



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

**TÍTULO DE LA TESIS**

INCUMPLIMIENTO DE TRATAMIENTO CON L-ASPARAGINASA Y/O  
6 MERCAPTOPURINA COMO FACTOR DE RIESGO DE RECAÍDA  
EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE  
PRECURSORES B DE RIESGO ESTÁNDAR.

PRESENTA:

DRA. GABRIELA QUINZAÑOS GUTIERREZ

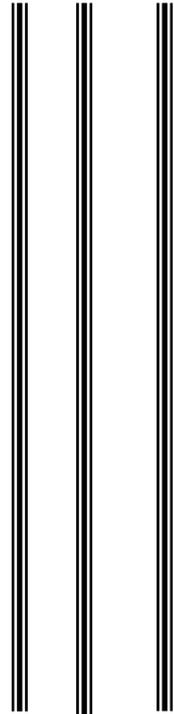
TUTOR DE TESIS:

DR. CESAR GALVAN DÍAZ

ASESORES METODOLÓGICOS

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA  
FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO

Ciudad de México 2024





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.

**"INCUMPLIMIENTO DE TRATAMIENTO CON L-ASPARAGINASA Y/O 6  
MERCAPTOPURINA COMO FACTOR DE RIESGO DE RECAIDA EN NIÑOS CON  
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE PRECURSORES B DE RIESGO ESTANDAR"**



**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA**



**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL  
ENCARGADA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. CESAR GALVAN DIAZ  
TUTOR DE TESIS**



**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA  
ASESOR METODOLÓGICO**



**FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO  
ASESOR METODOLÓGICO**

## 1. INDICE

1. Índice	
2. Título .....	1
3. Autores .....	1
4. Marco teórico y antecedentes .....	1
a. Epidemiología del cáncer infantil .....	1
b. Epidemiología de las leucemias .....	3
c. Tipos de leucemia .....	3
d. Generalidades de leucemia linfoblástica aguda .....	4
e. Estratificación de riesgo .....	5
f. Riesgo de recaída y riesgo de mortalidad .....	5
g. Tratamiento .....	8
h. L-aparaginasa .....	9
i. 6 mercaptopurina .....	12
5. Planteamiento del problema .....	14
6. Pregunta de investigación .....	14
7. Justificación .....	14
8. Objetivos .....	14
a. Objetivo general .....	14
b. Objetivos específicos .....	14
9. Materiales y métodos .....	15
a. Tipo de estudio.....	15
b. Población .....	15
c. Por que se eligió esta población .....	15
d. Variables .....	15
e. Tamaño de la muestra .....	20
f. Análisis estadístico .....	20
10. Resultados .....	22
11. Discusión .....	31
12. Conclusiones .....	34
13. Bibliografía .....	34

## **2. TITULO**

Incumplimiento de tratamiento con L-asparaginasa y/o 6 mercaptopurina como factor de riesgo de recaída en niños con leucemia linfoblástica aguda de precursores B de riesgo estándar.

## **3. AUTORES**

Autor: Dra. Gabriela Quinzaños Gutiérrez

Tutor: Dr. Cesar Galván Díaz

Asesores metodológicos: Físico matemático Fernando Galván

Dra. Patricia Cravioto Quintana

## **4. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES**

### **a. Epidemiología del cáncer infantil**

El cáncer infantil es la segunda causa de mortalidad en niños entre 4 y 15 años en México, antecedido únicamente por las muertes accidentales. En la actualidad, el cáncer entre los 0 a los 18 años representa un importante problema de salud pública pues la tasa de incidencia y la mortalidad han ido en aumento<sup>(1)</sup>. Las leucemias, incluyendo las enfermedades mielodisplásicas y las mieloproliferativas, representan el 34.1% de los cánceres en la infancia, seguido de los tumores del sistema nervioso central (SNC) con un 22.6%, y en tercer lugar se encuentran los linfomas con un 11.5% <sup>(2)</sup>.

La epidemiología en México es muy similar a la descrita a nivel internacional, siendo la leucemia el cáncer más frecuente en México con una incidencia de 49.8%. Los linfomas y los tumores del SNC tienen una incidencia muy similar representando el 9.9% y 9.4% de los cánceres infantiles respectivamente <sup>(1)</sup>. Las leucemias predominan en los niños entre los 1 y 4 años, mientras que en los niños entre los 5 y 14 años las leucemias, los tumores del SNC y los linfomas representan  $\frac{3}{4}$  de las neoplasias. Las leucemias y los tumores del SNC son menos frecuentes en adolescentes que en pacientes más jóvenes <sup>(2)</sup>.

Se ha demostrado que el diagnóstico se hace de manera más temprana en los pacientes con leucemia en comparación con los tumores que tienen una tasa de crecimiento más lenta, el diagnóstico tiende a hacerse de manera más tardía, lo que se asocia a un mal pronóstico secundario a la presencia de metástasis <sup>(3)</sup>. También se ha demostrado que el nivel de educación materna, el lugar de residencia y el acceso a la seguridad social tienen gran importancia en el retraso del diagnóstico <sup>(3)</sup>.

Las neoplasias en los primeros cinco años son dos veces más frecuentes que entre los 5 y los 14 años <sup>(2)</sup>; la máxima incidencia de cáncer en México en el año 2012 fue de los 0 a los 4 años. La incidencia de cáncer en niños menores de 15 años es cercana a 140 casos por cada

millón de habitantes <sup>(1)</sup>. A nivel mundial, se ha encontrado un riesgo aumentado de cáncer en el sexo masculino con una relación de 1.2 a 1 vs el femenino <sup>(2)</sup>. También en México existe un predominio por el sexo masculino representando el 55% de los casos. <sup>(1)</sup>.

Se ha observado un aumento importante en la incidencia de cáncer desde la década de los cincuenta. A nivel mundial, este aumento en la incidencia se ha acompañado con una mejoría en el pronóstico de los pacientes <sup>(2)</sup>, esto debido a que las opciones terapéuticas para el cáncer infantil han mejorado de manera muy importante. Sin embargo, en muchos países en vías de desarrollo esto no se ve reflejado en la supervivencia de los pacientes <sup>(3)</sup>. En el caso de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), en los países desarrollados los avances en el tratamiento han llevado a un promedio de supervivencia del 80%. En los países en vías de desarrollo, la expectativa de vida a 5 años oscila entre 49.8% (Ecuador) al 93.1% (Puerto Rico) <sup>(3)</sup>.

La supervivencia global en México del cáncer infantil tiene una tasa del 68% <sup>(1)</sup>. La tasa de mortalidad por cáncer infantil en México no cambió desde el año 2007 hasta el 2012. Al comparar a México con otros países en vías de desarrollo como Chile, Argentina, Costa Rica y Panamá, encontramos que la tasa de mortalidad de México se encuentra por arriba <sup>(1)</sup>. La disminución en la supervivencia en los países en vías de desarrollo se atribuye a la disminución en la disponibilidad de tratamientos adecuados, el aumento en las comorbilidades como la desnutrición, las condiciones sanitarias inadecuadas como el poco acceso a agua limpia o el menor acceso a las vacunas <sup>(3)</sup>. Un factor muy importante en este tema es la tasa de abandono e interrupción del tratamiento <sup>(1)</sup>.

En México, en el 2004, el 27% de los pacientes pediátricos con cáncer interrumpían o abandonaban el tratamiento; para el 2010 la tasa de abandono se redujo a un 4.1%. Para poder mejorar la supervivencia el diagnóstico debe de ser oportuno y el tratamiento debe de ser adecuado, iniciado de manera temprana y no debe de ser interrumpido. Un reto particular en los países de Latinoamérica es la falta de especialistas, lo que provoca tiempos de espera prolongados y distancias de viajes muy largas. Los pacientes con cáncer deben de ser referidos a instituciones que frecuentemente se encuentran lejos de su lugar de residencia. En México se ha reportado que el 11% de los pacientes se ven obligados a salir de su estado para recibir tratamiento, mientras que el 69% de los pacientes con cáncer tratados en la Ciudad de México provienen de otros estados. Se ha demostrado que vivir en grandes ciudades reduce el riesgo de abandono al tratamiento y por lo tanto mejora la supervivencia, mientras que vivir en áreas rurales y la falta de trabajo formal para los padres aumenta el riesgo de abandono en el tratamiento <sup>(3)</sup>.

Existe una alta tasa de mortalidad en el grupo de edad entre los 15 y los 18 años y se ha encontrado que muchos de ellos interrumpen y abandonan el tratamiento. Por otro lado, muchos

son atendidos en instituciones de oncología para adultos donde se documenta una supervivencia mucho menor que cuando se tratan en centros pediátricos <sup>(1)</sup>.

### **b. Epidemiología de las leucemias**

Las leucemias son un grupo de enfermedades que se distingue por la presencia de células neoplásicas del sistema hematopoyético que infiltran la médula ósea, la sangre periférica y otros tejidos. De acuerdo con su evolución pueden ser crónicas o agudas, según su estirpe pueden ser mieloide o linfóide <sup>(4)</sup>.

Las poblaciones hispanas tienen la mayor incidencia de leucemias agudas a nivel mundial <sup>(5)</sup>. La incidencia varía con la raza; después de la población hispana, el mayor riesgo lo tiene la raza caucásica y por último la raza negra. La LLA es más frecuente en hombres y constituye una de las primeras causas de muerte antes de los 20 años a nivel mundial.

Algunos factores ambientales como la radiación o la exposición a algunos químicos se han asociado con la leucemia, pero esto explica un porcentaje muy bajo de los casos <sup>(6)</sup>. Un 5% se asocian con síndromes genéticos. Es raro el factor hereditario; si un gemelo homocigoto padece de leucemia, solo hay 20% de posibilidades de que el otro gemelo lo padezca. Sin embargo, si un gemelo padece leucemia en el primer año de vida el otro debutará con leucemia unos meses después <sup>(4)</sup>.

Las leucemias agudas son mucho más frecuentes que las crónicas, siendo la LLA la más frecuente, representando el 26.8% de todos los cánceres en la infancia. La leucemia mieloide aguda (LMA) representa el 4.7%. La leucemia mieloide crónica (LMC) es rara en la infancia y la leucemia linfóide crónica (LLC) no existe en la población pediátrica. La edad media de presentación de la LLA es de 4 años con nueve meses, mientras que la edad media de presentación de LMA es de 6 años y un mes <sup>(2)</sup>.

En el 2012 en México, la incidencia más alta de leucemias fue en el grupo de los 1 a los 4 años con 77.7 casos por cada millón de habitantes; la incidencia de leucemia en los pacientes de 1 a 4 años fue 2.6 veces mayor que en los pacientes de 10-14 años <sup>(5)</sup>. La incidencia de LLA en México es 43 -44.9 por millón de habitantes. La LMA tiene una incidencia de 9.8-10.6 por millón de habitantes y la leucemia mieloide crónica tiene una incidencia de 2.5 pacientes por cada millón de habitantes. La incidencia de LLA es mayor en países en vías de desarrollo y la tasa de mortalidad también es más alta <sup>(6)</sup>. En México en el año 2000, se documentó una mayor morbilidad en CDMX, Chiapas y Jalisco. Y una mayor mortalidad en la CDMX, Colima y Morelos <sup>(4)</sup>.

### **c. Tipos de leucemia**

Los marcadores de linaje nos ayudan a clasificar a la LLA en linaje B o linaje T. El linaje B está presente en el 85% de los casos <sup>(6)</sup>. La proporción de LLA de linaje T se reporta del 23.6%.

En México, de los casos de LLA, el 73.2% se clasificó como precursores de células B, el 12.4% de células T, el 8.2% de células B y el 2.1% se presentaron con un fenotipo dual <sup>(5)</sup>.

Los niños con leucemia de linaje T son frecuentemente hombres, negros, mayores y es raro que sean hispanos. Tienen una cuenta de leucocitos inicial mayor al compararlos con la leucemia tipo B y generalmente tienen invasión en los ganglios mediastinales y en el SNC.

Históricamente, la supervivencia de los niños con LLA tipo T es menor que en la B <sup>(6)</sup>. En la LLA de células B, el 25-30% tienen hiperdiploidia (>50 cromosomas), secundario a ganancias cromosómicas. Este subtipo está asociado a un excelente pronóstico. En el 2-3% de los niños con células B hay Hipodiploidias (<44 cromosomas), lo que representa un factor de riesgo negativo. La baja hipodiploidia (30-39 cromosomas) se asocia con la presencia de mutaciones en TP53 y se heredan frecuentemente <sup>(6)</sup>.

