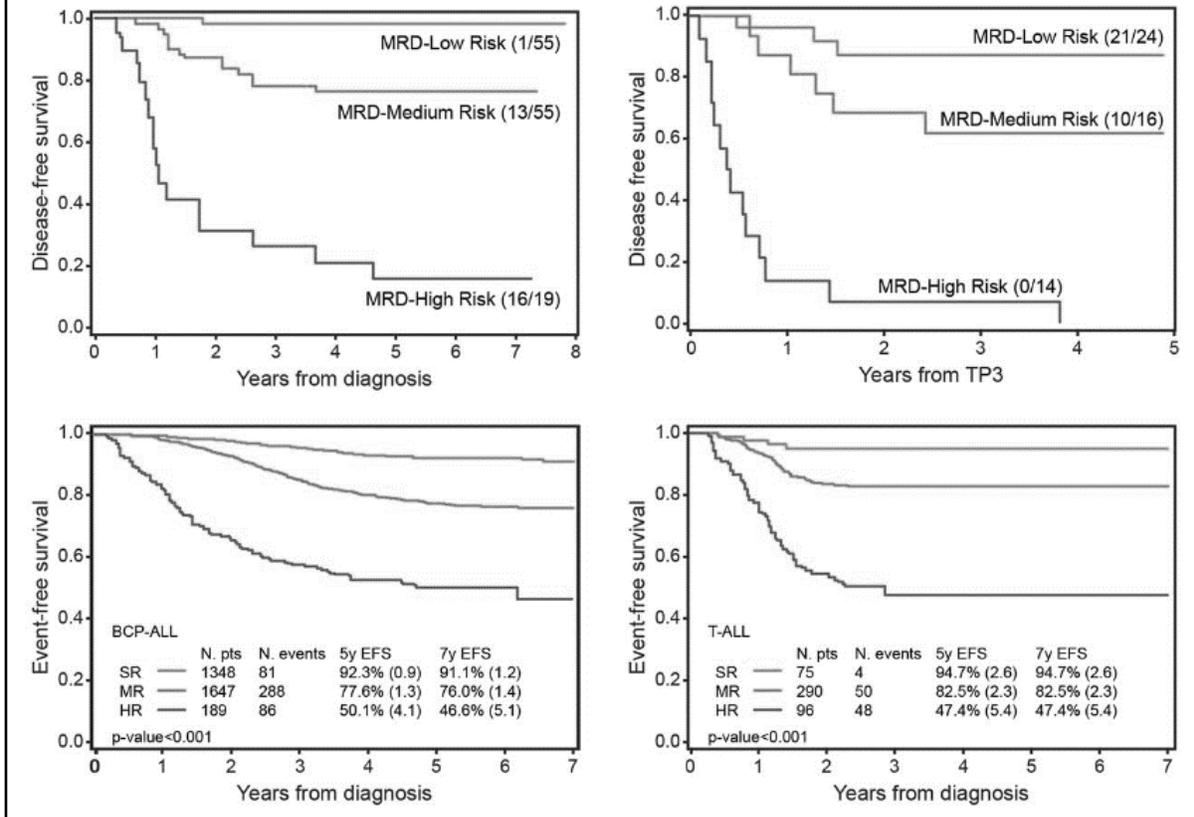
DETECCIÓN DE ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL EN HGMLAL13

La enfermedad mínima residual (EMR) nace en los años 80`s con pocos estudios que demostraban un impacto clínico verdadero e importante en la supervivencia del paciente con LLA en aquellas épocas. La utilización de microscopía de inmunofluorescencia en conjunto con pocas técnicas de validez y la dificultad para acceder a dichas pruebas volvían al estudio particularmente difícil de realizar y estandarizar además de aplicabilidad exclusiva para pacientes con LLA T. En los años 2005 a 2015 la aplicación de la EMR se fue significativamente expandiendo gracias al reconocimiento de las ventajas de su utilización, el impacto clínico y la capacidad de contar con citómetros de flujo complejos que volvía a la técnica más fácil y accesible para las instituciones. Virtualmente, todos los pacientes con LLA pediátrica y una gran parte de los casos en adultos con LLA de los países desarrollados están siendo monitorizados con técnicas de EMR para lograr efectividad en el tratamiento y asignar a los pacientes a un grupo de riesgo basado en la EMR. La sensibilidad y precisión EMR para identificar células LLA es alta con una detección de ≤ 1 célula LLA en 10,000 células normales ($\leq 0.01\%$ o $\leq 10^{-4}$),

requiere de marcadores altamente específicos para discriminar entre células LLA y leucocitos normales en sangre periférica o médula ósea. ⁽²⁶⁾ [TABLA 3].

Tabla 3. Seguimiento a largo plazo de jóvenes con LLA, acorde a la medición de la EMR.

Los pacientes con EMR positiva de alto riesgo (MRD $\geq 10^{-3}$) presentaban supervivencia libre de enfermedad más cortas que los grupos intermedios o de bajo riesgo (MRD no detectable).



La determinación de la EMR ha probado ser el factor pronóstico más fuerte, permitiendo la asignación de grupos de riesgo a diferentes grupos de tratamiento, que van desde riesgo estándar con reducción del tratamiento hasta riesgo alto con intensificación, respectivamente. El estudio de AIEOP-BFM-ALL 2000 observó que la estrategia de tratamiento basado en la EMR brindo mejores resultados en el transcurso de tratamiento tanto para LLA-B y LLA-T ⁽²⁶⁾. Estas medidas expuestas previamente fueron las principales razones para instaurar a EMR a un protocolo como HGMLAL13 y así poder identificar pacientes de alto riesgo (ej. EMR positiva: $>0.01\%$) de aquellos con EMR negativa y por lo tanto decidir rápidamente la continuación del tratamiento o re-iniciar un estrategia de intensificación.

PARTE II. MATERIAL Y MÉTODO

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante la última década el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda se ha diversificado permitiendo inclinarse cada vez más a la medicina personalizada debido a la posibilidad de combinar a la quimioterapia diversos blancos moleculares o anticuerpos específicos. A pesar de esto la quimioterapia continúa siendo la principal estrategia para el tratamiento de las diferentes neoplasias linfoides. En la Leucemia Aguda Linfoblástica los tratamientos pueden enfocarse en diversas estrategias, tanto de manera conservadora como de manera intensiva semejante a los protocolos pediátricos con la finalidad de mejorar la expectativa de vida principalmente en adultos jóvenes.

2. JUSTIFICACIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda es la principal leucemia que se atiende tanto en Estados Unidos como en América Latina. El tratamiento requiere la combinación de diferentes fármacos antineoplásicos denominados quimioterapia en conjunto con blancos moleculares como el imatinib/dasatinib o el uso de anticuerpos monoclonales. A pesar de estos avances el pronóstico en pacientes adultos es aun desfavorable. La introducción de nuevos esquemas inspirados en regímenes pediátricos (HGMLAL13/MEGATRON) buscan encontrar un régimen que supere la expectativa de vida de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda. A diferencia de los tratamientos convencionales, el uso de un régimen inspirado en esquemas pediátricos permite la administración de dosis subsecuentes de quimioterapia a intervalos más cortos al igual que la monitorización más estricta de la enfermedad mediante la medición de la enfermedad mínima residual. Entre las limitantes de estos esquemas es la curva de aprendizaje para su administración, debido a esto en nuestro hospital se han sustituido las dosis semanales habituales por esquemas de uso habitual en la oncología (Linfoma Hodgkin, No Hodgkin, Leucemia Mieloide Aguda) con la finalidad de reducir el tiempo de aprendizaje y optimizar los resultados.

3. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia determinada por la supervivencia global y la supervivencia libre de recaída del esquema institucional HGMLAL13 utilizados en el servicio de Hematología durante los últimos 5 años.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1- Establecer la utilidad de la medición de la Enfermedad Mínima Residual (EMR) mediante citometría de flujo (semanas 12, 24 o previo a mantenimiento) sobre las tasas de recaída.
- 2- Determinar el impacto pronóstico de las diversas variables clínicas y biológicas sobre el porcentaje de recaídas.

4. HIPÓTESIS

Si el pronóstico de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda se basa en la combinación de diferentes factores tanto clínicos (edad, cuenta de leucocitos) en conjunto con factores biológicos (alteraciones citogenéticas, infiltración al sistema nervioso central, enfermedad mínima residual, fenotipo B o T de la Leucemia) **entonces** al modificar el tratamiento mediante un régimen más intensivo semejante a los pacientes pediátricos demostrará un beneficio en la supervivencia global y la supervivencia libre de recaída.

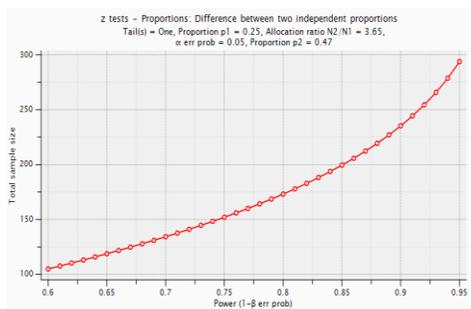
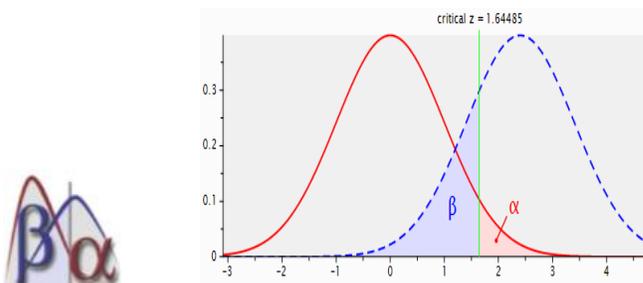
5. METODOLOGÍA

5.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio prospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo. Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de LLA de novo que iniciaron tratamiento con un protocolo institucional dentro del Hospital General de México durante el periodo establecido entre diciembre de 2013 a diciembre de 2018.

5.2 POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

El total de casos necesarios fue de 150 casos. Se realizó un cálculo de tamaño de la muestra acorde al Programa G-Power basándose en el artículo de referencia *“Effect of metformin addition to an acute lymphoblastic leukemia chemotherapy treatment”* publicado en la Revista Mexicana del Seguro Social. El cálculo de la proporción de cada uno de los brazos se basó en el porcentaje de recaídas entre el grupo de quimioterapia (47.9%). Se realizó un cálculo de tamaño de la muestra acorde al Programa G-Power basándose en el artículo de referencia: *Effect of metformin addition to an acute lymphoblastic leukemia chemotherapy treatment* publicado en le Revista Mexicana del Seguro Social (n=147). Este artículo se seleccionó ya que es el más reciente de la experiencia del tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda dentro de la Institución y cuenta con el porcentaje de recaídas en general con quimioterapia al igual que al utilizar otra estrategia coadyuvante a la quimioterapia. El cálculo de la proporción de cada uno de los brazos se basó en el porcentaje de recaídas entre el grupo de quimioterapia (47.9%)



Diferencia entre dos proporciones independientes		
Análisis inicial	Proporción p2	0.47
	Proporción p1	0.25
	Error α	0.05
	Poder del efecto (1 - β)	0.8
	Relación entre los grupos N2/N1	3.65
Resultados	Z crítica	1.6448
	Grupo 1	37
	Grupo 2	137
	Tamaño de la muestra total	150
	Poder estimado	0.7986

5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN, NO INCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo.
- Pacientes a los que se les otorgo tratamiento con el protocolo institucional HGMLAL13 que combina una terapia de inducción, consolidación y mantenimiento.
- Aquellos que completaron la pre-inducción con esteroides durante 7 días y que no contaran con alguna urgencia hematológica que haya requerido el uso de leucocitoaféresis durante la inducción.
- Ambos géneros.
- Presencia de consentimiento informado de tratamiento en el expediente clínico.
- Reporte de estudio molecular para la detección de BCR-ABL1 al igual que la determinación de la enfermedad mínima residual durante el seguimiento independientemente de su resultado.

