



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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

“DR. BERNARDO SEPULVEDA”

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

TITULO

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA DURANTE LA PANDEMIA POR SARS-CoV-2 EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI. ESTUDIO OBSERVACIONAL

TESIS

**PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE HEMATOLOGIA**

PRESENTA

DRA. ROSA MARIA GONZALEZ RIVERA
Residente de Tercer año de Hematología del HE CMN SXXI

Tutor

Nancy Delgado López
Médico Adscrito al Servicio de Hematología del HE CMN SXXI



CIUDAD DE MEXICO

FEBRERO 2022



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.

TITULO

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA DURANTE LA PANDEMIA POR SARS-CoV-2 EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI. ESTUDIO OBSERVACIONAL

DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA MARGARITA CONTRERAS SERRATOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN HEMATOLOGÍA UMAE
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “ DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G” CENTRO
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DOCTORA NANCY DELGADO LOPEZ
ASESOR MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES “ DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G” CENTRO MÉDICO NACIONAL
SIGLO XXI.ENCARGADA DE LA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.

Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación **36018**.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRI 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Viernes, 20 de agosto de 2021**

Dra. NANCY DELGADO LOPEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA DURANTE LA PANDEMIA POR SARS COV 2 EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI. ESTUDIO OBSERVACIONAL** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. MARTHA LETICIA GONZALEZ BAUTISTA
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 36018

Imprimir

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

1.-DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE TELEFONO UNIVERSIDAD FACULTAD O ESCUELA CARRERA/ESPECIALIDAD No. DE CUENTA CORREO ELECTRÓNICO	GONZALEZ RIVERA ROSA MARIA 5529021130 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE MEDICINA HEMATOLOGIA 103000930 ros_bell23@live.com.mx
2.-DATOS DE ASESOR	
TUTOR PRINCIPAL	<p>Dra Nancy Delgado López.</p> <p>Matrícula: 11239433</p> <p>Médico Especialista en Medicina Interna y Hematología por la UNAM. Maestría en Ciencias (Instituto Politécnico Nacional). Médico adscrito al servicio de Hematología en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Encargada de la clínica de Leucemia Linfoblástica Aguda.</p> <p>Correo electrónico: deln8@hotmail.com</p> <p>Teléfono : 5556276900 Ext 21410</p>
3.-DATOS DE LA TESIS	
TITULO No DE PAGINAS AÑO NUMERO DE REGISTRO	TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA DURANTE LA PANDEMIA POR SARS-CoV-2 EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI. ESTUDIO OBSERVACIONAL. 70 páginas 2021 R-2021-3601-163

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

Mi tesis, mi carrera y todos mis logros se los dedico a la persona más importante en mi vida que es mi abuelita Petra Díaz Bautista, quien siempre me apoyo y estuvo a mi lado incondicionalmente y aunque ahora ya no está físicamente a mi lado, ella es la estrella más brillante del cielo que ilumina mi vida y por siempre estará en mi corazón.

Tengo la fortuna de tener a mi mamá Beatriz Rivera Díaz, de quien me siento muy orgullosa y profundamente agradecida por que me ha brindado su amor, paciencia y comprensión , compartiendo conmigo cada momento y guiándome con su ejemplo y enseñanza , siempre confiando y creyendo en mí impulsándome a ser mejor persona

Quiero agradecer también a mis queridos hermanos Larry y Kevin , por las incontables veces que me han brindado su apoyo , siempre intentando que vea la vida de manera positiva, estando a mi lado y expresándome su cariño con una sonrisa o un gran abrazo.

También quiero agradecer a todos los médicos adscritos al servicio de Hematología del Centro Médico Nacional Siglo XXI por el tiempo y esfuerzo que dedicaron en compartir su conocimiento, pero específicamente quiero mencionar a la Dra Nancy Delgado López. Ella es una gran persona a la cual admiro mucho y es un privilegio que haya sido mi tutora de tesis. Me siento muy afortunada de haberla conocido, ya que durante estos años que he cursado la residencia me ha brindado su amistad y ha estado conmigo principalmente en los momentos más difíciles, por lo que no tengo palabras para expresarle mi cariño y gratitud,

El periodo durante el que curse la residencia ha sido muy difícil para mí, sin embargo, he tenido el privilegio de contar con mi familia, amigos, compañeros, maestros y personas que me han ayudado a superar esta etapa, en particular quiero agradecer a la Dra Martha González Bautista, quien me apoyo en el momento que más lo necesitaba animándome a continuar y no darme por vencida, por lo que para mí es alguien muy especial que siempre recordare con gran afecto.

INDICE

Glosario	7-8
Resumen.....	9-10
Marco Teórico	11-39
Planteamiento del problema.....	40-41
Justificación.....	41
Hipótesis	42
Objetivo General.....	42
Objetivos particulares	42
Material y Métodos.....	42-43
Tipo de estudio	44
Análisis estadístico.....	44
Variables independientes.....	45-47
Variables dependientes.....	48
Consideraciones éticas.....	49-50
Recursos e infraestructura.....	50-51
Experiencia de grupo.....	51-52
Resultados.....	53-58
Discusión.....	59-65
Conclusiones.....	65
Bibliografía.....	66-69
Anexos.....	70

GLOSARIO

ASH	Sociedad Americana de Hematología
ALT	alanina aminotransferasa
AST	aspartato aminotransferasa
ATO	trióxido de arsenico
ATRA	acido trans- retinoico
CID	coagulación intravascular diseminada
COVID-19	COronaVirus Disease 2019
CMN	Centro Médico Nacional
CPH	Células Progenitoras Hematopoyéticas
CrPh:	Cromosoma Filadelfia. Translocación (9;22).
DHL	lactato deshidrogenasa
ELN	European Leukemia Net
EMR	Enfermedad mínima residual
gr	gramos
HLA	Antígeno Leucocitario Humano
HAS	Hipertensión arterial sistémica.
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleucina
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
ITK	Inhibidor de tirosin cinasa
Kg	Kilogramo
L	Litro
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda

LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LPA	Leucemia Promielocítica Aguda
min	Minuto
ml	Mililitro
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
RC	Remisión completa
RNA	Acido ribonucleico
SARS-CoV-2	Síndrome respiratorio agudo grave tipo 2
SNC	Sistema Nervioso Central
SLE	Supervivencia Libre de Enfermedad
TCPH	Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Resumen

Los pacientes que tienen una enfermedad hemato-oncológica se encuentran en un estado de inmunodepresión secundario a la propia enfermedad y a los tratamientos recibidos, por lo que esta población es especialmente vulnerable a presentar graves complicaciones secundarias al síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2). En el ámbito hematológico se tuvieron que implementar cambios en el tratamiento de los pacientes con el fin de disminuir el riesgo de infección por SARS-CoV-2, así como la probabilidad de ingreso por complicaciones relacionadas con la propia quimioterapia.

Objetivo

Describir las modificaciones en el tratamiento de los pacientes con leucemia aguda derivado de la pandemia por SARS-CoV-2 y su influencia en la mortalidad, falla a tratamiento y recaída en el servicio de hematología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional (HE CMN) siglo XXI.

Material y Métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, analítico y descriptivo en los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda. Se incluyeron pacientes > de 16 años de edad con el diagnóstico de leucemia aguda, comprendiendo leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia promielocítica aguda (LPA) confirmada por citometría de flujo que estaban siendo sometidos a cualquier tipo de tratamiento (inducción, consolidación o mantenimiento) en el HE CMN Siglo XXI en un periodo comprendido entre el 28 de febrero de 2020 al 30 de junio de 2021. El periodo de muestreo se llevó a cabo desde el 01 de mayo de 2021 hasta el 30 junio de 2021.

Resultados

Reclutamos 103 pacientes. Se notificaron modificaciones del tratamiento debido a la pandemia de COVID-19 en el 86.8% de los casos. El motivo principal de tales modificaciones fueron cuestiones logísticas (45,5%) y la modificación más frecuente fue el cambio de tratamiento (56 %), con influencia en la mortalidad , falla a tratamiento y recaída

El 25% de los pacientes desarrollaron la enfermedad COVID-19, con una mortalidad del 41.6 %. pero la principal causa de mortalidad durante el período de estudio fue la leucemia.

Conclusión

Estos resultados ponen de manifiesto los daños colaterales de la COVID-19 en pacientes con leucemia aguda , y como influyo en la mortalidad , falla a tratamiento y recaída , con la necesidad de adaptar las recomendaciones de tratamiento a la situación actual

Marco Teórico

El 31 de diciembre de 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue alertada sobre un brote de casos de neumonía atípica en China. El agente etiológico de éste síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2), se expandió a nivel mundial, convirtiéndose en una amenaza para la salud pública (1).

Hasta el 24 de julio de 2021, se habían documentado 193, 165, 622 casos confirmados y 4, 143, 105 de muertes en todo el mundo y en México 2, 709, 739 casos y 237, 626 muertes de acuerdo a lo reportado por Johns Hopkins University (2).

La comunidad científica hizo dos descubrimientos sobre este virus: la transmisibilidad entre humanos y la gravedad de presentación (20% de los pacientes diagnosticados desarrollan enfermedad grave o crítica), consecuente a esto la infección por SARS-CoV-2 tuvo un gran impacto en la sociedad (3).

El agente causal de ésta infección es un virus conocido como SARS-CoV-2, el cual es un beta-coronavirus de la familia de los *Coronaviridae*, llamado así por su cápsula lipoprotéica de forma esférica rodeada de múltiples espículas, dándole aspecto de corona. El material genético en su interior es una sola cadena de ácido ribonucleico (RNA). El virus ingresa por vía respiratoria, mucosas o conjuntivas y una vez interiorizado, el RNA es liberado para su transcripción y replicación (4).

La OMS, llamó a esta enfermedad "COVID-19" (COronaVirus Disease 2019). La transmisión de este virus es principalmente de humano a humano, por contacto mediante gotas y aerosoles. Puede permanecer en superficies de plástico o metal de 24 hasta 72 horas. Su índice de contagio es alto, lo que hace que una persona infectada pueda contagiar de 2 a 5 personas, y esto explica su crecimiento exponencial. El período de incubación es de 1 a 14 días con una media de 5 a 6 días (4).

COVID-19 en México

El primer caso detectado en México ocurrió el 27 de febrero del 2020 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en la Ciudad de México, en un paciente con antecedente de haber viajado a Italia y el primer fallecimiento ocurrió el día 18 de marzo del 2020. La tendencia de hospitalización y la mortalidad aumentan con la edad y con la presencia de comorbilidades agregadas (4).

Las comorbilidades más frecuentes de los pacientes diagnosticados con COVID-19 en México son hipertensión (17.4%), obesidad (14.6%) y diabetes (13.4%). Los índices de mortalidad (proporción de muertes entre quienes presentaban la condición y fueron diagnosticados con COVID-19) para estas comorbilidades son 23.1%, 13.5% y 24.9%, respectivamente (4).

Esta enfermedad ha tenido un gran impacto en diferentes ámbitos y particularmente en el sector salud, donde se tuvieron que modificar las prioridades, destinando la mayor parte de los recursos materiales y personal de salud a la atención de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 (1).

Los centros hospitalarios de todo el mundo se reestructuraron para hacer frente a esta pandemia emergente, priorizando la atención a los pacientes con la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) y, a su vez, afectando negativamente a los pacientes con otras enfermedades que también requieren atención prestada en el ámbito hospitalario, lo que se reflejó en alta mortalidad, ya que muchos pacientes retrasaron o evitaron buscar atención médica por temor a contraer el virus, aunado al hecho de redirigir los recursos a la atención de pacientes enfermos con COVID-19 (5).

En América Latina, la pandemia surgió en un entorno ya de por sí desafiante con considerables inequidades en términos de acceso a la atención médica y disponibilidad de

recursos, así como una profunda disparidad económica y social en la población que agrega vulnerabilidades adicionales al enfrentar la pandemia de COVID-19. Aunque la incidencia de cáncer es menor en América Latina, la mortalidad es mayor. Esto se relaciona con la presentación en etapas avanzadas, el menor acceso a la atención especializada y la fragmentación de los sistemas de salud que causan retrasos, en diagnóstico y tratamiento (1).

Influencia de la pandemia por COVID-19 en pacientes con Cáncer

Se encuentra ampliamente descrito que la mayor morbilidad y mortalidad la presentan los enfermos con edad avanzada, comorbilidades, obesidad, inmunocompromiso y los pacientes con cáncer (1).

Los pacientes con cáncer requieren visitas continuas a centros de salud y hospitalizaciones para someterse a procedimientos quirúrgicos o médicos relacionados con su enfermedad. Asimismo, tienen una serie de factores fisiopatológicos que previamente han sido relacionados al desarrollo de cuadros graves-críticos de la COVID-19 (6).

Los pacientes con neoplasias se consideran inmunosuprimidos por la misma patología, por los medicamentos administrados y por el uso de quimioterapia, inmunoterapia o radioterapia y por todo lo anterior son un grupo vulnerable. Diferentes series retrospectivas han reportado que el riesgo de infección y de complicaciones por SARS-CoV-2 es más alto en los pacientes oncológicos.(6).

El informe de prevalencia de cáncer del Observatorio de Resultados de la Asociación Española contra el Cáncer establece un número de pacientes prevalentes con cáncer a 5 años en 2019 de 1.568 por cada 100.000 habitantes (1,56% de la población) (7).

Debido a la alta mortalidad en pacientes con cáncer y enfermedad COVID -19, se decidió realizar cambios en cuanto a la atención sanitaria minimizando las posibilidades de contagio , con medidas de confinamiento y autoprotección , limitando visitas hospitalarias y tratamientos intensivos con riesgos de inmunosupresión (8).