#### d. **Generalidades de leucemia linfoblástica aguda**

La LLA es una proliferación maligna de linfocitos “bloqueados” en una etapa temprana de diferenciación. El 60% de los casos de LLA se diagnostican antes de los 20 años <sup>(7)</sup>. El diagnóstico se basa en la clínica, en los hallazgos de sangre periférica, el aspirado de médula ósea, el inmunofenotipo y el cariotipo. Las manifestaciones clínicas dependen del grado de infiltración de médula ósea, la existencia de infiltración extramedular y la agudeza de la enfermedad <sup>(4)</sup>. La presentación clínica puede incluir el sangrado o la presencia de hematomas secundario a trombocitopenia. Puede haber astenia, adinamia y fatiga secundario a la presencia de anemia y puede haber infecciones frecuentes secundario a neutropenia <sup>(6)</sup>. La mitad de los pacientes cursan con fiebre y de ellos 1/3 presentan fiebre secundario a un foco infeccioso <sup>(4)</sup>. La infiltración orgánica puede suceder en el hígado, bazo, adenopatías y en el mediastino y secundario a esto es frecuente que se presenten con organomegalia. La infiltración extramedular más frecuente es en el SNC y en los testículos <sup>(6)(4)</sup>.

Los hallazgos en biometría hemática pueden ser anemia, neutropenia y trombocitopenia; esto es en la mayoría de los casos secundario a infiltración. La anemia grave se considera un dato de buen pronóstico. La leucocitosis ocurre en el 10-16% de los casos, siendo blastos la mayoría de los leucocitos circulantes en sangre periférica; la presencia de neutropenia o leucopenia ocurre en el 20-40% de los casos. En algunos casos se puede observar eosinofilia reactiva, la cual puede proceder por meses al diagnóstico. Si hay cuentas plaquetarias menores de 20,000 puede haber sangrados graves. La trombocitosis por arriba de 400,000 es rara <sup>(4)</sup>.

Es frecuente que los pacientes presenten hiperuricemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia al momento del diagnóstico. Estos pacientes deben hidratarse y administrar bicarbonato para alcalinizar la orina. Se les debe de administrar alopurinol, hidróxido de aluminio, carbonato o acetato de calcio (para tratar la hiperfosfatemia) <sup>(4)</sup>.

### **e. Estratificación de riesgo**

La estratificación de riesgo pronóstico de los pacientes con leucemia se da por las características clínicas del paciente y por el tipo de células blásticas más que por el tiempo del diagnóstico. Sin embargo, el retraso del tratamiento desde el inicio de los síntomas puede afectar el pronóstico de los niños pues estos pueden llegar a morir por complicaciones de la leucemia no tratada como sangrado o infecciones <sup>(3)</sup>.

Los factores pronósticos incluyen edad, cuenta de leucocitos al diagnóstico, el involucramiento del SNC, la raza o etnicidad, el género y el linaje celular <sup>(7)</sup>. Los factores predictores pronósticos clínicos más importantes son la edad del paciente y la cuenta inicial de leucocitos. Presentan riesgo alto los pacientes con edad mayor o igual a 10 años y leucocitos iniciales mayores a 50,000 mil. Los niños menores de un año son un subgrupo de pacientes con un peor pronóstico. Estos factores son pronóstico sobre todo en leucemias de linaje B y pierden utilidad en la leucemia de linaje T <sup>(6)</sup>. En México, la proporción de LLA de alto riesgo con LLA de riesgo estándar es de 1:1. De todos los pacientes con LLA el 58.8% de se clasificarán como pacientes de alto riesgo <sup>(5)</sup>. Esta es una proporción mucho mayor a la reportada en población estadounidense, en donde la proporción de paciente de riesgo estándar contra los de alto riesgo es de 1:3 <sup>(5)</sup>.

Los factores pronóstico definen la intensidad y el tipo de quimioterapia que será utilizado en cada paciente y ayudan a la selección de pacientes candidatos a trasplante alogénico de células hematopoyéticas <sup>(6)</sup>. La estratificación del tratamiento permite que los medicamentos más mórbidos sean eliminados en niños que tienen mejor pronóstico. Para mejorar aún más la sobrevida y reducir la toxicidad por medicamentos, será necesario identificar más factores pronóstico y nuevas estrategias de tratamiento. Un entendimiento más a fondo de la biología y la fisiopatología de las células leucémicas puede proporcionar mayores clasificaciones de acuerdo al riesgo e identificar blancos terapéuticos <sup>(8)</sup>. Por lo tanto, es importante identificar la sensibilidad o resistencia que tienen las células blásticas a las drogas <sup>(8)</sup>. Los rearrreglos genéticos que tienen mejor pronóstico son mas frecuentes en los pacientes que son de menor edad. En México, los rearrreglos genéticos de mejor pronóstico se han encontrado en menor proporción que en los países desarrollados, mientras que los rearrreglos genéticos de peor pronóstico han sido reportados con una mayor incidencia <sup>(5)</sup>.

Los adolescentes, adultos jóvenes y adultos tienen una mayor prevalencia de LLA con marcadores moleculares de alto riesgo y es poco frecuente que presenten anormalidades de bajo riesgo. Sin embargo, a este grupo de personas se les tiene que dar quimioterapia menos intensa porque presentan menor tolerancia a esta que los niños <sup>(7)</sup>.

### **f. Riesgo de recaída y riesgo de mortalidad**

De manera general, la duración del tratamiento en la LLA es de 2 años<sup>(3)</sup>. En los últimos

años han habido muchos cambios y combinaciones en los agentes quimioterápicos. Se estratifica el tratamiento según las características clínicas del paciente, las características de las células leucémicas, la respuesta temprana al tratamiento y los factores predictores de recaída temprana <sup>(6)</sup>.

Un factor pronóstico importante es el tiempo que se tardan en tener niveles indetectables de blastos <sup>(6)</sup>. La respuesta al tratamiento puede medirse con la cantidad de blastos en sangre periférica o en médula ósea. Se debe evaluar la morfología y la persistencia de enfermedad residual <sup>(9)</sup>. Esto se mide con la técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR) amplificando los genes IGH o TCR con los rearrreglos específicos de cada paciente o realizando una citometría de flujo para detectar combinaciones aberrantes en los antígenos de superficie <sup>(6)</sup>.

Los estudios moleculares buscan secuenciar genes específicos de rearrreglos cromosómicos en las inmunoglobulinas y los receptores de células T; la sensibilidad de los métodos moleculares es más alta que la de la citometría de flujo <sup>(7)</sup>. La enfermedad mínima residual (EMR) debe ser evaluada al final de cada etapa del tratamiento. Los niños con una muy baja EMR después de la inducción tienen un mejor pronóstico. Los pacientes que negativizan la EMR al final de la consolidación también tienen un pronóstico favorable <sup>(7)</sup>.

El riesgo de falla de tratamiento y muerte es de 3-5 veces mayor en niños con EMR igual o mayor a 0.01% al final de la terapia de inducción. La intensificación del tratamiento en niños con niveles elevados de EMR mejora el pronóstico <sup>(6)</sup>. El tiempo que tardan en responder a la terapia inicial es un predictor de mortalidad muy importante. Los pacientes que requieren dos o más ciclos de inducción tienen un peor pronóstico que quienes alcanzan la remisión en el primer ciclo de quimioterapia <sup>(8)</sup>. Si posterior a los 7-14 días después del inicio de quimioterapia todavía hay células leucémicas detectables en médula ósea, tienen un muy mal pronóstico. La intensificación del tratamiento puede disminuir el mal pronóstico en estos niños <sup>(8)</sup>.

La LLA es el cáncer más frecuente en niños y puede ser tratado exitosamente con una supervivencia a los 5 años del 85%. La mayoría de los fracasos son secundarios a la recaída, la cual ocurre en el 15-20% de los pacientes. La reducción de las recaídas ha mejorado secundario a la intensificación de quimioterapia basado en los riesgos <sup>(9)</sup>. El riesgo de recaída se relaciona directamente con niveles más altos de enfermedad residual al final de la terapia de inducción. Niveles elevados de enfermedad residual a los 8-15 días de la terapia de inducción se asocian con un aumento en el riesgo de recaída <sup>(8)</sup>.

Cuando hay recaídas tempranas es frecuente encontrar mutaciones que confieren resistencia a la quimioterapia <sup>(6)</sup>. Como ya se mencionó, el riesgo de recaídas puede ser estimado con características clínicas al diagnóstico y con la respuesta inicial al tratamiento. Los factores clínicos al diagnóstico más importantes son la edad, la cuenta leucocitaria, el inmunofenotipo, la citogenética y las anomalías moleculares <sup>(9)</sup>. Los pacientes con alto riesgo de recaídas se

tratan con un plan de quimioterapia más intenso y prolongado; sin embargo, este tipo de terapias se asocian con mayor toxicidad, incluyendo un riesgo sustancial de mortalidad <sup>(9)</sup>. Los niños con síndrome de Down, los adolescentes y los pacientes que reciben terapias de mayor intensidad tienen más riesgo de presentar efectos adversos, la mayoría de las veces secundario a infecciones <sup>(6)</sup>.

Si la recaída ocurre después de completar la terapia primaria, la mayoría de los niños entran en un segundo periodo de remisión y las posibilidades de supervivencia son del 50%. Si la recaída ocurre mientras está en el tratamiento, la posibilidad de obtener una segunda remisión es del 50-70% y solo del 20-30% se curan <sup>(6)</sup>. Las recaídas ocurren entre el 15-20% de todos los pacientes. Los factores pronósticos posteriores a una recaída incluyen: tiempo de recaída (mientras más pronto sea, peor pronóstico), inmunofenotipo (las células T tienen un peor pronóstico), y sitio de recaída (la recaída en médula ósea (MO) tiene peor pronóstico que la recaída extramedular) <sup>(6)</sup>.

El sitio más frecuente de recaída morfológica es en la MO (75%) o en combinación con otros sitios como sistema nervioso central (SNC) o testículos (12%) con o sin linfoblastos en sangre periférica. La recaída en MO se define como la presencia de mayor o igual de 25% de linfoblastos y la recaída aislada se define como la presencia de mayor o igual al 5% de linfoblastos en MO aunado al involucramiento de un sitio extramedular. En la mayoría de los casos con recaída extramedular aislada se puede encontrar enfermedad residual mínima en MO. Las recaídas extramedulares aisladas son más frecuentes en SNC o en testículos (12%), y en casos raros se puede presentar en ovarios, ojos, músculos, piel o órganos parenquimatosos. La recaída en SNC se presenta con infiltración de linfoblastos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (>5/MCL) o presencia en nervios craneales o en el encéfalo detectado por imagen <sup>(9)</sup>.

La terapia dirigida al SNC con radiación ha mejorado la supervivencia en estos niños; sin embargo, aumenta mucho el riesgo de tumores, retraso en el crecimiento, endocrinopatías y defectos neurológicos. Actualmente la radiación del SNC es controversial <sup>(6)</sup>. La aplicación de radioterapia se puede eliminar si se reemplaza con terapia sistémica e intratecal con metotrexato <sup>(10)</sup>.

La recaída en testículos puede ocurrir unilateral o bilateralmente con agrandamiento testicular asintomático con la infiltración de células leucémicas <sup>(9)</sup>. Sin duda alguna las recaídas son el principal obstáculo en la cura de la enfermedad.

La supervivencia libre de eventos se define como el tiempo que pasa desde el diagnóstico hasta el desarrollo de un evento adverso como recaída, muerte o el desarrollo de una segunda neoplasia. La supervivencia libre de enfermedad se da en los pacientes que consiguen la remisión y se define como el tiempo entre el diagnóstico de remisión completa hasta la presencia de algún evento adverso <sup>(10)</sup>.

## **g. Tratamiento**

Entre 1981 y 1995 se reclutaron a 4400 niños entre los 0 a los 18 años para los protocolos de tratamiento de Berlin-Frankfurt-Münster (BFM). En estos estudios la probabilidad de supervivencia a 8 años aumentó de 65.8% en el primer estudio realizado en el 81, hasta una supervivencia del 81% en el estudio realizado en los noventa. Las recaídas en SNC se redujeron de un 9.3% a un 5% <sup>(10)</sup>. Actualmente esta es la base del tratamiento en la mayoría de las terapias convencionales <sup>(6)</sup>. Adicionalmente, con este régimen se da tratamiento dirigido para prevenir recaída en el SNC. El trasplante alogénico de células se reserva para pacientes con enfermedad de alto riesgo o para pacientes con enfermedad residual persistente. Con este enfoque terapéutico se espera una supervivencia promedio a 5 años del 90% (en niños) <sup>(7)</sup>.