No inclusión

- Pacientes portadores de Leucemia Mieloide Aguda o Leucemia bifenotípica.
- Diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2.
- Uso previo de algún esquema terapéutico de otra institución.
- Ausencia de expediente clínico completo.
- Esperanza de vida menor a las 48 horas.

Eliminación

- Ausencia de registros médicos que evalúen la respuesta favorable a esteroide o para la realización del análisis de supervivencia.
- Deceso del paciente durante el periodo de pre-tratamiento por cualquier complicación no asociada al tratamiento.
- Cambio a otra institución y que no se encuentre disponible el expediente clínico.

5.4 DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable dependiente		
Nombre de la variable	Tipo de variable	Medición
Supervivencia Pacientes los cuales se mantuvieron vivos al final del seguimiento	Cualitativa dicotómica	0) Vivo 1) Muerto
Nombre de la variable	Tipo de variable	Medición
Leucemia refractaria	Cualitativa dicotómica	0) Remisión 1) Leucemia refractaria
Operacionalización de la variable: Se define como leucemia refractaria a aquella que persiste con la presencia de > 20% a las 4 semanas de haber finalizado el tratamiento de inducción a la remisión.		

Variable independiente		
Nombre de la variable	Tipo de variable	Medición
Esquema de tratamiento (Convencional HGMLAL07) o esquema intensivo (HGMLAL13)	Cualitativa ordinal	0. Convencional 1. Intensivo
Operacionalización de la variable: Acorde a los dos esquemas de tratamiento , se consideró convencional al régimen de tratamiento de referencia y al intensivo al régimen utilizado inspirado en un esquema pediátrico		
Nombre de la variable	Tipo de variable	Medición
Tipo de riesgo	Cualitativa dicotómica	0. Riesgo habitual 1. Riesgo Alto
Operacionalización de la variable: Riesgo Alto: > 35 años, > 30,000 leucocitos /mCL, Infiltración a Sistema nervioso central al diagnóstico, expresión del oncogén BCR-ABL1, ausencia de respuesta a las 4 semanas de tratamiento.		
Nombre de la variable	Tipo de variable	Medición
Medición de la enfermedad mínima residual	Cualitativa dicotómica	0. Ausente 1. Positiva
Operacionalización de la variable: Se consideró positiva a un nivel mayor a 0.01 de eventos determinados mediante citometría fe flujo		

5.5 PROCEDIMIENTO

Se realizó una investigación retrospectiva de los pacientes de novo con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de diciembre de 2013 a diciembre de 2018 que cumplieran con criterios morfológicos e inmunofenotipo correspondiente a LLA que se encuentran resguardados en el Servicio de Hematología U-204. Posterior a documentar los pacientes con criterios de LLA de novo se procedió a la revisión de los expedientes los cuales se encuentran almacenados en el archivo del piso de hospitalización del Servicio de Hematología. Y se incluyó todos aquellos que cumplieran criterios de inclusión mediante hoja de recolección de datos [ANEXO III]. Aquellos que se sometieran al régimen intensivo HGMLAL13 fueron evaluados y se finalizó dependiendo de lo que sucediera primero: completar tratamiento (vigilancia), presentará supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global [FIGURA 1].

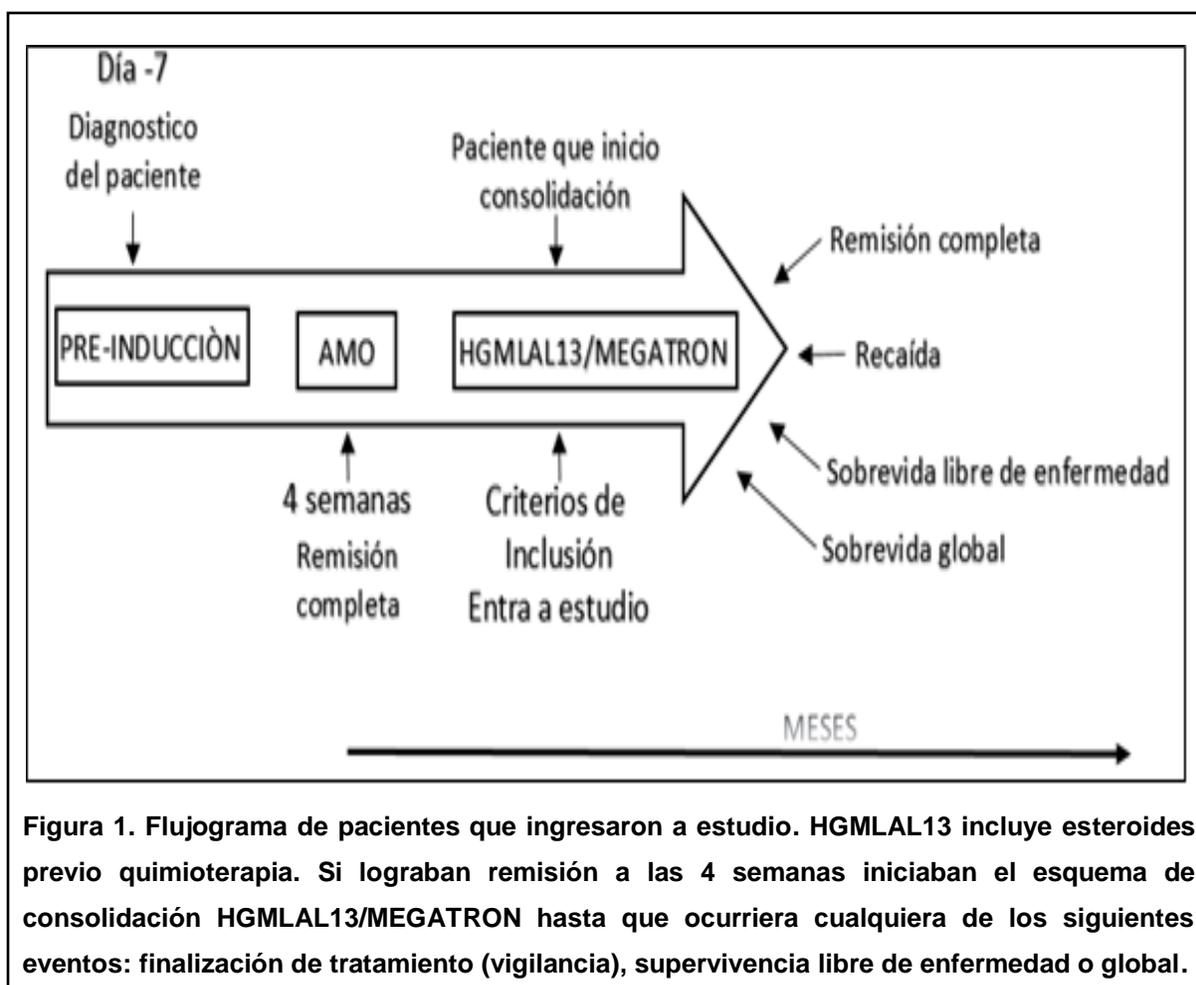


Figura 1. Flujograma de pacientes que ingresaron a estudio. HGMLAL13 incluye esteroides previo quimioterapia. Si lograban remisión a las 4 semanas iniciaban el esquema de consolidación HGMLAL13/MEGATRON hasta que ocurriera cualquiera de los siguientes eventos: finalización de tratamiento (vigilancia), supervivencia libre de enfermedad o global.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se analizaron utilizando el software estadístico SPSS versión 20.0. Inicialmente se describió las diferentes características cuantitativas demográficas de la población (edad, cuenta de leucocitos al diagnóstico, hemoglobina, plaquetas), al igual que la frecuencia medida en porcentaje tanto del género, como el porcentaje de casos considerados como de riesgo alto o la frecuencia de expresión de alteraciones genéticas medidas en porcentaje dentro de cada una de las cohortes de tratamiento. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba T de student para la diferencia de media de edad entre las poblaciones incluidas en los dos esquemas de tratamiento con la finalidad de contar con una población homogénea, al igual que se realizó un estimado de la proporción de casos de riesgo (riesgo alto, población portadora de cromosoma Philadelphia, Enfermedad mínima residual positiva) entre los dos grupos.

El análisis de supervivencia se realizó mediante curvas de Kaplan Meier y la diferencia entra las dos poblaciones se estimara mediante el test de log Rank ($p < 0.05$ (95% IC), la influencia de las diferentes variables de riesgo sobre el pronóstico se realizara mediante el análisis de regresión de Cox.

7. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”, capítulo I, artículo 17, el estudio se engloba dentro de la categoría sin riesgo para el paciente. Los autores damos testimonio que, al manejar información retrospectiva, se cumple con los aspectos éticos de la privacidad, confidencialidad y además la información se utilizara para fines académicos y de investigación.

Los investigadores además no contamos con algún tipo de interés económico, farmacéutico, político o social de dicha investigación.

8. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Siendo el primer estudio retrospectivo que evaluó la eficacia de los esquemas utilizados en el servicio de Hematología para el tratamiento de la LLA del adulto, este se vuelve un estudio útil para identificar la eficacia del uso de nuevas estrategias con la finalidad de reducir el porcentaje de recaídas en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda.

9. RECURSOS DISPONIBLES

Se contó con el recurso humano capacitado para llevar adelante el protocolo, así como también de formatos de captura de la información, computadora personal y el programa SPSS v. 20.0 para la elaboración del análisis estadístico. Los recursos económicos serán cubiertos por los miembros del grupo de trabajo en su totalidad.

10. RECURSOS UTILIZADOS

Los recursos materiales que se ocuparon fue un equipo de cómputo y expedientes clínicos, por lo que no existió soporte financiero para este proyecto de investigación.

11. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 153 casos con el diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo atendidos en el departamento de Hematología. En su mayoría los pacientes correspondieron al género masculino (n=91, 59.5% versus n=62, 40.5%). La media de edad para todos los casos fue de 31 años (rango de 16 a 68 años), siendo mayor en el género femenino (35 años versus 28 años) con una diferencia significativa (p=0.004, 95% IC). Al estratificar los casos acordes a la edad (rango limítrofe de riesgo estándar de 35 años), la mayoría de los pacientes mostraron una edad menor a 35 años al momento del diagnóstico (n=105, 68.8%). La media de leucocitos al diagnóstico fue de $35.8 \times 10^3/\text{mcl}$ (rango de 0.2 a $397 \times 10^3/\text{mcl}$), al dividir los casos acordes al conteo de leucocitos, solo un 34.6% (n= 53) de los pacientes reportaron cifras al diagnóstico superiores a los $30 \times 10^3/\text{mcl}$. Asociando la cuenta de leucocitos al diagnóstico con la edad mayor de 35 años o el género se identificó que los pacientes con edades superiores a 35 años mostraban un valor

superior de leucocitos al diagnóstico (47.8 versus 23.8 x 10³/mcl) siendo esta asociación significativa (p=0.006*), situación que no se reprodujo al considera el género (36 versus 35 años, p=0.969, 95% IC).