Los pacientes con neoplasias malignas hematológicas tienen un mayor riesgo de tener un fenotipo clínico de COVID-19 más grave, que requiere intervenciones de apoyo más intensivas y mayor riesgo de mortalidad en comparación con los pacientes con neoplasias malignas no hematológicas. Y en particular, en los análisis multivariados, los pacientes con leucemia tienen un riesgo mayor de muerte relacionada con COVID-19, aumentando 3.5 veces el riesgo grave en comparación con la población general (9).

Los pacientes con leucemias agudas son un subgrupo particularmente susceptible. Los primeros informes identificaron que entre los pacientes con cáncer, aquellos con neoplasias hematológicas tienen el peor pronóstico, con una mortalidad que oscila entre el 28.6% y el 37% (10).

En el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2 , varias asociaciones, expertos en el campo y líderes de opinión han emitido recomendaciones relacionadas con la atención y el manejo ideal de los pacientes con leucemias (11).

Leucemias Agudas

La leucemia aguda, es una enfermedad rápidamente progresiva que se caracteriza por la sustitución de la médula ósea normal por células blásticas, que constituyen una clona procedente de una célula madre hematopoyética con transformación maligna (12).

Aunque la causa o las causas de las leucemias agudas no se conocen con precisión, se sabe que hay diversos factores que predisponen, entre ellos destacan los genéticos, las inmunodeficiencias, ciertos factores ambientales y los virus (12).

En lo que respecta a las leucemias agudas, el hallazgo de alteraciones cromosómicas específicas y las contribuciones de las técnicas de biología molecular han permitido descubrir que un mecanismo fundamental de la leucemogénesis es la alteración de los protooncogenes. Cuando existe una lesión de estos genes, se alteran el crecimiento y la diferenciación celulares, lo que constituye la transformación neoplásica de una clona celular, en este caso de precursores inmaduros de la hematopoyesis. Estos blastos competirían con ventaja con las células hematopoyéticas normales e inhibirían su crecimiento. El resultado de ello sería la proliferación y acumulación de blastos y la desaparición prácticamente total de las células hematopoyéticas normales, lo que causaría el síndrome anémico, las infecciones y las hemorragias, hechos que son característicos de las leucemias agudas en el momento de su diagnóstico. La clasificación de las leucemias agudas, basada en el examen morfológico de las células de la sangre y de la médula ósea con la ayuda de las técnicas histoquímicas, permite el reconocimiento de dos grandes grupos: las leucemias linfoblásticas agudas (LLA) y las leucemias mieloblásticas agudas (LMA). La incorporación de métodos de inmunofenotipo, análisis cromosómico y técnicas de biología molecular permite una caracterización más precisa de la célula leucémica y, por lo tanto, una subclasificación más ajustada de las leucemias agudas (12).

Leucemia Linfoblástica Aguda

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es principalmente una enfermedad pediátrica, cuya incidencia máxima se encuentra entre los 3-5 años de edad. A escala mundial, su

incidencia se estima entre 20 a 35 casos por cada millón de habitantes al año. Sin embargo, en México, la incidencia es mayor. Se considera que ocurren 49.5 casos nuevos por millón de habitantes al año (12).

La incidencia de LLA sigue una distribución bimodal, con el primer pico que ocurre en la niñez y un segundo pico que ocurre alrededor de los 50 años. Mientras que las estrategias de intensificación de la dosis han llevado a una mejoría significativa en los resultados para los pacientes pediátricos, el pronóstico para los adultos mayores sigue siendo muy pobre. A pesar de una tasa alta de respuesta a la quimioterapia de inducción, solo entre el 30% y el 40% de los pacientes adultos con LLA lograrán la remisión a largo plazo (13).

Se han identificado síndromes genéticos que predisponen a una minoría de casos de LLA, tales como síndrome de Down, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom y síndrome de ataxia telangiectasia. Otros factores predisponentes incluyen exposición a radiaciones ionizantes, pesticidas, ciertos disolventes o virus (virus de Epstein-Barr, virus de inmunodeficiencia humana). Sin embargo, en la mayoría de casos, aparece como malignidad de novo en individuos previamente sanos (13).

Se presentan cariotipos alterados entre un 64%-85% de los casos de LLA del adulto, y constituyen un factor pronóstico independiente de otros factores clínicos, esto indicado por primera vez en el Third International Workshop on Chromosomes in Leukemia. Las alteraciones cromosómicas que se observan con frecuencia en la LLA del adulto son las translocaciones $t(9;22)(q34;q11)$, $t(4;11)(q21;q23)$, $t(1;19)(q23;p13.3)$, $t(8;14)(q24;q32)$, los reordenamientos 11q23, las deleciones del cromosoma 9p, 6q y 12p, los reordenamientos de los genes de los receptores de las células T (TCR) (14q11.2 [TCR- α y

TCR- δ], 7q35 [TCR- β] y 7p15 [TCR- γ]), la hiperdiploidía superior a 50 cromosomas y la hipodiploidía (14).

Algunas alteraciones numéricas (hiperdiploidia y las trisomías 4, 10 y 17) se asocian con un pronóstico favorable, mientras que otras se relacionan con un resultado adverso (hipodiploidia, tetraploidia). De igual manera, existen traslocaciones que se asocian con un buen pronóstico, como el caso de la t(12;21), mientras que otras, como la t(9;22), t(4;11), y t(1;19), parecen influir adversamente en la respuesta al tratamiento y en el pronóstico. La aberración citogenética con mayor impacto en el pronóstico y tratamiento es la presencia del cromosoma Filadelfia (Cr Ph), t(9;22). La prevalencia del Cr Ph en los adultos con LLA puede variar de 15%- 50% y aumenta con la edad. La LLA Ph-positiva tiene una supervivencia a 1 año de alrededor del 10%. Sin embargo, con el desarrollo de Inhibidores cinasa de tirosina (ITK), la supervivencia ha mejorado (15).

La mayor parte de las manifestaciones clínicas reflejan la acumulación de células linfoides inmaduras (blastos) dentro de la médula, sangre periférica y sitios extramedulares. La presentación puede ser inespecífica, con una combinación de síntomas constitucionales y signos de insuficiencia medular (anemia, trombocitopenia, leucopenia). Los síntomas comunes incluyen "síntomas B" (fiebre, pérdida de peso, sudores nocturnos), síndrome hemorrágico, fatiga, disnea e infección. Los signos y síntomas reportados en la literatura internacional incluyen fiebre (en 61% de los pacientes), hemorragias (en 48%), dolor óseo (en 23%), linfadenopatías (en 50%), esplenomegalia (en 63%) y hepatomegalia (en 68%) (13).

La implicación de sitios extramedulares ocurre comúnmente y puede causar linfadenopatía, esplenomegalia o hepatomegalia en el 20% de pacientes. La infiltración a sistema nervioso central al diagnóstico ocurre en 5-8% de pacientes (13).

La sospecha diagnóstica de LLA se basa en la identificación de los síndromes que clásicamente integran el cuadro clínico (infiltrativo, hemorrágico, anémico y febril). El estándar de oro para el diagnóstico es el aspirado de médula ósea, de donde se obtiene muestra para realizar estudios de morfología, citoquímica, inmunofenotipo, cariotipo y de biología molecular (15).

El diagnóstico se establece por la presencia de $\geq 20\%$ linfoblastos en médula ósea. La evaluación morfológica, inmunofenotipo y citogenética es valiosa para confirmar el diagnóstico y la estratificación del riesgo. La punción lumbar con análisis de líquido cefalorraquídeo es el estudio estándar al momento del diagnóstico para evaluar la afectación del SNC. Si el SNC está involucrado, se debe realizar una resonancia magnética cerebral. Otros estudios complementarios son: hemograma completo con diferencial y frotis para evaluar las otras líneas celulares hematopoyéticas, perfiles de coagulación y química sanguínea. Es de gran importancia vigilar datos de síndrome de lisis tumoral, con medición de ácido úrico, calcio, fosfato y deshidrogenasa láctica (DHL) (13).

El primer intento de clasificar la LLA fue el criterio morfológico Franco-Americano-Británico (FAB) que la dividió en 3 subtipos (L1, L2 y L3) en función del tamaño celular, el citoplasma, los nucleolos, la vacuolación y la basofilia. En 1997, la OMS propuso una clasificación compuesta en un intento de explicar la morfología y el perfil citogenético. Tabla 1, (13).

Clasificación de la OMS de leucemia linfoblástica aguda
Leucemia/linfoma linfoblástico de células B, no especificado de otra manera
<i>Leucemia/linfoma linfoblástico de células B, con anomalías genéticas recurrentes</i>

Leucemia/linfoma linfoblástico de células B con hipodiploidía
Leucemia/linfoma linfoblástico de células B con hiperdiploidía
leucemia/linfoma linfoblásticos de la B-célula con t (9; 22) (q34; q11.2) [<i>BCR-ABL 1</i>]
leucemia/linfoma linfoblásticos de la B-célula con t (v; 11q23) [<i>MLL</i> reorganizado]
leucemia/linfoma linfoblásticos de la B-célula con t (12; 21) (p13; q22)[<i>ETV6-RUNX1</i>]
leucemia/linfoma linfoblásticos de la B-célula con t (1; 19) (q23; p13.3)[<i>TCF3-PBX1</i>]
leucemia/linfoma linfoblásticos de la B-célula con t (5; 14) (q31; q32) [<i>IL3-IGH</i>]
Leucemia/linfoma linfoblástico de células B con amplificación intracromosómica del cromosoma 21 (iAMP21)
Leucemia/linfoma linfoblástico de células B con translocaciones que involucran tirosina quinasas o receptores de citoquinas (' <i>BCR-ABL1-like ALL</i> ')

Tabla 1. Clasificación de la OMS para LLA.

El fenotipo más común en pacientes con LLA corresponde al de células precursoras B y representa el 80-85% de los casos de LLA infantil. El inmunofenotipo T se asocia con características clínicas de mal pronóstico (15).

La estratificación del riesgo permite al médico determinar el régimen de tratamiento inicial más apropiado, así como cuándo considerar el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (Allo-SCT, por sus siglas en inglés) (13).

Dentro de los factores pronósticos se utiliza la edad, que se ha reconocido probablemente como el factor pronóstico más importante. Los pacientes mayores de 60 años tienen resultados desfavorables con solo un 10-15% de supervivencia a largo plazo. Entre las

causas de este mal pronóstico se incluyen: citogenética desfavorable (Cromosoma Ph positivo , cariotipo complejo) , en algunas publicaciones se ha reportado presencia de cromosoma Filadelfia hasta en el 50% de los pacientes mayores con linaje B , también se ha demostrado que la hipodiploidía , triploidía y un cariotipo complejo aumenta con la edad del 4% entre los menores de 29 años al 16% para los de 60 años o más .El peor pronóstico con la edad avanzada en adultos también se debe a las comorbilidades asociadas y la incapacidad para tolerar regímenes intensivos de quimioterapia (16).

El recuento de leucocitos al diagnóstico es otro factor pronóstico desfavorable definido como $>30 \times 10^9$ para LLA -B o $>100 \times 10^9$ para LLA-T (16).

El logro de la remisión completa (RC) dentro de las primeras 4 semanas de la terapia es un factor pronóstico. Históricamente, la respuesta del tratamiento fue evaluada morfológicamente. Recientemente, se ha utilizado la citometría de flujo para medir la enfermedad medible residual (EMR). Varios estudios han demostrado la importancia de la EMR como factor pronóstico significativo (16).

Los ensayos de LLA multicéntricos alemanes identificaron a los pacientes con mejor pronóstico como aquellos que tuvieron una disminución rápida de la EMR por debajo del 0.01% en el día 24 y establecieron que este grupo tenía el menor riesgo de recaída. Por el contrario, los pacientes con un nivel de EMR mayor de 0.01%, que fue persistente en la semana 15, casi todos los pacientes recayeron (17).

La medición de la EMR , refleja una evaluación de la biología de la enfermedad, así como de la farmacocinética y la farmacodinamia en un paciente individual, y es claramente un factor pronóstico de base biológica. Su uso también es de gran importancia para definir

pacientes que tienen indicación de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) (16).

Tratamiento de LLA

El tratamiento de la LLA en adultos jóvenes y adolescentes (AYA por sus siglas en inglés) ha sido adaptado de los protocolos pediátricos, sin embargo, mientras que la supervivencia a largo plazo se acerca al 90% para LLA pediátrica de riesgo estándar, la tasa de éxito es mucho más modesta en los adultos. La quimioterapia consiste en la inducción, la consolidación y el mantenimiento a largo plazo, con profilaxis a SNC a lo largo del tratamiento. El objetivo de la terapia de inducción es lograr la remisión completa y restaurar la hematopoyesis normal. La terapia de inducción típicamente incluye vincristina, corticosteroides y una antraciclina (13).

En el estudio 8811 del grupo B de cáncer y leucemia 197 pacientes(16 A 80 años) con diagnóstico de LLA, recibieron ciclofosfamida, daunorrubicina , vincristina, prednisona, y L-asparaginasa; 167 pacientes (85%) lograron una remisión completa (RC), 13 (7%) tenían enfermedad refractaria, y 17 (9%) murió durante la inducción. El ochenta por ciento de LLA linaje B y el 97% de linaje T alcanzaron remisión completa con una mediana de supervivencia de 36 meses (18).

El papel de la L-asparaginasa, si bien es estándar en los protocolos pediátricos, es un desafío en los adultos a veces debido al aumento de la tasa de eventos adversos. Se ha demostrado que la toxicidad de la asparaginasa es la causa principal de la mortalidad relacionada con la inducción , por lo que en mayores de 40 años se ha recomendado omitir dicho medicamento (19).

El régimen Hyper-CVAD (HCVAD), consta de cuatro ciclos de ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona alternados con cuatro ciclos de dosis altas de citarabina y metotrexato. Profilaxis del SNC con 4-16 dosis de quimioterapia intratecal dependiendo del riesgo predeterminado de enfermedad del SNC (20).

