



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL JUÁREZ  
DE MÉXICO

Dirección de Investigación y Enseñanza



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TÉRMINO DE LA INDUCCIÓN  
CON ESQUEMA CALGB 10403 EN PACIENTES CON LEUCEMIA  
LINFOIDE AGUDA**

**TESIS**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA  
HEMATOLOGÍA

PRESENTA:

**MAYRA LIZBETH MAYO MARTINEZ**

DIRECTOR DE TESIS

**DRA. MÓNICA TEJEDA ROMERO**

DIRECTOR DE TESIS

**DRA. ANDREA MILAN SALVARTIERRA**



CIUDAD DE MEXICO 2024

Av. Instituto Politécnico Nacional No. 5160, Col. Magdalena de las Salinas, CP. 07760, Alc. Gustavo A. Madero, CDMX

Tel: (55) 5747 7632 [www.gob.mx/salud/hjm](http://www.gob.mx/salud/hjm)



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



## AUTORIZACIÓN DE TESIS

TESIS

**EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TÉRMINO DE LA  
INDUCCIÓN CON ESQUEMA CALGB 10403 EN PACIENTES CON  
LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA**

NUMERO DE REGISTRO  
**HJM\_065\_23 - R**

**MAYRA LIZBETH MAYO MARTINEZ**  
TESISTA

**DRA. MONICA TEJEDA ROMERO**  
DIRECTOR DE TESIS

**DRA. ANDREA MILAN SALVATIERRA**  
DIRECTOR DE TESIS

**DR. ANTONIO GUTIERREZ RAMIREZ**  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA

**DRA. MADELEINE EDITH VÉLEZ CRUZ**  
JEFE DEL SERVICIO DE POSGRADO



## AGRADECIMIENTOS

*A mis padres y hermanos, mis pilares fundamentales, cuyo amor y apoyo incondicional han sido mi mayor fortaleza. Gracias por brindarme las herramientas necesarias para alcanzar mis sueños y por permanecer a mi lado en cada paso que he dado para lograr mis metas.*

*A mi esposo, mi compañero incansable, gracias por comprender las dificultades de este viaje. Tu apoyo constante y amor han sido mi combustible para seguir adelante.*

*A mis amigos, por su amistad incondicional y sus palabras de aliento en los momentos difíciles. Aprecio profundamente cada risa compartida y cada consuelo ofrecido. Estoy agradecida por tenerlos en mi vida.*

*A mis respetados maestros de la carrera y la especialidad, quienes no solo compartieron su vasto conocimiento sino también valiosas lecciones de humanidad en la medicina. Gracias por sus palabras de apoyo y orientación, ya que estas han sido una valiosa guía en los momentos más desafiantes de mi formación.*

*A mis compañeros y amigos de especialidad, colegas de batallas y cómplices en esta travesía, gracias por cada momento compartido y por el apoyo mutuo que ha hecho nuestra residencia aún más significativa. Juntos hemos enfrentado desafíos y triunfos, creando recuerdos que atesoro.*

*Y principalmente, a Dios, quien ha iluminado mi camino y ha colocado personas maravillosas en mi vida. Agradezco la guía divina que me ha permitido llegar hasta aquí.*

*Con gratitud eterna, Mayra Lizbeth Mayo Martínez.*



## INDICE

<b><i>EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TERMINO DE LA INDUCCION ESQUEMA CALGB 10403 EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA.....</i></b>	<b><i>5</i></b>
<b><i>EVALUATION OF THE RESPONSE AT THE END OF THE CALGB 10403 SCHEME INDUCTION IN PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOID LEUKEMIA .....</i></b>	<b><i>6</i></b>
<b><i>INTRODUCCIÓN .....</i></b>	<b><i>7</i></b>
<b><i>MARCO TEORICO .....</i></b>	<b><i>9</i></b>
<b><i>JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....</i></b>	<b><i>25</i></b>
<b><i>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</i></b>	<b><i>26</i></b>
<b><i>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....</i></b>	<b><i>27</i></b>
<b><i>OBJETIVO .....</i></b>	<b><i>27</i></b>
Objetivo general.....	27
Objetivos específicos: .....	27
<b><i>METODOLOGÍA.....</i></b>	<b><i>28</i></b>
Diseño de la investigación.....	28
Definición de la población.....	28
Criterios de selección.....	28
Criterios de inclusión: .....	28
Criterios de exclusión:.....	28
Criterios de eliminación: .....	28
Tamaño de muestra y muestreo.....	29
Definición de variables: .....	30
Análisis estadístico. ....	32
Recursos Humanos .....	33
Recursos Materiales .....	33
Recursos Financieros .....	33
<b><i>ASPECTOS ÉTICOS .....</i></b>	<b><i>34</i></b>
PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES .....	34
CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	34
ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD .....	35



**RESULTADOS ..... 36**

**DISCUSIÓN ..... 43**

**CONCLUSIONES..... 46**

**ANEXO ..... 48**

    Instrumento de recolección ..... 48

**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS..... 49**



## EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TERMINO DE LA INDUCCION ESQUEMA CALGB 10403 EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

Tejeda Romero M<sup>1</sup>. Mayo Martínez ML<sup>2</sup>

### Resumen

**Introducción.** La leucemia linfocítica aguda (LLA) es una enfermedad neoplásica caracterizada por aparición y proliferación de linfoblastos. El tratamiento de elección para la LLA es quimioterapia, sin embargo, las diferentes combinaciones de medicamentos de quimioterapia pueden tener diferentes resultados al final de la fase de inducción, lo cual impacta en el pronóstico de los pacientes. En este estudio, se evaluará la respuesta al final de la fase de inducción con el esquema de quimioterapia CALGB 10403 en pacientes con LLA en el servicio de hematología en el Hospital Juárez de México. **Objetivo general.** Evaluar la respuesta al término de la fase de inducción con el esquema CALGB 10403 en pacientes adultos con leucemia linfocítica aguda. **Material y métodos.** Se realizará un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo que se realizará en el Hospital Juárez de México. Se revisarán bases de datos y expedientes de pacientes que ingresaron al servicio de Hematología con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento de inducción a la remisión con CALGB 10403, desde marzo 2021 a julio 2023. Se identificarán variables como enfermedad residual medible por citometría de flujo, citomorfología, biometría hemática con las cuales se establecerán las respuestas del tratamiento recibido. **Análisis estadístico.** Dado que se trata de un estudio de naturaleza descriptiva, el análisis estadístico se centró en la estimación de medidas de tendencia central y dispersión para las variables consideradas en el análisis. Inicialmente, se llevó a cabo una descripción detallada de la muestra mediante un análisis de frecuencias que abarcó tanto variables sociodemográficas como clínicas al momento del diagnóstico de los pacientes. Se realizó a un análisis descriptivo específico de la variable relacionada con la respuesta al tratamiento de inducción, donde se calcularon las frecuencias y porcentajes correspondientes a cada una de las opciones de respuesta disponibles. En base al conjunto completo de participantes, se calculó la tasa de respuesta alcanzada al concluir la fase de inducción aplicando el esquema CALGB 10403. Con el propósito de fortalecer el análisis descriptivo y en congruencia con los objetivos planteados, se llevaron a cabo análisis de frecuencias adicionales que tomen en consideración la estratificación de subgrupos. Estos subgrupos se generarán a partir de variables sociodemográficas al momento del diagnóstico, siguiendo los indicadores presentes en la literatura especializada. Concretamente, se crearon dos grupos de comparación: uno para hombres y otro para mujeres, así como subgrupos según el tipo de leucemia de acuerdo con las clasificaciones y el riesgo citogenético. Para cada uno de estos subgrupos, se efectuó un análisis de correlación y se calcularon los porcentajes relativos a las diferentes respuestas. Además, se aplicó la prueba de Chi-cuadrado para evaluar la posible existencia de tendencias en la distribución de las respuestas con respecto al grupo de pertenencia, proporcionando así una mayor profundidad en la exploración de los resultados. **Resultados:** Participaron 30 pacientes, al término de la fase de inducción se realizó una medición de enfermedad residual medible en médula ósea, por citometría de flujo multiparamétrica posterior a la inducción, 10% (n=3) de los pacientes obtuvieron un resultado negativo, mientras que el 76.7 % (n=23) obtuvieron un resultado positivo (> 0.01) con una mediana de 0.11 (0.02 – 1.62). Solo en el 13.3% (n=4) de los casos no se realizó la prueba. 46.7% (n=14) de los pacientes alcanzaron remisión completa, 30% (n=9) tuvieron una recuperación hematológica parcial, 10% (n=3) obtuvieron una recuperación hematológica incompleta y 13.3% (n=4) fallecieron antes de evaluar la respuesta. **Palabras claves.** Leucemia linfocítica aguda, quimioterapia esquema CALGB 10403, inducción a la remisión.



## EVALUATION OF THE RESPONSE AT THE END OF THE CALGB 10403 SCHEME INDUCTION IN PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOID LEUKEMIA

Tejeda Romero M<sup>1</sup>. Mayo Martínez ML<sup>2</sup>

### Summary

**Introduction.** Acute lymphoid leukemia (ALL) is a neoplastic disease characterized by proliferation of immature lymphoid cells. Chemotherapy is the treatment of choice for ALL. However, different combinations of chemotherapy drugs may have different results at the end of the induction phase, impacting patients' prognosis. In this study, the response at the end of the induction phase with the CALGB 10403 chemotherapy regimen will be evaluated in patients with ALL in the hematology service at the Juárez Hospital in Mexico.

**General objective.** To evaluate the response at the end of the induction phase with the CALGB 10403 scheme in adult patients with acute lymphoid leukemia.

**Material and methods.** An observational, retrospective, cross-sectional and descriptive study will be carried out at the Hospital Juárez de México. Databases and records of patients who entered the Hematology service with a diagnosis of acute lymphoid leukemia who received remission induction treatment with CALGB 10403 will be reviewed, from March 2021 to July 2023. Variables such as residual disease measurable by cytometry will be identified. flow, cytomorphology, blood count with which the responses to the treatment received will be established. **Statistical Analysis.** Since this is a descriptive study, the statistical analysis focused on the estimation of measures of central tendency and dispersion for the variables considered in the analysis. Initially, a detailed description of the sample was carried out through a frequency analysis that covered both sociodemographic and clinical variables at the time of the patients' diagnosis. A specific descriptive analysis of the variable related to the response to induction treatment was carried out. , where the frequencies and percentages corresponding to each of the available response options were calculated. Based on the complete set of participants, the response rate achieved at the end of the induction phase was calculated by applying the CALGB 10403 scheme. With the purpose of strengthening the descriptive analysis and in congruence with the stated objectives, frequency analyzes were carried out. additional ones that take into consideration subgroup stratification. These subgroups will be generated from sociodemographic variables at the time of diagnosis, following the indicators present in the specialized literature. Specifically, two comparison groups were created: one for men and one for women, as well as subgroups according to the type of leukemia according to the classifications and cytogenetic risk. For each of these subgroups, a correlation analysis was carried out and They calculated the percentages relative to the different responses. In addition, the Chi-square test was applied to evaluate the possible existence of trends in the distribution of responses with respect to the group to which they belong, thus providing greater depth in the exploration of the results.