Tabla 3. Características de la población HGMLAL13

Características	HGMLAL13/MEGATRON (n=153) 2015-2018
Edad (Años)	31.3 (18 – 68)
Sexo	
Masculino	91 (59.5%)
Femenino	62 (40.5%)
Conteo de Leucocitos (x 10 ³ /mcl)	
Leucocitos	35.8 (0.2 – 397.0)
Genética	
Normal	79 (51.6%)
Ph (+)	5 (3.3%)
Hiperdiploidia	6 (3.9%)
Otros	4(2.6%)
Desconocido/Sin desarrollo	59 (38.6)
Molecular (BCR-ABL p190)	
Presente	7 (4.6%)
Ausente	110 (71.8)
Desconocido	36 (23.6)
Infiltración al diagnóstico (%)	
Líquido cefalorraquídeo	9 (5.9%)
Otros sitios	0 (0.0%)
Tipos de riesgo (%)	
Riesgo estándar	73 (47.7%)
Riesgo alto	80 (52.3%)
Inducción a la remisión	
Remisión	130 (85.0%)
Refractario/Muerte	23 (15.0%)
Recaídas (N=66; 43.1%)	
Recaídas en el primer año/Total de recaídas	43 (65.2%)
Recaídas posterior a un año/Total de recaídas	23 (34.8%)
Sitio de recaída (N=66; 43.1%)	
Médula ósea	40 (60.6%)
Líquido cefalorraquídeo	21 (31.8%)
Ambos	5 (7.6%)

En cuanto a la infiltración al sistema nervioso central un 5.9% de los pacientes mostró criterios de infiltración a líquido cefalorraquídeo (n=9, 5.9%). Los pacientes con riesgo estándar fue de 73 (47.7%) pacientes bajo los criterios basados en edad,

citogenética de riesgo adverso, presencia de BCR-ABL p190, conteo inicial de leucocitos y sitio de infiltración. Los pacientes de riesgo alto fue de 80 (52.3%).

[TABLA 3]

— Respuesta al tratamiento de inducción.

Del total de los casos que iniciaron la inducción a la remisión se registró criterios de respuesta completa en 85% de los pacientes (n=130), un total de 15% se consideraron como falla terapéutica ya sea por refractariedad o por muerte en remisión (n=23). Al identificar la asociación de las diferentes variables sobre el riesgo de falla al tratamiento ninguna de las diferentes variables de riesgo tanto clínico (edad; $p=0.262$, cuenta de leucocitos $p=0.394$) como molecular (BCRABL1; $p=0.507$) no mostraron ser un factor de riesgo para la falla al tratamiento durante la inducción.

— Recaídas

Durante el seguimiento 43.1% de los pacientes (n=66) presentaron un evento de recaída. La media del tiempo de recaída fue de 348 días (rango 46 a 1727 días). Al dividir las recaídas acordes al tiempo, en su mayoría se presentaron de manera temprana entre el fin de la inducción y el primer año de tratamiento (n=43, 65.2%). Los restantes de los casos de recaída se registraron entre el segundo y tercer año de seguimiento ya sea durante la etapa de mantenimiento o vigilancia respectivamente (n=23, 34.8%) [FIGURA 2].

Al identificar los principales sitios de recaída, el 60.6% (n=40) mostraron como primer sitio de recaída la médula ósea, seguido de un 31.8% (n=21) de casos que recayeron al sistema nervioso central. En un 7.6% (n=5) de los pacientes las recaídas fueron simultáneas (sistema nervioso y médula ósea). Al considerar los diferentes factores clínicos asociados a la recaída, solo un 25.8% de los casos contaban con más de 35 años al momento del evento (media de edad de 30 años [rango 16 a 68 años]).

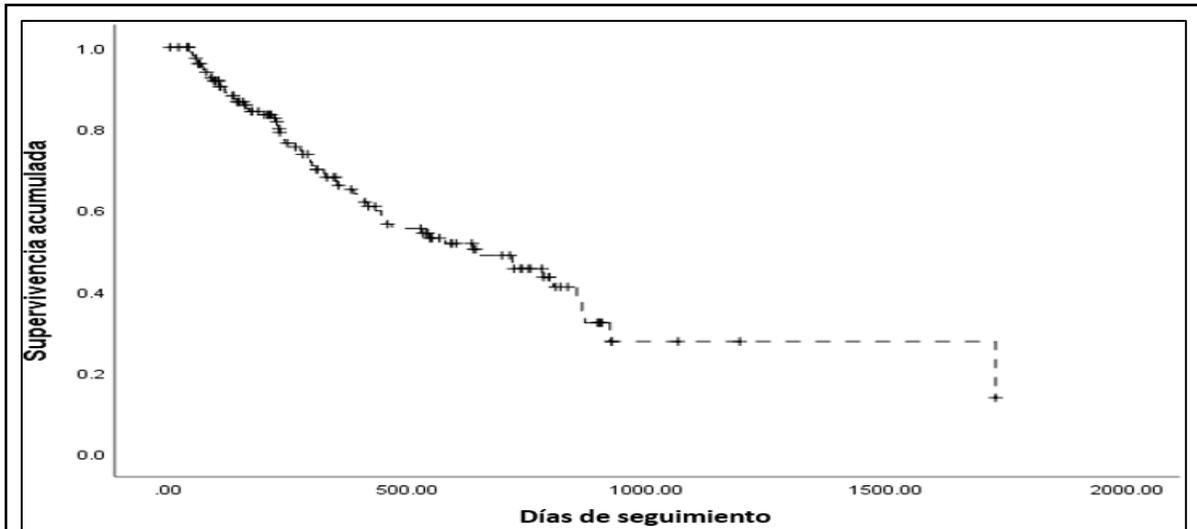


Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad.

Vemos el resultado del análisis de Kaplan-Meier donde la supervivencia fue de 475 días (rango de 14 – 1727 días), con una supervivencia libre de enfermedad en promedio de 395 días.

Semejante a esto la media de leucocitos en los casos de recaída fue de $33.2 \times 10^3/\text{mcl}$ (rango de 0.5 a $300 \times 10^3/\text{mcl}$), considerando este conteo como riesgo, solo un 34.8% de los casos de recaída contaban con cifras superiores a $30 \times 10^3/\text{mcl}$ al momento del diagnóstico [FIGURA 3].

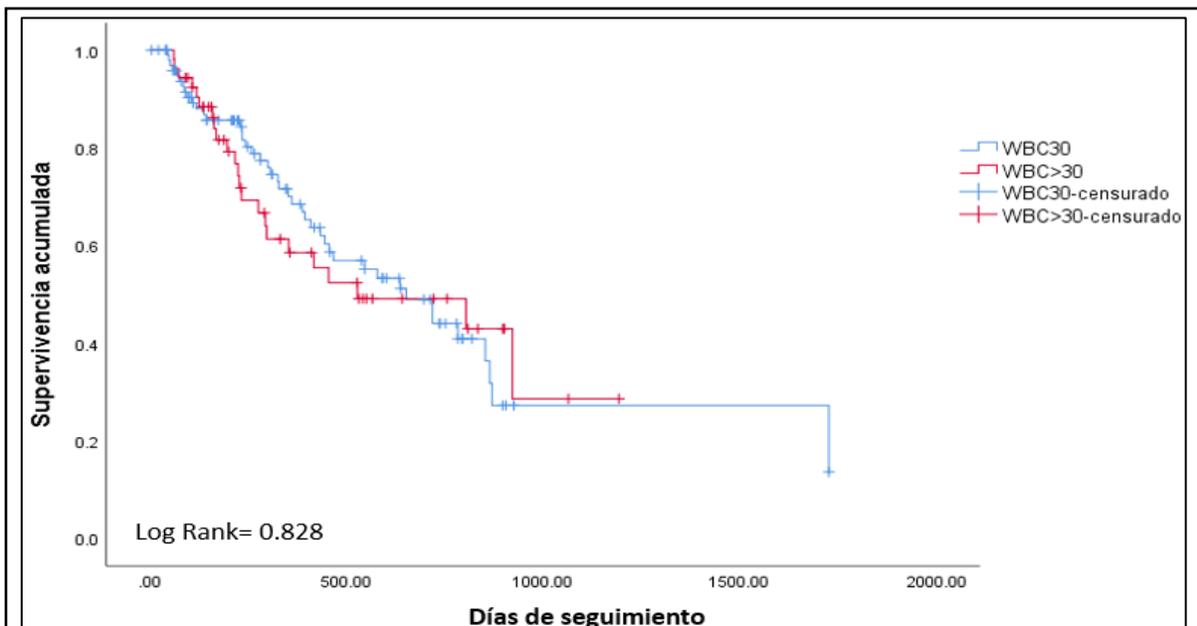


Figura 3. Supervivencia libre de enfermedad de acuerdo al conteo de leucocitos iniciales.

Vemos el resultado del análisis de Kaplan-Meier donde la supervivencia fue mayor en aquellos con un conteo de leucocitos $< 30 \times 10^3/\text{mcl}$ pero una diferencia significativa (Log Rank=0.828).

Al asociar conteos superiores a $100 \times 10^3/\text{mcl}$ con recaídas específicas como a SNC no se identificó una asociación significativa ya que solo un dos de los pacientes que recayeron al sistema nervioso contaban con valores superiores a $100 \times 10^3/\text{mcl}$ leucocitos al momento del diagnóstico.

Los pacientes con riesgo alto $n=80$ (52.3%) al ser comparados con el grupo de pacientes de riesgo estándar $n=73$ (47.7%) en la supervivencia libre de enfermedad no mostraron diferencias significativas Log Rank=0.310 [FIGURA 4].

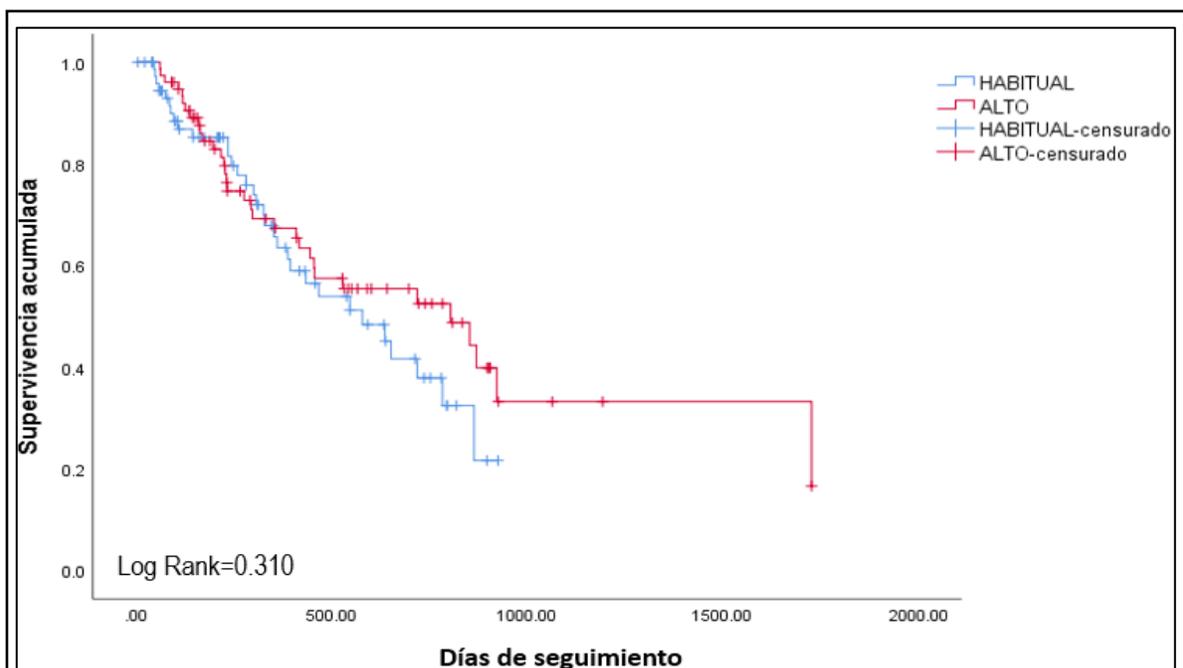


Figura 4. Supervivencia libre de enfermedad de acuerdo al riesgo clínico.