En un estudio en donde se administró HCVAD, 185 pacientes (91%) logró remisión completa y 12 (6%) murió durante terapia de inducción y se reportó una supervivencia libre de enfermedad del 32% a 5 años. La incidencia de recaída del SNC fue baja (4%). Comparado con 222 pacientes tratados con los regímenes del vincristina, doxorubicina y dexametasona, con el esquema HCVAD se logró mayor porcentaje de RC (91% vs el 75%, $P < .01$) (20).

Después de la inducción, los pacientes elegibles pueden pasar a TCPH, mientras que todos los demás pasan a la intensificación / consolidación y mantenimiento. La consolidación varía en los diversos protocolos, pero utiliza generalmente agentes similares a la inducción e incluye la quimioterapia intratecal para profilaxis a SNC (20).

En el caso de los pacientes cromosoma Ph-positivo en años previos tenían una supervivencia global (SG) a 5 años de 5-20%. Sin embargo con el advenimiento de los inhibidores tirosin cinasa (ITKs) mejoró la supervivencia, el imatinib (TKI de primera generación) llevó a una mejoría en la SG a 3 años (54% vs 15%), en algunos pacientes fracasa el tratamiento debido a recaída, particularmente en el SNC, donde el imatinib tiene una penetración limitada (13).

En el primer estudio de dasatinib (TKI de segunda generación) en LLA- Ph-positiva, Ravandi et al. encontraron una tasa de RC del 96% cuando el dasatinib se combinó con

HCVAD, y una SG a 5 años del 46%. La causa más común de la recaída fue la mutación de T315I en el ABL (21).

Ponatinib, un ITK de tercera generación tiene la capacidad de inhibir la mayoría de las mutaciones en el dominio de la cinasa BCR-ABL1 (incluyendo la T315I) ; está aprobado para LLA-Ph-positiva resistente y aquellas con mutación T315I en el ABL1. Cuando se comparó con dasatinib , las tasas de supervivencia libre de eventos a 3 años para los pacientes tratados con HCVAD más ponatinib vs. HCVAD más dasatinib fueron del 69% y el 46%, respectivamente ($P = .04$), y las tasas de SG a 3 años fueron del 83% y el 56%, respectivamente ($P = .03$) (22).

Varios estudios han encontrado que el TCPH puede mejorar la supervivencia a largo plazo al 35-55%, sin embargo, la disponibilidad de donantes emparejados representa una limitación significativa (13).

Los Institutos Nacionales del Cáncer definen a los adolescentes y adultos jóvenes (AYA) como aquellos de 15 a 39 años de edad, los cuales pueden beneficiarse del tratamiento con regímenes de inspiración pediátrica y, por lo tanto, se considera por separado de los adultos >40 años. Sin embargo todavía el régimen de HCVAD con o sin rituximab se considera una opción de tratamiento para los pacientes del grupo AYA (16).

Como resultado de estudios epidemiológicos, se sabe que los pacientes en edades de 1-9 años presentan mejor supervivencia que los que se encuentran fuera de este rango de edad. Con los protocolos actuales de tratamiento para niños con LLA, que incluyen terapias sistémicas y específicas del SNC, es posible obtener la remisión en más de 95% de los casos, y una supervivencia libre de recaída de 75 a 85% a cinco años del diagnóstico (15).

En enfermedad refractaria o recidivante, la única esperanza de supervivencia a largo plazo continua siendo el TCPH, sin embargo, recientemente los anticuerpos monoclonales nuevos han transformado la terapia de rescate, ofreciendo una posibilidad de curación sin realización de TCPH (13).

Leucemia Mieloide Aguda

La leucemia mieloide aguda (LMA) es la leucemia aguda más común en adultos y representa aproximadamente el 80% de los casos en este grupo de edad. En contraste, la LMA representa menos del 10% de las leucemias agudas en niños menores de 10 años de edad. En los adultos, la edad media en el momento del diagnóstico es de aproximadamente 65 años. La incidencia aumenta con la edad con aproximadamente 2 a 20 casos por 100.000 habitantes para los menores o mayores de 65 años, respectivamente (23).

A lo largo de los años ha habido varios sistemas de clasificación diferentes para la LMA basados en la etiología, la morfología, el inmunofenotipo y la genética. En la década de 1970, la LMA se clasificó de acuerdo con el sistema de clasificación FAB, utilizando principalmente morfología y criterios inmuno-fenotipo/citoquímicos para definir ocho subtipos principales de LMA (FAB M0 a M7). La clasificación de la OMS de la LMA, reemplazó el antiguo sistema de clasificación de la FAB para convertirse en la modalidad esencial para la clasificación de LMA hoy en día. La clasificación de la OMS se actualizó en 2008 e identifica siete subtipos de LMA: (1) LMA con anormalidades genéticas recurrentes (*RUNX1-RUNX1T1* t (8; 21) (q22; q22), *CBFB-MYH11* Inv (16) (p13.1q22), t (16; 16) (p13.1; q22), *PML-RARA* t (15,17) (q22; q12), anormalidades en *MLL* 11q23) y con mutaciones de gen NPM1 (Nucleofosmina-1) y gen mutado CEBPA); (2) LMA con los cambios relacionados a mielodisplasia (3) neoplasias mieloides secundarias a terapia; (4)

LMA no especificado de otra manera (5) sarcoma mieloides; (6) proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down; y (7) Neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides (24).

Factores pronósticos : el aumento de la edad se asocia independientemente con peores resultados. El estado de funcionalidad, el estado de salud en general y las comorbilidades específicas modulan el efecto de la edad sobre la tolerancia a la quimioterapia. Los estudios han demostrado que la edad >60 años es un predictor independiente de resultados deficientes independientemente de la clasificación de European LeukemiaNet ELN (25).

En 2010, se creó el esquema de clasificación de ELN en un esfuerzo por estandarizar la estratificación del riesgo en pacientes adultos con LMA mediante la incorporación de anomalías moleculares, citogenéticas y conocidas. Los pacientes se clasifican en uno de cuatro grupos de riesgo: favorable, intermedio 1, intermedio 2 y adverso. Los pacientes con cariotipo monosomal (tener dos monosomías adicionales a una monosomía ya descrita de mal pronóstico o una monosomía y otra anomalía estructural) tienen un pronóstico muy pobre ,menos del 4% de supervivencia a los cuatro años, Tabla 2 (24).

Estratificación del riesgo ELN de alteraciones moleculares, genéticas y citogenéticas.

Grupo de Riesgo	Subconjuntos
Favorable	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
	inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
	<i>NPM1</i> mutado sin <i>FLT3-ITD</i> (cariotipo normal)
	<i>CEBPA</i> mutado bialélico (cariotipo normal)

Estratificación del riesgo ELN de alteraciones moleculares, genéticas y citogenéticas.

Grupo de Riesgo	Subconjuntos
Intermedio-I	<i>NPM1</i> mutado y <i>FLT3</i> -ITD (cariotipo normal)
	<i>NPM1</i> de tipo salvaje y <i>FLT3</i> -ITD (cariotipo normal)
	<i>NPM1</i> de tipo salvaje sin <i>FLT3</i> -ITD (cariotipo normal)
Intermedio-II	t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-KMT2A</i>
	Anomalías citogenéticas no clasificadas como favorables o adverso
Adverso	inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); <i>GATA2-MECO (EVI1)</i>
	t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i>
	t(v;11)(v;q23); <i>KMT2A</i> reorganizado
	-5 o del(5q); -7; abnl(17p); cariotipo complejo *

Tabla 2. Clasificación de ELN, basada en alteraciones moleculares, genéticas y citogenéticas.

* Un cariotipo complejo se define como tres o más anomalías cromosómicas (24).

Tratamiento de LMA

La evaluación inicial en el paciente es importante para conocer si se considera candidato a quimioterapia de inducción intensa. En el estudio de estos pacientes, además de la edad, se deben tomar en cuenta las comorbilidades y el estado funcional, así como considerar en caso de función renal o hepática anormal reducción de la dosis (25).

Terapia de inducción intensiva con esquema 7+3 (3 días de antraciclina y 7 días de citarabina). Daunorubicina al menos 60 mg/m² o idarubicina 12 mg/m² o mitoxantrona 12 mg/m²; y 7 dosis de citarabina en infusión continua (100-200 mg/m²) (25). Con este esquema se consigue RC en 60%- 80% de los adultos más jóvenes y en 40%-60% de los adultos mayores (60 años o más) (25).

La respuesta a la terapia de inducción debe evaluarse 14 días después del inicio del tratamiento con un aspirado de médula ósea. Hasta el 25-50% de los pacientes muestran evidencia citológica persistente de enfermedad después de un ciclo de terapia de inducción estándar y requieren reinducción. Las opciones de tratamiento para tales pacientes incluyen un segundo ciclo de la citarabina a dosis estándar combinada con un antracíclico , citarabina a dosis altas o esquema FLAG-IDA, con índices de RC de hasta el 50% (23).

A los pacientes en remisión se les debe ofrecer terapia de consolidación para erradicar la enfermedad residual y prevenir recaída. Las opciones disponibles para la consolidación incluyen quimioterapia y trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. Los regímenes de quimioterapia incluyen citarabina en dosis altas, la administración de hasta 4 ciclos de citarabina (2000-3000 mg/m², comúnmente 6 dosis por ciclo) ha sido ampliamente utilizada.No hay pruebas convincentes de que los regímenes de citarabina a 3000 mg/m² sean más efectivos que los regímenes a niveles de dosis intermedias a 1000 a 1500 mg/m², con o sin la adición de antraciclina. .En la mayoría de los estudios, se han dado de 2 a 4 ciclos después del logro de la RC (25).

La LMA es la indicación más frecuente para TCPH alogénico con un aumento anual del 10% en los trasplantes realizados en todo el mundo. , no obstante, solamente una minoría de pacientes con LMA experimenta el trasplante debido a la presencia de edad avanzada

, comorbilidades, toxicidad de la terapia previa, incapacidad de alcanzar remisión, recaída temprana o leucemia refractaria (25).

Leucemia Promielocítica Aguda

La leucemia promielocítica aguda comprende aproximadamente el 10% de las leucemias mieloides agudas en adultos. A mediados de la década de 1970, Rowley y sus colegas encontraron que la leucemia promielocítica aguda se asociaba consistentemente con una anomalía cromosómica caracterizada por translocaciones equilibradas y recíprocas entre los brazos largos de los cromosomas 15 y 17, que fusiona los genes para PML y RAR-alfa, lo que resulta en la síntesis de dos transcripciones de fusión recíprocas, PML/RAR-alfa (26).

A nivel celular, los datos indican que la inducción de la remisión con el ácido trans-retinóico (ATRA), está asociada a la diferenciación de células neoplásicas no maduras a granulocitos maduros, seguido por la aparición de células hematopoyéticas normales. (26).

Los pacientes con sospecha de leucemia promielocítica aguda (LPA) deben iniciar tratamiento con ATRA, incluso antes de que se confirme el diagnóstico. El uso temprano de ATRA disminuye el riesgo de coagulopatía, CID y mortalidad (24).

El estudio de Sanz et al mostró que el nivel de leucocitos iniciales y la cifra de plaquetas eran las únicas variables con valor pronóstico independiente, dividiendo a la LPA en 3 grupos: (1) grupo de riesgo bajo con la cuenta inicial de leucocitos $\leq 10 \times 10^9/L$ y recuento de plaquetas $> 40 \times 10^9/L$; (2) grupo de riesgo intermedio con recuento inicial de leucocitos $\leq 10 \times 10^9/L$ y recuento de plaquetas $\leq 40 \times 10^9/L$ y (3) grupo de riesgo alto con recuento inicial de leucocitos $> 10 \times 10^9/L$ (27,28).

Una complicación muy frecuente en este tipo de leucemia es la coagulopatía; la hemorragia intracerebral y pulmonar son las causas más frecuentes de muerte, tanto antes como poco después del inicio del tratamiento. Debido a lo mencionado anteriormente es importante la vigilancia estrecha de hemoglobina, la cuenta plaquetaria, tiempos de coagulación, y fibrinógeno y mantener las siguientes metas: fibrinógeno por encima de 100 a 150 mg/dL, el recuento de plaquetas por encima de $30 \times 10^9/L$ a $50 \times 10^9/L$ (27).

Se pueden considerar los corticosteroides profilácticos en pacientes con un recuento de leucocitos $> 5 \times 10^9 / L$ a $10 \times 10^9 / L$ en el momento de la presentación o en aquellos que muestran un aumento de leucocitos después del inicio del ATRA (28)

Los resultados a largo plazo de un estudio no aleatorizados sugirieron que ATRA más trióxido de arsénico (ATO) da como resultado respuestas sostenidas en pacientes con riesgo bajo que respaldan firmemente la combinación de ATRA y ATO sin quimioterapia como el nuevo estándar de atención para pacientes con LPA que no sean de riesgo alto. Sin embargo, en países donde la quimioterapia es más asequible que el ATO, la combinación clásica de ATRA y quimioterapia sigue siendo una opción aceptable (27).

Hay 2 opciones potenciales de tratamiento para pacientes de riesgo alto, es decir, ATRA más ATO con la adición de quimioterapia citorreductora y ATRA más quimioterapia, ninguno de los dos ha demostrado ser superior en estudios aleatorizados (27).

Los estudios que combinan ATRA y quimioterapia han mostrado tasas de RC del 90%-95% y tasas de supervivencia a largo plazo del 85%-90%. Los mejores resultados con ATRA más quimioterapia se obtiene con la administración simultánea de ATRA y quimioterapia que contiene antraciclina para la inducción. Se han reportado tasas de RC

comparables usando ATRA más daunorrubicina y citarabina o ATRA más idarrubicina sola, sin que se observe ninguna ventaja aparente al agregar otros agentes citotóxicos. La terapia de consolidación debe implicar la administración de al menos 2, y posiblemente 3, ciclos adicionales de ATRA más quimioterapia que contenga antraciclina. Algunos estudios recientes han informado tasas de persistencia molecular (<1%) después de la consolidación cuando se administró ATRA durante 15 días junto con 3 ciclos de quimioterapia adaptada al riesgo basada en antraciclinas (28).