El tratamiento de primera línea en LLA incluye 4 fases a lo largo de 2-3 años: inducción, consolidación, intensificación o reinducción y mantenimiento <sup>(7)(10)</sup>. En la inducción, el objetivo es erradicar la enfermedad y restaurar la hematopoyesis normal para alcanzar la remisión completa de enfermedad <sup>(7)</sup>. Tiene una duración de 5 semanas en donde se utiliza prednisona, vincristina, doxorubicina, L-asparaginasa y metrotexato (MTX) intratecal <sup>(11)(12)</sup>. La dexametasona es el glucocorticoide de elección en esta etapa <sup>(7)</sup>; sin embargo, es importante recordar que los corticoesteroides están asociados con muchos efectos a corto y largo plazo como infecciones, alteraciones psicológicas y en el comportamiento, osteoporosis, osteonecrosis, miopatías, alteraciones endocrinas y metabólicas, eventos cardiovasculares y cataratas. Se ha demostrado que estos eventos adversos son más frecuentes con la dexametasona que con la prednisona <sup>(7)</sup>.

La mala respuesta a la ventana esteroidea inicial, la cual se administra en combinación con la terapia intratecal de metotrexato en el día uno, define a los pacientes con un muy alto riesgo de recaída <sup>(10)</sup>. En la fase de inducción hay curación en la mayoría de los casos pero no es una cura ya que sin más terapia la recaída ocurre en casi el 100% de los pacientes <sup>(6)</sup>. El tratamiento de inducción aumenta la susceptibilidad a infecciones pues genera mielosupresión (>50% de los pacientes presentan infecciones), por lo que debe de haber mucha precaución en estos pacientes. Se debe de filtrar el aire, eliminar contacto con personas enfermas o con alimentos potencialmente infecciosos (queso, vegetales o frutas mal lavadas). Incluso se recomienda el uso de antisépticos orales <sup>(4)</sup>. Las infecciones con neutropenia y fiebre son frecuentes y deben de manejarse con antibióticos de amplio espectro hasta eliminar el foco infeccioso <sup>(4)</sup>. Otros riesgos son el desarrollo de síndrome metabólico, obesidad, enfermedad cardiovascular y efectos tóxicos en el SNC y sistema nervioso periférico. Estos efectos son causados por los fármacos quimioterápicos. Del 1-2% de los niños fallece antes de presentar remisión y un 1-2% muere por los efectos tóxicos de los medicamentos durante la remisión <sup>(6)</sup>.

La consolidación es la segunda fase del tratamiento y consiste en varios ciclos consecutivos de quimioterapia cada 2 semanas. Usualmente es con 6-mercaptopurina (6MCP),

MTX intravenoso e intratecal, con una duración de 12 semanas. Siempre se deben de administrar altas dosis de ácido fólico después de una dosis alta de MTX, pero se debe de administrar de manera cuidadosa pues las dosis altas se asocian con aumento en la recaída <sup>(7)</sup> <sup>(11)</sup> <sup>(12)</sup>.

Esto es seguido de una fase tardía de intensificación o reinducción que incluye una combinación similar de medicamentos a los usados en la primera etapa <sup>(7)</sup>. Usualmente se utiliza dexametasona, vincristina, doxorubicina, L-asparaginasa, ciclofosfamida, citarabina, 6 tioguanina y MTX intratecal con una duración de 14-28 días <sup>(11)</sup> <sup>(12)</sup>. La re-inducción es una parte crucial en el tratamiento incluso en los pacientes con bajo riesgo <sup>(10)</sup>.

La última fase es la de mantenimiento. Esta consiste en dosis diarias de mercaptoputrina y MTX semanal con pulsos de glucocorticoides cada 1-3 meses. El mantenimiento dura de 2-3 años <sup>(7)</sup>. Se ha demostrado que una terapia de mantenimiento de 24 meses tiene una menor tasa de recaídas que la terapia por 18 meses <sup>(10)</sup>. La 6MCP y la L-asparaginasa son dos medicamentos quimioterápicos de suma importancia en el tratamiento de la LLA y el mal apego a cualquiera de estos dos medicamentos se cree que puede generar un aumento en el riesgo de recaída. Se ha documentado particularmente un mal apego a estos dos agentes. Para poder entender las causas del mal apego es importante conocer un poco más acerca de estos medicamentos.

#### **h. L-asparaginasa**

La L-asparaginasa es un componente esencial en el tratamiento contra las leucemias. La respuesta clínica a este medicamento va del 20-68% dependiendo de la formulación la dosis y el calendario utilizado <sup>(13)</sup>. La L-asparaginasa cataliza la hidrólisis de asparagina en ácido aspártico y amonio. Muchas células leucémicas y blastos tienen niveles muy bajos de asparagina por lo que requieren que esta sea administrada de manera externa para la producción de proteínas, por lo que se puede matar a estas células de manera selectiva al disminuir los niveles circulantes de asparagina endógena <sup>(13)</sup>. Este medicamento destruye la asparagina extracelular la cual es esencial para las células leucémicas <sup>(14)</sup>.

Los linfoblastos no son capaces de sintetizar asparagina y por lo tanto son dependientes de la asparagina circulante. Al eliminar las concentraciones de asparagina en sangre, estas células inician un reacción apoptótica dependiente de TP-53 <sup>(15)</sup>. Las concentraciones de asparaginasa > 100IU/L se consideran suficientes para tener una adecuada depleción de asparagina <sup>(14)</sup> <sup>(13)</sup>. La depleción de asparagina se define como niveles menores de 3 milimoles/L en plasma o menor de 1 milimol sobre litro en LCR <sup>(13)</sup>. Los niveles moderados a altos en sangre de actividad enzimática L-asparaginasa deben ser logrados para alcanzar una desaminación sostenida de asparagina, lo que es postulado como la piedra angular del mecanismo antileucémico de la L-asparaginasa <sup>(14)</sup>.

La L-asparaginasa es utilizada en la fase de consolidación, inducción y remisión <sup>(13)</sup>. Causa poca mielosupresión, sin embargo, causa otro tipo de efectos adversos. Dentro de los más importantes se encuentran la hipersensibilidad, las alteraciones en la coagulación y la pancreatitis <sup>(13)</sup>.

Se reporta la presencia de pancreatitis en el 1 al 18% de los pacientes y se presenta entre el día 2 al 44 posterior a la administración del medicamento. La presentación clínica puede ir desde la elevación leve de amilasa y lipasa hasta pancreatitis que amenaza la vida. No se ha encontrado relación entre la presencia de pancreatitis con la duración de tratamiento, la dosificación o la formulación. Hasta ahora no se ha podido demostrar cuáles son los factores específicos para la presencia de pancreatitis. También existe muy poca información sobre la presencia de pancreatitis recurrente al reiniciar el tratamiento <sup>(13)</sup>.

Es sabido que la presencia de tromboembolismos es frecuente en los pacientes con cáncer, reportándose hasta un 10% de incidencia. Esta es más frecuente en niños mayores de 10 años y es más frecuente en la LLA que en otros tipos de cáncer, con una incidencia entre 1.1-36.7%. El tratamiento con L-asparaginasa es un factor de riesgo importante en el desarrollo de trombosis; el riesgo parece ser similar en todas las presentaciones de L-asparaginasa <sup>(13)</sup>.

La hipersensibilidad a la L-asparaginasa es el efecto adverso más frecuente y significativo. Lo más frecuente es que se presente como urticaria, pero los síntomas pueden ir desde eritema hasta anafilaxia. En promedio esto ocurre en un 10% a 30% de los pacientes <sup>(13)</sup>. La presencia de reacciones alérgicas severas es una de las principales causas de suspensión de tratamiento en los pacientes con LLA, siendo la causa de detención del tratamiento en aproximadamente el 25% de los casos <sup>(14)</sup>. La hipersensibilidad al medicamento puede ocurrir con o sin síntomas clínicos generando reacción alérgica o inactivación silenciosa del medicamento por medio de la producción de anticuerpos <sup>(7)(14)</sup>.

Se ha demostrado que los pacientes con la presencia de anticuerpos vs asparaginasa no presentan actividad del medicamento en sangre <sup>(14)</sup>. Si los pacientes presentan esta reacción es necesario realizar un cambio en la formulación administrada para asegurar la eficacia en el tratamiento <sup>(7)(14)</sup>. Los pacientes asintomáticos con formación de anticuerpos tienen un peor pronóstico debido a que en ellos usualmente no se realiza el cambio de formulación y por lo tanto no hay una adecuada función de este medicamento anti leucémico tan importante <sup>(14)</sup>.

La L-asparaginasa se obtiene de dos bacterias: E. Coli y Erwinia Chryanthem <sup>(14)</sup>. El origen bacteriano explica la antigenicidad del medicamento, lo que activa la respuesta inmune de los pacientes y genera anticuerpos contra el medicamento o reacciones alérgicas <sup>(14)</sup>. La L-asparaginasa proveniente de E. Coli también es conocida como nativa y la peg-asparaginasa, la cual es una forma conjugada de la enzima. Por otro lado, existe la preparación proveniente de Erwinina la cual apenas se empieza a utilizar en algunos países del mundo. Existe una gran

diferencia entre las tres preparaciones; difieren en su farmacocinética y farmacodinámica, pero sobre todo difieren en su potencial inmunogénico. La inmunogenicidad de las tres preparaciones de asparaginasa varía entre una presentación a otra. La preparación con la que se detectan anticuerpos de manera más frecuente son las que reciben la forma nativa de E. Coli. Los anticuerpos contra la forma nativa presentan reacción cruzada con la forma pergilada pero no presentan contra la asparaginasa de Erwinina <sup>(7)(13)</sup>. Lo más probable es que esta tenga un epítipo antigénico distinto <sup>(14)</sup>.

Actualmente la peg-asparaginasa se utiliza como fármaco de primera línea y la asparaginasa de Erwinina como segunda línea. La preparación nativa de E. Coli sigue siendo la primera línea de tratamiento en algunos países y la forma derivada de Erwinina se usa como sustituto en los pacientes que presentan reacción alérgica a la forma nativa. Sin embargo, la asparaginasa de Erwinina tiene menor biodisponibilidad en sangre que la peg-asparaginasa, pero los resultados de estudios demuestran que la actividad limitada de asparaginasa de Erwinina es mejor que no tener ninguna actividad<sup>(14)</sup>. En la comparación aleatorizada de asparaginasa nativa vs la pergilada, se encontró una rápida eliminación de linfoblastos en el aspirado de medula ósea en los días 7 y 14 en el brazo de la peg-asparaginasa, lo que se apoya con el hecho de que los niveles en sangre son más prolongados en los pacientes tratados con esta formulación <sup>(14)</sup>.

En un estudio realizado en el 2020 por Robin et. al., se encontró que había menor incidencia de reacciones de hipersensibilidad en los pacientes tratados con peg-asparaginasa en comparación con los tratados con la forma nativa, mientras que la presencia de toxicidad en SNC y la presencia de trombosis fue similar en ambos grupos. No se encontró correlación entre los niveles de asparaginasa en sangre y la presencia de pancreatitis. También se concluyó que la reducción en la dosificación de asparaginasa tiene efectos limitados en la reducción de la toxicidad <sup>(14)</sup>.

Se reporta una mayor incidencia de toxicidad en la post-inducción que en la inducción; otros factores que influyen en las reacciones de hipersensibilidad son la edad, la ruta de administración, el tipo de quimioterapia concomitante y las reacciones alérgicas previas al medicamento. Se ha reportado en algunos estudios la disminución de toxicidad con administración concomitante de vincristina y prednisona, y con la disminución entre los intervalos de administración del medicamento, lo que concuerda con la menor presencia de toxicidad en la fase de inducción en donde se administran corticoesteroides de manera más frecuente. Se han utilizado corticoesteroides como premedicación en pacientes con alergia a la L-asparaginasa, lo cual ha tenido buenos resultados clínicamente. Sin embargo, esto no disminuye los títulos de anticuerpos, lo que hace que el tratamiento sea poco efectivo <sup>(13)</sup>.

Existen reportes de aumento en la toxicidad al ser administrada de forma intravenosa en comparación con la intramuscular. Existen estudios más recientes que demuestran el mismo

nivel de toxicidad entre ambas formas de administración <sup>(13)</sup>. Cuando se empezó a administrar la asparaginasa por vía intravenosa en lugar de intramuscular, se observó un aumento en los reportes de hipersensibilidad. Se realizó un análisis de seis ensayos clínicos en donde se comparó la presencia de reacciones de hipersensibilidad de grado tres según la vía de administración del medicamento y se encontró que estas sucedieron menos frecuentemente con la infusión intravenosa que con la inyección intramuscular. Sin embargo, dentro de los estudios analizados, el más significativo en donde se comparó la administración IM vs la IV en el mismo ensayo clínico, no se encontraron diferencias significativas entre las dos formas de administración. También se encontró que las reacciones de hipersensibilidad suceden de manera menos frecuente en los pacientes menores de 10 años sin importar la vía de administración <sup>(16)</sup>.