El análisis de Kaplan-Meier muestra una supervivencia similar en los grupos independiente de su riesgo clínico inicial.

En cuanto al tratamiento de segunda línea, en un 97% de los pacientes se administró quimioterapia sistémica ya sea con el esquema Hyper-CVAD (30.3%) o mediante el reinicio del esquema institucional a partir del Bloque 2 de consolidación. En aquellos pacientes los cuales presentaron recaída al sistema nervioso central se administró de manera combinada tanto quimioterapia sistémica como por vía intratecal dos veces por semana hasta la negativización. De los 66 casos que presentaron recaída durante el periodo de seguimiento un 63.6% ($n=42$) integraron

una segunda remisión completa, 28.8% (n=19) se mantuvieron refractarios al tratamiento y en 7.6% (n=5) no se contaba con registros del tipo de respuesta al final del tratamiento. De los pacientes con recaída al sistema nervioso central un 71.4% (n=15) integraron respuesta mediante la terapia combinada y un 21.1% (n=4) se mantuvieron refractarios requiriendo un segundo tratamiento mediante radioterapia.

— Compatibilidad y trasplante de progenitores.

El estudio de compatibilidad para el sometimiento a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TCPH) se realizó en 31% de los pacientes (n=47). En un total de 100 pacientes no se contó con estudio de compatibilidad, un 52.9% (n=81) por falta de recursos económicos y en 12.4% (n=19) por ausencia de hermanos. El total de casos estudiados se encontró con 100% de compatibilidad en 9.2% (n=14) y en 19% (n=29) solamente contaron con un haplotipo compatible. En 2.6% (n=4) no se identificó compatibilidad de algún tipo entre hermanos.

Durante el seguimiento se realizaron trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas en un total de 4 pacientes lo que equivale a un (2.6%) del total de pacientes que contaban con donador alogénico o haplotipo. Los pacientes fueron sometidos a TCPH en el Instituto Nacional de Cancerología. Hasta el momento 1 paciente presentó recaída a MO y los demás se encuentran en remisión completa.

— Supervivencia

La media de supervivencia global fue de 475 días (rango de 14 a 1727 días), con una supervivencia libre de enfermedad en promedio de 395 días [FIGURA 5]. Al evaluar el impacto de las diferentes variables clínicas sobre la supervivencia global no se identificó una asociación tanto en el tipo de riesgo (log Rank= 0.065), la edad superior a los 35 años (log Rank= 0.199) o la cuenta de leucocitos superior a $30 \times 10^3/\text{mcl}$ (Log Rank= 0.155). Tampoco la expresión del gen BCR-ABL1 se asoció con un impacto con la supervivencia global (log Rank= 0.695).

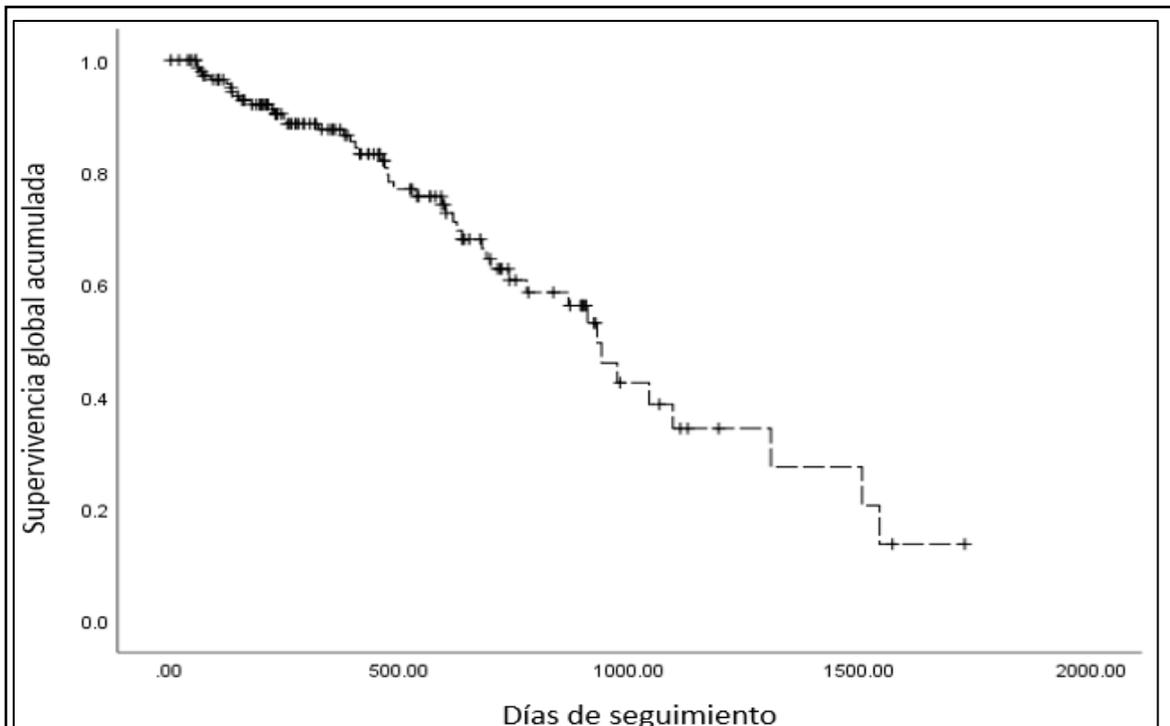


Figura 5. Supervivencia global de la enfermedad.

La Kaplan-Meier identificó una supervivencia media de 475 con un rango de 14 a 1727 días.

Semejante a esto tanto el Riesgo Clínico (Log Rank=0.310) como la cuenta de leucocitos no impactaron con la supervivencia libre de recaída (Log Rank= 0.828) [TABLA 4]

Tabla 4. Análisis de regresión de Cox de las diferentes variables sobre la supervivencia global.

	B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)
WBC30	.149	.447	.111	1	.739	1.161
Edad35	.129	.408	.101	1	.751	1.138
RIESGO	.371	.521	.506	1	.477	1.449
LCR	-.078	.325	.057	1	.811	.925
BCRABL1	.199	.187	1.128	1	.288	1.220

Al analizar el efecto sobre la supervivencia libre de enfermedad de las diferentes condiciones clínicas, la expresión de BCRABL1 o la positividad de LCR, solo la edad mostró un impacto significativo sobre el porcentaje de recaídas. [TABLA 5]

Tabla 5. Análisis de regresión de Cox de las diferentes variables clínicas sobre la supervivencia libre de enfermedad.

	B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)
WBC30	.255	.426	.359	1	.549	1.291
Edad35	-.944	.370	6.496	1	.011	.389
RIESGO	.074	.465	.025	1	.874	1.077
LCR	-.109	.300	.131	1	.717	.897
BCRABL1	.145	.149	.945	1	.331	1.156

— Enfermedad mínima residual (EMR)

La detección de la EMR se realizó mediante citometría de flujo tanto a la semana 12 después del inicio de tratamiento, a la semana 24 y previo al ingreso a mantenimiento. A pesar de ser un estudio que se practica de manera rutinaria no todos los casos contaban con un resultado de EMR. Al evaluar el efecto de la positividad de la EMR sobre la supervivencia libre de enfermedad tanto a la semana 12 como a la semana 24 se identificó que la positividad a la semana 12 no influye sobre la recaída, no así en la semana 24 ($p=0.043$) el cual su positividad se asoció con un mayor riesgo de recaída [FIGURA 6].

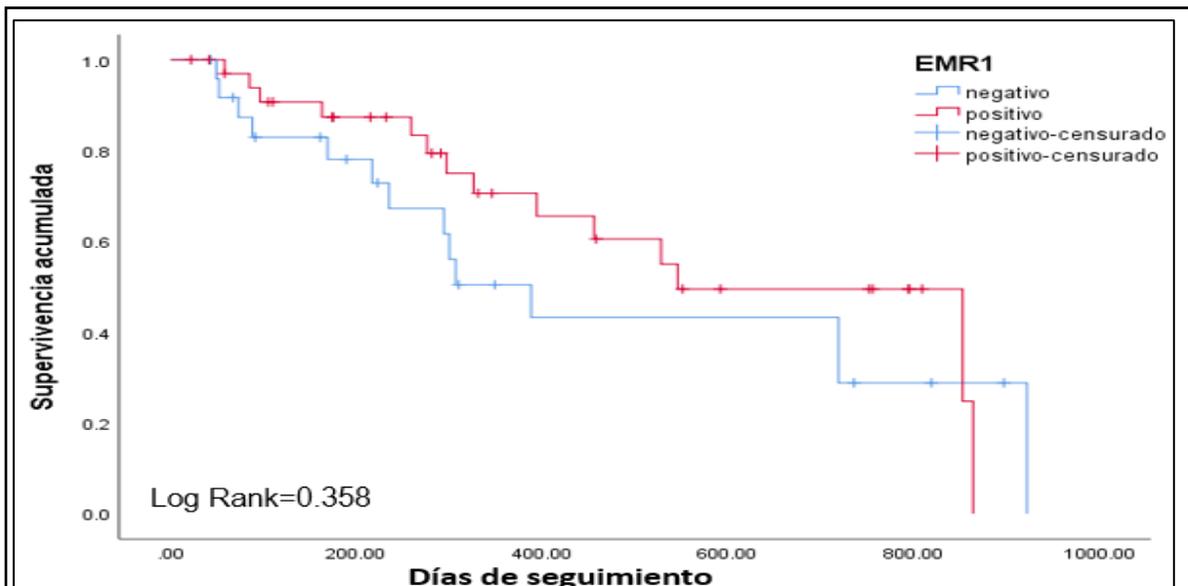


Figura 6. Supervivencia libre de enfermedad acorde a la positividad de la enfermedad mínima residual.

Al ver los resultados de la Kaplan-Meier notamos que los resultados demuestran que aquellos con EMR (+) presentaban recaídas más tempranas que el grupo que contaba con EMR (-).

En general solo un tercio de los pacientes contaba con reporte de enfermedad mínima residual a la semana 12 (n=60, 39.2%), 28.1% a la semana 24 y 17.5% previo al inicio del mantenimiento. Al analizar su utilidad en especial en la semana 12 y 24, se comparó el impacto de la sobrevida global en la realización de la prueba de manera independiente a resultado. Finalmente, al analizar los resultados se identificó una diferencia significativa entre aquellos los cuales se monitorearon mediante la mínima residual en comparación con aquellos pacientes con solo valuación morfológica (Semana 12; $p=0.000^*$, Semana 24; $p= 0.000^*$) [FIGURA 7 y 8].