Siguiendo una estrategia adaptada al riesgo, el ensayo LPA 2005 proporcionó una mejora general de los resultados en pacientes con LPA por medio de cambios específicos en la terapia de consolidación. Una disminución de la intensidad de la dosis de mitoxantrona en pacientes de riesgo bajo e intermedio dio lugar a una reducción significativa de toxicidades hematológicas y de estancia hospitalaria, sin comprometer la actividad antileucémica. Además, la combinación de ATRA, idarrubicina, y citarabina en la terapia de la consolidación para los pacientes de riesgo alto demostró una eficacia con aumento significativo pero tolerable de la toxicidad (28).

Los pacientes que recaen después de ATRA más quimioterapia deben ser tratados con un enfoque basado en ATRA más ATO como terapia de rescate hasta lograr la negatividad de la EMR, mientras que para aquellos que recaen después de ATRA más ATO, un enfoque de ATRA más quimioterapia podría ser más apropiado (27).

El principal objetivo de la terapia de rescate es el logro de la remisión molecular como puente al TCPH. Según estudios recientes, el TCPH autólogo debe considerarse la primera opción para los pacientes elegibles que logran una segunda remisión molecular. (27).

Modificaciones en el Manejo de Pacientes con Cáncer Hematológico en la Pandemia por COVID-19

Las medidas de distanciamiento físico y esfuerzos para minimizar la exposición de los pacientes con enfermedades concomitantes a entornos sanitarios, tuvieron efectos negativos en la atención médica , como menor número de visitas al hospital, para revisión o seguimiento del paciente, retrasos en las pruebas de laboratorio , interrupciones en la administración de quimioterapia y retrasos en la planificación de la cirugía y la radioterapia; sin embargo para los pacientes con neoplasias hematológicas, la atención a distancia suele ser insuficiente, dada la necesidad de flebotomías frecuentes, soporte transfusional y tratamientos programados (11).

Las preocupaciones sobre la seguridad de los donantes de sangre durante de pandemia por COVID-19, junto con las medidas de distanciamiento físico y cuarentena, provocaron disminución de los donantes llevando a escasez de hemoderivados (11).

El soporte transfusional con hemoderivados es un aspecto integral del tratamiento de apoyo en muchas terapias curativas. Los pacientes que reciben apoyo transfusional se enfrentan a varios problemas: capacidad del banco de sangre del sistema hospitalario, riesgo de infección por SARS-CoV-2 debido a la exposición frecuente a otros pacientes y al personal de salud, lo que llevo a implementar pautas de transfusión más restrictivas para disminuir las necesidades de transfusión (11).

Propuestas en el tratamiento de los pacientes con cáncer (29).

1.-Posponer intencionalmente la quimioterapia o cirugía electiva en pacientes con neoplasias estables

2.-Protección personal tanto para los pacientes como para el personal de salud que atiende a los pacientes

3.-Este grupo de pacientes debe de tener un seguimiento mucho más intensivo para diagnosticar de manera temprana los casos positivos a COVID-19 e iniciar el tratamiento de manera oportuna, para un mejor control de la evolución de la enfermedad (29).

4.-Utilizar el uso de estimulantes de eritropoyesis , preferentemente sobre la transfusión de paquetes globulares. Utilizar el uso de estimulantes de trombopoyesis, sobre la transfusión de plaquetas y restringir estas últimas para pacientes con hemorragia potencialmente letal. Evitar la transfusión de hemoderivados por el resultado de la biometría hemática: transfundir concentrados eritrocitarios en pacientes sintomáticos y/o aquéllos con padecimientos cardiopulmonares y hemoglobina < 7 g/dL. En condiciones de desabasto de hemoderivados, se sugiere priorizar a pacientes que se encuentran en tratamiento dirigido a su padecimiento , sobre aquéllos que se encuentran en manejo de soporte (29).

Propuestas en el tratamiento de los pacientes con leucemia:

Se recomienda realizar pruebas para el SARS-CoV-2 antes de iniciar la quimioterapia intensiva, independientemente de presencia o ausencia de síntomas. Si los pacientes son positivos para SARS-CoV-2, se recomienda retrasar el tratamiento sistémico y se puede administrar terapia intratecal si hay síntomas a SNC. Si las pruebas de SARS-CoV-2 no están disponibles, considere la posibilidad de realizar exámenes cuidadosos de los síntomas y una tomografía computarizada de tórax. Recomendamos la reanudación del tratamiento de leucemia en pacientes que han tenido infecciones de COVID aproximadamente 14 días después de la resolución de los síntomas. Los pacientes aún pueden tener pruebas PCR + COVID-19 durante semanas después de la infección , pero

la experiencia limitada del paciente parece apoyar que es seguro reanudar el tratamiento una vez que los síntomas se han resuelto por completo (30).

Si tienen LLA Ph-, la mayoría de los centros están procediendo con la terapia de inducción curativa estándar porque el retraso se asocia con resultados muy pobres. El riesgo de necesitar una cama de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) durante la terapia de inducción es bajo (probablemente < 3%). Inicialmente hubo una tremenda controversia sobre cómo manejar los esteroides; sin embargo, estudios recientes muestran que la dexametasona tiene beneficio en el COVID-19, por lo tanto deben ser utilizados según lo recomendado durante la inducción y la terapia intensiva. Si los pacientes están en alto riesgo de complicaciones por mielosupresión, algunos centros están reduciendo la dosis de daunorubicina (50%) o usar una dosis reducida de asparginasa. Una vez que se ha administrado toda la quimioterapia de inducción, se podría considerar el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) para facilitar la recuperación del recuento de neutrófilos. Algunos están manteniendo a los pacientes hospitalizados hasta la recuperación del conteo, si es posible y si el ambiente de hospitalización es más seguro que las visitas frecuentes a la clínica. Para la LLA Ph+, un TKI con esteroides se ve favorecido sobre la inducción intensiva de quimioterapia multiagente para el tratamiento inicial, con la esperanza de evitar la hospitalización prolongada durante la pandemia (30).

En Italia, en los últimos 15 años, todos los pacientes adultos de LLA inscritos en los ensayos nacionales de GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto) se evalúan de forma centralizada dentro de 1 semana desde el diagnóstico durante la fase previa a los esteroides. Los pacientes con LLA Ph+ son tratados en la inducción con un ITK más esteroides, sin quimioterapia sistémica. La única quimioterapia es representada por la profilaxis intratecal del sistema nervioso central. Este enfoque ha permitido tasas de

remisión completas del 94-100%, prácticamente sin muertes en la inducción, incluidos los pacientes de >70 años (31).

Para los pacientes con LLA de riesgo alto, es necesaria la toma de decisiones individualizada con respecto al trasplante, equilibrando los riesgos del trasplante/COVID-19 contra el riesgo de muerte por LLA (30).

Si un paciente se convierte en COVID+, mantendría toda la terapia de mantenimiento hasta que se resuelvan los síntomas durante 14 días (30).

La LMA recién diagnosticada se considera emergente en el tratamiento en la mayoría de los casos, la quimioterapia de inducción intensiva aún debe ofrecerse para pacientes elegibles con 7+3 o equivalente (32).

El tratamiento de consolidación con citarabina en dosis altas debe seguir ofreciéndose a los pacientes en remisión completa, pero sugieren considerar disminuir el número de ciclos a 3 en lugar de 4 y/o reducir la dosis de citarabina a 1,5 g/m² en lugar de 3g/m² (32).

Los pacientes con LPA de riesgo bajo deben ser tratados con ATRA y ATO según el tratamiento estándar. Los pacientes de riesgo alto deben ser tratados con citorreducción además de ATRA y ATO. Los pacientes con riesgo alto de síndrome de diferenciación también pueden ser tratados con dexametasona profiláctica (32).

En general, se considera seguro y apropiado que los pacientes con leucemia reciban vacunas, siempre y cuando no sean vacunas vivas y atenuadas contra el virus. Sin embargo, aún no se han publicado datos sobre la seguridad y eficacia de las vacunas contra COVID-19 en pacientes inmunodeprimidos (30).

Evolución Clínica de los Pacientes con Cáncer Hematológico y COVID-19

En estudios comparativos se ha observado que al inicio de la enfermedad, los sujetos con cáncer hematológico y COVID-19 tienen niveles significativamente más altos de proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina y niveles más bajos de hemoglobina, concentraciones de linfocitos y plaquetas, pero niveles similares de DHL, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), bilirrubina, creatinina y nitrógeno ureico en sangre, en comparación con la cohorte sin cáncer hematológico. Algunas o todas estas diferencias pueden estar relacionadas con la terapia de los cánceres hematológicos en lugar de COVID-19 (33).

El cuadro clínico es variable, muy similar a los pacientes con cáncer. De acuerdo con Sultan y colaboradores, los principales síntomas al momento del diagnóstico fueron los siguientes: tos (65%), fiebre (58%), fatiga (39%), dificultad para respirar (30%), mialgias (27%), cefalea (16%), náuseas o vómitos (10%), anosmia (9%), rinorrea (8%), confusión (8%), diarrea (7%) y diaforesis (4%) y saturación de oxígeno por debajo del 90% en el 21% de los pacientes. Por otro lado, se realizaron estudio de imagen en la mitad de los pacientes y en el 64% se encontró que las principales alteraciones radiológicas son infiltrados. Un hallazgo constante de laboratorio fue la linfopenia (34).

He W. y colaboradores reportaron que después de la aparición de los síntomas de COVID-19, los sujetos con cáncer hematológico habían disminuido significativamente la hemoglobina, los linfocitos y las plaquetas y presentaban concentraciones más altas de dímero D, AST, DHL, PCR, procalcitonina y ferritina en comparación con los proveedores de atención médica con COVID-19, pero no diferentes concentraciones de citoquinas. Los sujetos con cáncer hematológico y COVID-19 tuvieron más coinfecciones y más complicaciones, incluyendo síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), falla renal

aguda y sepsis. El aumento de la tasa de letalidad de sujetos hospitalizados con cánceres hematológicos y COVID-19 parece estar relacionado predominantemente con las coinfecciones bacterianas (33).

Se recomienda prestar especial atención a la infección por SARS-CoV-2 y la posterior COVID-19 en personas hospitalizadas con cánceres hematológicos, especialmente aquellas que reciben medicamentos que causan supresión de la médula ósea y aquellas con neoplasias avanzadas. Se debe considerar el aislamiento protector, especialmente en las personas hospitalizadas en la UCI (33).

Esquemas de Quimioterapia Utilizados en Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional (HE CMN) Siglo XXI.

✧ Esquema HCVAD:

Se administra a pacientes con diagnóstico de LLA de alto riesgo , incluyendo pacientes del grupo AYA

Consta en total de 4 ciclos , cada uno dividido en dos bloques:

Bloque A: ciclofosfamida 300 mg/m^2 cada 12 h, días 1, 2, 3 del ciclo , Mesna 600 mg/m^2 en perfusión continua los días 1- 3 del ciclo ; daunorrubicina 45 mg/m^2 día 4 , vincristina 2 mg IV en bolo los días 4 y 11 de cada ciclo; dexametasona 40 mg IV los días 1-4 y 11-14 del ciclo (35).

Bloque B: metotrexato 1 g/m^2 el día 1 de la quimioterapia en infusión de 24 hrs , con su rescate con ácido folínico de 50 mg a las 24 h de finalizado el metotrexato y 15 mg iv cada 6 hrs a completar 8 dosis ; citarabina los días 2 y 3 de cada ciclo ($3 \text{ g/m}^2 \text{ SC}$, a pasar en 2 h cada 12 horas) (35).

La quimioterapia intratecal se administra en los días 2 y 7 de cada ciclo después de documentar primera RC, con dexametasona 8 mg , metrotexate 12.5 mg y citarabina 40 mg (35) .

Los intervalos establecidos entre cada ciclo fueron de 21 días, cuando la cuenta de neutrófilos sea mayor de 1500 , y la cifra plaquetaria mayor a 50 000. Todos los pacientes reciben soporte con factor estimulante de colonias de granulocitos 24 hrs posterior al término de la quimioterapia a dosis de 10 mcg/kg/día hasta la recuperación de la neutropenia (35).

✂ Esquema HCVAD+ Rituximab

Se administra a pacientes con LLA con CD20 +. Se administra esquema HCVAD adicionando 2 dosis de Rituximab por ciclo a dosis de 375 mg /m², los días 2 y 11 en la Fase A y los días 2 y 8 en la Fase B (36).

✂ HCVAD+ ITK

Se administra a pacientes con diagnóstico de LLA con Cr Ph +. . En este esquema se agrega al régimen dasatinib a dosis de 100 mg vía oral cada 24hrs, mientras haya adecuada tolerancia, de manera permanente (36).

✂ Esquema OPA-L

Esquema indicado a pacientes no aptos para recibir quimioterapia intensa.

Se administran los siguientes medicamentos: Vincristina 1.4 mg/m² IV (Máximo 2 mg dosis total y mayores de 60 años 1mg dosis total) Días 1, 7, 14, 21, 28, 35 y 42 del ciclo. Prednisona 60 mg/m² (máximo 100 mg) vía oral Día 1 al 42 del ciclo, reducción gradual

al terminar. Daunorrubicina 45 mg/m² IV Días 1, 21 y 42 del ciclo. L-Asparginasa 7000 UI/m² (máximo 10,000IU por dosis) IM. Días 1 al 7 del ciclo (37).