**Results:** 30 patients participated, at the end of the induction phase, a measurement of measurable residual disease in the bone marrow was performed, by multiparametric flow cytometry after induction, 10% (n=3) of the patients obtained a negative result. while 76.7% (n=23) obtained a positive result ( $> 0.01$ ) with a median of 0.11 (0.02 – 1.62). Only in 13.3% (n=4) of cases the test was not performed. 46.7% (n=14) of patients achieved complete remission, 30% (n=9) had partial hematological recovery, 10% (n=3) achieved incomplete hematological recovery and 13.3% (n=4) died before evaluate the response

**Keywords.** Acute lymphoid leukemia, chemotherapy scheme CALGB 10403, induction of remission.

6



## INTRODUCCIÓN

La LLA es una enfermedad neoplásica, caracterizada por una proliferación descontrolada de las células linfoides inmaduras, que se encuentran bloqueadas en una etapa de diferenciación, estas células infiltran la médula ósea, sangre periférica y otros sitios extramedulares del cuerpo<sup>(1)</sup>.

En Estados Unidos de América se estima una incidencia de LLA de 1.6 millones por cada 100, 000 habitantes, en 2016 se diagnosticaron 6590 casos nuevos con más de 1,400 muertes reportada por la Sociedad Estadounidense del Cancer. En México no existen reportes estadísticos recientes que describan la incidencia de LLA. Se reportó que del año 2010 al 2017 la incidencia de leucemia fue de 75,3/millón/año en pacientes de 0 a 18 años. Los casos de LLA representaron el 83% de los casos<sup>(2)</sup>.

El tratamiento se divide en cuatro fases durante un período de 2 a 3 años: inducción, consolidación, intensificación y mantenimiento a largo plazo<sup>(1)</sup>.

La evaluación de la respuesta al término de la fase de inducción es un aspecto crítico ya que es uno de los factores pronósticos y permite adecuar la toma de decisiones terapéuticas futuras<sup>(15)</sup>.

El esquema CALGB 10403, también conocido como Protocolo Cancer and Leukemia Group B 10403, es un régimen de tratamiento estándar utilizado en el tratamiento de la LLA en adultos, que tiene inspiración pediátrica, el cual consiste en una fase de inducción, consolidación y mantenimiento a largo plazo. La fase de inducción a la remisión consiste en combinar diferentes fármacos y dosis, incluidos citarabina, prednisona, vincristina, asparaginasa, daunorrubicina, metotrexato y citarabina intratecal durante 29 días aproximadamente.



El esquema de quimioterapia CALGB 10403 ha sido evaluado previamente en una población anglosajona y se ha observado que presenta una mayor eficacia en el tratamiento de esta enfermedad en un gran ensayo clínico prospectivo realizado por los tres grupos cooperativos se observó que es factible tratar a pacientes jóvenes y adultos con edades hasta los 40 años con un régimen pediátrico intensivo, con baja mortalidad relacionada con el tratamiento y marcada mejoría en los resultados, la sobrevida global a los 3 años fue del 73 %, en comparación con estudios CALGB anteriores, en los que la sobrevida global para este grupo de edad fue del 55 % a los 3 años <sup>(21)</sup>.

El servicio de hematología el Hospital Juárez de México cuenta con datos históricos, llevándose a cabo un estudio retrospectivo del 2016 al 2020, con un total de 122 pacientes con LLA, observándose que el tratamiento más utilizado fue el protocolo Saint Jude XIII en una proporción de 77%, siguiendo en frecuencia Hyper-CVAD con un 31.64% y finalmente el protocolo Larson en 22.78%, de los cuales solo 56 pacientes contaban con resultados de la enfermedad residual medible (ERM) por citometría de flujo (CMF) al término de la fase de inducción a la remisión, concluyéndose que el 100% contaban con un resultado positivo, es decir mayor a 0.01%, lo cual incrementa el riesgo de recaída <sup>(3)</sup>.

Por tal motivo, en el marzo 2021 se decide cambiar a esquema CALGB 10403, en base a la bibliografía se espera que todos los pacientes presenten una mejor respuesta al término de la fase de inducción a la remisión, ya que esto impactaría de manera favorable al pronóstico y calidad de vida de los pacientes.



## **EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TERMINO DE LA INDUCCIÓN ESQUEMA CALGB 10403 EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA**

### **MARCO TEORICO**

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) se caracteriza por ser un cáncer hematológico originado en una proliferación anormalmente elevada de células inmaduras pertenecientes a la línea linfoide. Estas células inmaduras se infiltran no solo en la médula ósea, sino también en la sangre y diversos sitios extramedulares en el organismo, tales como la piel, el hígado, el bazo, el sistema nervioso central y los testículos, entre otros. Esta de infiltración celular en múltiples tejidos y órganos conlleva una interferencia significativa en su función normal, dando lugar a una amplia gama de síntomas y complicaciones que caracterizan esta enfermedad maligna <sup>(1)</sup>.

Lamentablemente, no existen registros estadísticos que proporcionen una descripción precisa de la frecuencia de la leucemia en adultos en México. En el período comprendido entre 2007 y 2010, la tasa de incidencia de leucemia en la población de 0 a 18 años se situó en 75,3 casos por millón de personas al año. Los de LLA representaron el 83% del total de casos de leucemia registrados en ese período. Esta tasa de incidencia se ubica entre las más elevadas a nivel global. Cabe señalar que la Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de su plataforma GLOBOCAN 2020, únicamente presenta datos generales sobre la incidencia de leucemia, con un total de 6,955 casos estimados, sin proporcionar información específica sobre la incidencia de la LLA en México <sup>(2)</sup>.

En los Estados Unidos de América, se calcula que la LLA presenta una tasa de incidencia aproximada de 1,6 casos por cada 100, 000 individuos. Tan solo en el



año 2016, se identificaron cerca de 6,590 nuevos diagnósticos de LLA, la Sociedad Estadounidense del Cáncer documentó un registro de más de 1, 400 defunciones relacionadas con esta patología.

Es fundamental resaltar que la distribución de la incidencia de la LLA exhibe un patrón bimodal, manifestando un primer pico en la población infantil y un segundo pico alrededor de los 50 años de edad <sup>(4)</sup>.

La LLA puede manifestarse en individuos sin factores de riesgo aparente, aunque en algunos casos se han identificado factores ambientales y predisposición genética heredada como determinantes de esta enfermedad. Además, existen síndromes genéticos que aumentan la susceptibilidad a la LLA. Asociado a ello, se han observado variantes alélicas comunes que incrementan el riesgo de padecer esta enfermedad, como en el síndrome de Down, la anemia de Fanconi, la ataxia telangiectasia y translocaciones cromosómicas específicas, por ejemplo, la translocación 15;21. En el ámbito genético, se han identificado variantes heredadas en genes como CEBPE, ETV6, ARID5B, IKZF1, CDKN2A o CDKN2B, PIP4K2A, que también se asocian con una mayor predisposición a la LLA. Además, esta información destaca que la LLA puede tener un origen multifactorial, donde la predisposición genética y la exposición a ciertos factores ambientales pueden desempeñar un papel significativo en el desarrollo de la enfermedad <sup>(1,5)</sup>.

Es esencial llevar a cabo un estudio minucioso que abarque una revisión exhaustiva de la historia clínica, un examen físico detallado y la evaluación sistemática de diversos síndromes, tales como síndrome hemorrágico, febril, consuntivo, anémico y otros indicadores relevantes. Se requiere realizar una serie de pruebas diagnósticas que incluyen un hemograma completo o también llamada biometría hemática, análisis microscópico del frotis sanguíneo periférico, evaluación de perfiles bioquímicos en sangre, pruebas destinadas a evaluar la función hepática y una evaluación detallada del perfil de coagulación. Además de estas, se recomienda efectuar un panel de pruebas virales con el objetivo de detectar la presencia de virus



como el de la hepatitis B (VHB), la hepatitis C (VHC), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el citomegalovirus (CMV). Para las mujeres en edad reproductiva, se aconseja también llevar a cabo una prueba de embarazo. Por otra parte, resulta esencial evaluar la posible afectación a sitios santuario, principalmente testículos y sistema nervioso central (SNC), por lo que se aconseja realizar ultrasonido testicular y una punción lumbar con el propósito de evaluar la posible afectación, siguiendo el protocolo de quimioterapia establecido <sup>(6)</sup>.

Se debe contemplar la posibilidad de llevar a cabo un ecocardiograma, especialmente en individuos con antecedentes de afecciones cardíacas, exposición previa a antraciclinas o la presencia de síntomas clínicos que indiquen una posible disfunción cardíaca, particularmente en pacientes de edad avanzada. Además, se requiere llevar a cabo un aspirado de médula ósea para identificar el subtipo de leucemia mediante análisis morfológicos, CFM, PCR y/o cariotipo para valoración de alteraciones citogenéticas. Es de vital importancia considerar una evaluación temprana para el trasplante de médula ósea y la búsqueda de donantes en los casos en que este tratamiento sea necesario. <sup>(7)</sup>.

Existen múltiples sistemas de clasificación empleados para categorizar la LLA, los cuales se basan en la evaluación de diversos parámetros. Estos parámetros comprenden la morfología celular, el inmunofenotipo de las células leucémicas que se determina mediante técnicas como la citometría de flujo y la inmunohistoquímica, así como las anormalidades citogenéticas y moleculares. Entre las distintas metodologías auxiliares para la clasificación de la LLA, la más ampliamente utilizada divide esta enfermedad en dos subtipos primarios, considerando el linaje celular de origen: la Leucemia Linfoblástica Aguda de células B (LLA-B) y la Leucemia Linfoblástica Aguda de células T (LLA-T). Además, en el contexto de la clasificación morfológica según el sistema FAB (francés-americano-británico), se distinguen subtipos como L1, L2 y L3, los cuales se asignan en función de las características morfológicas de los linfoblastos, empleados como criterio el porcentaje de células



inmaduras o blastos, siendo un 20% el umbral de referencia para tal determinación (8) .