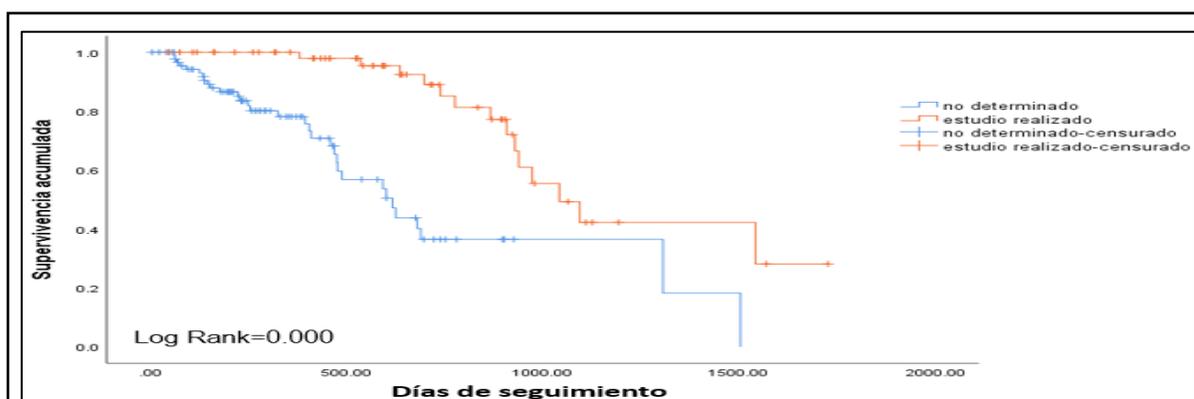


Figura 7. Sobrevida global de acuerdo al monitoreo de la enfermedad mínima residual

Independiente del resultado que presentarán de la EMR los pacientes que contaban con el estudio presentaban una sobrevida global mayor debido probablemente al cambio de estrategias tempranas en su enfermedad, cosa que no ocurría en el grupo en el cual no se podía determinar. Por lo que modificaba de forma importante la sobrevida global de ambos grupos (Log Rank=0.000).

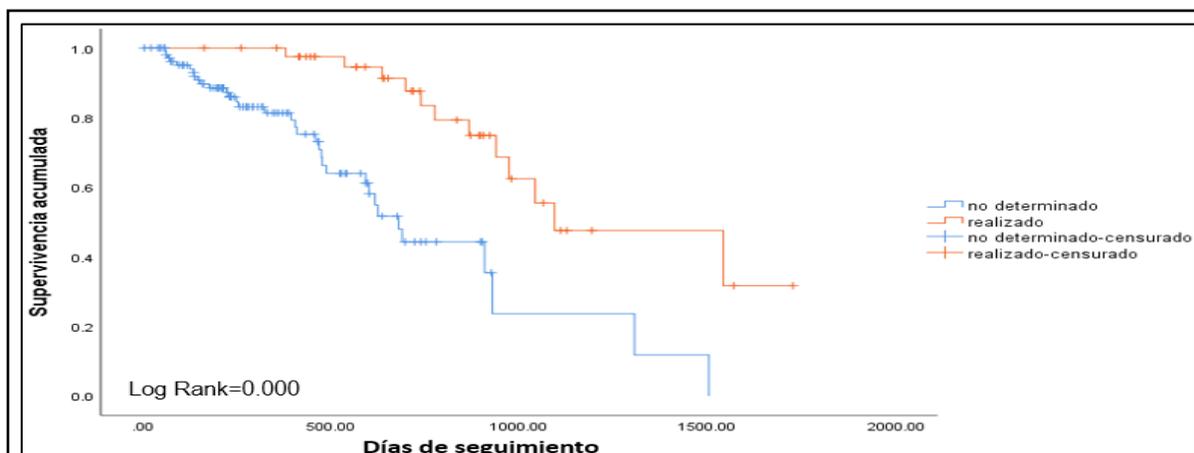


Figura 8. Sobrevida global de acuerdo al monitoreo de la enfermedad mínima residual en la semana 24 de tratamiento.

El momento más importante encontrado para modificar la historia natural de la enfermedad era el resultado de la EMR a la semana 24 independientemente el resultado obtenido (Log Rank=0.000).

12. DISCUSIÓN

El estudio describe la experiencia con la que cuenta la institución implementada desde el año 2013 para el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda. La LAL continúa siendo la entidad neoplásica hematológica más frecuente en nuestro centro a diferencia de lo reportado en otras fuentes internacionales ⁽¹⁾. La edad media al diagnóstico de los pacientes fue de 31.3 años (18 – 68 años) lo que coincide con una población de adultos jóvenes, lo que coincide con la edad reportada en dos series de autores mexicanos, en publicaciones reportadas en EEUU las edades oscilaban por arriba de los 34 años. El estudio incluyó pacientes por arriba de 65 años por contar con un buen estado funcional y no contar con comorbilidades importantes (ej. diabetes, hipertensión, enfermedad renal crónica, etc.) para excluirlos del tratamiento con el protocolo. Desde el inicio del protocolo HGMLAL13/MEGATRON en el año 2013 un total de 153 pacientes ha ingresado al esquema de consolidación tras un etapa de inducción a la remisión basada en un esquema de pre-inducción con esteroides a dosis bajas y de forma gradual incrementando es brindado para luego iniciar tratamiento con antracíclicos, vincristina, L-Asparginasa y esteroides a dosis altas. De manera global, las tasas de remisión completa logradas fueron del 85% (n=130) datos aún mayores que reportados en la literatura nacional tales como el protocolo de Arteaga y colaboradores con remisiones completas del 74%⁽¹⁰⁾ o el protocolo HGMLAL07 que reportó RC del 63%. El riesgo encontrado en los pacientes de nuestra institución se encontró en un porcentaje del 52.3% (n=80) lo cual se asemeja a estudios tales como HGMLAL09 (n=59.3) del 59.3% pero menor al reportado por Ramos y colaboradores en el estudio HGMLAL07 del 75% (n=75.8%) ⁽¹¹⁾.

Las pruebas moleculares para BCR-ABL p190 fueron reportadas en un 4.6% (n=7) de los pacientes siendo tasas más bajas que las reportadas a nivel mundial principalmente en países como EEUU y Canadá que reportan tasas entre 25% al 30% de los adultos. Los datos anteriormente expuestos cuando se equiparan con los estudios reportados en México como el de Crespo-Solís y colaboradores en el cual reportó un 8% (n=3) de los casos. El estudio de Ramos y colaboradores reportó

un 14% (n=9) de los casos siendo el que reporta mayores porcentajes en la población mexicana ⁽¹²⁾.

Las tasas de recaídas continúan siendo altas aún en nuestro protocolo institucional con un total de 43.1% (n=66) durante el seguimiento de los pacientes siendo mayor en el primer año de tratamiento con 65.1% de los casos. Haciendo una comparación con el registro histórico HGMLAL07 la supervivencia libre de enfermedad fue mayor para el esquema HGMLAL13 (43% frente a 34%) la cual es un valor alentador a nuestra población enferma que se encuentra en tratamiento en nuestro hospital. En el reporte de Arteaga y colaboradores en su protocolo O195 se documentó una tasa de recaídas de 64.7% (n=11) de los pacientes. Más alta del reportado en nuestro protocolo institucional. El efecto sobre la supervivencia libre de enfermedad de las diferentes condiciones clínicas, la expresión de BCRABL1 o la positividad de LCR, solo la edad mostró un impacto significativo sobre el porcentaje de recaídas. Los sitios más frecuentes de recaída continúan siendo médula ósea y SNC; siendo el primero el más frecuente 60.6% (N=40) como lo documentado en todas las series de seguimiento de pacientes con LLA en protocolos alrededor de México y el mundo. La supervivencia global media de los pacientes al final de la evaluación fue de 475 días sin una asociación significativa basada en el riesgo clínico (Log Rank=0.310). El registro histórico demostró en el esquema HGMLAL07 un media de supervivencia global de 198 días frente a 475 días del protocolo actualmente utilizado HGMLAL13. Dichos datos se vuelven alentadores y casi triplican en promedio los días de supervivencia de los pacientes desde la instauración del HGMLAL en el año 2007 al presente en la actualidad en nuestra población. Los datos son alentadores aunque pendientes de completar el seguimiento de muchos pacientes que actualmente se encuentran aún en fase de mantenimiento.

Desde la aparición de métodos estandarizados para la detección de la enfermedad mínima residual y el conocimiento de su influencia positiva o negativa de acuerdo al resultado obtenido para la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, la EMR ha sido una herramienta útil en la actualidad. La toma del estudio fue

menor que el reportado en la literatura mundial por diversos factores principalmente el económico. La EMR demostró que la positividad a la semana 12 no influye sobre la recaída, no así en la semana 24 ($p=0.043$), la cual demostró que su positividad se asocia a un riesgo de recaída muy importante en la población sometida al protocolo HGMLAL13. Aquellos con EMR positiva a la semana 24 demostraron una relación directa con tasas de recaídas pronta. Lo anterior nos lleva a enfocarnos en este grupo de pacientes y la realización de modificaciones en las estrategias terapéuticas o la utilidad de regresar a esquemas de intensidad alta para este grupo con la finalidad de modificar la supervivencia libre de enfermedad y global, respectivamente.

13. CONCLUSIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda continua siendo una entidad clínica compleja cuyo tratamiento actualmente se basa en mejorar la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad; está última la que actualmente se busca con la implementación de nuevos esquemas y a pesar de lo realizado en los últimos años los resultados siguen siendo ampliamente importantes en la respuesta completa pero las tasas de recaídas siguen siendo altas a lo largo de los meses u años subsiguientes, lo cual sigue siendo desalentador. Con las herramientas clínicas y moleculares añadidas a los tratamientos quimioterapéuticos con los que cuenta nuestra institución la aparición del protocolo HGMLAL13/MEGATRON es una de las tantas estrategias a nivel nacional y mundial en búsqueda de una supervivencia libre de enfermedad y global. Las tasas de RC alcanzadas fueron del 85% con tasas de recaídas que rondaron el 43.1% a 5 años lo que demostró mejorías sustanciales en la vida de pacientes con LLA tratados en el Servicio de Hematología del Hospital General de México comparado con el esquema HGMLAL07. La implementación de EMR y la evidencia de su importancia de la positividad de la misma a la semana 24 nos hacen buscar nuevas estrategias en búsqueda de nuevas opciones de tratamiento entre los pacientes con EMR positiva a fin de aumentar las tasas de supervivencia libre de enfermedad y global. E inclusive regresar al esquema intensivo y modificar la expresión de la EMR en los meses subsiguientes.