Profilaxis a Sistema Nervioso Central: con metotrexate 12.5 mg +Citarabina 40 mg + Dexametasona 8 mg.en el día 1 (en caso de no haber leucocitosis, blastos en sangre periférica abundantes y sin citopenias limitantes) y en el día 42 del ciclo al documentar remisión. Posteriormente bimestral hasta terminar los 36 meses de quimioterapia de mantenimiento (37).

✂ Esquema 7+3

Se administra a pacientes con diagnóstico de novo de leucemia mieloide aguda , excepto en LPA

Consiste en administración de citarabina 100 mg/m²/día en infusión continua de 24 horas durante 7 días + Idarrubicina 12 mg/m² /día en infusión de 2 horas cada 24 horas los días 1 al 3 del ciclo. Al día 14 de inicio del esquema se realiza aspirado de médula ósea para valorar la presencia de blastos, en caso de encontrarlos, se da doble inducción al día 21 con: Citarabina 2 g/m² /dosis en infusión de 3 horas cada 12 horas por 3 días (total 6 dosis) + Mitoxantrona 10 mg/m² /día en infusión de 2 horas cada 24 horas por 3 días (38).

Tratamiento de Consolidación (3 Ciclos) Después de documentarse RC y recuperación hematológica del ciclo anterior (Neutrófilos >1000, Plaquetas >100,000), todo paciente deberá recibir tres ciclos de consolidación o intensificación, o por lo menos dos ciclos, a base de citrabina a dosis altas (2g/m² SC cada 12hrs) por 4 días y etopósiso 100mg/m² SC cada 24hrs días 2 y 3 del esquema. Posteriormente si el paciente es de riesgo alto se realiza TCPH de ser posible.(38).

✧ Esquema AIDA

Se administra a pacientes con diagnóstico de leucemia promielocítica, posterior a estratificar a los pacientes en base al riesgo tomando en cuenta cifra de plaquetas y leucocitos Figura 1 (39).

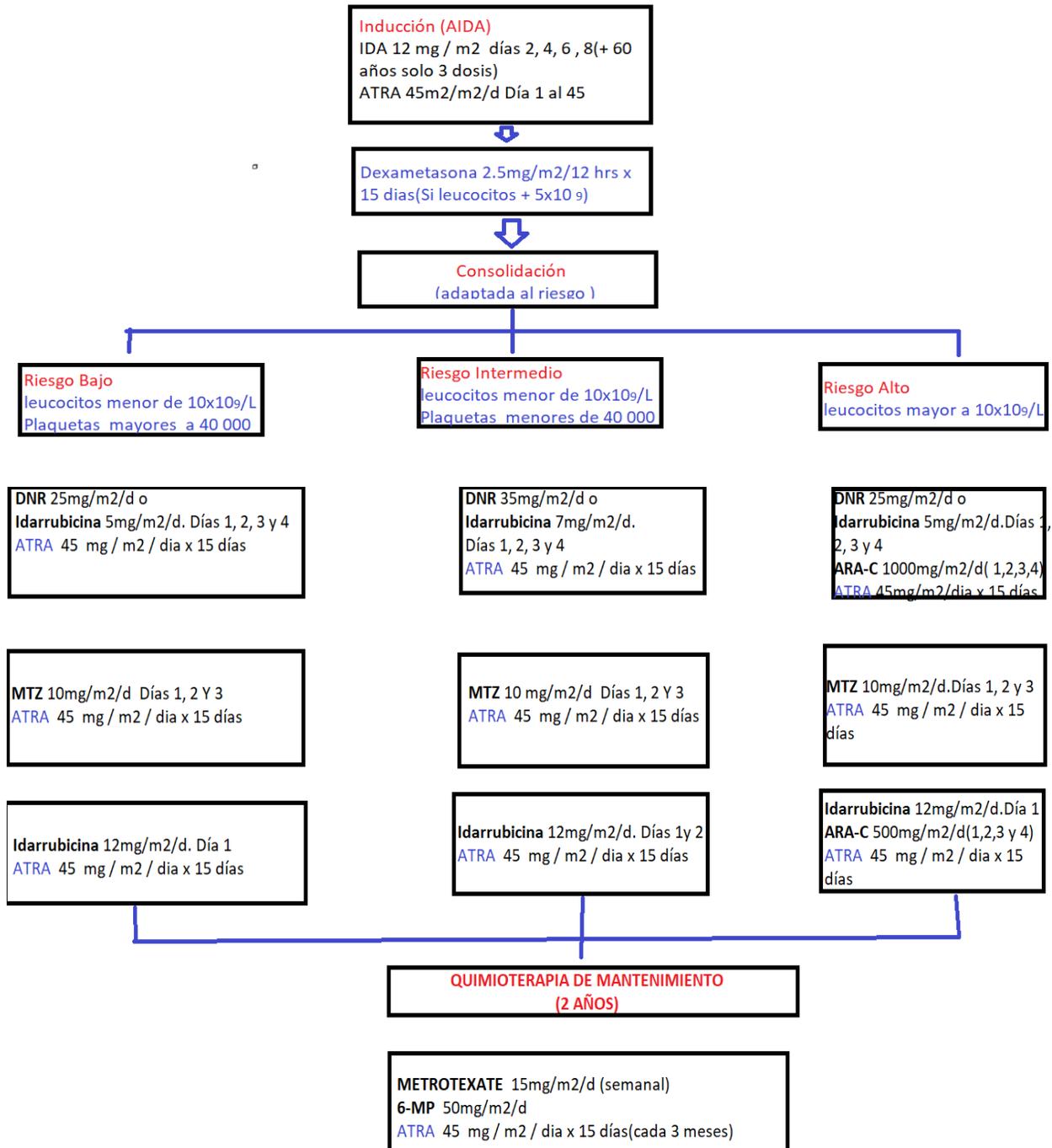


Figura 1. Esquema de quimioterapia para pacientes con LPA, utilizado en HE CMN siglo XXI.

Planteamiento del Problema

La leucemia aguda es un cáncer hematológico que se caracteriza por tener rápida progresión, siendo de gran importancia la realización de un diagnóstico y tratamiento oportuno con el fin de lograr un mejor resultado y tener un mejor pronóstico a largo plazo.

En el contexto actual, la epidemia por COVID-19 afectó el estilo de vida de gran parte de la población, principalmente pacientes con neoplasias hematológicas; entre estos pacientes aquellos con leucemia aguda debido a su estado de inmunosupresión son más susceptibles a resultados desfavorables al cursar con infección por SARS-COV2.

Al encontrarnos ante esta situación de pandemia por SARS-CoV-2, nos enfrentamos a dificultades en el manejo de los pacientes con leucemia aguda, ya que por una parte es importante dar un tratamiento adecuado para la enfermedad, pero por otro lado también es importante prevenir contagios, ya que al contraer infección por SARS-CoV-2 los resultados son desfavorable en estos pacientes

De hecho el tratamiento de los pacientes con leucemia aguda, presentó muchas modificaciones, como disminución en intensidad de dosis, retraso en la administración y también falta de medicamentos, esto como lo observado en el resto del mundo. Las modificaciones se realizaron tratando de valorar riesgo-beneficio en cuanto a tratar la enfermedad e intentar no exponer al paciente a tener mayor riesgo de enfermedad por COVID-19.

Este estudio nos ayudará a inferir asociación de la pandemia sobre mortalidad, falla a tratamiento y recaída de pacientes con leucemia aguda, para esto contamos con datos epidemiológicos retrospectivos siendo los siguientes: Remisión Completa se obtienen 75.3% de los pacientes, refractarios primarios son el 13.11%, mortalidad durante la inducción a la remisión 10%, Recaída 62%, muerte por progresión de la enfermedad

55.6%, la mediana de supervivencia libre de enfermedad 16 meses. Estos datos están publicados en *Cancer Medicine* 2018

Justificación

México es uno de los países con mayor tasa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial secundario a infección por SARS COV-2, entre los factores de riesgo que se asocian a mal pronóstico son : sedentarismo , obesidad, diabetes mellitus tipo 2 , hipertensión arterial , edad mayor de 60 años e inmunosupresión

A nivel mundial , secundario a la pandemia por COVID -19 se tuvieron que realizar ajustes en el tratamiento de los pacientes con enfermedades hemato-oncologicas, entre estos los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda, quienes se enfrentan a la problemática de recibir tratamientos adaptados de acuerdo a la situación, con el objetivo de no incrementar mortalidad asociada a COVID-19, pero esto también ha llevado a mayores tasas de mortalidad , recaída y falla a tratamiento , por lo que conocer el riesgo–beneficio de las medidas adoptadas nos ayudara a tomar mejores decisiones terapéuticas

Pregunta de Investigación

¿Cuáles son las modificaciones en el tratamiento de los pacientes con leucemia aguda derivado de la pandemia por SARS-CoV-2 y su influencia en la mortalidad , falla a tratamiento y recaída en el servicio de hematología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional siglo XXI?

Hipótesis

Las modificaciones realizadas en el tratamiento de las leucemias agudas como consecuencia de la pandemia por COVID-19, tendrán impacto en la mortalidad , recaída y falla a tratamientos de los pacientes con leucemia aguda del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional siglo XXI

Objetivo Primario

Describir las modificaciones en el tratamiento de los pacientes con leucemia aguda derivado de la pandemia por SARS-CoV-2 y su influencia en la mortalidad , falla a tratamiento y recaída en el servicio de hematología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional siglo XXI

Objetivo Secundario

Describir la frecuencia y gravedad de infección por SARS-CoV-2 en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda en el servicio de hematología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional siglo XXI

Material y Métodos

- Diseño del estudio

Retrospectivo , observacional , analítico y descriptivo

- Universo de estudio

Se realizó en los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda del HE CMN Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México que estaban bajo tratamiento activo , ya sea inducción , consolidación o mantenimiento

- Población de estudio

Pacientes mayores de 16 años con diagnóstico confirmado por inmunofenotipo de leucemia aguda del HE CMN Siglo XXI bajo tratamiento, que hayan o no cursado con infección por COVID-19

➤ Criterios de inclusión

☞ Pacientes con diagnóstico confirmado por inmunofenotipo de leucemia aguda bajo algún tipo de tratamiento

☞ En el caso de infección por COVID-19, documentada mediante prueba antigénica, o PCR para considerarse caso confirmado

☞ Edad mayor de 16 años

☞ Hombres o mujeres

☞ Se incluirán pacientes tratados desde el 28 de febrero de 2020 al 30 de junio del 2021

☞ Periodo de muestreo de mayo de 2021 a junio de 2021

➤ Criterios de exclusión

Pacientes sin certeza diagnóstica de leucemia aguda

➤ Criterios de eliminación

No contar con información suficiente en el expediente clínico.

Descripción del Estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional analítico y descriptivo , los datos se recopilaron por los investigadores de los registros médicos físicos y electrónicos de los pacientes del HE CMN Siglo XXI

Posterior a la autorización del Comité local de Investigación, se elaboró la hoja de recolección de datos que fué llenada por el investigador, extrayendo la información del expediente médico, tanto electrónico como físico en el periodo comprendido entre 01-mayo-2021 al 30-junio-2021, incluyendo edad , género , tipo de leucemia , fecha de diagnóstico de enfermedad hematología ,clasificación de riesgo de leucemia , tratamiento actual , presencia de recaída de la enfermedad, tipo de modificación de tratamiento si lo hubo, causa de modificación de tratamiento. En caso de haber presentado infección SARS-COV2, gravedad y desenlace. Se elaboró una base de datos en el programa Excel, diseñada para tal fin y no identificada para su análisis final. Al concluir la recolección de datos, se realizó el análisis estadístico y se describieron los resultados.

Métodos Estadísticos

Las variables cuantitativas se sometieron a una prueba de Kolmogorov-Smirnov y si su distribución no fue normal, estas se describieron por medio de mediana y límites. Las variables categóricas se describieron como proporciones. Se utilizó la prueba de X^2 para evaluar la significancia estadística de variables categóricas. ($p < 0.05$). Para identificar factores de riesgo se calculó el odds ratio (OR) y se realizó una regresión logística, que incluyó a las variables que fueron estadísticamente significativas.