Otra modalidad de clasificación empleada en el contexto de la LLA se basa en la utilización de la CFM, la cual constituye una herramienta fundamental tanto en el proceso de diagnóstico como en el seguimiento de los pacientes que padecen esta enfermedad. La CFM se vale de la combinación simultánea de aproximadamente 6 a 8 o incluso más proteínas que se evalúan utilizando citómetros de flujo que cuentan con capacidad para detectar más de 6 fluorescencias distintas. Estas proteínas comprenden marcadores específicos, tanto de superficie como intracelulares, que permiten la identificación y la categorización de las células leucémicas en función de su linaje celular. Es importante destacar que, en algunos casos, se han descrito y clasificado leucemias con características fenotípicas mixtas, siguiendo los criterios establecidos por el Grupo Europeo para la Caracterización Inmunológica de las Leucemias (EGIL). A continuación, se presenta una tabla que muestra la clasificación de acuerdo a las expresiones fenotípicas celulares.

**Tabla 1.** Clasificación de LLA B y T de acuerdo a expresiones fenotípicas celulares por CMF.

Linaje	Estadio	Expresión fenotípica
<b>Linaje B</b>		
<b>Precursor B</b>	Pro B	CD10(-) CD34(++) CD20(-) TdT (++)
	Común	CD10(+++) CD34(+) CD20(- /+) Cadena μ (-) TdT (++)
	Pre B	CD10(+) CD34(-) CD20(+) cadena μ + TdT++
<b>Madura B</b>		CD20(+) TdT (-) CD10(+) CD34(-) K (+) o λ (+)
<b>Linaje T</b>		



<b>Precursor T CD7(++), CD3c(+), CD3m (-/+)</b> débil	Pro T (T I)	CD2(-) CD5(-) CD8(-) CD4(-) TdT (++) CD34(+/-)
	Early T	CD5(+) débil CD8(-) CD1a (-) CD2(-) TdT (+)
	Pre T (T II)	CD2(+) y/o CD5(+) y/o CD8(+) CD1a (-) mCD3(-)
	Intermedia o cortical T (T III)	CD1a (+) CD34(-) CD4(+) CD8(+) CD3m (+)
<b>Madura T CD7(++), CD3c(+), CD3m(+)</b>	Madura T	CD3m (+) CD1a (-) TCRαβ (+) o TCRγδ (+)

Tomado y modificado de *Guías argentinas de hematología 2021*<sup>(9)</sup>

La citogenética convencional, la técnica de hibridación fluorescente in situ (FISH) y, en particular, la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa Inversa (RT-PCR) se emplean con el propósito de lograr un diagnóstico ágil, permitiendo la identificación de reordenamientos genéticamente específicos. De esta manera, se logra determinar la categorización del riesgo, distinguiendo entre aquellos pacientes con un perfil de riesgo intermedio/alto y los que presentan un perfil de alto riesgo<sup>(10)</sup>.

Es importante destacar que, aunque se ha propuesto recientemente la Clasificación de Consenso Internacional (ICC) para la LLA, sin embargo aún no se ha implementado en la práctica clínica del Hospital Juárez de México en pacientes con esta enfermedad. Esta nueva clasificación ha sido desarrollada para mejorar la precisión del diagnóstico y la estratificación del riesgo en la LLA, aprovechando los avances en estudios genómicos. Aunque muchas de las entidades de LLA con características clínicas y pronósticas distintivas que se incluyeron en la clasificación de la OMS de 2016 se mantienen en la ICC actualizada, se han realizado algunas modificaciones basadas en hallazgos citogenéticos recientes, la clasificación se muestra en la tabla 2<sup>(11)</sup>.

**Tabla 2.** Clasificación de consenso internacional de la LLA



B-ALL con anomalías genéticas recurrentes

B-ALL con t (9;22) (q34.1; q11.2)/ *BCR: ABL1*

con compromiso solo linfóide

con participación multilínea

B-ALL con t(v;11q23.3)/ *KMT2A* reorganizado

B- ALL con t (12;21) (p13.2; q22.1)/ *ETV6:RUNX1*

B-ALL, hiperdiploide

B-ALL, hipodiploide bajo

B-ALL, casi haploide

B-ALL con t (5;14) (q31.1; q32.3)/ *IL3: IGH*

B- ALL con t (1;19) (q23.3; p13.3)/ *TCF3:PBX1*

B-ALL, *BCR* : como *ABL1* , clase *ABL-1* reorganizada

B-ALL, *BCR*: similar a *ABL1*, *JAK-STAT* activado

B-ALL, *BCR* :: similar a *ABL1* , *NOS*

B-ALL con *iAMP21*

B-ALL con reordenamiento *MYC*

B-ALL con reordenamiento *DUX4*

B-ALL con reordenamiento *MEF2D*

B-ALL con reordenamiento *ZNF384(362)*

B-ALL con reordenamiento *NUTM1*

B-ALL con reordenamiento *HLF*

B- ALL con *UBTF:ATXN7L3/PAN3,CDX2* ("CDX2/UBTF")

B-ALL con *IKZF1 N159Y* mutado

B-ALL con *PAX5 P80R* mutado

Entidad provisional: B-ALL, *ETV6:RUNX1* - like

Entidad provisional: B-ALL, con alteración *PAX5*

Entidad provisional: B-ALL, con *ZEB2* mutado (p.H1038R)/*IGH*:: *CEBPE*

Entidad provisional: B-ALL, *ZNF384* reorganizado – like

Entidad provisional: B-ALL, *KMT2A* reorganizado like

B- ALL, *NOS*

ALL - B

ALL – T

LLA precursora temprana de células T con reordenamiento *BCL11B*

LLA de precursores tempranos de células T, *NOS*

T-ALL, *NOS*

Entidades provisionales: *BCL11B*-activado, *TAL1/2-R*, *TLX1-R*, *TLX3-R*, *HOXA*, *LMO1/2-R*, *NKX2-R*, *SPI1-R*, *BHLH*

Entidad provisional: LLA de células asesinas naturales

*Modificada de International Consensus Classification of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma* <sup>(11)</sup>.

Existen varios elementos que deben ser considerados, ya que influyen en la identificación de factores pronósticos y la estratificación del riesgo en pacientes con



LLA. Estos factores incluyen la edad del paciente, la cual se divide en grupos etarios, el grupo de pacientes entre 15 – 30/40 años o grupo AYA, adultos 40 – 60 años, añosos > 60 años. Una edad mayor de 30 a 45 años, el recuento de leucocitos, hemoglobina y plaquetas al momento del diagnóstico, el inmunofenotipo, la citogenética y la respuesta al final de la fase de inducción de quimioterapia se identifican como factores de riesgo adverso que impactan en el pronóstico.

Se considera factores de mal pronóstico: la carga de la enfermedad, la infiltración en órganos como el hígado, el bazo, el sistema nervioso central o los testículos, visceromegalia, leucocitos superior a 30,000/mm<sup>3</sup> en LLA de linaje B y más de 100,000/mm<sup>3</sup> en LLA de linaje T, hemoglobina por debajo de 6 g/dl. Los recuentos de plaquetas por debajo de 30,000/mm<sup>3</sup> se han considerado como una situación desfavorable y pueden predisponer a la infiltración en el sistema nervioso central, un recuento de plaquetas por encima de 100,000/mm<sup>3</sup> se asocia con una mejor supervivencia <sup>(12)</sup>.

El inmunofenotipo de los blastos también es un factor importante, la LLA pro-B, early-T e inmunofenotipo T son identificados como de alto riesgo de recaída y peor pronóstico. Esta última se distingue como una entidad patobiológica única que no había sido identificada previamente, presenta un pronóstico desfavorable cuando se trata con quimioterapia intensiva convencional <sup>(13)</sup>.

La infiltración del sistema nervioso central en pacientes recién diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda se detecta en un rango de 5 a 10%. Cuando se obtiene un resultado positivo en la citología, indica un pronóstico extremadamente desfavorable en términos de supervivencia, probabilidad de recaída y resistencia a los tratamientos de quimioterapia disponibles en la actualidad <sup>(14)</sup>.



Una respuesta desfavorable a los corticoides en el día 8 con una concentración de más de 1,000 blastos por milímetro cúbico en sangre periférica se considera un criterio de alto riesgo según algunos protocolos. Además, se evalúa la médula ósea mediante un aspirado y/o citometría de flujo en el día 15, y si se encuentra un porcentaje de linfoblastos superior al 10%, también se clasifica como un criterio de alto riesgo para la recaída. Asimismo, se toma en cuenta la remisión morfológica completa que ocurre después del primer ciclo de tratamiento, así como la presencia de ERM después de la fase de inducción, que generalmente se define como una concentración superior al 0,01% o  $10^{-4}$  en la semana 6-20, de acuerdo con el protocolo de quimioterapia aplicado <sup>(9)</sup>.

Es importante llevar a cabo un análisis citogenético y basándose en los resultados obtenidos, establecer los pronósticos en función de la naturaleza de las alteraciones identificadas. Estos factores son fundamentales para orientar el tratamiento adecuado de la leucemia linfoblástica aguda y para evaluar el riesgo de recaída. Las anomalías citogenéticas, que involucran modificaciones en la cantidad y estructura de los cromosomas, se encuentran en más del 80% de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de tipo B. Estas mutaciones genéticas desempeñan un papel crítico en la evaluación del pronóstico, ya que interfieren con la diferenciación celular, promueven la proliferación de las células precursoras linfoides y son esenciales para la estratificación del riesgo, como se muestra en la tabla 3 <sup>(15)</sup>.