#### **i. 6 Mercaptopurina.**

La remisión duradera en niños con LLA requiere de la administración diaria de 6MCP por un periodo de dos años, administrada por los padres o el cuidador del menor <sup>(17)(18)</sup>. Usualmente, la administración de 6 MCP diaria se acompaña de dosis semanales de MTX. Esta terapia de mantenimiento se lleva a cabo por 2 a 3 años a partir del diagnóstico, siendo más largo el periodo de administración en los hombres debido a que su pronóstico empeora si se administran terapias más cortas. Se ha probado que la terapia de mantenimiento con estos dos medicamentos es superior a cualquier otra combinación de fármacos <sup>(19)</sup>.

En esta fase del tratamiento la adherencia puede ser difícil; el 20% de los pacientes cumplen con menos del 90% del tratamiento. Se ha demostrado que la interrupción en el tratamiento con 6MCP lleva a la generación de resistencias y el aumento en el riesgo de recaídas hasta por 4 veces <sup>(6)(17)</sup>.

El abandono del tratamiento y la mortalidad relacionada al tratamiento siguen siendo muy importantes en los países en vías de desarrollo. En los países desarrollados el abandono al tratamiento prácticamente no existe y las muertes secundarias al tratamiento son solo del 2%. No solo el abandono en el tratamiento; los retrasos inapropiados en el tratamiento también son un factor de riesgo importante en la falla de este. El administrar el tratamiento y las dosis adecuadas de agentes quimioterápicos resulta muy inefectivo si no se realiza con cuidadosa adherencia al calendario de tratamiento <sup>(20)</sup>.

El mecanismo tóxico de la 6 MCP funciona por la producción de metabolitos de tioguanina (TGN), los cuales se incorporan en DNA y generan daño en las células neoplásicas; su actividad se puede medir con los niveles de TGN en eritrocitos <sup>(17)</sup>. Es importante destacar que debido a que existe gran variabilidad en la farmacocinética del medicamento, dos pacientes recibiendo la misma dosis de 6MCP por metro cuadrado pueden tener una exposición sistémica e intercelular al medicamento muy diferente. Es por lo que se han desarrollado diferentes métodos para

monitorizar los niveles del medicamento en sangre y uno de estos son los niveles de TGN. Otro método para medir la eficacia del tratamiento es la monitorización de los niveles de mielo toxicidad <sup>(19)</sup>. Se ha documentado que los niveles bajos de TGN en sangre se correlacionan con el aumento de recaídas <sup>(18)</sup>.

Es por lo que a lo largo de los años se han realizado diversos estudios en donde se abordan las causas de mal apego o retraso en el tratamiento, y también se han realizado diversos estudios en donde se realizan intervenciones para intentar mejorar este apego. En un estudio realizado en el 2012 por Bhatia et. al., se reporta un apego al tratamiento con 6MCP de 94.7% al inicio del primer mes y una adherencia de 90.2% al sexto mes de tratamiento. Como factores de riesgo para mal apego al tratamiento se encontraron la etnicidad hispana, la edad mayor o igual a 12 años y ser hijos de madres solteras. También en este estudio se encontró que en los pacientes con recaída la adherencia al tratamiento era mucho menor que en los pacientes que no presentaron recaída. Se identificó que la adherencia menor al 95% se asocia con un aumento en el riesgo de recaída y se concluyó que el riesgo de recaída atribuido a la mala adherencia es del 58.8%.

Algo importante a recalcar del estudio es que la cuenta total de neutrófilos durante la monitorización del apego fue significativamente mayor en los pacientes con baja adherencia. Es por esto por lo que la cuenta de neutrófilos se utiliza como una manera indirecta de mediar el apego al tratamiento en los países de bajos recursos en donde medir los metabolitos derivados de 6MCP no es una opción de seguimiento debido a los elevados costos. En este mismo estudio se encontró un riesgo aumentado en 2.6 veces más para la presencia de recaída en la población hispana en comparación con los no hispanos. Sin embargo, no se logró determinar la verdadera causa de esto por lo que se requiere hacer más estudios sobre factores genéticos, socioeconómicos y culturales para poder determinar las causas subyacentes de este aumento en el riesgo de recaída <sup>(18)</sup>.

En 2015 se realizó un estudio en donde se monitorizó el apego al tratamiento con 6MCP y se correlacionó el riesgo de recaída según los niveles exposición al medicamento. En este estudio no se encontró diferencia significativa en el riesgo de recaída entre los pacientes con administración de dosis bajas o altas de medicamento. Se encontró que los pacientes con niveles de TGN estables presentaron menor riesgo de recaída que lo pacientes con niveles inestables. El riesgo de recaída fue mayor en los pacientes con baja adherencia en comparación a los pacientes con buena adherencia y los pacientes con adherencia variable al tratamiento también presentaron mayor riesgo de recaída. En el grupo de pacientes con buena adherencia los niveles variables de TGN se asociaron con aumento en el riesgo de recaída; por otro lado, se encontró que los niveles de TGN no tienen ninguna relación con el riesgo de recaída en los pacientes con baja adherencia <sup>(17)</sup>.

## **5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La supervivencia de la LLA en países desarrollados es del 80%, mientras que México tiene una tasa que va del 40 al 70%. El factor definitivo pronóstico para los pacientes con leucemia es el tratamiento asignado y su cumplimiento. La asociación de la L-asparaginasa con ciertos efectos adversos hace necesario suspender el uso del medicamento en algunas ocasiones, y la falta de criterios claros para estas suspensiones ocasiona modificaciones innecesarias que resultan en omisión de dosis de asparaginasa. Por su parte, el tratamiento con 6MCP, al ser vía oral, con un proceso de absorción particular, con una indicación de larga duración y de responsabilidad de administración domiciliaria, la pone en riesgo constante de omisiones. El aumento en el abandono e interrupción de tratamiento puede ser un factor determinante en el aumento del riesgo de recaída en la población mexicana.

## **6. PREGUNTA DE INVESTIGACION.**

En pacientes pediátricos con LLA tipo B de riesgo estándar, quienes no cuentan con otros factores de riesgo de recaída conocidos; ¿El incumplimiento en el tratamiento con 6MCP y/o L-asparaginasa podrían ser factores de riesgo que aumenten el riesgo de recaída en este grupo de pacientes?

## **7. JUSTIFICACION**

En población latina o mexicana, no se han establecido cuáles son los indicativos o marcadores de mal apego a 6MCP o L-asparaginasa, tampoco cuál es el porcentaje de omisión, de estos medicamentos, que aumente el riesgo de recurrencia. Entender estas características en nuestra población puede ayudarnos a realizar modificaciones en el tratamiento que realmente generen un impacto en el pronóstico y/o a identificar de manera más temprana a los pacientes que tienen un mayor riesgo de recurrencia.

## **8. OBJETIVOS.**

**A. Objetivo General:** Identificar en que medida el incumplimiento del tratamiento con 6 mercaptopurina y/o L-asparaginasa, aumenta el riesgo de recaída en la población pediátrica mexicana entre los 1 y los 10 años del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de LLA tipo B de riesgo estándar.

### **B. Objetivos Específicos:**

- a) Describir las siguientes características de la población en estudio: Entidad federativa, sexo, edad al diagnóstico, edad al inicio del tratamiento, edad al final del tratamiento, y por último el desenlace obtenido en cada paciente.

- b) Identificar y describir la frecuencia de los eventos adversos más frecuentes en el tratamiento de asparaginasa que ameritan suspender o omitir dosis en el tratamiento.
- c) Describir la de dosis ponderal total administradas de asparaginasa para cada paciente.
- d) Estratificar a los pacientes en grupos según la dosis ponderal total de asparaginasa y posteriormente comparar la frecuencia de recaída o muerte entre cada grupo.
- e) Identificar cual es el porcentaje de cumplimiento de metas individuales para el tratamiento con 6MCP, usando como marcador la cuenta total de neutrófilos en las biometrías hemáticas tomadas durante la fase de mantenimiento.
- f) Determinar el número de semanas de uso de 6MCP en cada paciente e identificar si existe asociación entre esto y las variables de desenlace
- g) Según los porcentajes de cumplimiento en el tratamiento con 6MCP estratificar a la población en 3 grupos para posteriormente comparar la frecuencia de recaída entre cada uno de estos grupos.

## 9. MATERIAL Y METODO.

- a) **TIPO DE ESTUDIO:** Estudio observacional transversal retrospectivo analítico.
- b) **POBLACIÓN:** Pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda de precursores B de riesgo estándar diagnosticados entre primero de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2019.
  - Criterios de inclusión:
    - i. Expedientes de pacientes diagnosticados con LLA de precursores B:
      - 1. Mayores de 1 año y menores de 10 años al momento del diagnóstico
      - 2. Clasificados como riesgo estándar según los criterios del NCI.
    - ii. Tratados en el en el Instituto Nacional de Pediatría
    - iii. Con seguimiento por mínimo 36 meses posterior al diagnóstico
  - Criterios de exclusión
    - i. Expedientes de pacientes con modificación de riesgo estándar a riesgo alto durante alguna fase de su tratamiento.
    - ii. Expedientes que no cuenten con expediente completo y/o datos mínimos necesarios para el estudio.
    - iii. Expedientes de pacientes que hayan presentado abandono del tratamiento de más de 6 semanas.
    - iv. Uso de asparaginasa pergilada.
- c) **POR QUÉ SE ELIGIÓ ESTA POBLACIÓN:**
  - Se seleccionarán pacientes con LLA-B la cual es el tipo de leucemia más frecuente en el país.

- La población debe de ser entre el año y los 10 años debido a que fuera de este rango se clasifican como alto riesgo por NCI.
- Se decide estudiar únicamente los pacientes de riesgo estándar para evitar concomitancia con otros factores de riesgo conocidos.
- Se excluirán a los pacientes con abandono no justificado del tratamiento general de más de 6 semanas en cualquier fase debido a que esto, se considera abandono.
- Se incluirá a los pacientes que hayan tenido seguimiento por mínimo 36 meses. Si los pacientes pierden el seguimiento antes de los 36 meses no podremos saber cuál fue su resultado.

#### d) VARIABLES

Las variables que se incluirán en el presente estudio se enumeran a continuación:

<b>Nombre de la Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Medición de la Variable</b>
<b>Lugar de residencia por entidad federativa</b>	Definir si los pacientes son residentes de la ciudad de México o si deben trasladarse para recibir atención médica.	Cualitativa nominal politómica	1= Ciudad de México 2= Área metropolitana 3= Provincia
<b>Fecha de nacimiento</b>	Describir la fecha de nacimiento de cada paciente	Cuantitativa numérica	Día, mes y año
<b>Fecha del diagnóstico</b>	Describir la fecha en que se realizó el diagnóstico de LLA en cada paciente	Cuantitativa numérica	Día, mes y año
<b>Fecha de inicio del tratamiento</b>	Describir la fecha en la que se inició la administración de quimioterapia para cada paciente.	Cuantitativa numérica	Día, mes y año
<b>Fecha de inicio del mantenimiento</b>	Describir la fecha en la que se inició la fase de	Cuantitativa numérica	Día, mes y año

	mantenimiento para cada paciente.		
<b>Fecha de fin del mantenimiento</b>	Describir la fecha en la que se término la fase de mantenimiento.	Cuantitativa numérica	Día, mes y año
<b>Sexo</b>	Definir si el paciente es femenino o masculino.	Cualitativa dicotómica	1= Femenino 2= Masculino
<b>Protocolo utilizado para el tratamiento</b>	Describir cual es el protocolo de tratamiento que sigue cada uno de los pacientes.	Cualitativa dicotómica	1= BFM 2= SJ
<b>Número de dosis totales administradas de asparaginasa durante todo el tratamiento</b>	Se evaluará el número de dosis totales de asparaginasa que se les administraron a los pacientes durante todo su tratamiento.	Cuantitativa discontinua	Número de dosis
<b>Dosis ponderal total de asparaginasa administrada durante todo el tratamiento de manera individual</b>	Se tomara el numero de dosis administrada multiplicada por la dosis ponderal a la que este indicada para obtener la dosis ponderal total administrada durante todo el tratamiento.	Cuantitativa continua	Dosis ponderal
<b>Fecha de administración de dosis de asparaginasa</b>	Se describir con cada paciente las fechas en las que se administró el medicamento.	Cuantitativa numérica	Día, mes y año