PARTE III. REFERENCIAS

1. Campo E, Swerdlow S, Harris N, Pileri S, Stein H, Jaffe E. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*.2011; 117: 5019-32
2. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*.2013;381 (9881): 1943-1935
3. Faderl S, O'Brien S, Pui CH, Stock W, Wetzler M, Hoelzer D, et al. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer*.2010;116 (5): 1165-76
4. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007.*Blood*.2012;119 (1): 34 – 43
5. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Matehrs C, Parkin DM. Estimates of Worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*.2010;127 (12): 2893-917
6. Tirado-Gómez L, Mohar-Netancourt A. Epidemiología de las Neoplasias Hemato-Oncológicas. *Cancerología*.2007;2: 109-20. Artículo en español
7. González-Salas WM, Olarte-Carrillo I, Gutiérrez-Romero M, Montaña-Figueroa EH, Martínez-Murillo C, Ramos-Peñañiel CO. Acute leukemia frequency observed in a reference hospital. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*.2013; 50(2): 167-171
8. Jeha S. New therapeutic strategies in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Seminars in Hematology*.2009: 46 (1): 76 -88
9. Mancini M, Scappaticci D, Comino G, et al. A comprehensive genetic classification of adult lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of the GIMEMA 0496 protocol. *Blood*.2005; 105 (9): 3434-41
10. Arteaga-Ortiz L, Buitrón-Santiago N, Rosas-López A, Rosas-Arzate G, Armengolt-Jiménez A, Aguayo A, et al. Acute lymphoblastic leukemia: experience in adult patients treated with hyperCVAD and 0195 Protocol, at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Cohort 2003-2007. *Rev Invest Clin*. 2008; 60 (8): 450-69

11. Fielding AK. Current therapeutic strategies in adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.*2011; 25 (6): 1255 -79
12. Faderl S, Jeha S, Kantarjian HM. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.*2003;98(7): 1337-54.
13. Jeha S. New therapeutic strategies in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Seminars in Hematology.*2009: 46 (1): 76 -88
14. Mancini M, Scappaticci D, Comino G, et al. A comprehensive genetic classification of adult lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of the GIMEMA 0496 protocol. *Blood.*2005; 105 (9): 3434-41
15. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien 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; 101:2788-2801
16. Gokbuget N, Hoelzer D, Arnold R, et al. Treatment of adult ALL according to protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Hematol Oncol Clin North Am.*2000; 14:1307-25
17. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia. Cancer and leukemia grupo B study 8811. *Blood.*1995;85: 2025-37
18. Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas JM, Tormo M, Heras I, Rivas C, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica.*2010;95 (4): 589-96
19. Annino L, Vegna ML, Camera A, Specchia G, Visani G, Fioritoni G, Ferrara F, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood.* 2002;99(3):863-871
20. Boissel N, Sender LS. Best Practices in Adolescents and Young adults in patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. A focus on Asparaginase. *J Adolesc Young Adult Oncol.*2015; 4 (3): 118-128

21. Rabin KR, Poplack DG. Management strategies in acute lymphoblastic leukemia. *Oncology*.2011; 25 (4): 328-35
22. Faderl S, Jeha S, Kantarjian HM. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*.2003;98(7): 1337-54
23. Ramos C, Rozen E, León M, Martínez T A, Olarte I, Catellanos H, Martínez C, Montaña E, Kassack I J, Zamora J, Collazo J Ramos C, Rozen E, León M, Martínez T A, Olarte I, Catellanos H, Martínez C, Montaña E. [Results of treatment of acute lymphoblastic leukemia in two cohorts of Mexican patients]. *Rev Med Chil*. 2011;139(9):1135-1142
24. Hoelzer D, Gökbuget N, Ottmann O, Pui CH, Relling MV, Appelbaum FR, et al. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*.2002:162-92
25. Ramos C, Castellanos H, Olarte I, Santoyo A, Rozen E, et al. Eficacia de un tratamiento dinámico “inspirado en adultos” para la reducción de recaídas tempranas en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Hematol Mex* 2018; 19(1):5-16
26. Van-Dongen J, Van Der V, Bruggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood* 2015;125(26):3996-4009.

ANEXOS

ANEXO I. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO HGMLAL 07

			HGMLAL07	HGMLAL09
Inducción a la remisión (Fase I)				
Daunorrubicina	60 mg/ m ²	IV	1 , 8 , 15	1 , 2 , 3
Vincristina	1,5 mg/m ²	IV	1, 8 , 15, 22	1 , 8 , 15 ,22
Prednisona	60 mg/m ²	IV	1-28	1-28
Citarabina	40 mg	IT	1, 8, 15 , 22	1 , 8 , 15 , 22
Dexametasona	8 mg	IT	1, 8 , 15, 22	1 , 8 , 15 , 22
Metotrexato	15 mg	IT	1, 8, 15 ,22	1 , 8 , 15 , 22
Inducción a la remisión (Fase II)				
Ciclofosfamida	650 mg/m ²	IV	1 , 8	1 , 8
Citarabina	65 mg/m ²	IV	1-4 , 8-11	1-4 , 8 – 11
6- mercaptopurina	50 mg/m ²	VO	1-15	1-15
Consolidación I				
Metotrexato	1,5 gr/m ²		1 , 15 , 45	1 , 15 , 45
Intensificación				
Doxorrubicina	30 mg/m ²	IV	1 , 8, 15	1 , 8, 15
Vincristina	1,5 mg/m ²	IV	1 , 8, 15 , 22	1 , 8, 15 , 22
Prednisona	60 mg/m ²	VO	1-28	1-28
Consolidación II				
Etoposido	100 mg/m ²	IV	1-5, 28-32	1-5, 28- 32
Citarabina	75 mg/m ²	IV	1-5, 28-32	1-5, 28-32
Mantenimiento (2 años)				
6-mercaptopurina	50 mg/m ²	VO	Lunes- viernes	Lunes-viernes
Metotrexato	50 mg	IM	Semanal	Semanal

Superficie corporal: m², VO: vía oral, IM: intramuscular, IV: Intravenoso, IT: intratecal. Al final de cada ciclo de quimioterapia se administró quimioterapia intratecal, durante el mantenimiento se administró cada 2 meses. La médula ósea por aspiración se realizó al final de cada ciclo de quimioterapia.

ANEXO II. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO HGMLAL 13

Inducción a la Remisión

Preinducción			
Medicamento	Vía	Dosis	Día
Prednisona	PO	25mg	-7, -6
Prednisona	PO	50mg	-5, -4
Prednisona	PO	75mg	-3, -2
Prednisona	PO	60mg/m ² Max 100mg	-1
Toma de biometría hemática con Frotis de sangre periférica			0
Metotrexate	IT	15mg	0
6-Mercaptopurina	PO	50mg	-7 a -1
La muestra de Líquido cefalorraquídeo			
La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a			
<ul style="list-style-type: none"> Análisis de morfología Estudio por citometría de flujo Conteo automatizado 			
Inducción a la Remisión			
Medicamentos vía oral	Vía	Dosis	Día
Prednisona	PO	60mg/m ² Max 100mg	+1 a +21
6-Mercaptopurina	PO	50mg	+1 a +21
Alopurinol	PO	150mg	+1 a +21
Monitorizar las pruebas de funcionamiento hepático cada 72 hrs, la dosis de 6-mercaptopurina administrar durante la tarde en el mismo horario. Evitar la administración de lácteos y tener precaución con el uso de fármacos como cualquier fármaco antifúngico al igual que digitálicos y amiodarona			
Medicamentos vía oral	Vía	Dosis	Día
Vincristina (VCR)	IV	1.5mg/m ² Max 2mg	+1, +8 +15 * y +22 *
Daunorrubicina (DAU)	IV	45mg/ m ²	+1, +8 +15 *
Precauciones del uso de la Antraciclina Administrar la Daunorrubicina protegida de la luz en infusión de 30 minutos Realizar la toma de EKG previo a la primera infusión de la antraciclina midiendo el intervalo QTc, previo a la infusión medir K+, P+, Mg+ si hay anomalías realizar la reposición previo al inicio de DAU. Administrar la antraciclina en vía central. El día de la administración de la VCR no administrar Fluconazol			*En el día +8 de tratamiento realizar nuevo Aspirado de Médula ósea en caso de persistencia de actividad modificar el tratamiento por Hyper-CVAD y en caso de dilución o remisión temprana continuar con DAU (+15) y VCR (+15 y +21)
Día +8 (MO en actividad)	Vía	Dosis m2 SC	Día
Ciclofosfamida	IV	350mg cada 12hrs	1, 2, 3
MESNA	IV	Dosis equivalente de la CFM, iniciando 30min antes y monitoreando la presencia de sangre en orina cada 4hrs	
Doxorrubicina	IV	35mg	+4
Vincristina	IV	1.5mg/m ² Max 2mg	+4 y +11
Dexametasona	IV	40mg dosis total	+1 al +4 y del +11 al +14
Tomar medula ósea al final del día +21 de tratamiento para valorar Remisión completa Hematológica			Médula ósea en el día +28 de tratamiento para valorar RC
Muestras requeridas para la evaluación			
Muestras previo al inicio del Bloque 2			
La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a			
<ul style="list-style-type: none"> Análisis de morfología 			

Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica

- Estudio morfológico <5%

BLOQUE 2

Medicamentos vía oral	Vía	Dosis	Día
6-Mercaptopina	PO	50mg	Del egreso – 24h previo al ingreso
Metotrexate	IM	50mg	Semanal

Monitorizar las pruebas de funcionamiento hepático cada 72 hrs, la dosis de 6-mercaptopurina administrar durante la tarde en el mismo horario. Evitar la administración de lácteos y tener precaución con el uso de fármacos como cualquier fármaco antifúngico al igual que digitálicos y amiodarona

Esquema de Quimioterapia

BLOQUE 2 FASE IA	Vía	Dosis m2 SC	Día
Ciclofosfamida	IV	350mg cada 12hrs	1, 2, 3
MESNA	IV	Dosis equivalente de la CFM, iniciando 30min antes y monitoreando la presencia de sangre en orina cada 4hrs	
Doxorrubicina	IV	35mg	+4
Vincristina	IV	1.5mg/m ² Max 2mg	+4 y +11
Dexametasona	IV	40mg dosis total	+1 al +4 y del +11 al +14
Filgastrim 300mcg SC cada 24hrs por 10 días			

Si el paciente cuenta con >1500 neutrófilos totales en el día +10 al +15 de tratamiento iniciar con la Fase 2

Si el paciente cuenta con neutropenia febril durante la fase 1A o no muestra recuperación de la cifra de neutrófilos o plaquetas al día +15 de tratamiento aplazar la Fase 2 una semana e ingresar cuando muestre recuperación

BLOQUE 2 FASE IB	Vía	Dosis m2 SC	Día
Metotrexate (MTX)	IV	1.5gramos	1 Administrar en infusión de 24hrs
Ácido folínico	IV	50mg IV iniciando a las 12hrs del término del MTX por un total de 10 dosis	
L-Asparaginasa	IM	5000	2

Precauciones de la L-Asparaginasa: administrar previo a su dosis IM premedicación con difenhidramina en conjunto con paracetamol, administrar la dosis prueba de 1/10 de manera SC y verificar en 5 min si no existe reacción, continuar su monitoreo estricto y solicitar pruebas de funcionamiento hepático a las 12hrs de su administración, triglicéridos, Fibrinógeno
Tanto el día de su administración como hasta las 72hrs de la misma administrar heparina de bajo peso molecular (Enoxaparina) 60MG SC cada 24hrs
Precauciones del Metotrexate: No administrar OMEPRAZOL o algún otro inhibidor de bomba de protones durante su administración, en pacientes con SX de Down reducir a un 25% la dosis total y administrar en 12hrs, si ha presentado un cuadro previo de mucositis reducir al 50% la siguiente dosis del siguiente ciclo.