**Tabla 3.** Riesgo citogenético

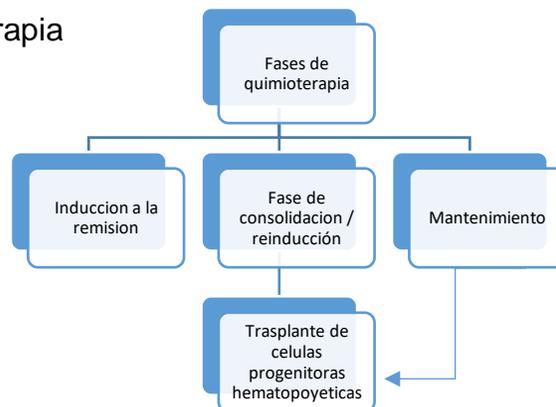
Riesgo citogenético	Alteraciones citogenéticas
Alto	<p>Hipodiploidía (&lt;44 cromosomas)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>KMT2A</i> reordenado (t [4;11] u otros)</li> <li>• t(v;14q32)/IgH</li> <li>• t(9;22)(q34;q11.2): <i>BCR-ABL1</i> (definido como riesgo alto en la era pre-inhibidores de tirosina cinasa)</li> <li>• Cariotipo complejo (5 o más anomalías cromosómicas)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LLA similar a BCR-ABL1(similar a Ph) JAK-STAT (CRLF2r EPORr, JAK1/2/3r, TYK2r, mutaciones de SH2B3, IL7R, JAK1/2/3)</li> <li>Clase ABL (reordenamientos de ABL1, ABL2, PDGFRA, PDGFRB, FGFR)</li> <li>Otros (NTRKr, FLT3r, LYNr, PTL2Br)</li> <li>• La amplificación intracromosómica del cromosoma 21 (iAMP21)</li> <li>• t(17;19): Fusión TCF3-HLF</li> <li>• Alteraciones de IKZF1</li> </ul>
<b>Bajo</b>	<p>Hiperdiploidía (51 a 65 cromosomas)</p> <p>Los casos con trisomía de los cromosomas 4, 10 y 17 parecen tener el resultado más favorable</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• t(12;21)(p13;q22): ETV6-RUNX1</li> </ul>
<b>Riesgo estándar</b>	Alteraciones no categorizadas en riesgo bajo o alto

Tomado y modificado de NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Leucemia linfoblástica aguda Versión 1.2022<sup>(16)</sup>

En el tratamiento de la LLA, se sigue un protocolo terapéutico que generalmente involucra cuatro etapas a lo largo de un período de 2 a 3 años: inducción, consolidación, intensificación y mantenimiento, siendo esta última fase potencialmente de duración prolongada, su extensión dependiendo del esquema específico empleado. Además, se complementa con quimioterapia intratecal, con el objetivo de prevenir la recurrencia de la enfermedad y la infiltración en el SNC. En casos de pacientes con un perfil de alto riesgo o pruebas positivas de ERM se considera la indicación de un trasplante alogénico de células hematopoyéticas como parte del tratamiento , en la imagen 1 se muestran las fases de quimioterapia<sup>(1)</sup>.

**Imagen 1.** Fases de quimioterapia





Se ha demostrado la viabilidad de un protocolo terapéutico pediátrico adaptado para tratar la LLA en pacientes de 18 a 60 años con una tolerancia aceptable y pronóstico más favorable. Las terapias actuales han resultado en una supervivencia a largo plazo del 50% en pacientes con LLA de células B precursoras. En casos específicos de LLA con cromosoma Filadelfia (Ph), la supervivencia varía entre el 50% y el 70%. Para LLA de células T, la supervivencia oscila entre el 50% y el 60%, mientras que en LLA madura de células B, las terapias modernas inspiradas en protocolos pediátricos logran una supervivencia de hasta el 80%. La fase de inducción tiene como objetivo principal eliminar la carga de la enfermedad y restaurar la producción normal de células sanguíneas para alcanzar la remisión completa <sup>(17)</sup>.

El tratamiento en la fase de inducción a la remisión, comprende la administración de glucocorticoides, antraciclinas, vincristina y asparaginasa. Se ha observado que el uso de dosis más altas de dexametasona durante los primeros 16 días de tratamiento conlleva una mayor mortalidad temprana en comparación con un esquema de tratamiento interrumpido, aunque ambos enfoques presentan tasas de respuesta completa del 76% al 82%. La elección entre daunorrubicina e idarubicina como antraciclina en la fase de inducción varía, y dosis más altas de daunorrubicina han sido exploradas, aunque su eficacia y toxicidad están siendo evaluadas más a fondo y seguramente se tendrá más información en breve. La ciclofosfamida y la asparaginasa también se utilizan en la inducción.

Los ciclos de consolidación son diversos y se cree que la aplicación intensiva de metotrexato es beneficiosa, pero la dosificación en adultos está limitada a 1,5-2 g/m<sup>2</sup> debido a la mucositis. El mantenimiento es una fase crucial en el tratamiento de la LLA, y omitirlo conduce a tasas más bajas de supervivencia libre de enfermedad. El metotrexato intravenoso y la mercaptopurina oral son los principales fármacos utilizados en el mantenimiento, y aunque se ha intentado intensificar la terapia con mercaptopurina, no se ha demostrado un aumento en la eficacia <sup>(18)</sup>.



Con el propósito de abordar la diferencia en las tasas de supervivencia, se ha extendido la aplicación de regímenes pediátricos mejorados a grupos de pacientes de mayor edad, aunque se ha observado una mayor incidencia de toxicidad en pacientes con edades comprendidas entre los 45 y 55 años. Los grupos pediátricos utilizan dosis significativamente más intensivas de varios agentes terapéuticos clave en la LLA, como los glucocorticoides, la vincristina y la L-asparaginasa, así como una profilaxis al SNC más intensiva y prolongada <sup>(19)</sup>.

Un análisis que involucró 18 ensayos comparativos y 9 no comparativos con un total de 3,154 y 1,700 pacientes con LLA Ph<sup>-</sup>, respectivamente, reveló consistentemente que los regímenes de tratamiento pediátrico superaron a los protocolos para adultos en términos de resultados clínicos, aunque dos estudios, uno en Finlandia y otro en el MD Anderson Cancer Center (MACC), no respaldaron claramente esta superioridad. Un estudio adicional respaldó los programas pediátricos, destacando que los resultados obtenidos en el MDACC con un régimen específico no se replicaron fácilmente en otros lugares. Además, encuestas en Estados Unidos y Canadá demostraron que la supervivencia mejoraba significativamente en adolescentes y AYA tratados con enfoques pediátricos en comparación con aquellos atendidos en centros comunitarios para adultos. Estos hallazgos enfatizan la importancia de participar en ensayos clínicos, seleccionar cuidadosamente los regímenes pediátricos para AYA con LLA Ph<sup>-</sup>, garantizar la adherencia al tratamiento y considerar la experiencia del equipo médico, mientras se presta atención a la prevención de complicaciones tóxicas y la administración de la quimioterapia en regímenes pediátricos aplicados en adultos <sup>(20)</sup>.

El ensayo prospectivo CALGB (Cancer and Leukemia Group B ) 10403, realizado en colaboración con grupos cooperativos respaldados por el Instituto Nacional del Cáncer en América del Norte, demostró una mejora significativa en la supervivencia al evaluar un enfoque de tratamiento pediátrico intensivo en pacientes jóvenes y



adultos de hasta 40 años con LLA, logrando una tasa de supervivencia global del 73% a los 3 años en contraste con estudios previos que mostraron una tasa del 55% en este grupo de edad. Aunque la mortalidad relacionada con el tratamiento fue baja (3%), se observó un aumento en las complicaciones hepáticas y trombóticas durante la terapia de inducción, especialmente en pacientes mayores de 45 a 50 años. Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar terapias pediátricas intensivas en pacientes jóvenes con LLA <sup>(21)</sup>.

La incorporación de anticuerpos anti-CD20, como rituximab, ha mejorado la supervivencia en el tratamiento de la LLA. Rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, ha demostrado su eficacia en combinación con quimioterapia en pacientes con LLA que expresan al menos un 20% de CD20. Los estudios realizados en el MDACC y el grupo de estudio multicéntrico alemán para la LLA en adultos (GMALL) mostraron mejoras significativas en la duración de la respuesta y la supervivencia general, especialmente en pacientes menores de 60 años. El estudio GRAALL también respaldó esta combinación terapéutica en pacientes jóvenes con LLA CD20+. A pesar de ser generalmente bien tolerado, rituximab presenta riesgos como reacciones a la infusión, reactivación de la hepatitis B y casos raros de leucoencefalopatía e hipogamaglobulinemia. Sin embargo, rituximab puede mejorar la eficacia de otros medicamentos, como la asparaginasa. Debido a esta mejora en la duración de la respuesta y de la supervivencia se ha incluido rituximab en esquemas de tratamiento con CALGB 10403 <sup>(22)</sup>.

En el estudio CALGB 10403 se observó que las tasas de mortalidad después de la remisión fueron bajas y comparables a las de pacientes más jóvenes. Se analizaron las diferencias en toxicidades según la edad y el índice de masa corporal (IMC), encontrando que algunas toxicidades eran más comunes en pacientes más jóvenes, mientras que otras lo eran en pacientes mayores, y que un IMC más bajo se asociaba con menos eventos adversos de grado 3 a 5, de acuerdo a Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE). Las principales toxicidades



observadas incluyen hiperglucemia, neutropenia febril, tromboembolismo, pancreatitis y aumento de la bilirrubina, especialmente durante la fase de inducción. Sin embargo, después de la terapia de inducción, no se encontraron diferencias significativas en las toxicidades entre las dos poblaciones estudiadas, respaldando la viabilidad de utilizar esquemas de tratamiento pediátrico en pacientes adultos con LLA<sup>(23)</sup>.

La evaluación de la respuesta al tratamiento en individuos afectados por LLA constituye un componente fundamental para determinar la efectividad terapéutica. Por lo tanto, resulta primordial identificar los parámetros que se emplean con el propósito de valorar diversos estados de respuesta, tales como la remisión completa, la recuperación hematológica parcial, la respuesta completa con recuperación hematológica incompleta, el estado libre de leucemia morfológica, la médula aplásica, la enfermedad refractaria, la enfermedad progresiva y la enfermedad recidivante. Además, es importante destacar que existen criterios específicos de respuesta diseñados para evaluar la afectación del sistema nervioso central y la enfermedad linfomatosa extramedular, aunque estos últimos no serán abordados en el contexto de este trabajo<sup>(16)</sup>.

Después del tratamiento convencional con diversos agentes quimioterapéuticos, la mayoría de los adultos lograrán una remisión completa en términos morfológicos. No obstante, la evaluación de la respuesta se perfecciona al considerar también ERM, previamente llamada la enfermedad residual mínima (EMR, por sus siglas en inglés), que es subclínica y no detectable desde un punto de vista morfológico pero puede medirse con precisión. Esta ERM se ha relacionado de manera sólida e independiente con los resultados en estudios y grupos de pacientes que padecen leucemia linfocítica aguda. La evaluación precisa de la respuesta al tratamiento en la LLA es fundamental para tomar decisiones terapéuticas adecuadas. Además se emplean diversos métodos auxiliares de diagnóstico, como la biometría hemática y la evaluación morfológica de la médula ósea, así como herramientas para evaluar



los criterios de respuesta al tratamiento, en la tabla 3 se muestran los criterios a evaluar para clasificar los tipos de respuesta en la LLA <sup>(24)</sup>.