<b>Dosis ponderal de asparaginasa</b>	Dosis ponderal de medicamento indicada por metro cuadrado de superficie corporal. Se medirá en miligramos por metro cuadrado se superficie corporal.	Cuantitativa continua	Miligramos por metro cuadrado de superficie corporal
<b>Tipo de evento adverso presentado tras la administración de asparaginasa</b>	Se trata de identificar si durante la administración de asparaginasa se presentó cualquier tipo de evento adverso asociado a asparaginasa y se identificara cual fue el evento adverso que se presentó tomando en cuenta los eventos adversos más frecuentes en la administración de este medicamento.	Cualitativa politómica	0 = Ninguno 1= Hipersensibilidad grado I, II, III 2= Hipersensibilidad grado IV 3= Pancreatitis 4= Trombosis 5= Otros
<b>Dosis ponderal de 6MCP</b>	Dosis ponderal de medicamento indicada en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal.	Cuantitativa continua	Miligramos por metro cuadrado de superficie corporal
<b>Número total de biometrías hemáticas tomadas</b>	Se registrará el número total de biometrías hemáticas tomadas durante la fase de	Cuantitativa discontinua	Número de tomas

<b>durante el mantenimiento</b>	mantenimiento de manera individual.		
<b>Cuenta total de neutrófilos durante el tratamiento con 6MCP</b>	Durante la fase de mantenimiento se busca que la cuenta de neutrófilos de los pacientes se mantenga entre 2499-500 $10^3$ células/microlitros, siendo esto una manera indirecta de evaluar el apego a la 6MCP.	Cuantitativa numérica	Se mide en $10^3$ células/microlitros
<b>Porcentaje de cumplimiento de metas en la cuenta total de neutrófilos durante la fase de mantenimiento</b>	Basados en el número de biometrías hemáticas tomadas durante la fase de mantenimiento, se sacará el porcentaje según el número de veces que la cuenta total de neutrófilos se mantuvo dentro de metas.	Cuantitativa numérica	Porcentaje
<b>Porcentaje de biometrías hemáticas en las que la cuenta e neutrófilos se mantuvo por debajo de 2500</b>	Basados en el número de biometrías hemáticas tomadas durante la fase de mantenimiento, se sacará el porcentaje según el número de veces que la cuenta total de neutrófilos se	Cuantitativa numérica	Porcentaje

	mantuvo por debajo de 2500.		
<b>Desenlace del tratamiento</b>	Se utilizarán los cuatro principales desenlaces esperados para los pacientes.	Variable cualitativa nominal	1= Supervivencia libre de enfermedad 2= Recaída 3= Muerte secundaria la leucemia 4= Segunda neoplasia

### e) Tamaño de la muestra

Se realizara muestreo de conveniencia en el que se incluirán todos los pacientes con diagnóstico de LLA tipo B de riesgo estandar, mayores de 1 año y menores de 10 años, tratados en el Instituto Nacinal de Pediatría, con un seguimiento mínimo de 36 meses. Se obtuvo una muestra de 52 pacientes con las características descritas.

### f) Analisis estadístico

Se obtendrán los datos descritos de los expedientes seleccionados según los criterios de exclusión e inclusión previamente mencionados.

- Se realizará la base de datos a un archivo de Excel donde se registrarán todas las variables definidas en el cuadro de variables y se exportara la base de datos al paquete estadístico SPSS para realizar el análisis de la información.

Se realizará un análisis univariado para describir las frecuencias de siguientes variables cualitativas:

- Lugar de residencia, sexo, presencia y tipo de evento adverso presentado tras la administración de asparaginasa, tipo de protocolo utilizado por paciente y los resultados de desenlace.

Para las siguientes variables cuantitativas se aplicarán medidas de tendencia central y de dispersión:

- Edad al diagnóstico, número de días en retraso de tratamiento, dosis ponderal total administrada de asparaginasa de manera individual, numero de semanas con 6MCP, número total de Bh tomadas durante el mantenimiento, porcentaje de cumplimiento de metas basado en la cuenta total de neutrófilos durante la fase de mantenimiento.

Se definirán diferentes grupos para analizar el apego al tratamiento a cada uno de los dos medicamentos:

- Asparaginasa: según el número de dosis ponderal total administrada durante todo el tratamiento. La cual se obtiene con la dosis ponderal indicada por el médico multiplicada por el número de dosis administradas. Posteriormente con el número total de dosis administradas en los 52 pacientes se obtuvo un promedio de 19 dosis por paciente; con lo que se obtuvo en promedio la dosis ponderal indicada por dosis en cada paciente. Con esto se realizó estratificación en 5 grupos.
  - i. Menor de 5200 Um2SC por dosis
  - ii. Mayor o igual a 5200 Um2SC por dosis y menor de 8000 Um2SC por dosis
  - iii. Mayor o igual a 8000 Um2SC por dosis y menor de 10500 Um2SC por dosis
  - iv. Mayor o igual a 10500 Um2SC por dosis y menor de 13200 Um2SC por dosis
  - v. Mayor o igual 13200 Um2SC por dosis
- 6 MCP: Como medida indirecta del apego al tratamiento, basados en el número total de biometrías hemáticas tomadas durante la fase de mantenimiento, se sacará el porcentaje de veces en las que el paciente se mantuvo con los valores de la cuenta total de neutrófilos entre 2499-500  $10^3$  células/microlitros
  - i. Valores dentro de metas en  $>$  que 99% del total de biometrías hemáticas
  - ii. Valores dentro de metas en  $\leq$  que 99% a  $>$  que 80% del total de biometrías hemáticas
  - iii. Valores dentro de metas en  $\leq$  que 80% del total de biometrías hemáticas
- Se realizará un segundo análisis tomando el porcentaje de metas de cumplimiento en base al número de biometrías hemáticas que en donde la cuenta de neutrófilos se encontraba por debajo de 2499  $10^3$  células/microlitros. Eliminando así la neutropenia como un reflejo de mal apego ya que se considera más bien un efecto adverso de la toma del medicamento.
  - i. Valores dentro de metas en  $>$  que 99% del total de biometrías hemáticas
  - ii. Valores dentro de metas en  $\leq$  que 99% a  $>$  que 80% del total de biometrías hemáticas
  - iii. Valores dentro de metas en  $\leq$  que 80% del total de biometrías hemáticas

Para analizar la relación entre los grupos de apego y los resultados se utilizarán tablas de contingencia para cuantificar la frecuencia de cada uno de los tres resultados (supervivencia libre de enfermedad, recaída, muerte y segunda neoplasia) con cada uno de los grupos descritos para cada medicamento. Posteriormente se utilizará la prueba de Chi cuadrada para medir la posible asociación entre cada grupo y los resultados.

## 10. RESULTADOS

Se obtuvo una muestra total de 52 pacientes.

La mayoría de los pacientes residían en el área metropolitana al momento del diagnóstico (42.3%) seguido de la CDMX con el 30.8%. Mas de la mitad de los pacientes estudiados fueron hombres representando 63.5% de los casos.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido Ciudad de México	16	30.8	30.8
Area metropolitana	22	42.3	42.3
Provincia	14	26.9	26.9
Total	52	100.0	100.0

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido Femenino	19	36.5	36.5
Masculino	33	63.5	63.5
Total	52	100.0	100.0

**Tabla 1 y 2:** Frecuencias de Estado de Residencia (izquierda) y distribución por sexo (derecha).

Todos los pacientes fueron mayores de 1 año y menores de 10 años. Los grupos de edad más frecuentes fueron los mayores de 4 años, pero menores de 5 años y los mayores de 6 años, pero menores de 7 años; cada grupo representando el 21% de la población. Los grupos de edad con menor representación fueron el grupo de los mayores de tres años, pero menores de 4 y el grupo de los mayores de 8 años, pero menores de 9 años; ambos grupos únicamente con 2 pacientes.

El promedio de edad al diagnóstico fue a los 66 meses, el paciente con menor edad al diagnóstico tenía 16 meses y el paciente con mayor edad al diagnóstico tenía 9 años con 11 meses. Desde la primera consulta médica el retraso en el tratamiento fue en promedio de 35.48 días, el mínimo de días registrado fue de 1 día y el máximo de días de retraso fue de 277 días.

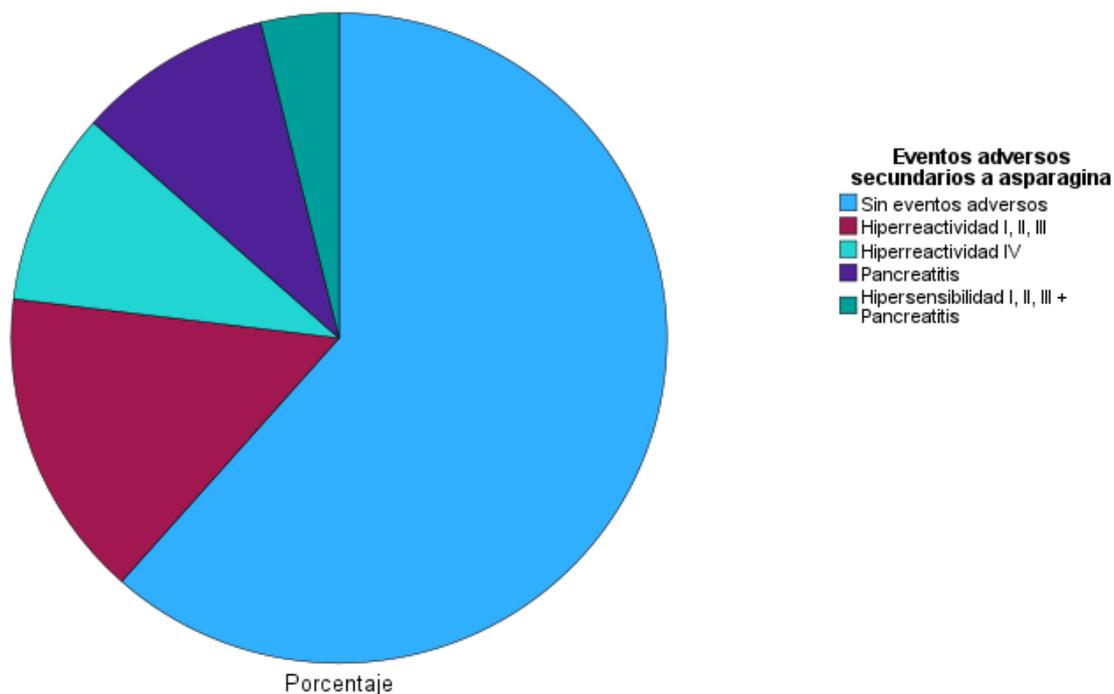
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido >1 año y <2 años	3	5.8	5.9	5.9
>2 años y <3 años	7	13.5	13.7	19.6
>3 años y <4 años	2	3.8	3.9	23.5
>4 años y <5 años	11	21.2	21.6	45.1
>5 años y <6 años	3	5.8	5.9	51.0
> 6 años y <7 años	11	21.2	21.6	72.5
>7 años y <8 años	9	17.3	17.6	90.2
>8 años y <9 años	2	3.8	3.9	94.1
>9 años y <10 años	3	5.8	5.9	100.0
Total	51	98.1	100.0	
Perdidos Sistema	1	1.9		
Total	52	100.0		

**Tabla 3:** Distribución de pacientes por edad en años

Se obtuvo la dosis total de unidades de asparaginasa administradas por metro cuadrado de superficie corporal durante todo el tratamiento. Esto se obtuvo

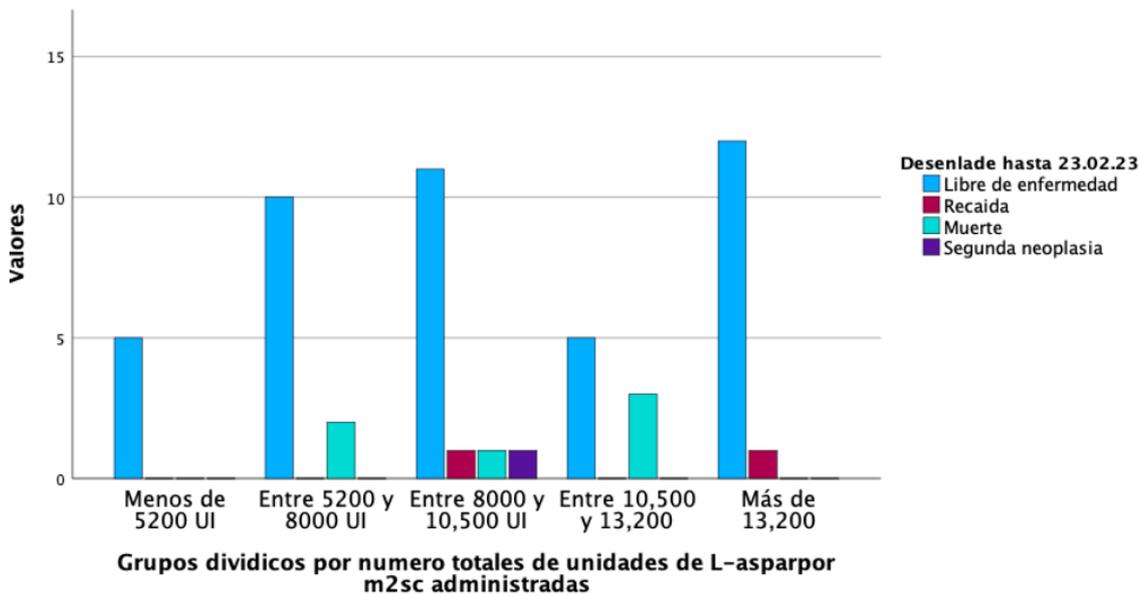
multiplicando el número de dosis por la dosis por m<sup>2</sup> a la que se indicó. Para obtener estos

resultados se estudiaron 1014 eventos en total; lo que representa en promedio 19 dosis en por paciente. El paciente que mayor número de unidades recibió fueron **31,578 UIm2SC** por dosis, el que menos unidades recibió fueron **3,157 UIm2SC** por dosis. En promedio a cada paciente se le administraron 165,000 UIm2SC, en 19 dosis en promedio cada una de **8,600UI**.