VARIABLES

VARIABLES Independientes

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo de vida desde el nacimiento	Año de vida del paciente al momento del estudio.	Años
Sexo	Cualitativa dicotómica	Expresión gramatical que define a la especie como femenino o masculino	Se clasificará como femenino o masculino	F-M
Diagnóstico Inicial	Cualitativa Nominal	Patología hematológica detectada	Tipo de leucemia aguda :leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia promielocitica aguda	LLA Ph + o -, LMA, LPA
Fecha de diagnostico	Cuantitativa continua	Fecha en la que se realizó el diagnóstico de leucemia aguda	Tiempo transcurrido a partir del diagnóstico de leucemia aguda	Meses
Abandono de tratamiento	Cualitativa dicotómica	Dejar de lado o descuidar el seguimiento o tratamiento de la enfermedad	Cuando los pacientes no completaron proceso de atención en fase de diagnóstico, tratamiento o vigilancia.	SI /NO
Riesgo clínico de leucemia	Cualitativa nominal	Estratificación de riesgo de leucemia aguda en base a factores pronósticos	La LMA se clasificó como bajo, intermedio o de alto riesgo según la Red Europea de Leucemia. La LPA se clasificó como de riesgo bajo, intermedio o alto según los criterios de Sanz. La LLA se clasificó como de alto riesgo según la presencia de al menos uno de los siguientes criterios: hiperleucocitosis (glóbulos blancos $> 30 \times 10^9/L$) para LLA-B y mayor $> 100 \times 10^9/L$ en LLA T , cariotipo complejo, o EMR positiva persistente	Bajo Intermedio Alto

Estado de tratamiento	Cualitativa nominal	Terapia utilizada	Definido en base a etapa del tratamiento en la que se encuentre el paciente	-Inducción -Consolidación / intensificación -Mantenimiento
Estado de la enfermedad	Cualitativa nominal	Describe la etapa en la que se encuentra la enfermedad	Reciente : con nuevo diagnóstico en quienes apenas se iniciara tratamiento -Remisión completa: ausencia de evidencia de leucemia después del tratamiento, con menos de 5 % de blastos en MO -Recaída / refractario: evidencia de leucemia después de tratamiento o después de un periodo de remisión	-Reciente diagnóstico -Remisión completa -Recaída / refractario
Tratamiento estándar	Cualitativa nominal	Tratamiento que los expertos en medicina aceptan como apropiado para determinada enfermedad	En LLA: -HCVAD (4 ciclos de ciclofosfamida, vincristina, antraciclina y dexametasona alternados con 4 ciclos de citarabina y metotrexato) -ITK +quimioterapia -inspirado en protocolo pediátrico , con uso de L asparginasa En LMA esquema 7+3 (citarabina + antraciclina)o Citarabina En LPA ATRA +quimioterapia	En LLA: -HCVAD -ITK +quimioterapia -inspirado en protocolo pediátrico En LMA esquema 7+3 o Citarabina En LPA ATRA +quimioterapia
Modificación de tratamiento	Cualitativa dicotómica	Cambio en la terapia utilizada	Decisión de cambiar tratamiento estándar por otro en contexto de pandemia por COVID -19	SI/NO
Razón de modificación	Cualitativa Nominal	Causa del cambio en la elección de un tratamiento	-Logística; por cuestiones económicas y de infraestructura -Médica :en base a conocimiento médico -Paciente: por preferencia del paciente	-Logística -Médica -Paciente
Tipo de modificación	Cualitativa Nominal	Descripción del cambio realizado	En base a quimioterapia y dosis estándar	-Retraso -Dosis reducida -Cambio de régimen

INFECCION POR COVID-19	Cualitativa dicotómica	Enfermedad infecciosa causada por coronavirus SARSCOV2	Pacientes con infección documentada por SARS-COV2, mediante prueba antigénica, o PCR	SI /NO
Gravedad de infección por COVID-19	Cualitativa ordinal	Severidad de presentación de Enfermedad infecciosa causada por coronavirus SARSCOV2	<p>-Enfermedad grave: frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto, O₂ saturación < 93%, PaO₂:FiO₂ < 300 mm Hg, e infiltran la progresión > el 50% en 24-48 horas.</p> <p>-Enfermedad crítica: con daño a órgano blanco, choque séptico, o insuficiencia respiratoria.</p> <p>-Enfermedad leve-moderada en ausencia de criterios antes mencionados para enfermedad grave o crítica</p>	<p>-Leve/moderada</p> <p>-Grave</p> <p>-crítica</p>
Causas de mortalidad	Cualitativa Nominal	Desencadenante de muerte	<p>-Relacionadas con COVID-19 :si la infección por SARS-CoV-2 era la causa directa de la muerte, independientemente del estado de leucemia.</p> <p>-Relacionadas con la leucemia fueron por progresión de leucemia, sin COVID-19.</p> <p>-Relacionadas al tratamiento: en RC y finados como consecuencia del tratamiento</p>	<p>-Relacionadas con COVID-19</p> <p>-Relacionadas con la leucemia</p> <p>-Relacionadas al tratamiento</p>

VARIABLES DEPENDIENTES

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA
Mortalidad	Cuantitativa continua	Cantidad de defunciones en cierto grupo y tiempo determinado	Número de muertes de pacientes con leucemia aguda durante pandemia por SARS-CoV-2	Frecuencia (%)
Recaída	Cuantitativa continua	Situación en la que un paciente se ve afectado nuevamente por la enfermedad	Número de pacientes con leucemia aguda que durante pandemia por SARS-CoV-2 presentaron nuevamente evidencia de leucemia	Frecuencia (%)
Falla a tratamiento	Cuantitativa continua	Respuesta clínica inadecuada a una terapia	Número de pacientes con leucemia aguda que durante pandemia por SARS-CoV-2 tuvieron falla a tratamiento empleado	Frecuencia (5)

Aspectos Éticos

El presente estudio cumple con las consideraciones formuladas en la declaración de Helsinki, además se apega a las consideraciones formuladas en la investigación para la salud de la Ley General de salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud Título Segundo, Capítulo Primero, Artículo 13, es decir; prevalece el criterio de respeto a la dignidad del enfermo y la protección de sus derechos. Artículo 14: la investigación se ajusta a los principios científicos y éticos.

Esta investigación se considera sin riesgo (categoría I) ya que es un estudio observacional , en la el cual no se realizó ninguna intervención intencionada , que pudiera poner en riesgo la salud de los sujetos en estudio , conforme lo marca el artículo 17 , por lo que no amerita la firma de un consentimiento informado .

Con los resultados obtenidos no se modificó la atención del paciente sujeto al protocolo sin embargo el beneficio de obtener esta información puede traducirse en disminución de mortalidad, falla a tratamiento y recaída de los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda en contexto de pandemia por infección por SARS-CoV-2

Los datos personales que se obtuvieron del expediente clínico tanto físico como electrónico, se recabaron por medio de los investigadores y solo se utilizaran con fines científicos y los nombres fueron codificados para confidencialidad

El valor social en este estudio se basa en el contexto de la situación actual que estamos viviendo. Al tener el conocimiento sobre cómo han influido las modificaciones realizadas durante la pandemia por COVID -19 en pacientes con leucemia aguda, se podrán crear y potenciar las capacidades para así lograr instaurar medidas para la atención de este

cáncer hematológico que beneficien a este grupo de pacientes sin exponerlos a mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2.

En cuanto a la selección de los participantes, se decidió realizar este estudio en pacientes con leucemia aguda , por ser un grupo especialmente vulnerable , ya que por su condición de inmunosupresión , curso de la enfermedad, uso de quimioterapia y riesgo alto de infecciones , todo esto los coloca en una gran desventaja en comparación con otros sectores de la población, llevándolos a largo plazo a resultados desfavorables secundarios a su enfermedad de base y por supuesto complicaciones por infección por SARS-CoV-2, por lo que con este estudio buscamos estrategias dirigidas al mayor beneficio en este grupo de pacientes.

La selección de los pacientes se llevó a cabo de manera imparcial , sin sesgo social , racial , preferencia social o cultural , respetando en cada momento la libertad y autonomía de los participantes.

Al comparar el riesgo beneficio de este estudio , como se mencionó anteriormente los participantes no se expusieron a ningún riesgo , ya que no se les realizó ninguna intervención que pusiera en riesgo su salud , sin embargo , a largo plazo al tener conocimiento en esta área de interés , se podrán implementar estrategias adecuadas con la finalidad de tener resultados favorables , reflejado en la disminución de morbi-mortalidad en estos pacientes , obteniendo beneficios a nivel científico y social

Recursos e Infraestructura

Los datos de los pacientes fueron tomados de sus expedientes clínicos, incluyendo el expediente físico y electrónico, todos los datos fueron recabados por los investigadores

No se requirió de apoyo económico adicional para este estudio, se utilizaron recursos humanos y materiales del IMSS

Recursos humanos: los investigadores

Recursos financieros: No se requirieron

Recursos materiales: Expediente electrónico, archivo.

Infraestructura: Los datos fueron recabados dentro de las instalaciones del HE CMN siglo XXI

Experiencia del Grupo

El Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, es un centro de referencia en la ciudad de México y por lo tanto tiene gran experiencia en el manejo de los pacientes con Leucemia Aguda. Se utilizan esquemas de quimioterapia apegadas a guías internacionales. Sin embargo con el advenimiento de la pandemia por COVID-19, se han tenido que implementar nuevas estrategias terapéuticas, encaminadas a disminuir el contagio por éste virus en los pacientes con leucemias agudas y así disminuir la mortalidad relacionada con este proceso infeccioso, pero además la necesidad de dar prioridad al control y manejo de las infecciones por COVID-19, llevo también a falta de algunos medicamentos que conforman la quimioterapia, por lo que se han implementado ajustes en los esquemas de tratamiento. Esto ha impactado en el desenlace de nuestros pacientes, ya que es importante resaltar que las leucemias agudas tienen una rápida progresión y alta mortalidad, por lo que es necesario iniciar quimioterapia intensiva, de manera temprana, a dosis adecuadas y en tiempo para lograr mejores resultados.

Es evidente que nunca nos habíamos enfrentado a una pandemia por SARS-Cov-2 y por lo tanto en todo el mundo se fueron realizando ajustes y toma de decisiones en el manejo de pacientes onco-hematológicos, conforme la pandemia seguía su evolución, y de ahí la importancia de reportar la experiencia de nuestro Hospital.

Resultados

Características Basales

Se incluyeron un total de 103 pacientes del Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI, con diagnóstico de leucemia aguda, en un periodo comprendido de mayo-2020 a junio-2021.

La mediana de edad fue de 42 años (17-91), y 24.3% (N=25) fueron de edad > 60 años con el 49.5% (N=51) pertenecientes al grupo de adolescentes y adultos jóvenes (AYA). El 55.3% fueron hombres y 44.7% mujeres (relación 1.2: 1.0).

Con respecto a su diagnóstico, el más frecuente fue LLA Ph negativa 54.4% (N=56), seguido de LMA 21.4% (N=22), LPA 19.4% (N=20) y la menos frecuente LLA Ph positivo 4.9% (N=5). El 80.6% (N=83) eran de riesgo alto, 40.8% (N=42) se encontraban en remisión completa y 61.1% (N=63) estaban en tratamiento de inducción o consolidación.

Tabla 1

Modificaciones en el tratamiento como consecuencia de la pandemia por COVID-19

Al 83.5% (N=86) del total de los pacientes se les realizó alguna modificación en su tratamiento, y de este grupo de pacientes la modificación más frecuente fue el cambio de esquema de quimioterapia en 55.8% (N=48), seguido de retraso en la aplicación de quimioterapia en 43% (N=37) y lo menos frecuente reducción de la dosis en 1.2% (N=1).

Las razones por la cuales se realizaron las modificaciones fueron logísticas en el 53.5% (N=46), decisiones médicas 44.2% (N=38) y por decisión del paciente en 2.3% (N=2)

Grafica 1 y 2.

Tabla 1. Características basales de los pacientes

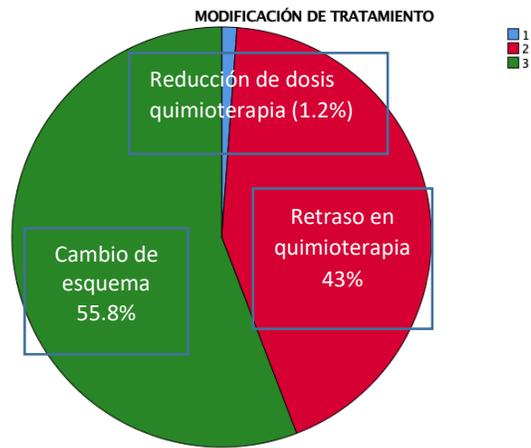
CARACTERÍSTICAS	TODOS LO PACIENTES (N=103)
Edad mediana (rangos)	42 (17-91)
Género	
Masculino %(N)	55.3% (57)
Femenino %(N)	44.7% (46)
Riesgo de Leucemia	
Alto %(N)	80.6% (83)
Intermedio %(N)	19.4% (20)
Etapas de Tratamiento	
Inducción/Consolidación %(N)	61.1% (63)
Mantenimiento %(N)	38.8% (40)

Cabe mencionar que las razones logísticas fueron principalmente por escasez de medicamentos y las cuestiones médicas, para tratar de disminuir el riesgo de infección por COVID-19.

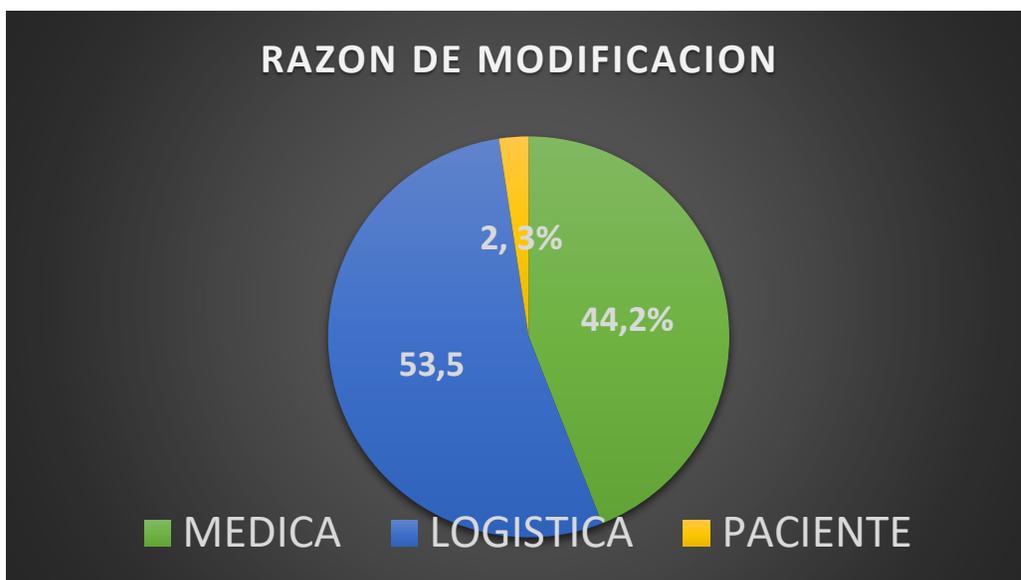
De los 86 pacientes a los que se les realizó un cambio, este fue significativamente mayor en pacientes con LLA en 66.3% comparado con los de LMA/LPA 33.7% ($p=0.004$).