**Tabla 3.** Criterios de respuesta en LLA

<b>Tipos de respuesta</b>	<b>Criterios a evaluar</b>
<b>Remisión completa</b>	Ausencia de blastos circulantes o enfermedad extramedular, resolución de linfadenopatías, esplenomegalia, infiltración de piel, encías, masa testicular o afectación del sistema nervioso central. Hematopoyesis trilineal Porcentaje de blastos inferior al 5%. Neutrófilos $\geq 1000/\mu\text{L}$ plaquetas $>100,000/\mu\text{L}$
<b>Recuperación hematológica parcial</b>	Los criterios de remisión completa, más: Plaquetas $> 50,000/\mu\text{L}$ Neutrófilos $>500/\mu\text{L}$
<b>Respuesta completa con recuperación hematológica incompleta</b>	Criterios de remisión completa, más Plaquetas $< 100,000 / \mu\text{L}$ neutrófilos $> 1000 /\mu\text{L}$ , o viceversa.
<b>Estado libre de leucemia morfológica</b>	Blastos $< 5\%$ ausencia de leucemia extramedular medible neutrófilos $< 500 / \mu\text{L}$ plaquetas $< 50,000 /\mu\text{L}$ médula ósea con una celularidad $\geq 10\%$ y al menos un conteo total de 200 células.

<b>Enfermedad refractaria</b>	Fracaso en lograr la remisión completa al final de la inducción.
<b>Enfermedad progresiva</b>	aparición de blastos leucémicos circulantes, aumento de al menos un 25% en el número absoluto de blastos circulantes o en la médula ósea, o aparición de enfermedades extramedulares.

Tomado y modificado de *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Leucemia linfoblástica aguda Versión 1.2022* <sup>(16)</sup>.

La evaluación de la ERM tras el tratamiento inicial es de suma importancia en pacientes con LLA, ya que se ha comprobado que guarda una fuerte valoración con la supervivencia sin recaída y la supervivencia general, independientemente del subtipo específico de LLA. La evaluación de la ERM no solamente revisa un valor pronóstico significativo, sino que también puede influir en las estrategias terapéuticas futuras, incluyendo la consideración de terapias adicionales o un trasplante de células madre alogénicas (aloSCT). Para llevar a cabo esta evaluación, se emplean diversos métodos, tales como la reacción en cadena de polimerasa cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR), secuenciación de nueva generación (NGS) y citometría de flujo, esta última se utiliza en el hospital Juárez de México. En la tabla 4 se mencionan las características de cada método antes mencionado <sup>(25)</sup>.

**Tabla 4. Principales características para medir la ERM en LLA**

Características	Citometría de flujo multicolor	qPCR para genes de fusión	ASO - qPCR para genes IG/TR	NSG de alto rendimiento
<b>Sensibilidad</b>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-4</sup> a 10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4</sup> a 10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-6</sup>
<b>Aplicabilidad</b>	> 90%	40 – 50 %	90 – 95%	> 90%
<b>Ventajas</b>	Rápido. Relativamente menos costos.	Sensible. Implicaciones estandarizadas	Sensible. Estandarizado.	Muy sensible.



	No requiere acceso al espécimen diagnóstico.	para pacientes con fusiones.		Aplicable a casi todos los pacientes. Se pueden rastrear múltiples clones Aprobado por la FDA. Se puede usar en sangre periférica.
<b>Limitaciones</b>	Requiere personal técnico experimentado. Se requiere una muestra tomada recientemente. Menos estandarizado. Puede proporcionar resultados falsos negativos-	No aplicable a todos los pacientes.	Costoso. Requiere amplia experiencia del técnico que lo realiza. Se basa en una muestra previa al tratamiento.	Costoso. Plazo de entrega mas largo. Requiere de una muestra previa al tratamiento.

ASO: Oligonucleótido alelo específico; FDA: Administración de alimentos. Y medicamentos; IG: inmunoglobulina; NSG: secuenciación de próxima generación; qPCR: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa; TCR: receptor de células T.

*Tomado y modificado de: Enfermedad residual medible en leucemia linfoblástica aguda: métodos y contexto clínico en pacientes adultos (24).*

Las directrices de práctica clínica proporcionadas por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y la Red Nacional Integral del Cáncer para adultos diagnosticados con LLA sugieren la importancia de cuantificar la ERM siempre que sea factible, ya que a partir del resultado que se obtenga se deberá de plantear la conducta terapéutica a seguir (26).

Los métodos tradicionales de ERM pueden detectar células leucémicas residuales en una proporción de 1 entre 10.000 células, pero con el uso de ensayos de



citometría de flujo más avanzados, que utilizan más de 8 colores, se logra una aún mayor sensibilidad de 1 en 100, 000 células <sup>(27)</sup>.

Aunque existe consenso en que una respuesta de ERM clínicamente relevante generalmente se define como alcanzar un nivel por debajo de  $10^{-4}$ , se observan resultados variables en pacientes con ERM detectable dependiendo de la cantidad de ERM presente, y se obtienen los mejores resultados cuando se logra la ausencia temprana de cualquier enfermedad residual detectable. También se ha evidenciado que características citogenéticas específicas, como el cariotipo complejo o la hipodiploidia baja/casi triploidia, se asocian con malos resultados independientemente del estado de la ERM, lo que subraya la importancia de considerar múltiples factores al evaluar y abordar la LLA <sup>(27,28)</sup>.

La enfermedad residual mínima se considera un "biomarcador" de la enfermedad en un sentido significativo, ya que la ERM representa la enfermedad misma. Sin embargo, es importante destacar que ningún ensayo es perfecto. A pesar de que el ERM proporciona una medición directa de la carga de enfermedad y la respuesta al tratamiento en la LLA, puede haber áreas en el cuerpo que actúen como refugios para la enfermedad y que no pueden detectarse mediante métodos convencionales. En este contexto, los criterios de respuesta previamente mencionados ofrecen una guía esencial para evaluar los diversos estados de respuesta en la LLA <sup>(29)</sup>.

## JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La justificación de esta investigación se basó en la importancia crítica de evaluar la respuesta al término de la fase de inducción con el esquema de quimioterapia CALGB 10403 en pacientes diagnosticados con LLA. La LLA es una enfermedad hematológica que requiere un tratamiento intensivo para lograr la remisión completa y mejorar la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, las respuestas al tratamiento pueden variar significativamente debido a factores biológicos, genéticos y otros elementos desconocidos.



El esquema CALGB 10403 representa una estrategia terapéutica prometedora en el manejo de la LLA, pero es esencial comprender su eficacia y los resultados obtenidos en la población atendida en el Hospital Juárez de México, lo que permitirá ajustar las estrategias terapéuticas de manera más precisa y aportará a la epidemiología hospitalaria al proporcionar datos sobre los tipos de respuesta a la terapia empleada, lo que podría servir como referencia para futuros tratamientos y protocolos en pacientes con LLA.

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La evaluación precisa de la respuesta al tratamiento al finalizar la fase de inducción de quimioterapia es de vital importancia, ya que influye en gran medida en la capacidad de predecir el riesgo de recaída de la enfermedad.

Se ha observado que más del 50% de los pacientes tratados en el Hospital Juárez de México, según los registros y las investigaciones previas hasta el año 2021, presentaban una respuesta deficiente y resultados positivos en la evaluación por citometría de flujo de la ERM al concluir la fase de inducción con esquemas de quimioterapia previos. Como respuesta a esta problemática, se implementó el esquema CALGB 10403 a partir de 2021, con la esperanza de mejorar los resultados terapéuticos, sin embargo no se cuenta con un registro que evalúe la respuesta al término de la fase de inducción con este nuevo esquema en pacientes con LLA. Por lo tanto, este estudio propone abordar esta problemática mediante una evaluación detallada de la respuesta al término de la fase de inducción en pacientes adultos con LLA tratados en el Hospital Juárez de México bajo el protocolo CALGB 10403.

Ante este problema planteado se propuso lo siguiente:



## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el tipo de respuesta al término de la fase de inducción con el esquema de quimioterapia CALGB 10403 en pacientes con LLA del Hospital Juárez de México?

## OBJETIVO

### Objetivo general

Evaluar el tipo de respuesta al término de la fase de inducción con el esquema de quimioterapia CALGB 10403 en pacientes con LLA que reciben atención médica en el Hospital Juárez de México.

### Objetivos específicos:

1. Realizar un análisis descriptivo de las características detectables en el momento del diagnóstico de la LLA, utilizando la biometría hemática.
2. Realizar un análisis descriptivo de la clasificación de la leucemia según los criterios de la FAB y el inmunofenotipo correspondiente.
3. Describir el tipo de respuesta de acuerdo los criterios que determinan una remisión completa, recuperación hematológica parcial, respuesta completa con recuperación hematológica incompleta, estado libre de leucemia morfológica y enfermedad refractaria.
4. Determinar el tipo de riesgo citogenético de acuerdo con los criterios establecidos como riesgo alto, estándar y bajo.
5. Identificar los factores predictivos relacionados con la respuesta lograda al término de la fase de inducción.



## METODOLOGÍA

### Diseño de la investigación

#### Tipo de estudio:

Observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo.

### Definición de la población

Pacientes entre 18 y 45 años con reciente diagnóstico de leucemia linfocítica aguda, atendidos en el Hospital Juárez de México.

### Criterios de selección

#### Criterios de inclusión:

- Pacientes con LLA que hayan sido sometidos al tratamiento de inducción en primera línea de tratamiento con esquema CALGB 10403 en el Hospital Juárez de México durante el periodo comprendido desde marzo 2021 a julio 2023.
- Pacientes de entre 18 años y 45 años de edad.
- Expediente de pacientes completos y disponibles para su revisión.

#### Criterios de exclusión:

- Pacientes con leucemia bifenotípica.

### Criterios de eliminación:

- Expedientes de pacientes en los que no se haya evaluado la respuesta al final de la fase de inducción.