Muestras al Término del BLOQUE 2 FASEA

La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a

- Análisis de morfología

Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica

- Estudio morfológico <5%
- **DETERMINACIÓN DE ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL en Médula ósea**

Muestras requeridas para la evaluación

Muestras previo al inicio del Bloque 2 parte 2

La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a

- Análisis de morfología

Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica

- Estudio morfológico <5% para considerar en Remisión Hematológica

BLOQUE 2

BLOQUE 2 FASE 2	Vía	Dosis m2 SC	Día
Metotrexate (MTX)	IV	3.24gramos	1 y en el +10 Administrar en infusión de 24hrs
Ácido folínico	IV	50mg IV iniciando a las 12hrs del término del MTX por un total de 10 dosis	
L-Asparaginasa	IM	5000	2

Precauciones de la L-Asparaginasa: administrar previo a su dosis IM premedicación con difenhidramina en conjunto con paracetamol, administrar la dosis prueba de 1/10 de manera SC y verificar en 5 min si no existe reacción, continuar su monitoreo estricto y solicitar pruebas de funcionamiento hepático a las 12hrs de su administración, triglicéridos, Fibrinógeno
Tanto el día de su administración como hasta las 72hrs de la misma administrar heparina de bajo peso molecular (Enoxaparina) 60MG SC cada 24hrs
Precauciones del Metotrexate: No administrar OMEPRAZOL o algún otro inhibidor de bomba de protones durante su administración, en pacientes con SX de Down reducir a un 25% la dosis total y administrar en 12hrs, si ha presentado un cuadro previo de mucositis reducir al 50% la siguiente dosis del siguiente ciclo.

BLOQUE 2 FASE 2	Vía	Dosis m2 SC	Día
Metotrexate (MTX)	IV	1.5gramos	15 Administrar en infusión de 24hrs
Ácido folínico	IV	50mg IV iniciando a las 12hrs del término del MTX por un total de 10 dosis	
L-Asparaginasa	IM	5000	2

Precauciones de la L-Asparaginasa: administrar previo a su dosis IM premedicación con difenhidramina en conjunto con paracetamol, administrar la dosis prueba de 1/10 de manera SC y verificar en 5 min si no existe reacción, continuar su monitoreo estricto y solicitar pruebas de funcionamiento hepático a las 12hrs de su administración, triglicéridos, Fibrinógeno
Tanto el día de su administración como hasta las 72hrs de la misma administrar heparina de bajo peso molecular (Enoxaparina) 60MG SC cada 24hrs
Precauciones del Metotrexate: No administrar OMEPRAZOL o algún otro inhibidor de bomba de protones durante su administración, en pacientes con SX de Down reducir a un 25% la dosis total y administrar en 12hrs, si ha presentado un cuadro previo de mucositis reducir al 50% la siguiente dosis del siguiente ciclo.

Consideración de este bloque: Mantener con soporte con factores estimulantes de colonias 300mcg SC cada 24hr con monitoreo cada 72hrs de las pruebas de funcionamiento hepático y bilirrubinas totales.
Los pacientes ya tienen que contar con estudio de compatibilidad para posibilidad de envío a Trasplante de Células progenitoras Hematopoyéticas

Muestras al Término del BLOQUE 2 FASE 2

La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a **

- Análisis de morfología
- Análisis por citometría de Flujo ***

Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica

- Estudio morfológico <5% de Blastos para considerar en Remisión Hematológica

Muestras requeridas para la evaluación**Muestras previo al inicio del Bloque 3**

La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a

- Análisis de morfología

Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica

- Estudio morfológico <5% para considerar en Remisión Hematológica

BLOQUE 3

BLOQUE 3 FASE I	Vía	Dosis m2 SC	Día
Ciclofosfamida (CFM)	IV	350mg cada 12hrs	1, 2, 3

		Diluir en 500cc de SS al 0.9%	
MESNA	IV	Dosis equivalente de la CFM, iniciando 30min antes y monitoreando la presencia de sangre en orina cada 4hrs	
Doxorrubicina	IV	35mg Diluir en 250cc de SS a 0.9% en infusión de 30min	+4
Vincristina	IV	1.5mg/m ² Max 2mg en bolo	+4 y +11
Dexametasona	IV	40mg dosis total	+1 al +4 y del +11 al +14
Filgastrim 300mcg SC cada 24hrs por 10 días			

Si el paciente cuenta con >1500 neutrófilos totales en el día +10 al +15 de tratamiento iniciar con la Fase 2

Si el paciente cuenta con neutropenia febril durante la fase 1A o no muestra recuperación de la cifra de neutrófilos o plaquetas al día +15 de tratamiento aplazar la Fase 2 una semana e ingresar cuando muestre recuperación

BLOQUE 3 FASE 2	Vía	Dosis m2 SC	Día
Etopósido	IV	60mg Infusión de 3hr en SS a 0.9%	1-4
Cisplatino (CISP) Infusión continua de 24hrs Terapia antiemética específica Protocolo C+M+D+D	IV	25mg *Precauciones: Monitorear niveles de magnesio y suplementar en las soluciones endovenosas Terapia antiemética en pacientes con cisplatino Clonazepam 2mg PO 4 horas antes del inicio del CISP y continuar con una dosis a las 8hrs Metoclopramida 10mg IV iniciar al tiempo 0 de inicio del platino y a las 4 horas una segunda dosis Dexametasona 4mg iniciar 4 horas antes, al tiempo 0 y a las 4hrs del inicio del CISP Difenhidramina administrar 30mg PO cada 12hrs	1-4
Citarabina	IV	2gramos Infusión de 3hrs en SS al 0.9%	5
Dexametasona	OFT	Administrar 2 gotas en cada ojo iniciando 6hrs previo al inicio de la Citarabina y continuar hasta 48hrs del termino	
Metilprednisolona	IV	50mg	1-5
Filgastrim 300mcg SC cada 24hrs por 10 días			

Muestras al Término del BLOQUE 3 FASE 2

La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a **

- Análisis de morfología

Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica

- Estudio morfológico <5% de Blastos para considerar en Remisión Hematológica

Muestras requeridas para la evaluación

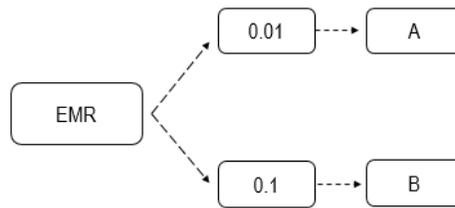
Muestras previo al inicio del Bloque 4

La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a

- Análisis de morfología

Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica

- Estudio morfológico <5% para considerar en Remisión Hematológica



BLOQUE

BLOQUE 4 (Variante A)	Vía	Dosis m2 SC	Día
Ciclofosfamida	IV	750	+5
Administrar la DOX y la VCR en la misma infusión y el VP16 (Etopósido) en infusión en Y			
Doxorrubicina	IV	10	+1 al +4
Vincristina	IV	0.4	+1 al +4
Prednisona	PO	60 (Max 100mg)	+1 al +5
Filgastrim 300mcg SC cada 24hrs por 10 días			+28 realizar MO para evaluar remisión hematológica

BLOQUE 4 (Variante B)	Vía	Dosis m2 SC	Día
Ifosfamida (IF)	IV	5gramos en 1000cc de SS al 0.9% en infusión de 24rs	+2
MESNA, administrar la dosis equivalente de IF pero iniciar 30minutos antes monitoreando la sangre en orina			
Etopósido	IV	100 Administrar en una hora	+1 al +3
Carboplatino	IV	Calculado acorde al AUC administrar en 3 horas	2
Calcular el carboplatino acorde a la constante 5 del AUC (5 x 25+ CrI)			
Filgastrim 300mcg SC cada 24hrs por 10 días			+28 realizar MO para evaluar remisión hematológica

Consideraciones de la Ifosfamida: Verificar la ausencia de sangre en orina cada 6hrs, evitar la interacción con furosemida y en su caso forzar el flujo urinario mediante Manitol

Muestras al Término del BLOQUE 4

La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a **

- Análisis de morfología

Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica

- Estudio morfológico <5% de Blastos para considerar en Remisión Hematológica

Muestras requeridas para la evaluación

Muestras previo al inicio del Bloque 5

La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a

- Análisis de morfología

Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica

- Estudio morfológico <5%

BLOQUE 5

Medicamentos vía oral	Vía	Dosis	Día
-----------------------	-----	-------	-----

6-Mercaptopina	PO	50mg	Del egreso – 24h previo al ingreso
Metotrexate	IM	50mg	Semanal
Monitorizar las pruebas de funcionamiento hepático cada 72 hrs, la dosis de 6-mercaptopurina administrar durante la tarde en el mismo horario. Evitar la administración de lácteos y tener precaución con el uso de fármacos como cualquier fármaco antifúngico al igual que digitálicos y amiodarona			

Esquema de Quimioterapia

BLOQUE 5 FASE IA	Vía	Dosis m2 SC	Día
Ciclofosfamida	IV	350mg cada 12hrs	1, 2, 3
MESNA	IV	Dosis equivalente de la CFM, iniciando 30min antes y monitoreando la presencia de sangre en orina cada 4hrs	
Doxorrubicina	IV	35mg	+4
Vincristina	IV	1.5mg/m ² Max 2mg	+4 y +11
Dexametasona	IV	40mg dosis total	+1 al +4 y del +11 al +14
Filgastrim 300mcg SC cada 24hrs por 10 días			

Si el paciente cuenta con >1500 neutrófilos totales en el día +10 al +15 de tratamiento iniciar con la Fase 2

Si el paciente cuenta con neutropenia febril durante la fase 1A o no muestra recuperación de la cifra de neutrófilos o plaquetas al día +15 de tratamiento aplazar la Fase 2 una semana e ingresar cuando muestre recuperación

BLOQUE 5 FASE IB	Vía	Dosis m2 SC	Día
Metotrexate (MTX)	IV	1.5gramos	1 Administrar en infusión de 24hrs
Ácido folínico	IV	50mg IV iniciando a las 12hrs del término del MTX por un total de 10 dosis	
L-Asparaginasa	IM	5000	2

Precauciones de la L-Asparaginasa: administrar previo a su dosis IM premedicación con difenhidramina en conjunto con paracetamol, administrar la dosis prueba de 1/10 de manera SC y verificar en 5 min si no existe reacción, continuar su monitoreo estricto y solicitar pruebas de funcionamiento hepático a las 12hrs de su administración, triglicéridos, Fibrinógeno

Tanto el día de su administración como hasta las 72hrs de la misma administrar heparina de bajo peso molecular (Enoxaparina) 60MG SC cada 24hrs

Precauciones del Metotrexate: No administrar OMEPRAZOL o algún otro inhibidor de bomba de protones durante su administración, en pacientes con SX de Down reducir a un 25% la dosis total y administrar en 12hrs, si ha presentado un cuadro previo de mucositis reducir al 50% la siguiente dosis del siguiente ciclo.