**Gráfico 1:** Distribución de eventos adversos asociados al uso de asparaginasa

Durante la administración de asparaginasa el 38.5% de la población presentó algún tipo de evento adverso, el evento adverso más frecuente fue la reacción de hipersensibilidad leve la cual se presentó en el 15.4% de los pacientes, el 9.6% de los pacientes presentó anafilaxia y el 9.6% presentó pancreatitis, en 2 pacientes se registró tanto pancreatitis como una reacción de hipersensibilidad.



**Gráfico 2:** Frecuencia de eventos relevantes en función del grupo de dosis de asparaginasa recibida

Se estratifico a la población en 5 grupos según la dosis ponderal total recibida de asparaginasa. El grupo más grande fue el de 14 pacientes quienes recibieron una dosis entre 5200 UI y 8000 UI por metro cuadrado seguido del grupo de 13 pacientes que recibieron una dosis por arriba de 13200 unidades por metro cuadrado. El grupo con menor número de pacientes son los que recibieron menos de 5200 Um2sc con 5 pacientes. Estos grupos se metieron en una tabla cruzada con los 4 desenlaces estudiados.

El grupo con una dosis ponderal menor a 5200 UI tuvo 5 pacientes de los cuales todos se encuentran libres de enfermedad hasta la fecha. El grupo que recibió más de 5200 UI y menos de 8000 UI tiene 12 pacientes de los cuales 10 se encuentran libres de enfermedad y 2 fueron defunciones. El grupo que recibió más de 8000 y menos de 10500 UI cuenta con 14 pacientes de los cuales 11 se encuentran libres de enfermedad, uno presento recaída, uno es defunción y uno presento una segunda neoplasia. El grupo que recibió más de 10500 UI y menos de 13200 UI tuvo 8 pacientes de los cuales 5 son supervivientes libre de enfermedad y 3 son defunciones. En el grupo que recibió más de 13200 UI tuvo 13 pacientes de los cuales 12 son supervivientes libres de enfermedad y un paciente presento recaída.

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Sig. Monte Carlo (bilateral)		
				Significación	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior	
Chi-cuadrado de Pearson	12.580 <sup>a</sup>	12	.400	.423 <sup>b</sup>	.289	.557
Razón de verosimilitud	13.603	12	.327	.288 <sup>b</sup>	.165	.412
Prueba exacta de Fisher-Freeman-Halton	12.074			.327 <sup>b</sup>	.199	.454
Asociación lineal por lineal	.000 <sup>c</sup>	1	.991	1.000 <sup>b</sup>	.944	1.000
N de casos válidos	52					

a. 16 casillas (80.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .10.

b. Se basa en 52 tablas de muestras con una semilla de inicio 2000000.

c. El estadístico estandarizado es .011.

**Tabla 4:** Resultados del análisis Chi-Cuadrado del grafico 2

No se encontró significancia estadística entre la dosis total de asparaginasa por m2SC administrada durante todo el tratamiento y las variables de desenlace.

		Libre de enfermedad	Recaída	Muerte	Segunda neoplasia	Total
Eventos adversos secundarios a asparagina	0	28	0	4	0	32
	Hiperreactividad I, II, III	6	0	1	1	8
	Hiperreactividad IV	3	1	1	0	5
	Pancreatitis	4	1	0	0	5
	Hipersensibilidad I, II, III + Pancreatitis	2	0	0	0	2
Total		43	2	6	1	52

**Tabla 5:** Tabla cruzada Desenlace con eventos adversos asociados al uso de asparaginasa

Se realizó una tabla cruzada en donde se asocia el desenlace con la presencia de eventos adversos secundarios a asparaginasa. De los 32 pacientes sin presentar eventos adversos 28 son supervivientes libres de enfermedad y 4 han fallecido. Ocho pacientes presentaron hipersensibilidad I, II o III de estos 6 son supervivientes, uno presentó una segunda neoplasia y el octavo es una defunción. De los 5 pacientes con anafilaxia tres son supervivientes, uno falleció y el quinto presentó una recaída. Cuatro pacientes presentaron pancreatitis, uno presentó recaída y el resto son supervivientes. Dos pacientes presentaron pancreatitis asociado a una reacción de hipersensibilidad leve y ambos pacientes son supervivientes.

No se encontró significancia estadística entre la presencia de eventos adversos y las variables de desenlace.

Se asociaron los 5 grupos según la dosis ponderal total recibida de asparaginasa con la presencia de eventos adversos. De los 5 pacientes que recibieron menos de 5200 UI 3 presentaron pancreatitis, uno anafilaxia y una reacción de hipersensibilidad leve. De los 12 pacientes en el segundo grupo 2 presentaron anafilaxia y el resto ninguna reacción. En el tercer grupo 1 paciente presentó pancreatitis, uno anafilaxia y una reacción de hipersensibilidad leve. En el cuarto grupo de los 8 pacientes 1 presentó reacción de hipersensibilidad leve y pancreatitis y tres pacientes una

reacción de hipersensibilidad leve. De los 13 pacientes en el quinto grupo un paciente presentó reacción de hipersensibilidad leve y pancreatitis, otro presentó pancreatitis, uno presentó anafilaxia y tres presentaron una reacción de hipersensibilidad leve.

		Eventos adversos secundarios a asparagina					Total
		0	Hiperreactividad I, II, III	Hiperreactividad IV	Pancreatitis	Hipersensibilidad I, II, III + Pancreatitis	
Grupos divididos por número total de unidades de L-asparaginasa administradas	<100000	0	1	1	3	0	5
	>= 100000 y <150000	10	0	2	0	0	12
	>= 150000 y <200000	11	1	1	1	0	14
	>= 200000 y <250000	4	3	0	0	1	8
	>= 250000	7	3	1	1	1	13
<b>Total</b>		<b>32</b>	<b>8</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>52</b>

**Tabla 6:** Tabla cruzada Dosis de asparaginasa con eventos adversos asociados al uso de asparaginasa

Pruebas de chi-cuadrado									
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Sig. Monte Carlo (bilateral)			Sig. Monte Carlo (unilateral)		
				Significación	Intervalo de confianza al 95%		Significación	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior	
Chi-cuadrado de Pearson	31.140 <sup>a</sup>	16	.013	<.001 <sup>b</sup>	<.001	.056			
Razón de verosimilitud	30.990	16	.013	<.001 <sup>b</sup>	<.001	.056			
Prueba exacta de Fisher-Freeman-Halton	24.455			<.001 <sup>b</sup>	<.001	.056			
Asociación lineal por lineal	.010 <sup>c</sup>	1	.919	.904 <sup>b</sup>	.824	.984	.481 <sup>b</sup>	.345	.617
N de casos válidos	52								

a. 22 casillas (88.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .19.

b. Se basa en 52 tablas de muestras con una semilla de inicio 2000000.

c. El estadístico estandarizado es -.102.

**Tabla 7:** Resultados del estadístico Chi-Cuadrada de la tabla 6

Se encuentra significancia estadística entre dosis total de asparaginasa por m2SC administrada durante todo el tratamiento y la presencia de eventos adversos con una  $p < 0.001$

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. estándar
Número de semanas con MCP	52	39	143	102.71	20.392
Número de BH tomadas durante el mantenimiento	52	17	93	52.67	16.595
N válido (por lista)	52				

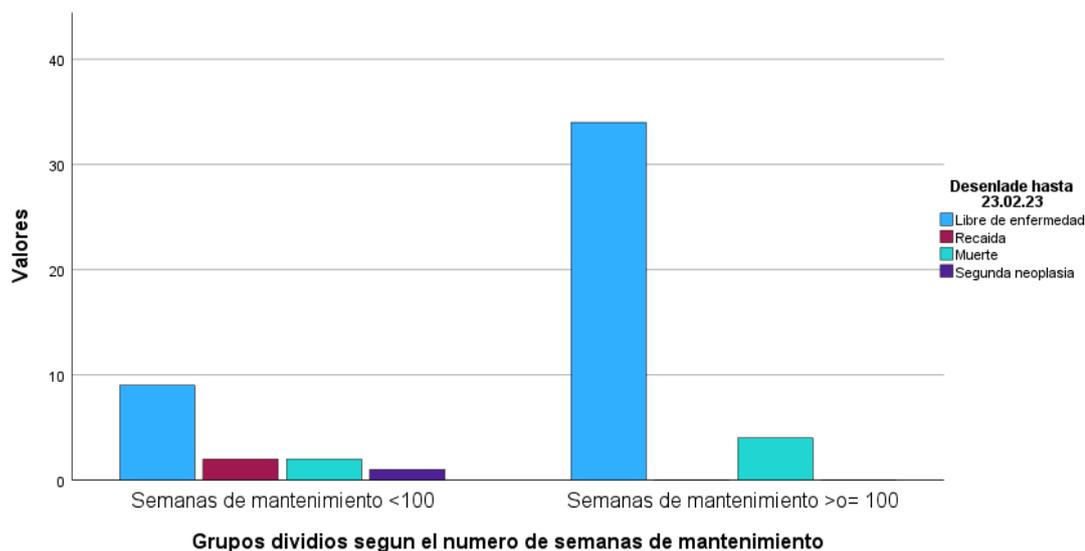
**Tabla 8:** Estadísticos descriptivos para la toma de biometrías hemáticas durante el mantenimiento.

Se calcularon las semanas de administración de 6MCP con base al número de semanas entre el inicio y el fin del mantenimiento. El paciente que menos semanas recibió fue 39 semanas, el paciente que más semanas recibió fue 143 semanas y en promedio se recibieron 102 semanas. Durante el mantenimiento se buscó el número de biometrías hemáticas que se tomaron de cada paciente para poder valorar la cuenta de neutrófilos como reflejo del apego al tratamiento del medicamento. En promedio a cada paciente se le tomaron 52 biometrías hemáticas, 17 fue el

número de biometrías hemáticas más bajas y el paciente que más biometrías hemáticas se le tomaron fueron 93.

Se dividió a la población en dos grupos, en aquellos que recibieron mayor o igual a 100 semanas de mantenimiento y los que recibieron menos de 100 semanas. Estos dos grupos se cruzaron con los resultados de desenlace y se obtuvieron los siguientes resultados; 14 pacientes recibieron menos de 100 semanas de mantenimiento y 37 pacientes recibieron mayor o igual a 100 semanas de tratamiento. De los 14 pacientes con menos de 100 semanas de mantenimiento 2 pacientes tuvieron recaída, 4 fallecieron y uno tuvo una segunda neoplasia. De los 38 pacientes con más de 100 semanas de mantenimiento 4 pacientes fallecieron y el resto son supervivientes libres de enfermedad.