### Tamaño de muestra y muestreo.

La población de estudio se conformó por todos los pacientes con LLA que fueron tratados en el Hospital Juárez de México bajo el protocolo de quimioterapia CALGB 10403 y que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos para este estudio. El período de estudio comprendió desde marzo 2021 hasta julio de 2023, lo que permitió recopilar información sobre el tipo de respuesta al término de la fase de inducción, como se establece en la tabla 3. No se aplicó un proceso de muestreo en esta investigación, ya que el objetivo fue evaluar la respuesta al tratamiento en la totalidad de los pacientes que reunieron los requisitos definidos. Se llevó a cabo un análisis minucioso de los registros en los expedientes clínicos, lo que posibilitó la obtención de la información requerida. Los datos obtenidos de cada expediente de paciente seleccionado se vaciarón en un instrumento de recolección anexo y de ahí fueron codificados en Excel 2022.

Esta estrategia de investigación garantizó que se obtuviera una muestra completa de la población de interés, lo que permitió obtener resultados más precisos y aplicables a la totalidad de los pacientes con LLA tratados bajo el esquema de inducción CALGB 10403 durante el período de estudio. La ausencia de un proceso de muestreo minimizó el sesgo de selección y aportó una visión integral de la respuesta terapéutica en esta población específica.



**Definición de variables:**

Todas las variables que se detallan a continuación fueron empleadas de acuerdo con los objetivos establecidos.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Codificación
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta un momento determinado	Edad expresada en años al diagnóstico de la enfermedad	Cuantitativa discreta	Años
<b>Género</b>	Características que se asignan a las personas en función al sexo biológico	El sexo fenotípico asignado al paciente	Cualitativa nominal, dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
<b>Leucocitos al diagnóstico</b>	Medición de la cantidad de leucocitos presentes en una muestra al diagnóstico de una enfermedad en estudio.	Numero de leucocitos en sangre periférica al diagnóstico de la enfermedad.	Cuantitativa continua	1. Menor a $4.00 \times 10^3 / \mu\text{L}$ . 2. Mayor a $11.00 \times 10^3 / \mu\text{L}$ .
<b>Clasificación de LLA por inmunofenotipo y linaje B o T</b>	Identificación y clasificación de células leucémicas en función a proteínas de superficie celular, determinando dos tipos principales: B y T	Características de los antígenos de diferenciación celular sobre los linfoblastos, que permite establecer tipo de LLA: B y T	Cualitativa Nominal, dicotómica	1. B 2. T
<b>Subclasificación de LLA por inmunofenotipo para linaje B</b>	Clasificación de células leucémicas de estirpe B en función a proteínas de superficie celular, determinándose subtipos.	subtipos de LLA tipo B, clasificado mediante las características de los antígenos de superficie.	Cualitativa Nominal, politómica	1. Pro B 2. B Común 3. Pre B
<b>Subclasificación de LLA por inmunofenotipo para linaje T</b>	Clasificación de células leucémicas de estirpe T en función a proteínas de superficie celular, determinándose subtipos	El estudio de los antígenos de diferenciación celular sobre los linfoblastos, que permite establecer subtipos de LLA tipo T	Cualitativa Nominal, politómica	1. Pro T 2. Early T 3. Pre-T 4. Intermedia 5. Madura T



Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Codificación
<b>Clasificación por la FAB para LLA</b>	Sistema utilizado en categorizar la LLA en función a características morfológicas de linfoblastos establecidas por la FAB	Clasificación de la leucemia linfoide aguda según el sistema de la French-American-British (FAB).	Cualitativa Nominal, politómica	1. L1 2. L2 3. L3
<b>Riesgo citogenético</b>	La clasificación de acuerdo a las alteraciones genéticas encontradas.	Presencia de alteraciones cromosómicas en las células leucémicas.	Cualitativa Nominal, politomica	1. Riesgo alto 2. Riesgo bajo 3. Riesgo estándar
<b>Enfermedad residual medible</b>	La presencia o ausencia de enfermedad residual medible al final de la fase de inducción por CMF	Medición por CMF de células leucémicas después del tratamiento inicial	Categórica nominal, dicotómica.	0. Negativo 1. Positivo
<b>Tipos de respuesta al tratamiento al final de la inducción con el esquema CALG 10403</b>	Clasificaciones utilizadas para evaluar la respuesta de un paciente a una terapia específica	La evaluación del tipo de respuesta al tratamiento al final de la fase de inducción con CALGB10403 de acuerdo a la National Comprehensive Cancer Network (NCCN).	Categórica nominal.	1. Remisión completa 2. Recuperación hematológica parcial 3. Respuesta completa con recuperación hematológica incompleta 4. Estado libre de leucemia morfológica 5. Enfermedad refractaria 6. Enfermedad progresiva



## Análisis estadístico.

Dado que se trata de un estudio de naturaleza descriptiva, el análisis estadístico se centro en la estimación de medidas de tendencia central y dispersión para las variables consideradas en el análisis. Inicialmente, se llevó a cabo una descripción detallada de la muestra mediante un análisis de frecuencias que abarcó tanto variables sociodemográficas como clínicas al momento del diagnóstico de los pacientes.

A continuación, se procedió a un análisis descriptivo específico de la variable relacionada con la respuesta al tratamiento de inducción, donde se calcular las frecuencias y porcentajes correspondientes a cada una de las opciones de respuesta disponibles. En base al conjunto completo de participantes, se calculó la tasa de respuesta alcanzada al concluir la fase de inducción aplicando el esquema CALGB 10403.

Con el propósito de fortalecer el análisis descriptivo y en congruencia con los objetivos planteados, se llevarón a cabo análisis de frecuencias adicionales que tomen en consideración la estratificación de subgrupos. Estos subgrupos se generarán a partir de variables sociodemográficas al momento del diagnóstico, siguiendo los indicadores presentes en la literatura especializada. Concretamente, se crearon dos grupos de comparación: uno para hombres y otro para mujeres, así como subgrupos según el tipo de leucemia de acuerdo con las clasificaciones y el riesgo citogenético.

Para cada uno de estos subgrupos, se efectuó un análisis de correlación y se calcularon los porcentajes relativos a las diferentes respuestas. Además, se aplicó la prueba de Chi-cuadrado para evaluar la posible existencia de tendencias en la distribución de las respuestas con respecto al grupo de pertenencia, proporcionando así una mayor profundidad en la exploración de los resultados.



## Recursos Humanos

Equipo médico de investigadores del hospital Juárez de México como asesores del estudio, y un colaborador como tesista.

## Recursos Materiales

- Equipo de cómputo con Office, SPSS y conexión a internet.
- Expedientes clínicos.
- Instrumento de recolección.

## Recursos Financieros

No se requieren recursos adicionales a los ya disponibles. El registro de datos, así como su análisis estadístico fue realizado por el investigador principal y los colaboradores de la investigación.



## ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se considera de riesgo mínimo, aun así, “se realizó en conformidad a los principios éticos para la investigación en seres humanos de la declaración de Helsinki, de la conferencia internacional de armonización para las buenas prácticas médicas y a la ley general de salud en materia de investigación para la salud de los Estados Unidos Mexicanos.”

El protocolo de investigación será sometido a consideración del comité de titulación del área de enseñanza del Hospital Juárez de México para su aprobación y realización de la tesis con forma de titulación del curso de Hematología.

### PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES

“ El tratamiento de sus datos personales de identificación y datos personales sensibles, se realiza con fundamento en lo establecido en el artículo 1, 2 fracción V y VI, 3, 8, 16, 17, 18, fracción VII del 22, 26, 27 y demás relativos de la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados; 1 del Decreto por el que se crea el Hospital Juárez de México, como un Organismo Descentralizado de la Administración Pública Federal, publicado en el Diario Oficial de la Federación, el 26 de enero de 2006; 1, 2 fracción I y 3 fracción I, II, III del Estatuto Orgánico del Hospital Juárez de México, publicado en el Diario Oficial de la Federación 17 de octubre de 2016.

De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud el Protocolo/Tesis de Investigación es considerado como sin riesgo.”

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se solicitará la firma de la carta de consentimiento informado para autorización de uso de datos del estudio en cuestión para fines estadísticos del estudio en cuestión.



## ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

El procedimiento en cuestión no presenta implicaciones de bioseguridad, dado que no se utilizarán materiales biológicos infecciosos, patógenos, sustancias tóxicas, peligrosas o explosivas, ni ningún otro material que pueda representar un riesgo para la salud, la integridad física del personal médico, los pacientes o el medio ambiente. Además, no se llevarán a cabo procedimientos que puedan resultar peligrosos ya que únicamente se llevará a cabo la revisión de expedientes de pacientes que cumplan con los criterios de selección mencionados previamente.



## RESULTADOS

Se consideraron un total de 90 expedientes de pacientes con leucemia aguda para el estudio, sin embargo, un total de 30 fueron los que cumplieron los criterios de selección.

La media de edad fue de  $25.76 \pm 7.72$  años, mientras que la distribución del género fue 1:1 (n=15, 50%). Las medias de las otras variables demográficas fueron peso  $72.67 \text{ kg} \pm 18.74$ , talla  $1.63 \text{ mts} \pm 0.10$ , e Índice de Masa Corporal  $26.05 \pm 5.89$ .

### **Biometría hemática y parámetros bioquímicos**

Se recopilaron los valores de biometría hemática y química sanguínea al momento del diagnóstico. Los valores se expresan en medianas y (rango). El valor de la hemoglobina fue de 6.2 mg/dL (2.30 – 14.30), mientras que el de plaquetas y leucocitos fueron de  $32,500 \times 10^3/\mu\text{l}$  (3,000- 309,000) y  $20,700 \times 10^3/\mu\text{l}$  (1,030 – 350,600), respectivamente.

Los valores bioquímicos al diagnóstico fueron: bilirrubina total 0.52 mg/dL (0.11 – 2.21), deshidrogenasa láctica 440.50 mg/dL (112.00 – 8,865.00), alanino aminotransferasa 27.00 mg/dL (10.00 – 714.00) y aspartato aminotransferasa 31.00 mg/dL (14.00 – 405.00).

Al final del tratamiento de inducción se tomó biometría hemática para evaluar recuperación; la mediana de neutrófilos fue de  $1,115.00 \times 10^3/\mu\text{l}$  (30 – 5,580) y de plaquetas de 246,500 (31,000 – 613,000)



## Clasificación al diagnóstico

De los 30 expedientes que se revisaron, el 93.3% (n=28) se consideraron de estirpe B mientras que solo el 3.3% (n=1) fue de estirpe T; el 3.3% (n=1) restante fue de estirpe desconocida.

Al analizar los casos de acuerdo con las subclasificaciones de cada estirpe, el 100% (n=28) de las LLA tipo B fueron clasificadas como Pre B 1, mientras que de la estirpe T el 100% (n=1) se clasificó como de Pre T.