Del total de los 103 pacientes, 37.9% (N=39) pacientes tenían planeado TCPH, de los cuales se pospuso en el 100%, ya que se cerró la Unidad de Trasplante.

Gráfica 1. Modificaciones de tratamiento



Gráfica 2 Razón de modificación



COVID-19 en pacientes con leucemia aguda

Del total de pacientes 24.3% (N=25) presentaron infección por COVID 19, confirmada por PCR y un paciente se catalogó como probable por tener cuadro clínico y estudio de imagen compatible, pero con PCR negativa.

Tomando en cuenta estos 26 pacientes, 61.5% (N=16) presento COVID-19 leve-moderado, 23.1% (N=6) grave y 15.4% (N=4) crítico. De los 10 pacientes con infección grave o crítica el 100% requirió apoyo mecánico ventilatorio y desafortunadamente todos fallecieron.

De acuerdo a su diagnóstico, se presentó dicha infección, en 50% de pacientes con LLA Ph negativo, 30.8% con LMA, 11.5% con LPA y 7.7% con LLA Ph positivo. Sin embargo tomando en cuenta a los 10 pacientes que presentaron COVID-19 grave o crítico, el diagnóstico fue LLA Ph negativo en 4 pacientes, LMA en 5 y LPA en un paciente.

En cuanto a la fase de tratamiento, de los 26 pacientes que padecieron COVID-19, 77% (N=20), se encontraban en inducción o consolidación y 23% (N=6) en mantenimiento, lo cual fue estadísticamente significativo (Chi-cuadrado de Pearson $p=0.041$). Y con respecto al estado de la enfermedad, los pacientes que padecieron COVID-19, 34.5% (N=9) estaban en remisión completa, 54% (N=14) en recaída o refractarios y 11.5% (N=3) con diagnóstico reciente, así mismo 84.6% (N=22) fueron de riesgo alto ($p=0.000$). Tabla

2

Tabla 2. Características de los pacientes con leucemia aguda + COVID-19

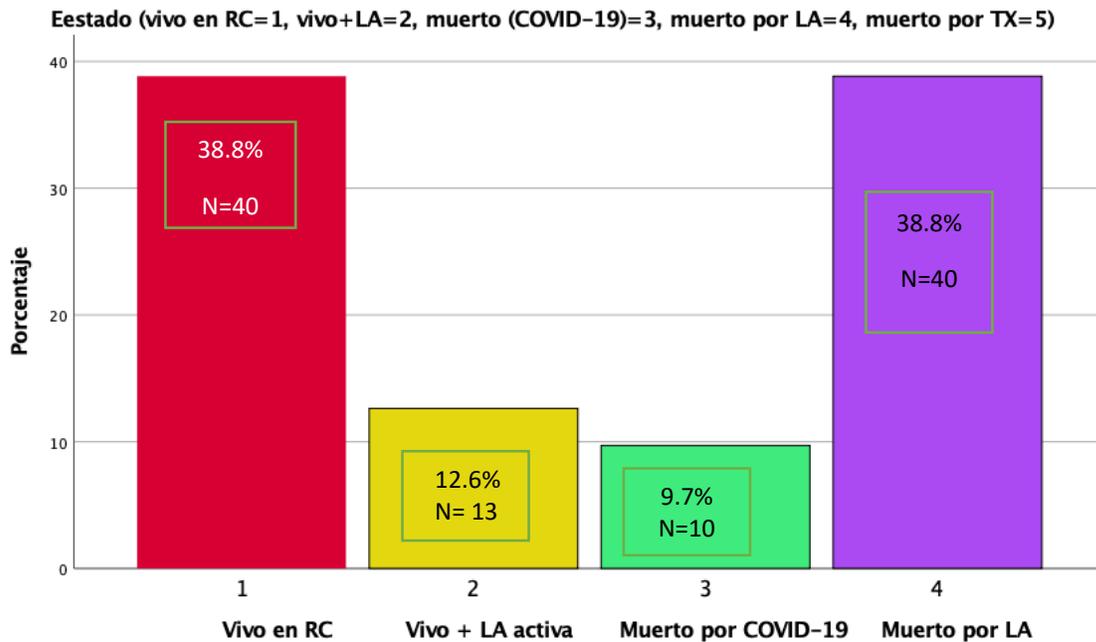
Características	COVID 19 %(N=26)	Valor de p
Gravedad. Frecuencia		
-Leve-moderado	61.5% (16)	
-Grave	23.1% (6)	
-Crítico	15.4% (4)	
Apoyo mecánico ventilatorio. Frecuencia		
-Grave + crítico	100% (10)	
Muerte. Frecuencia		
-Grave + crítico	100% (10)	
Diagnóstico		
-LLA Ph(-)	50% (13)	p=0.2
-LMA	30.8% (8)	
-LPA	11.5% (3)	
-LLA Ph (+)	7.7% (2)	
Fase de tratamiento		
-Inducción/consolidación	77% (20)	p= 0.041
-Mantenimiento	23% (6)	
Estado de la enfermedad		
-Remisión completa	34.5% (9)	p=0.095
-Recaída/refractarios	54% (14)	
-Diagnóstico reciente	11.5% (3)	
Riesgo		
-Alto	84.6% (22)	p=0.000
-Intermedio	15.4% (4)	

Chi cuadrada de Pearson

Desenlace clínico y mortalidad

Entre el grupo de pacientes con LA y COVID-19 la mortalidad fue de 38.5%, representando el 9.7% de toda la población. En la gráfica 3, se muestra como al cierre del estudio 38.8% (N=40) de los pacientes permanecían vivos y con remisión completa de su enfermedad y el mismo porcentaje (38.8%), habían fallecido por causa de la leucemia aguda, de los cuales 75% (N=30) recibieron una modificación del tratamiento por la pandemia de COVID-19.

Gráfica 3. Estado de los pacientes al final del estudio



Al realizar la regresión logística se encontraron como factores independientes asociados con mortalidad, si al ingresar al estudio el paciente tenía una enfermedad refractaria/recaída (OR 6.82 [95% IC: 2.8-16.6]; p=0.000), si el paciente se encontraba en tratamiento de inducción a la remisión o consolidación comparado con mantenimiento (OR 28.5 [95% IC: 6.2-129]; p=0.000), la modificación del tratamiento debido a la

pandemia por COVID-19 (OR 17.96 [95% IC: 1.8-179]; p=0.014) y un riesgo alto de la enfermedad comparado con intermedio (OR 7.95 [95% IC: 1.73-36.5]; p=0.008) . Se incluyeron otras variables como el tipo de leucemia (LLA ó LMA) y edad > 60 años, pero no tuvieron significancia estadística.

Discusión

En el contexto de la situación actual por pandemia por SARS-Cov-2 y tomando en cuenta al grupo de pacientes con neoplasias hematológicas , se ha publicado gran cantidad de información sobre los resultados clínicos desfavorables de estos pacientes , al desarrollar infección por COVID-19, sin embargo también es importante considerar el impacto de la pandemia en términos de modificaciones de tratamiento y como es que esto afecta en la progresión y desenlace de la enfermedad, esta fue la razón por la que se decidió llevar a cabo este estudio, además la reciente pandemia es una situación a la cual nunca nos habíamos enfrentado por lo que el conocimiento es escaso y por lo tanto se desconoce las consecuencias o beneficios que podrían traer a corto y largo plazo las modificaciones realizadas (29).

Este estudio se enfocó en los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda, con el fin de conocer como influyeron los cambios realizados en el manejo de estos pacientes, debido a la pandemia por COVID-19 y cuáles fueron los desenlaces clínicos , después del análisis de los datos obtenidos se acepta nuestra hipótesis formulada , ya que las modificaciones realizadas en nuestros pacientes tuvieron impacto en la mortalidad y como fue descrito, resultaron factores pronósticos desfavorables un estado de la enfermedad refractaria ó recaída, que el paciente se encontrara en inducción a la remisión o consolidación comparado con mantenimiento, la modificación del tratamiento y un riesgo alto de la enfermedad. En un estudio de pacientes con LA en el contexto de la pandemia llevado a cabo en 4 países de latinoamérica se observó que dentro de los factores que se

asociaron con mortalidad fueron el diagnóstico de LMA vs diagnóstico de LLA , enfermedad refractaria -recidivante y encontrarse en tratamiento de inducción o consolidación versus terapia de mantenimiento , estos dos últimos resultados comparables con nuestro estudio (1).

Las recomendaciones existentes se centran en reducir el riesgo de transmisión nosocomial por SARS-CoV-2 mediante la reducción de las visitas al hospital y la priorización de tratamiento ambulatorio siempre que sea posible, así como la realización de modificaciones en el tratamiento para aquellos casos en los que el pronóstico no se vea afectado negativamente y, por último, el aplazamiento en la realización de TCPH (29).

En nuestro estudio, mostramos que las modificaciones del tratamiento debido a la pandemia por COVID-19 ocurrieron en más del 80 % de nuestros pacientes, en comparación con el estudio multicéntrico de Latinoamérica, mencionado previamente , donde las modificaciones en el tratamiento fueron de 40.8 % (1) , este mayor porcentaje de modificación en nuestro estudio lo podemos atribuir a que nuestro hospital se convirtió en híbrido , es decir que se atendían tanto pacientes con COVID-19 como pacientes con patologías hematológicas y consecuentemente disminuyo la capacidad para atender a pacientes hematológicos hospitalizados , prefiriendo dar tratamientos ambulatorios y menos intensivos , aunado a falta de medicamentos y de hemocomponentes, lo cual en conjunto llevo al gran porcentaje de modificación reportada en nuestro estudio.

Es importante destacar que la principal causa de dichas modificaciones, no fueron los criterios médicos, sino cuestiones logísticas en el 53.5 % , que llevaron a cambio de tratamiento en el 55.8 % de los pacientes con LA bajo algún tipo de tratamiento, este porcentaje alto en la modificación en el tratamiento y las cuestiones logísticas como

principal causa de modificación también se reportó en el estudio multicéntrico de Latinoamérica, ya que como mencionamos anteriormente en dicho estudio se modificó el tratamiento en 40.8% de los pacientes, siendo por causa logística en un 55% (1), esto se puede atribuir que en México, como en todo el mundo, se tuvieron que realizar modificaciones y optimizar recursos destinando la mayor parte de éstos, al manejo de pacientes con COVID-19 (1).

Nuestra cohorte tiene características particulares como una edad media joven, con el 49.5 % pertenecientes al grupo AYA, y por otra parte un porcentaje de 24.3% de 60 años o más, lo cual desde un inicio les confiere un mal pronóstico, ya tanto el grupo de pacientes de 15 a 39 años, como el grupo de mayores de 60 años, son catalogados como de alto riesgo, por las alteraciones genéticas encontradas en estos pacientes que les confieren menores tasas de supervivencia, adicionalmente en los pacientes mayores se agregan comorbilidades que en algunos casos limitan el uso de algunos fármacos y de quimioterapia intensa, además de que independientemente de las comorbilidades, se ha reportado mayores tasas de mortalidad por SARS-Cov-2 a medida que aumenta la edad (4).

En base a lo mencionado anteriormente sería relevante conocer si los pacientes además de diagnóstico de leucemia aguda tuvieron otro factor de riesgo asociado a contraer infección por SARS-Cov-2, así como cuáles son las comorbilidades más frecuentes en estos pacientes, siendo la hipertensión la comorbilidad reportada en otros estudios como la más frecuentemente asociada en un 18 a 49 %, sin embargo estos datos no los medimos para la presente tesis (4).

En nuestro estudio también se observa un predominio de LLA, esto es consistente con la epidemiología previamente reportada en nuestra población de leucemia aguda y es muy característico de Centroamérica y otros países en desarrollo (1).

Otra punto interesante y que tampoco fue medido en nuestro estudio, sería conocer que síntomas clínicos y hallazgos tomográficos predominan en pacientes con LA + COVID-19 y saber si los resultados son comparables con los estudios realizados en pacientes con patologías oncológicas, en quienes la principal manifestación clínica reportada es la fiebre en un 82 % y el principal hallazgo tomográfico el compromiso bilateral en un 78 % (6)

La mortalidad de los pacientes con COVID-19 en nuestro estudio fue del 38.5 %, la cual es muy similar a la reportada en pacientes de Latinoamérica (37%) y es menor a lo reportado en estudios previos realizados en Italia y China, donde informaron una mortalidad que oscila entre el 50% y el 60%. Por lo anterior nuestro estudio apoya la evidencia de la alta tasa de mortalidad y peores desenlaces por COVID-19 en pacientes con neoplasias hematológicas (1, 33).

Con respecto a la gravedad de la enfermedad, en nuestro estudio se encontró un porcentaje de 38.5 % de pacientes con enfermedad grave ó crítica por COVID-19 requiriendo el 100 % de ellos asistencia mecánica ventilatoria, teniendo como resultado final defunción. Por lo tanto la mortalidad en este subgrupo de pacientes fue superior al compararlo con el estudio Latinoamericano donde falleció el 80% de los pacientes que requirieron apoyo mecánico. (1).

Sin embargo en un estudio realizado en Italia en pacientes con diagnóstico de neoplasias hematológicas , con predominio de neoplasias mieloides en un 33% se reporta un porcentaje de COVID-19 grave y crítico en un 50 % , cifra superior a la de nuestra cohorte. (40)

Diferentes factores clínicos han sido asociados a desarrollo de cuadros graves como la edad , comorbilidades , enfermedad maligna avanzada y administración cercana de

tratamiento citotóxico e inmunoterapia. En base a todo lo mencionado anteriormente podemos concluir que la prevalencia, el riesgo de complicaciones y mortalidad por SARS-Cov-2 es más alto en pacientes oncológicos, principalmente en cáncer hematológico, así como se ha reportado en estudios de varios países (6).