Muestras al Término del BLOQUE 5 FASEA

La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a

- Análisis de morfología

Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica

- Estudio morfológico <5%
- **DETERMINACION DE ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL en Médula ósea**

Muestras requeridas para la evaluación

Muestras previo al inicio del Bloque 6

La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a

- Análisis de morfología

Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica

- Estudio morfológico <5%

BLOQUE 5

Medicamentos vía oral	Vía	Dosis	Día
6-Mercaptopina	PO	50mg	Del egreso – 24h previo al inicio del Bloque 6

Metotrexate	IM	50mg	Semanal
Monitorizar las pruebas de funcionamiento hepático cada 72 hrs, la dosis de 6-mercaptopurina administrar durante la tarde en el mismo horario. Evitar la administración de lácteos y tener precaución con el uso de fármacos como cualquier fármaco antifúngico al igual que digitálicos y amiodarona			

Esquema de Quimioterapia

BLOQUE 5 FASE IA	Vía	Dosis m2 SC	Día
Ciclofosfamida	IV	350mg cada 12hrs	1, 2, 3
MESNA	IV	Dosis equivalente de la CFM, iniciando 30min antes y monitoreando la presencia de sangre en orina cada 4hrs	
Doxorrubicina	IV	35mg	+4
Vincristina	IV	1.5mg/m ² Max 2mg	+4 y +11
Dexametasona	IV	40mg dosis total	+1 al +4 y del +11 al +14
Filgastrim 300mcg SC cada 24hrs por 10 días			

Si el paciente cuenta con >1500 neutrófilos totales en el día +10 al +15 de tratamiento iniciar con la Fase 2

Si el paciente cuenta con neutropenia febril durante la fase 1A o no muestra recuperación de la cifra de neutrófilos o plaquetas al día +15 de tratamiento aplazar la Fase 2 una semana e ingresar cuando muestre recuperación

BLOQUE 5 FASE IB	Vía	Dosis m2 SC	Día
Metotrexate (MTX)	IV	1.5gramos	1 Administrar en infusión de 24hrs
Ácido folínico	IV	50mg IV iniciando a las 12hrs del término del MTX por un total de 10 dosis	
L-Asparaginasa	IM	5000	2
<p>Precauciones de la L-Asparaginasa: administrar previo a su dosis IM premedicación con difenhidramina en conjunto con paracetamol, administrar la dosis prueba de 1/10 de manera SC y verificar en 5 min si no existe reacción, continuar su monitoreo estricto y solicitar pruebas de funcionamiento hepático a las 12hrs de su administración, triglicéridos, Fibrinógeno</p> <p>Tanto el día de su administración como hasta las 72hrs de la misma administrar heparina de bajo peso molecular (Enoxaparina) 60MG SC cada 24hrs</p> <p>Precauciones del Metotrexate: No administrar OMEPRAZOL o algún otro inhibidor de bomba de protones durante su administración, en pacientes con SX de Down reducir a un 25% la dosis total y administrar en 12hrs, si ha presentado un cuadro previo de mucositis reducir al 50% la siguiente dosis del siguiente ciclo.</p>			

Muestras al Término del BLOQUE 5 FASEA

La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a

- Análisis de morfología

Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica

- Estudio morfológico <5%
- **DETERMINACION DE ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL en Médula ósea**

Muestras requeridas para la evaluación

Muestras previo al inicio del Bloque 6

La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a

- Análisis de morfología

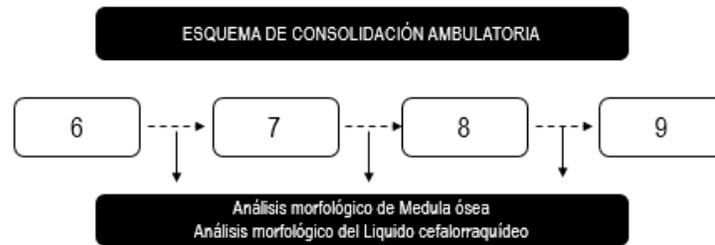
Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica

- Estudio morfológico <5%
- Determinación de enfermedad mínima residual

BLOQUE 6

Medicamentosos vía oral	Vía	Dosis	Día
6-Mercaptopurina	PO	50mg	Del egreso – 24h previo al inicio del Bloque 6
Metotrexate	IM	50mg	Semanal
Monitorizar las pruebas de funcionamiento hepático cada 72 hrs, la dosis de 6-mercaptopurina administrar durante la tarde en el mismo horario. Evitar la administración de lácteos y tener precaución con el uso de fármacos como cualquier fármaco antifúngico al igual que digitálicos y amiodarona			

Esquema de Consolidación **Bloque 6 al Bloque 9** (Ambulatorio)



BLOQUE 6	Vía	Dosis m2 SC	Día
Etopósido	IV	75	+1 al +5
Citarabina	IV	100	+1 al +5
Filgastrim 300mcg SC cada 24hrs por 10 días			Realizar toma de Médula ósea en el día +21 de tratamiento

Muestras previo al inicio del Bloque 7

La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a

- Análisis de morfología

Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica

- Estudio morfológico <5%

BLOQUE 7	Vía	Dosis m2 SC	Día
Doxorrubicina	IV	25mg Diluido en 250cc de SS al 0.9% a pasar en 30 minutos	+1 y +15
Vincristina	IV	0.6mg máximo 1mg** Administrar en bolo	+1 y +15
Bleomicina	IV	10mg/m ² Diluido en 250cc a administrarse en 10 minutos	+1 y +15
Dacarbazina	IV	375mg Diluir en 500cc de SS al 0.9% a pasar en infusión de 3hrs	+1 y +15
Pre-medicar la administración de la Dacarbazina con difenhidramina 30mg e hidrocortisona 50mg IV antes de su administración			Realizar toma de Médula ósea en el día +21 de tratamiento

Muestras previo al inicio del Bloque 8

La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a

- Análisis de morfología

Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica

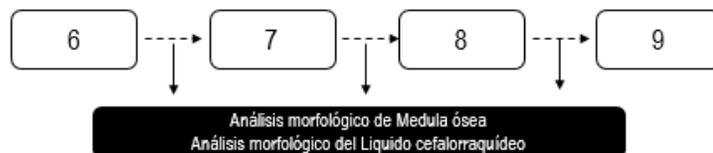
- Estudio morfológico <5%
- Determinación de enfermedad mínima residual

BLOQUE 8

Medicamentos vía oral	Vía	Dosis	Día
6-Mercaptopina	PO	50mg	Del egreso – 24h previo al inicio del Bloque 6
Metotrexate	IM	50mg	Semanal
Monitorizar las pruebas de funcionamiento hepático cada 72 hrs, la dosis de 6-mercaptopurina administrar durante la tarde en el mismo horario. Evitar la administración de lácteos y tener precaución con el uso de fármacos como cualquier fármaco antifúngico al igual que digitálicos y amiodarona			

Esquema de Consolidación **Bloque 6 al Bloque 9** (Ambulatorio)

ESQUEMA DE CONSOLIDACIÓN AMBULATORIA



BLOQUE 8	Vía	Dosis m2 SC	Día
Gemcitabina	IV	50	+1, +8, +15
Citarabina	IV	75	+1, +8, +15
Filgastrim 300mcg SC cada 24hrs por 10 días Premedicar la Gemcitabina con difenhidramina 30mg Intravenoso Administrar Prednisona 50mg PO cada 24hrs x 5 días Realizar biometría hemática cada semana, en caso de que la cuenta de neutrófilos sea menor de 1500 suspender el esquema de quimioterapia			Realizar toma de Médula ósea en el día +21 de tratamiento

BLOQUE 9	Vía	Dosis m2 SC	Día
Gemcitabina	IV	50	+1, +8, +15
Ciclofosfamida	IV	350	+1, +8, +15
Filgastrim 300mcg SC cada 24hrs por 10 días Premedicar la Gemcitabina con difenhidramina 30mg Intravenoso Administrar Prednisona 50mg PO cada 24hrs x 5 días Realizar biometría hemática cada semana, en caso de que la cuenta de neutrófilos sea menor de 1500 suspender el esquema de quimioterapia			Realizar toma de Médula ósea en el día +21 de tratamiento

Muestras al Término del BLOQUE 9 (CONSOLIDACIÓN AMBULATORIA)

La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a

- Análisis de morfología
- **Citometría de Flujo**

Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica

- Estudio morfológico <5%
- **DETERMINACION DE ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL en Médula ósea**

ANEXO III. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE		EDAD	SEXO	NO. EXPEDIENTE	ÚLTIMA CONSULTA		
FECHA DEL DIAGNÓSTICO		RIESGO	Nº DE BLASTOS AL DIAGNÓSTICO (MORFOLOGÍA)				
LEUCOCITOS AL DIAGNÓSTICO	INMUNOFENOTIPO	CARIOTIPO	INFILTRACIÓN	BCR-ABL	LCR	ECOG	KNSF
PRESENTACIÓN CLÍNICA AL DIAGNÓSTICO							
SX ANÉMICO	SI () NO ()	ESPLENOMEGALIA	SI () NO ()	FATIGA	SI () NO ()		
SX HEMORRÁGICO	SI () NO ()	FIEBRE	SI () NO ()	DEBILIDAD	SI () NO ()		
DOLOR ÓSEO	SI () NO ()	ADENOPATÍAS	SI () NO ()	PARESTESIA	SI () NO ()		
HEPATOMEGALIA	SI () NO ()	PÉRDIDA DE PESO	SI () NO ()	OTROS	_____		
PREINDUCCIÓN				DATOS RELACIONADOS A LA INDUCCIÓN			
SI () NO ()				Nº BLASTOS EN MO AL DÍA +0			
				Nº BLASTOS EN MO AL DÍA +8			
				Nº BLASTOS EN MO AL DÍA +15			
				Nº BLASTOS EN MO AL DÍA +28			
REMISIÓN				RECAÍDA			
SI () NO ()				SI () NO ()			
FECHA DE REMISIÓN: _____				FECHA DE RECAÍDA: _____			
FECHA DE REVISIÓN				ESTADO ACTUAL DEL PACIENTE			
FECHA DE REVISIÓN: _____				REMISIÓN () RECAÍDA () MUERTO ()			

ANEXO IV. CARTA DE APROBACIÓN DE PROTOCOLO (DR. SERGIO ISLAS)



Of. No. D/7394/18

Ciudad de México a 25 de agosto de 2018

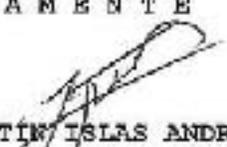
DR. LUIS FERNANDO RIVAS
SERVICIO DE HEMATOLOGIA
Presente.

Con el presente hago de su conocimiento que la última versión del protocolo titulado: **EFICACIA DEL TRATAMIENTO HEMILALIS/MEGATRON EN LEUCEMIA LINFOCBLÁSTICA AGUDA**, con clave de registro **DIR/18/111-D/3/71**, fue presentado al **COMITÉ DE INVESTIGACIÓN DE PROTOCOLOS REPRODUCIBLES**, quien dictamina la **APROBACIÓN**. Por lo tanto queda de la orden a su investigación.

Sin más por el momento, le envió un cordial saludo.

"A la Vanguardia el Cuidado de la Vida"

A T E N T A M E N T E


DR. SERGIO AGUSTÍN ISLAS ANDRADE
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN

SALA/SMH*199

ANEXO V. CARTA DE APROBACIÓN DE PROTOCOLO (DRA. MARÍA CEDILLO)

SALUD
SI TU VIDA ES SALUD



 **HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO**
DR. EDUARDO LICEAGA

Of. No. CR/2018/209

Ciudad de México a 27 de agosto de 2018

DR. LUIS FERNANDO RIVAS
SERVICIO DE HEMATOLOGIA
P r e s e n t e.

Hacemos de su conocimiento que el Comité de Investigación de Protocolos Retrospectivos, **aprobó** la última versión de su protocolo Titulado "EFICACIA DEL TRATAMIENTO HGMLAL13/MEGATRON EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.", en la sesión que se llevó a cabo el día 23 de agosto de 2018 del presente año.

Sin más por el momento, le envió un cordial saludo.

"A la Vanguardia al Cuidado de la Vida"

A T E N T A M E N T E


DRA. MARÍA DEL CARMEN CEDILLO PÉREZ
PRESIDENTA DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
DE PROTOCOLOS RETROSPECTIVOS

MCCP/GMM*ngg