De acuerdo con la clasificación de la FAB, el 20.0% (n=6) se clasificó como L1, mientras que 73.3% (n=22) fue clasificado como L2; 6.7% (n=2) no se lograron clasificar.

## Cuantificación morfológica

Se evaluó el porcentaje de blastos en sangre periférica y en médula ósea. La proporción de blastos en sangre periférica fue de 52.93% (0.00% – 100.00 %), mientras que en médula ósea se encontró en mayor proporción, 85.41% (30.00% – 100.00 %).

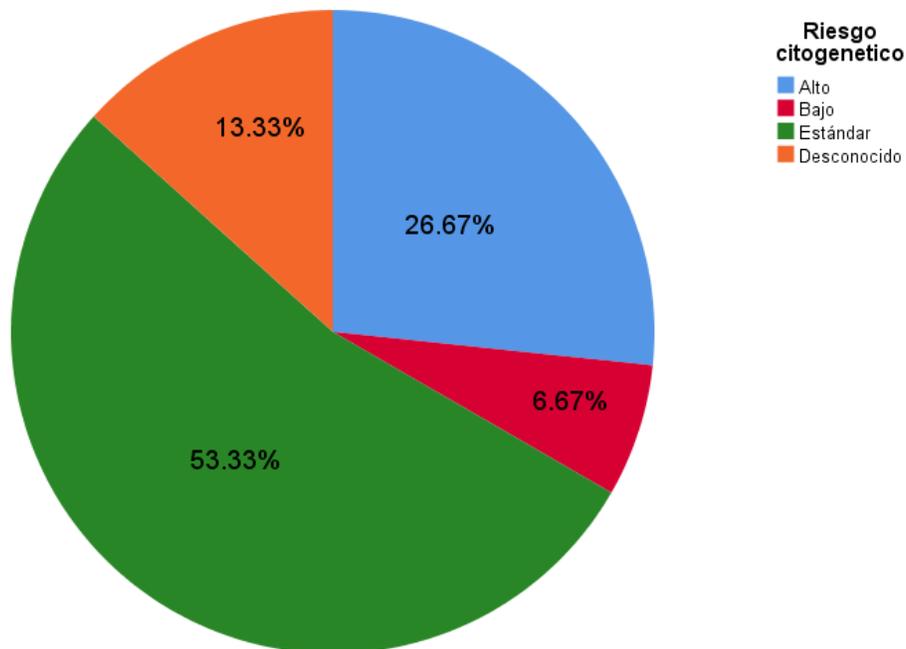
## Cariotipo

Se realizó la determinación del Cariotipo, el 40% (n=12) de los casos mostraron un cariotipo normal, sin embargo, 46.7% (n=14) presentaron un cariotipo positivo a alguna alteración citogenética.

Al realizar las pruebas de PCR, el 70% (n=21) presentaron una PCR negativa, 16.7% (n=5) positiva y solo 13.3% (n=4) no fueron concluyentes.

## Riesgo citogenético

De acuerdo con los análisis de riesgo citogenético, el 26.7% (n=8) presentó un riesgo citogenético alto, mientras que solo 6.7% (n=2) uno bajo. El 53.3% (n=16) presentó riesgo estándar y solo en el 13.3% (n=4) de los casos fue de riesgo desconocido. **(Figura 1)**



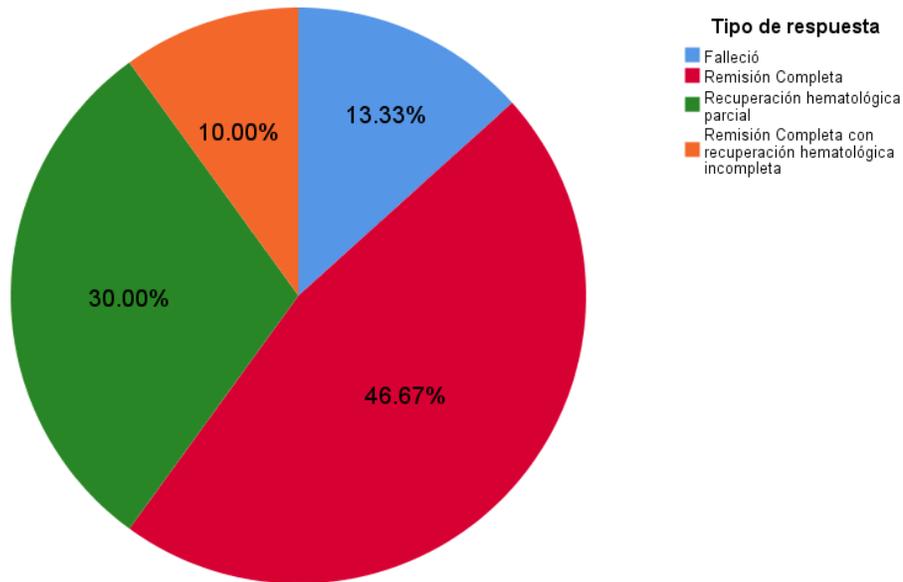
**Figura 1.** Gráfica de pastel sobre el riesgo citogenético

## Enfermedad Mínima Residual post-inducción

Se realizó una medición de Enfermedad Mínima Residual en medula osea, por citometría de flujo multiparamétrica posterior a la inducción, 10% (n=3) de los pacientes obtuvieron un resultado negativo, mientras que el 76.7 % (n=23) obtuvieron un resultado positivo (> 0.01) con una mediana de 0.11 (0.02 – 1.62). Solo en el 13.3% (n=4) de los casos no se realizó la prueba.

## Respuesta post-inducción

Después de la inducción, 46.7% (n=14) de los pacientes alcanzaron remisión completa, 30% (n=9) tuvieron una recuperación hematológica parcial, 10% (n=3) obtuvieron una recuperación hematológica incompleta y 13.3% (n=4) fallecieron antes de evaluar la respuesta. **(Figura 2)**



**Figura 2.** Gráfica de pastel sobre el tipo de respuesta de los pacientes post-inducción

Aunado a eso, se reportaron la presencia de infiltraciones a SNC detectadas mediante citomorfología, sin embargo, solo se presentó en el 10% (n=3) de los casos.



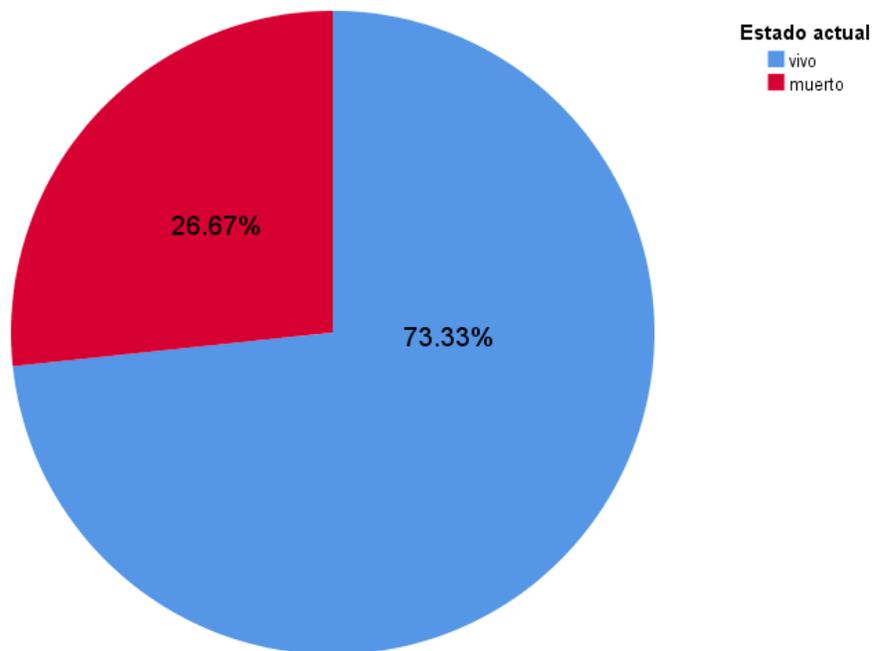
## Antígeno CD+20

Por medio de citometría de flujo se midió la expresión del antígeno CD+20; en 73.3% (n=22) de los pacientes se encontró una expresión positiva, mientras que solo en el 26.7% (n=8) el resultado fue negativo.

Además, se reportaron el número de pacientes que recibieron Rituximab durante la inducción. El 90% (n=27) recibieron al menos una dosis de Rituximab, mientras que el 10% (n=3) no lo recibió debido a que fueron clasificados como CD 20 negativos.

## Estado actual

Se realizó un seguimiento del estado actual de los pacientes y se comprobó que solo el 26.7% (n=8) falleció al seguimiento mientras que el 73.3% (n=22) continúan en seguimiento por nuestro servicio (**Figura 3**).



**Figura 3.** Gráfica de pastel sobre el estado actual de los pacientes

De los 22 pacientes que continúan en seguimiento, solo en el 9% (n=2) de los casos se pudo realizar un Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (Hospital de Juárez n=1, Hospital Regional de Alta Especialidad n=1), mientras que el 94.5% restante continúan bajo un esquema quimioterapéutico.

### Correlaciones analizadas

Como parte de los objetivos de este estudio, se analizaron las posibles asociaciones entre las principales variables como, el género, la leucocitosis al diagnóstico y la clasificación de la leucemia con la respuesta a la inducción, la EMR positiva y la infiltración a SNC.

El género mostró una correlación moderada y estadísticamente significativa con la respuesta a la inducción  $r = -0.410$ ,  $p = 0.033$ . Mientras que con la infiltración a SNC



$r = -0.111$ ,  $p = 0.500$  y la EMR positiva  $r = 0.149$ ,  $p = 0.440$ ) no mostraron datos significativos.

La leucocitosis al diagnóstico y la clasificación de la leucemia de acuerdo con la FAB no mostraron una asociación fuerte ni significativa con ninguno de los desenlaces clínicos: respuesta a la inducción ( $r = 0.018$ ,  $p = 0.610$ ; y  $r = 0.037$ ,  $p = 0.600$ ), infiltración a SNC  $r = -0.023$ ,  $p = 0.702$  y  $r = 0.181$ ,  $p = 0.470$ ) y EMR positiva  $r = 0.010$ ,  $p = 0.732$  y  $r = -0.185$ ,  $p = 0.496$  respectivamente).



## DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio fue evaluar el tipo de respuesta de pacientes adultos con LLA a partir de un régimen pediátrico adaptado acorde a la disponibilidad y efectividad de quimioterapéuticos que se encuentran en México.