**Tabla cruzada Desenlace hasta 23.02.23\* Grupos divididos según el número de semanas de mantenimiento**  
Recuento



**Gráfico 3:** Frecuencia de las variables de desenlace entre 2 grupos de apego al mantenimiento.

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Sig. Monte Carlo (bilateral)			Sig. Monte Carlo (unilateral)		
				Significación	Intervalo de confianza al 95%		Significación	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior	
Chi-cuadrado de Pearson	9.053 <sup>a</sup>	3	.029	<.001 <sup>b</sup>	<.001	.056			
Razón de verosimilitud	8.820	3	.032	<.001 <sup>b</sup>	<.001	.056			
Prueba exacta de Fisher-Freeman-Halton	7.755			<.001 <sup>b</sup>	<.001	.056			
Asociación lineal por lineal	3.312 <sup>c</sup>	1	.069	.077 <sup>b</sup>	.004	.149	.038 <sup>b</sup>	<.001	.091
N de casos válidos	52								

a. 6 casillas (75.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .27.

b. Se basa en 52 tablas de muestras con una semilla de inicio 957002199.

c. El estadístico estandarizado es -1.820.

**Tabla 9:** Resultados del estadístico Chi-Cuadrada del Gráfico 3

Se encuentra significancia estadística entre el número de semanas con 6MCP y las variables de desenlace con una  $p < 0.001$ .

De manera individual se documentó el número de las biometrías hemáticas en las que cada paciente mantuvo su cuenta total de neutrófilos entre 500 a 2500 células. Con esto tomando el número total de biometrías hemáticas tomadas durante el mantenimiento como el 100% se obtuvo el porcentaje en el que el paciente se mantuvo dentro de metas. En los resultados observamos que en promedio los pacientes cumplieron con el 61.3% de las metas, el paciente que mejor cumplimiento tuvo fue del 88% y el paciente con menor cumplimiento de metas fue de 23.33%.

Recuento

		Desenlace hasta 23.02.23				Total
		Libre de enfermedad	Recaída	Muerte	Segunda neoplasia	
Porcentaje de BH con cuenta de neutrófilos >500 y <2500 por grupos	< o=99 y >80	3	0	0	0	3
	< o=80	40	2	6	1	49
Total		43	2	6	1	52

**Tabla 10:** Tabla cruzada desenlaces con grupos de apego a 6MCP con cuenta de neutrófilos entre 500-2500 células

Posteriormente se estratifico a la población según el porcentaje de cumplimiento de metas, se divido en tres grupos; los que tenían un cumplimiento mayor de 99%, los que cumplieron con menos del 99% y mayor de 80% y en los que cumplieron el 80% o menos. En el primer grupo no se encontraron pacientes y en el segundo grupo únicamente se encontraron 3 pacientes. Estos grupos se cruzaron con los desenlaces. De los 3 pacientes en el segundo grupo todos son supervivientes libres de enfermedad. De los 49 pacientes en el tercer grupo 40 son supervivientes, 6 defunciones, 2 recaídas y uno con una segunda neoplasia.

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Sig. Monte Carlo (bilateral)		Sig. Monte Carlo (unilateral)		
				Significación	Intervalo de confianza al 95%	Significación	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
Chi-cuadrado de Pearson	.666 <sup>a</sup>	3	.881	1.000 <sup>b</sup>	.944	1.000		
Razón de verosimilitud	1.178	3	.758	1.000 <sup>b</sup>	.944	1.000		
Prueba exacta de Fisher-Freeman-Halton	2.093			1.000 <sup>b</sup>	.944	1.000		
Asociación lineal por lineal	.589 <sup>c</sup>	1	.443	.981 <sup>b</sup>	.943	1.000	.538 <sup>b</sup>	.403
N de casos válidos	52							

a. 6 casillas (75.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .06.

b. Se basa en 52 tablas de muestras con una semilla de inicio 92208573.

c. El estadístico estandarizado es .768.

**Tabla 11:** Resultados del estadístico Chi-Cuadrada tabla 10

No se encontró significancia estadística entre el porcentaje de biometrías hemáticas con cuenta de neutrófilos >500 células y <2500 células y las variables de desenlace.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. estándar
Porcentaje de BH con cuenta de neutrófilos <2500	52	36.67	100.00	71.4191	14.99168
N válido (por lista)	52				

**Tabla 12:** Estadística descriptiva sobre el porcentaje de biometrías hemáticas que se encuentran con cuenta de neutrófilos por debajo de 2500

Posteriormente se obtuvo el porcentaje de biometrías hemáticas en el que los pacientes mantuvieron una cuenta de neutrófilos totales por debajo de 2500 células sin importar si la cuenta era o no menor de 500. Con esto encontramos que en promedio se mantuvo un 71.4% de cumplimiento, el mejor cumplimiento obtenido fue del 100% y el paciente con peor cumplimiento fue de 36.67%.

Se estratificó a la población según el porcentaje de cumplimiento tomando el 100% como el número total de biometrías hemáticas tomadas en total de manera individual.

**Tabla cruzada Porcentaje de BH con cuenta de neutrófilos <2500 por grupos\*Desenlace hasta 23.02.23**

Recuento		Desenlace hasta 23.02.23				Total
		Libre de enfermedad	Recaída	Muerte	Segunda neoplasia	
Porcentaje de BH con cuenta de neutrófilos <2500 por grupos	>99	1	0	0	0	1
	< 0 =99 y >80	11	2	0	1	14
	< 0 = 80	31	0	6	0	37
Total		43	2	6	1	52

**Tabla 13:** Tabla cruzada grupos de apego 6MCP con cuenta de neutrófilos <2500 células vs variables de desenlace.

Se estratificó a la población en los mismos tres grupos de apego y se obtuvieron los siguientes resultados:

Únicamente un paciente tuvo un resultado mayor de 99%, se encuentra libre de enfermedad. En el grupo con cumplimiento menor del 99% y mayor de 80% se encontraron 14 pacientes de los cuales 11 son supervivientes, dos pacientes tuvieron una recaída y un paciente tuvo una segunda neoplasia, en el grupo de los que cumplieron el 80% o menos encontramos 37 pacientes en donde 6 son defunciones y el resto supervivientes.

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Sig. Monte Carlo (bilateral)		Sig. Monte Carlo (unilateral)		
				Significación	Intervalo de confianza al 95% Límite inferior   Límite superior	Significación	Intervalo de confianza al 95% Límite inferior   Límite superior	
Chi-cuadrado de Pearson	10.646 <sup>a</sup>	6	.100	.173 <sup>b</sup>	.070   .276			
Razón de verosimilitud	12.026	6	.061	.038 <sup>b</sup>	<.001   .091			
Prueba exacta de Fisher-Freeman-Halton	12.995			.058 <sup>b</sup>	<.001   .121			
Asociación lineal por lineal	.007 <sup>c</sup>	1	.933	1.000 <sup>b</sup>	.944   1.000	.500 <sup>b</sup>	.364   .636	
N de casos válidos	52							

a. 10 casillas (83.3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .02.

b. Se basa en 52 tablas de muestras con una semilla de inicio 1993510611.

c. El estadístico estandarizado es .084.

**Tabla 14:** Resultados del estadístico Chi-Cuadrada tabla 13

No se encontró significancia estadística entre el porcentaje de biometrías hemáticas con cuenta de neutrófilos <2500 células y las variables de desenlace.

Por último, se cruzaron otras variables con el desenlace para buscar asociaciones.

		Desenlace hasta 23.02.23				Total
		Libre de enfermedad	Recaída	Muerte	Segunda neoplasia	
Protocolo utilizado por servicio tratante	BFM	5	0	1	1	7
	SJ	9	1	1	0	11
	No especifica	29	1	4	0	34
Total		43	2	6	1	52

**Tabla 15:** Tabla cruzada protocolo utilizado vs variables de desenlace.

Se tomaron los grupos de pacientes divididos según el protocolo de quimioterapia utilizado; se cruzaron esos tres grupos con las variables de desenlace. De los 6 pacientes que fallecieron en 4 de ellos no es específica el tratamiento, con un paciente se utilizó BFM y con un paciente se utilizó SJ. De los 2 pacientes con recaída, uno no se especifica el protocolo y el otro recibió SJ. El paciente con segunda neoplasia utilizó BFM. Hay 43 pacientes supervivientes 5 con BFM, 9 con SJ y en el resto no se especifica el protocolo usado.

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Sig. Monte Carlo (bilateral)		Sig. Monte Carlo (unilateral)	
				Significación	Intervalo de confianza al 95% Límite inferior Límite superior	Significación	Intervalo de confianza al 95% Límite inferior Límite superior
Chi-cuadrado de Pearson	7.798 <sup>a</sup>	6	.253	.327 <sup>b</sup>	.199	.454	
Razón de verosimilitud	5.441	6	.489	.577 <sup>b</sup>	.443	.711	
Prueba exacta de Fisher-Freeman-Halton	6.277			.346 <sup>b</sup>	.217	.475	
Asociación lineal por lineal	1.496 <sup>c</sup>	1	.221	.269 <sup>b</sup>	.149	.390	.192 <sup>b</sup> .085 .299
N de casos válidos	52						

a. 9 casillas (75.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .13.

b. Se basa en 52 tablas de muestras con una semilla de inicio 624387341.

c. El estadístico estandarizado es -1.223.

**Tabla 16:** Resultados del estadístico Chi-Cuadrada tabla 15

No se encontró significancia estadística entre el protocolo de quimioterapia utilizado y las variables de desenlace.

Se utilizó el retraso en el tratamiento como una variable independiente para cruzar con las variables de desenlace. Se dividió a la población en 5 grupos. Los pacientes que iniciaron tratamiento en menos de 7 días, los pacientes que recibieron tratamiento después de los 7 días, pero antes de los 30 días, los pacientes que iniciaron tratamiento después de los 30 días pero antes de los 60, recibieron tratamiento después de los 60 días pero antes de los 90 y los que recibieron tratamiento después de los 90 días.

		Desenlace hasta 23.02.23				Total
		Libre de enfermedad	Recaída	Muerte	Segunda neoplasia	
Grupos retraso en el tratamiento	<0= 7	14	0	1	0	15
	>7 y < 0 = 30	12	1	2	1	16
	>30 y < 0 = 60	12	0	1	0	13
	>60 y < 0 = 90	2	1	0	0	3
	>90	3	0	2	0	5
Total		43	2	6	1	52

**Tabla 17:** Tabla retraso en el tratamiento vs variables de desenlace.

En el primer grupo se encontraron 15 pacientes, de los cuales 14 son supervivientes libres de enfermedad y uno falleció. En el segundo grupo encontramos 16 pacientes en donde 2 fallecieron, uno presento una segunda neoplasia, otro presento recaída y el resto son supervivientes. En el tercer grupo hay 13 pacientes 12 supervivientes y un paciente fallecido. En el cuarto grupo hay 3 pacientes, uno con recaída, el resto supervivientes. En el último grupo encontramos 5 pacientes. De los cuales 2 fallecieron y 3 son supervivientes.

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Sig. Monte Carlo (bilateral)		Sig. Monte Carlo (unilateral)			
				Significación	Intervalo de confianza al 95% Límite inferior Límite superior	Significación	Intervalo de confianza al 95% Límite inferior Límite superior		
Chi-cuadrado de Pearson	15.756 <sup>a</sup>	12	.203	.308 <sup>b</sup>	.182	.433			
Razón de verosimilitud	11.932	12	.451	.404 <sup>b</sup>	.270	.537			
Prueba exacta de Fisher-Freeman-Halton	13.553			.308 <sup>b</sup>	.182	.433			
Asociación lineal por lineal	1.346 <sup>c</sup>	1	.246	.288 <sup>b</sup>	.165	.412	.135 <sup>b</sup>	.042	.227
N de casos válidos	52								

a. 17 casillas (85.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .06.

b. Se basa en 52 tablas de muestras con una semilla de inicio 957002199.

c. El estadístico estandarizado es 1.160.

**Tabla 18:** Resultados del estadístico Chi-Cuadrada tabla 17

No se encontró significancia estadística entre el retraso en el tratamiento y las variables de desenlace.

## 11. DISCUSIÓN

En cuanto a la administración de asparaginasa se observó que en promedio a se administraron 19 dosis cada una de 8600UI. Para poder obtener estas cifras se analizaron más de 1000 eventos presentados en nuestra población.