El uso de telemedicina también ha sido factible en otros campos de la medicina y en otros tipos de neoplasia, sin embargo con respecto a los pacientes con leucemia aguda es más difícil que se pueda llevar a cabo, ya que nuestra población fue de adultos con LA bajo algún tipo de tratamiento y por lo tanto estos pacientes requieren terapias que se deben de llevar a cabo en un medio hospitalario como son transfusiones y aplicación de quimioterapia o medicamentos intravenosos, sin embargo en algunos países en pacientes con leucemia aguda, como parte de las medidas durante la pandemia se implementaron citas virtuales, ya sea por teléfono, correo electrónico o videoconferencia, lo cual se relacionó con disminución de mortalidad y riesgo de desarrollar enfermedad por COVID 19 (1), por lo que sería factible el uso de esta estrategia en nuestro hospital, tomando en cuenta que, como se mencionó anteriormente, nuestra población es joven estando más familiarizado con cuestiones tecnológicas que podrían facilitar estas citas virtuales. Incluso actualmente en nuestro hospital a partir de la tercera ola que padeció nuestro país, ya se está llevando a cabo consulta digital.

En cuanto al tipo de padecimiento onco-hematológico, en el caso de Italia solo se incluyeron pacientes con leucemia mieloide aguda que tuvieron modificación en el tratamiento en el 70% y en el caso del estudio realizado en China se incluyeron pacientes con cáncer hematológico (linfoma, mieloma y principalmente leucemia mieloide aguda), esto llama la atención ya que en los estudios mencionados el principal grupo eran pacientes con LMA, en nuestro estudio el mayor porcentaje de pacientes tenían LLA y a pesar que en nuestro estudio y en el estudio realizado en China el tipo

de cáncer hematológico no tuvo significancia estadística , en el estudio multicentrico realizado en Latinoamérica , donde al igual que en nuestro estudio la mayoría eran pacientes con diagnóstico de LLA , si se observó como factor independiente de mortalidad el diagnóstico de LMA versus el diagnóstico de LLA , quizás la mayor mortalidad en Italia y China sea por una mayor incidencia de LMA , enfermedad que sabemos es mucho más frecuente en pacientes adultos mayores y por lo tanto con mayor comorbilidad y en el caso de Latinoamérica es bien conocido que existe una incidencia alta de pacientes con LLA pertenecientes al grupo AYA, que si bien es una enfermedad de alto riesgo ,este grupo de pacientes por ser jóvenes en su mayoría carecen de comorbilidades, incluso en muchas ocasiones, antes del padecimiento onco-hematológico eran previamente sanos (1, 33).

Como se mencionó previamente el estado de la enfermedad y el riesgo clínico , se encontraron como factores independientes asociado a mortalidad , ya que este desenlace se observó con mayor frecuencia en los pacientes que se encontraban catalogados como riesgo alto y aquellos que estaban en recaída o refractariedad, esto podría relacionarse con el hecho de que este grupo requiere tratamiento más intensivo , más visitas a centros de salud , hospitalizaciones más frecuentes y tienen un estado mayor de inmunosupresión y mielosupresión. Esto también se ha reportado en revisiones sistemáticas que incluyeron pacientes con cáncer y en revisiones que incluyeron pacientes con leucemia aguda (6).

También es importante mencionar que la principal causa de muerte en nuestro estudio fue la progresión de la leucemia con un 38.8 % e incluso en Latinoamérica este porcentaje fue mayor reportándose de 57.7% comparado con la mortalidad por COVID - 19 , que en nuestro estudio fue de 9.7 % y en Latinoamérica de 29.2 % , esto nos refleja la importancia de darle mayor prioridad al manejo y tratamiento de leucemia aguda ya que

como vemos en los estudios mencionados anteriormente el porcentaje de mortalidad en estos pacientes debido a la enfermedad hematológica se duplica en comparación a la mortalidad secundaria a infección por COVID -19 (1).

Algunas de las limitaciones para poder generalizar los resultados de este estudio son el breve seguimiento de nuestros pacientes y que se realizó en un solo centro hospitalario.

Conclusiones

En conclusión, los daños colaterales de la pandemia por COVID-19 han sido muy importantes a nivel mundial , pero son mas elevadas en pacientes con neoplasias, dentro de ellos las hematológicas, siendo el grupo más vulnerable los pacientes con Leucemias Agudas. Durante la pandemia, principalmente al inicio durante la curva de aprendizaje, se realizaron diversas modificaciones en el tratamiento de los pacientes con LA a nivel mundial, lo cual también fue visto en nuestro Hospital, teniendo un impacto desfavorable , por lo que tenemos que adaptar las recomendaciones en el manejo y tratamiento de esta población, de acuerdo a la experiencia y conocimiento que se ha ido adquiriendo durante la pandemia para disminuir la mortalidad, la falla a tratamiento y recaída .

Bibliografía

1. Demichelis-Gómez R, Alvarado-Ibarra M, Vasquez-Chávez J, Delgado-López N, Gómez-Cortés C, Espinosa-Bautista K, et al. Treating Acute Leukemia During the COVID-19 Pandemic in an Environment With Limited Resources: A Multicenter Experience in Four Latin American Countries. *JCO Glob Oncol* [Internet]. 2021 Apr [cited 2021 Jul 24];7(7):577–84. Available from: [/pmc/articles/PMC8162972/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35162972/)
2. Mapa COVID-19 - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. [cited 2021 Jul 24]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
4. Escudero X, Guarner J, Galindo-Fraga A, Escudero-Salamanca M, Alcocer-Gamba MA, Del-Río C. La pandemia de Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): Situación actual e implicaciones para México The SARS-CoV-2 (COVID-19) coronavirus pandemic: current situation and implications for Mexico ARTíCuLO eSpeCIAL Correspondencia. *Arch Cardiol Mex* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 24];90:7–14. Available from: www.archivoscardiologia.com
5. La respuesta de México al Covid-19: Estudio de caso.
6. Castañeda CA, Castillo M, Rojas-Vilca L, Fuentes H, Gómez HL. COVID-19 EN PACIENTES CON CÁNCER: REVISIÓN SISTEMÁTICA COVID-19 IN CANCER PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 24];37(4):611–20. Available from: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.374.5976>
7. Páginas - Observatorio Nacional de Cáncer [Internet]. [cited 2021 Jul 24]. Available from: <https://www.sispro.gov.co/observatorios/oncancer/Paginas/Observatorio-Nacional-de-Cancer.aspx>
8. Lara Álvarez MÁ, Rogado Revuelta J, Obispo Portero B, Pangua Méndez C, Serrano Montero G, López Alfonso A. Mortalidad por COVID-19 en pacientes con cáncer en un hospital de Madrid durante las primeras 3 semanas de epidemia. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2020 Sep 11 [cited 2021 Jul 24];155(5):202–4. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-mortalidad-por-covid-19-pacientes-con-S0025775320302815>
9. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020 Jun 20 [cited 2021 Jul 24];395(10241):1907–18. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620311879/fulltext>
10. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China | Lector mejorado de Elsevier [Internet]. [cited 2021 Jul 24]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0923753420363833?token=F8C4CADDDBEC56D74CB7CA3186CA179A40303F80FCCCCCF97C01009C4582CE8DF585D91574345C68E722CBA6C6299AB0&originRegion=us-east-1&originCreation=20210725020109>

11. Zeidan MBBS AM, Boddu PC, Bewersdorf JP, Shallis RM, Zeidan AM, Patnaik MBBS MM, et al. Special considerations in the management of adult patients with acute leukaemias and myeloid neoplasms in the COVID-19 era: recommendations from a panel of international experts. *Lancet Haematol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 25];7:e601–12. Available from: www.thelancet.com/haematology
12. Oncología. Leucemias agudas [Internet]. [cited 2021 Jul 25]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13033517>
13. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J* [Internet]. 2017 Jun 30 [cited 2021 Aug 3];7(6):e577. Available from: [/pmc/articles/PMC5520400/](http://pmc/articles/PMC5520400/)
14. Citogenética de la leucemia linfoblástica aguda del adulto | Medicina Clínica [Internet]. [cited 2021 Aug 3]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-citogenetica-leucemia-linfoblastica-aguda-del-13130174>
15. Comparación de las características clínicas al diagnóstico de niños con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular, con respecto al desenlace [Internet]. [cited 2021 Aug 3]. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462012000300005
16. Rowe JM. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* [Internet]. 2010 Aug 1 [cited 2021 Aug 3];150(4):389–405. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2010.08246.x>
17. M B, A S, T R, H P, M D, O G O, et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. *Leukemia* [Internet]. 2010 [cited 2021 Aug 3];24(3):521–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20033054/>
18. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EJ, Stone RM, Schulman P, et al. A Five-Drug Remission Induction Regimen With Intensive Consolidation for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 8811. *Blood*. 1995 Apr 15;85(8):2025–37.
19. E N, K K, K Y, K O, T M, F T, et al. Nation-wide randomized comparative study of doxorubicin, vincristine and prednisolone combination therapy with and without L-asparaginase for adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 1994 Sep [cited 2021 Aug 3];33(5):359–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8306408/>
20. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO2000183547>. 2016 Sep 21;18(3):547–61.
21. F R, S M O, J E C, D M T, R G, S F, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2021 Aug 4];121(23):4158–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26308885/>

22. K S, EJ J, F R, NJ S, DA T, G G-M, et al. Hyper-CVAD plus ponatinib versus hyper-CVAD plus dasatinib as frontline therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis. *Cancer* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2021 Aug 4];122(23):3650–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27479888/>
23. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update.' *Blood Cancer J* 2016 67 [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2021 Aug 4];6(7):e441–e441. Available from: <https://www.nature.com/articles/bcj201650>
24. Saultz JN, Garzon R. Acute Myeloid Leukemia: A Concise Review. *J Clin Med* 2016, Vol 5, Page 33 [Internet]. 2016 Mar 5 [cited 2021 Aug 4];5(3):33. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/5/3/33/htm>
25. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* [Internet]. 2017 Jan 26 [cited 2021 Aug 4];129(4):424–47. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/129/4/424/1402046/blood733196.pdf>
26. Warrell RPJ, de The H, Wang Z-Y, Degos L. Acute Promyelocytic Leukemia. <http://dx.doi.org/101056/NEJM199307153290307> [Internet]. 2010 Jan 15 [cited 2021 Aug 4];5096–154. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199307153290307>
27. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, Estey EH, Löwenberg B, Naoe T, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* [Internet]. 2019 Apr 11 [cited 2021 Aug 4];133(15):1630–43. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/133/15/1630/1553020/blood894980.pdf>
28. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, Holowiecka A, de la Serna J, Milone G, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood* [Internet]. 2010 Jun 24 [cited 2021 Aug 4];115(25):5137–46. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/115/25/5137/1460227/zh802510005137.pdf>
29. Nidia Paulina Zapata Canto Victor Itái Urbalejo Cenicerros Ramiro Espinoza Zamora Dra Myrna Candelaria Hernández Eduardo Emir Cervera Ceballos D. Recomendaciones para el Manejo de Pacientes con Leucemia Aguda / Síndrome Mielodisplásico en la era COVID-19 Instituto Nacional de Cancerología, México.
30. COVID-19 y TODOS - Hematology.org [Internet]. [cited 2021 Aug 4]. Available from: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-all>
31. Foà R, Bonifacio M, Chiaretti S, Curti A, Candoni A, Fava C, et al. Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in Italy during the COVID-19 pandemic: a Campus ALL study. *Br J Haematol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Aug 4];190(1):e3–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.16758>
32. COVID-19 y leucemia mieloide aguda - Hematology.org [Internet]. [cited 2021 Aug 4]. Available from: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-acute->

myeloid-leukemia

33. He W, Chen L, Chen L, Yuan G, Fang Y, Chen W, et al. COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia* [Internet]. 2020;34:1637–45. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0836-7>
34. Cervantes-Pérez LA, Cervantes-Guevara G, Cervantes-Pérez E. Covid-19 en receptores de trasplante de médula ósea. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2021 May 3 [cited 2021 Aug 4];63(3 May-Jun):328–30. Available from: <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/11825>
35. Garcia-Manero G, Kantarjian HM. THE HYPER-CVAD REGIMEN IN ADULT ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKEMIA. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000 Dec 1;14(6):1381–96.
36. Comparación del Hyper-CVAD con un régimen institucional en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda del adulto en un hospital de México [Internet]. [cited 2021 Aug 10]. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342014000300018
37. Lister TA, Whitehouse JM, Beard ME, Brearley RL, Wrigley PF, Oliver RT, et al. Combination chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia in adults. *Br Med J* [Internet]. 1978 Jan 28 [cited 2021 Aug 10];1(6107):199. Available from: </pmc/articles/PMC1602526/?report=abstract>
38. Camille N, Curtin P, Purev E. Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Article in Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2018 [cited 2021 Aug 10]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/327428565>
39. PETHEMA. Tratamiento de la Leucemia Promielocítica Aguda de Nuevo Diagnóstico. Recomendaciones terapéuticas PETHEMA LPA PDF Free Download [Internet]. [cited 2021 Aug 10]. Available from: <https://docplayer.es/5965228-Pethema-tratamiento-de-la-leucemia-promielocitica-aguda-de-nuevo-diagnostico-recomendaciones-terapeuticas-pethema-lpa-2012.html>
40. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol*. 2020;7(10):e737-e745. doi:10.1016/S2352-3026(20)30251-9

Cronograma de actividades:

Actividades	Enero 2021	Febrero 2021	Marzo 2021	Abril 2021	Mayo 2021	Junio 2021	Julio 2021	Agosto 2021
Propuesta de tesis								
Preguntas de investigación, objetivos generales y específicos.								
Planteamiento del problema								
Revisión bibliográfica y marco teórico								
Aprobación del proyecto de tesis								
Recolección de datos								
Análisis estadístico								
Resultados y conclusiones								
Redacción final								
Revisión y corrección.								