La presencia de eventos adversos en el tratamiento con asparaginasa es un tema muy discutido y abordado en la literatura internacional ya que estos son una de las causas principales de suspensión del tratamiento con este fármaco<sup>(14)</sup>, siendo las reacciones de hipersensibilidad grave la principal causa de suspensión de tratamiento<sup>(21)</sup>. En este estudio se abordó la presencia de eventos adversos y la búsqueda de su asociación con la dosis administrada y las variables de desenlace negativas. Raetz EA, Salzer WL, *et al* en su estudio del 2010 mencionan la hipersensibilidad como el evento adverso más frecuente las reacciones de hipersensibilidad, reportando una incidencia entre el 10-30% y en el artículo de Nobuko Hijiya, *et al* del 2015 <sup>(21)</sup> se reporta una incidencia similar; sin embargo, no especifican en que porcentaje se trata de reacciones de hipersensibilidad graves (grado III, IV). En nuestro estudio se encontró que las reacciones de hipersensibilidad leves son el evento adverso más frecuente en nuestra población con una

incidencia del 15.4%, mientras que las reacciones de hipersensibilidad grave se encontraron en un 10%. En este mismo estudio igualmente mencionan la incidencia de pancreatitis se puede observar entre un 1-18% de los casos <sup>(13)(21)</sup>. Lo que concuerda con los resultados de este estudio de investigación ya que se reportó una incidencia de pancreatitis del 10%. Por otro lado, la presencia de trombosis se reporta hasta en un 10% de incidencia <sup>(13)</sup>; en nuestro estudio no se encontró un solo paciente que tuviera trombosis como uno de los efectos adversos de asparaginasa, sin embargo, se ha reportado que la presencia de trombosis es más frecuente en mayores de 10 años <sup>(13)</sup> y en este estudio se incluyeron solo pacientes menores de esta edad (para mantener exclusivamente pacientes de riesgo estándar).

Los reportes actuales postulan que no existe una correlación entre los niveles de asparaginasa en sangre y la presencia de pancreatitis, también se discute que la reducción en la dosificación de asparaginasa no reduce de forma significativa la toxicidad <sup>(14)</sup>. En este estudio se encontró significancia estadística entre la dosis ponderal individual de asparaginasa y la asociación a eventos adversos. Sin embargo al realizar el análisis de los datos se observa que en la mayoría de los casos de pacientes que presentaron algún grado de hipersensibilidad se llevaron a cabo protocolos de desensibilización; lo que hizo que su dosis ponderal total de asparaginasa aumentara considerablemente; por otro lado en los pacientes que presentaron pancreatitis se dejó de administrar el medicamento posterior al evento; por lo tanto no queda completamente claro si el aumento de la dosis haya sido lo que generó el evento adversos o si el medico a cargo decidió aumentar la dosis secundario a la presencia del evento adverso. Por lo que este resultado se cree tiene un sesgo importante y no lo tomaríamos en consideración como parte de las conclusiones del estudio. En cuanto a la relación de la dosis ponderal y la presencia de desenlaces no favorables a pesar del amplio margen que encontramos en el número de unidades ponderales aplicadas a cada paciente no se pudo probar la asociación entre estas dos variables. Ya está establecido que el uso de asparaginasa ha mejorado la supervivencia de los pacientes con LLA <sup>(13)(21)</sup>, sin embargo, no está establecido cual es la dosis ideal o la dosis mínima necesaria para alcanzar estos efectos deseados. En este estudio no se logró obtener un punto de corte que asociara la dosis con el desenlace positivo o negativo sin embargo al no encontrar asociación entre los desenlaces y la amplia variabilidad de dosis utilizadas, esto nos debe de llevar a pensar en un futuro disminuir las dosis utilizadas de asparaginasa para así reducir el riesgo de toxicidad obteniendo los mismos efectos positivos en el desenlace, pues esto último si fue relevante.

La presencia de eventos adversos graves se presentó en el 20% de nuestra población; el 10% de los pacientes presentó pancreatitis, y el 10% reacción de hiperreactividad grado IV.

La terapia con 6MCP esta descrita con una duración entre 2-3 años (104-156 semanas) esta descrito que la mortalidad y el pronóstico empeora con ciclos más cortos del medicamento <sup>(19)</sup>. En el estudio de nuestra población en promedio se recibieron 102 semanas de tratamiento con 6MCP lo que coincide con la literatura descrita. Sin embargo, en los resultados de nuestra población el rango de semanas va desde las 39 a las 143 semanas; los motivos de suspensión temprana no se abarcan en este estudio. En la literatura revisada se ha demostrado que la interrupción en el tratamiento con 6MCP lleva al aumento en el riesgo de recaídas hasta por 4 veces <sup>(6)(17)</sup>. Al realizar el análisis estadístico se demostró que una terapia menor de 100 semanas este asociado con un aumento en el riesgo de los desenlaces adversos.

Igualmente, la adherencia al tratamiento y la no interrupción de este juega un papel importante en la mortalidad <sup>(17)(20)</sup>. En la literatura están descritos diferentes métodos para monitorizar los niveles de TGN y/o la adherencia al tratamiento para así asegurarse que la dosis que el paciente este recibiendo sea la óptima. En el estudio realizado por Bhatia *et al* en el 2012 se propone una nueva manera de medir de manera indirecta la adherencia al tratamiento; realizo una comparación entre la adherencia documentada con sistemas de monitorización en los medicamentos y la cuenta total de neutrófilos. Sistema que se utiliza en este estudio para monitorizar la adherencia al tratamiento. Primero se revisó el total de biometrías hemáticas tomadas durante la fase de mantenimiento, en promedio a cada paciente se le tomaron 52 biometrías hemáticas, 17 fue el número de biometrías hemáticas más bajas y el paciente que más biometrías hemáticas se le tomaron fueron 93. En los expedientes no se aclara el motivo de por qué a algunos pacientes se les tomaron muy pocas biometrías hemáticas de control sin embargo en algunos casos se especifica que las biometrías hemáticas se realizaron por fuera a solicitud de los pacientes y sus familiares, por lo que esas muestras no están documentadas en el sistema del hospital, lo que podría sesgar los resultados del estudio. Inicialmente se tomaron como puntos de corte la cuenta de neutrófilos  $>500 \times 10^3$  células/microlitros y  $<2500 \times 10^3$  células/microlitros, en donde se encontró que el 94% de los pacientes tuvieron un apego menor o igual al 80%. Se realizo un segundo análisis quitando como variable distractora la neutropenia ya que esto más que estar asociada a mal apego se relación a un evento adverso de la misma 6MCP, a efectos adversos de algún otro agente quimioterápico o a periodos prolongados de infección. Realizando esta modificación se sacó el porcentaje de apego utilizando el número de biometrías hemáticas en donde la cuenta de neutrófilos se mantuvo por debajo de  $<2500 \times 10^3$  células/microlitros. Con esta modificación se encontró que el 71% de la población seguía con un apego menor al 71% y solo el 2% tuvo un apego mayor al 99%. No se encontró significancia estadística entre estos resultados y las variables de desenlace; sin embargo, los resultados son alarmantes debido a que en estudios en donde se ha realizado un análisis directo de la adherencia al medicamento una adherencia menor al 95% se asocia con un aumento en el riesgo de recaída y se concluyó que el riesgo de recaída atribuido a la mala adherencia es del

58.8% <sup>(18)</sup>. Por lo que es necesario realizar en nuestra población más estudios acerca de la adherencia a la 6MCP y determinar específicamente los motivos de mala adherencia, los cuales no se abarcan en este estudio, para poder buscar nuevas estrategias para mejorar estas estadísticas.

En cuanto a las debilidades del estudio es importante destacar que al tratarse de un estudio de análisis retrospectivo la calidad de la información obtenida de los expedientes y la base de datos en muchas ocasiones no es la óptima. Se eliminaron a 3 pacientes del estudio que cumplían con las características de inclusión sin embargo no se contaba con suficiente información en los expedientes para formar parte del estudio. Se revisaron de forma física y electrónica los 52 expedientes utilizados para el estudio sin embargo no nos es posible saber si omitió algún dato o si se duplico alguna variable en alguno de los expedientes; lo que representa un sesgo para el estudio. Otra debilidad importante en el estudio es que la población estudiada es muy pequeña lo que nos limita para poder buscar asociaciones con relevancia estadística que puedan ser trasladadas al resto de la población.

Por último, este estudio no logró comprobar en qué medida el incumplimiento del tratamiento con 6 mercaptopurina y/o L-asparaginasa, aumenta el riesgo de recaída. Al no haber un consenso entre los protocolos utilizados en el hospital, es difícil, comparar los datos de los diferentes pacientes y determinar cuál era el número de dosis que se le debió de haber administrado a cada paciente según el protocolo al que pertenece. Esto hace imposible que podemos determinar si existió incumplimiento en el número de dosis o en la dosis ponderal de alguno de los medicamentos.

## **12. CONCLUSIONES**

Los resultados significativos de este estudio se alinean con la tendencia de estudios internacionales en cuestión al uso de 6 mercaptopurina y asparaginasa. Con los resultados podemos plantear las bases para explorar una potencial disminución en las dosis utilizadas se asparaginasa y fortalecer los esfuerzos para mejorar el apego y la duración del tratamiento ambulatorio con 6 mercaptopurina. Y la importancia de homogenizar los tratamientos utilizados en para la atención de los pacientes con LLA.

## **13. BIBLIOGRAFIA.**

1. Rivera-Luna R, Cárdenas-Cardos R, Olaya-Vargas A, Shalkow-Klincovstein J, Pérez-García M, Alberto Pérez-González O, et al. El niño de población abierta con cáncer en México. Consideraciones epidemiológicas. An Médicos la Asoc Médica del Cent Médico ABC [Internet]. 2015;60(2):91–7. Available from: [www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)

2. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2010;36(4):277–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2010.02.003>
3. Guzman C PC, Cordoba MA, Godoy N, Castaño A, Ribeiro KB, Moreno F, et al. Childhood cancer in Latin America: from detection to palliative care and survivorship. *Cancer Epidemiol*. 2021;71(October).
4. Lassaletta Atienza Á. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr Integr*. 2008;12(6):551–8.
5. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Avalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer* [Internet]. 2011;11(1):355. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/11/355>
6. O'Brien MM, Seif AE, Hunger SP. Acute lymphoblastic leukemia in children. *Wintrobe's Clin Hematol Fourteenth Ed*. 2018;4939–5015.
7. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10230):1146–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33018-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33018-1)
8. Harrison CJ. Acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lab Med*. 2011;31(4):631–47.
9. Ceppi F, Cazzaniga G, Colombini A, Biondi A, Conter V. Risk factors for relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: Prediction and prevention. *Expert Rev Hematol*. 2015;8(1):57–70.
10. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Harbott J, Ludwig WD, Henze G, et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. *Leukemia*. 2000;14(12):2205–22.
11. Schrappe M, Reiter A, Ludwig W, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy : results of trial ALL-BFM 90. 2000;95(11):3310–22.
12. Mo A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Do M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival : treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. 2008;111(9):4477–89.
13. Raetz EA, Salzer WL. Tolerability and Efficacy of L-Asparaginase Therapy in Pediatric Patients. *Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2010;32(7):554–63. Raetz, E. A., & Salzer, W. L. (2010). Tolerability and Efficacy of L-Asparaginase Therapy in Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia, 32(7), 554–563. *Journal of Pediatric Hematology and Oncology*.
14. Kloos RQH, Pieters R, Jumelet FMV, De Groot-Kruseman HA, Van Den Bos C, Van Der Sluis IM. Individualized asparaginase dosing in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J*

- Clin Oncol. 2020;38(7):715–24.
15. Panosyan EH, Seibel NL, Martin-Aragon S, Gaynon PS, Avramis IA, Sather H, et al. Asparaginase antibody and asparaginase activity in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26(4):217–26.
  16. Burke MJ, Devidas M, Maloney K, Angiolillo A, Schore R, Dunsmore K, et al. Severe pegaspargase hypersensitivity reaction rates (grade  $\geq 3$ ) with intravenous infusion vs. intramuscular injection: analysis of 54,280 doses administered to 16,534 patients on children's oncology group (COG) clinical trials. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(7):1624–33.
  17. Bhatia S, Landier W, Hageman L, Chen Y, Kim H, Sun CL, et al. Systemic exposure to thiopurines and risk of relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A children's oncology group study. *JAMA Oncol*. 2015;1(3):287–95.
  18. Bhatia S, Landier W, Shangguan M, Hageman L, Schaible AN, Carter AR, et al. Nonadherence to oral mercaptopurine and risk of relapse in hispanic and non-hispanic white children with acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2094–101.
  19. Schmiegelow K, Nielsen SN, Frandsen TL, Nersting J. Mercaptopurine/methotrexate maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: Clinical facts and fiction. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(7):503–17.
  20. Stevens M, Frobisher C, Hawkins M, Jenney M, Lancashire E, Reulen R, et al. The British Childhood Cancer Survivor Study: Objectives, methods, population structure, response rates and initial descriptive information. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(5):1018–25
  21. Hijiya N, Van Der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2016 [cited 2017 Jun 17];57(4):748–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2015.1101098>