Al analizar los resultados se encontró que la administración del esquema CALGB 10403 modificado en adultos con LLA resultó ser seguro, factible, accesible en nuestra población y con resultados de supervivencia similares a otros esquemas quimioterapéuticos.

Al evaluar los datos demográficos de los pacientes se encontró que la media de edad corresponde con el rango de edad clasificados como AYA (*Adolescentes and Young Adults*) el cual corresponde al 33.8% de las incidencias de leucemia en América Latina según la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer <sup>(30)</sup>. Mientras que de acuerdo con la fórmula propuesta por Adolphe Quetelet, se clasificó a los pacientes en sobrepeso, el cual se considera cuando el IMC se encuentra entre 25 y 29.9 kg/m<sup>2</sup> <sup>(31)</sup>.

En cuanto a las características clinicobiológicas, el 93.3% de la población de este estudio se consideró como de estirpe B (Pre-B), lo cual concuerda con otros estudios que han demostrado que es el tipo y subtipo más común en LLA. Se sabe que la LLA T es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes que en niños y adultos de edad avanzada, sin embargo, el fenotipo B es más frecuente según aumenta la edad, en detrimento del fenotipo común. Esto podría explicar el pronóstico muy diferente entre niños, adolescentes y adultos <sup>(32)</sup>.



El uso del esquema modificado CALGB 10403 mostró una mortalidad asociada a la enfermedad mayor (26.7%) que la reportada por Rangel-Patiño y colaboradores, en donde en una población mexicana y guatemalteca lograron una disminución de la mortalidad hasta 9.6% <sup>(33, 34)</sup>. Estudios previos en esta población mostraron que la supervivencia a tres años fue del 25.7%<sup>(35)</sup>.

Además, en comparación con grandes estudios internacionales, el estudio EURO CARE-5 recolectó registro de 27 países europeos y documentaron una supervivencia a cinco años de 52.8% <sup>(36)</sup>. Sin embargo estos resultados no son comparables, ya que nuestro estudio no logró medir la mortalidad ni la supervivencia.

La presencia de hiperleucocitosis en la población de este estudio fue menor (36.7% vs 40.9%) en comparación con otras muestras poblacionales mexicanas, mientras que el riesgo citogenético estandar (53%) tuvo una mayor frecuencia <sup>(33)</sup>.

En este estudio, también se analizó la EMR y su papel como factor pronóstico de pacientes con LLA, así como su importancia como herramienta para guiar la toma de decisiones con respecta las terapias. Una de las fortalezas de este estudio fue que los estudios de EMR se pudieron realizar de forma local en el hospital y con una técnica ya estandarizada. Solo hubo pocos casos en los que no se pudo realizar el estudio post-inducción sin embargo fueron los pacientes que no se alcanzaron a medir por que fallecieron antes de que se realizara el estudio <sup>(37)</sup>. De acuerdo con un estudio realizado por Gómez-Almaguer, se describió que la prevalencia de pacientes con EMR positiva al final de la inducción es de alrededor del 60%, lo que se asemeja con los resultados encontrados en este estudio <sup>(38)</sup>.

En esta población se describió que solo el 46.7% de los pacientes alcanzaron remisión completa. Cabe resaltar que, al analizar el riesgo citogenético, la mayoría de los pacientes presentaron un riesgo citogénético estandar, lo que no explicaría



el porcentaje bajo de respuesta, en comparación con otro estudio realizado en población mexicana y guatemalteca en el que el 87.7% alcanzaron la remisión completa posterior a un esquema de inducción CALGB10403<sup>(33)</sup>.

Por último, se encontró una correlación moderada entre la respuesta a la inducción y el género, siendo los hombres los que respondieron mejor al esquema. Hasta la fecha no se ha encontrado una evidencia que demuestre si un género responde mejor al otro, sin embargo, se cree que podría ser por el peso, ya que se ha descrito que el peso y el IMC pueden ser un factor de mal pronóstico, sin embargo, no se encontraron correlaciones significativas, por lo que consideramos que se podría explicar en futuras investigaciones en las que se pueda encontrar un factor causal (39).



## CONCLUSIONES

En conclusión, un régimen adaptado de CALGB 10403 demostró resultados similares en nuestra población en comparación con datos históricos de pacientes con diagnóstico de LLA en México, principalmente en términos de respuesta al final de la fase de inducción.

La característica detectable al diagnóstico mediante biometría hemática fue la leucocitosis a expensas de linfocitosis, aunque también fue frecuente la anemia y trombocitopenia con una mínima de 2.3 g/dl y trombocitopenia de 32,000.

Según los criterios de la FAB el subtipo L2 fue el más frecuente en un 73.3%, seguido por L1 en un 20%, y un 6.7% no clasificado. La mayoría de nuestros pacientes correspondieron a la clasificación con inmunofenotipo de pre-B en un 93.3%, a diferencia de la estirpe T, reportándose solo en un paciente, asignándole el 100%.

Al final de la fase de inducción, el 46.7% alcanzó la remisión completa, el 30% tuvo una recuperación hematológica parcial, el 10% obtuvo una recuperación hematológica incompleta y el 13.3% falleció antes de evaluar la respuesta.

El riesgo estándar predominó en 53.3%, lo cual no mostró ninguna diferencia en comparación con otros estudios internacionales. El 26.7% presentó un riesgo citogenético alto, el 6.7% bajo, y en el 13.3% fue desconocido.

Los factores predictivos para alcanzar la remisión completa fueron la edad, el porcentaje de blastos al diagnóstico, el inmunofenotipo y la citogenética de riesgo estándar, proporcionando claves valiosas para la toma de decisiones clínicas.



La exhaustiva evaluación del esquema de quimioterapia CALGB 10403 al finalizar la fase de inducción en pacientes con LLA en el Hospital Juárez de México ha revelado cumplir con los objetivos planteados, observándose que los resultados son prometedores en términos de respuesta hematológica, a pesar de obtener resultados positivos al determinarse la ERM en la mayoría de los pacientes.

Este enfoque ha demostrado ser factible y eficaz, proporcionando hallazgos significativos sobre la presentación clínica, la respuesta al tratamiento, los factores pronósticos y el riesgo de recaída. Estos datos brindan información valiosa para mejorar la atención y respaldar decisiones terapéuticas.



## ANEXO

### Instrumento de recolección

- **Edad** \_\_\_ años
- **Sexo:** 1. Masculino \_\_\_ 2. Femenino \_\_\_
- **Leucocitos al diagnóstico:**
  - 1. Menor a  $4.00 \times 10^3 / \mu\text{L}$  \_\_\_ 2. Mayor a  $11.00 \times 10^3 / \mu\text{L}$  \_\_\_
- **Clasificación de LLA por inmunofenotipo y linaje B o T:**
  - 1. B \_\_\_ 2. T \_\_\_
- **Subclasificación de LLA por inmunofenotipo para linaje B:**
  - 1. Pro B \_\_\_ 2. B Común \_\_\_ 3. Pre B \_\_\_
- **Subclasificación de LLA por inmunofenotipo para linaje T:**
  - 1. Pro T \_\_\_ 2. Early T \_\_\_ 3. Pre T \_\_\_ 4. Intermedia \_\_\_ 5. Madura T \_\_\_
- **Clasificación de la FAB:** 1. L1 \_\_\_ 2. L2 \_\_\_ 3. L3 \_\_\_
- **Riesgo citogenético:** 1. Riesgo alto \_\_\_ 2. Riesgo bajo \_\_\_ 3. Riesgo estándar \_\_\_
- **Enfermedad residual medible:** 0. Negativa \_\_\_ 1. Positiva: \_\_\_
- **Tipo de respuesta al tratamiento:**
  - 1. Remisión completa \_\_\_
  - 2. Recuperación hematológica parcial \_\_\_
  - 3. Respuesta completa con recuperación hematológica incompleta \_\_\_
  - 4. Estado libre de leucemia morfológica \_\_\_
  - 5. Enfermedad refractaria \_\_\_
  - 6. Enfermedad progresiva
- **Condición actual del paciente:**
  - Mortalidad: Presente \_\_\_ Ausente
  - Egreso por mejoría: Presente \_\_\_ Ausente
  - Alta voluntaria: Ausente \_\_\_ Presente \_\_\_
  - Traslado: Ausente \_\_\_ Presente \_\_\_



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukemia. 2020;395.
2. Intl Journal of Cancer - 2012 - Rivera-Luna - Incidence of childhood cancer among Mexican children registered under a.pdf.
3. Milan A, Camacho J. Características morfológicas, inmunofenotípicas y citogenéticas de pacientes con leucemia linfopide aguda y su respuesta al final de la induccion en el servicio de hematología del Hospital Juárez de México, de enero 2016 a enero 2020.pdf.
4. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer J. 30 de junio de 2017;7(6):e577-e577.
5. Schmidt JA, Hornhardt S, Erdmann F, Sánchez-García I, Fischer U, Schüz J, et al. Risk Factors for Childhood Leukemia: Radiation and Beyond. Front Public Health. 24 de diciembre de 2021;9:805757.
6. Otega MTM. Diagnóstico y Tratamiento Leucemia Linfoblástica Aguda en el Adulto.
7. Alvarnas JC, Brown PA, Aoun P, Ballen KK, Barta SK, Borate U, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2015. J Natl Compr Canc Netw. octubre de 2015;13(10):1240-79.
8. Ladines-Castro W, Barragán-Ibañez G, Luna-Pérez MA, Santoyo-Sánchez A, Collazo-Jaloma J, Mendoza-García E, et al. Morphology of leukaemias. Rev Médica Hosp Gen México. abril de 2016;79(2):107-13.
9. Guías de diagnóstico y tratamiento de hematología, Sociedad Argentina de Hematología 2021.
10. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. septiembre de 2016;27:v69-82.
11. Duffield AS, Mullighan CG, Borowitz MJ. International Consensus Classification of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. Virchows Arch. enero de 2023;482(1):11-26.
12. Jiménez De Samudio A, Samudio M, Caniza MA. Risk Factors associated to survival in children and adolescent with Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatría Asunción. 5 de mayo de 2016;43(1):18-26.
13. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, Behm FG, Raimondi SC, Pei D, et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. Lancet Oncol. febrero de 2009;10(2):147-56.
14. Córdova-Serrano RD, Almanza-Huante E, Fernández-Sánchez E, Hernández-Alcantara A, Espinosa-Bautista K. Central nervous system (CNS) involvement has an adverse impact on survival in newly diagnosed adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) assessed by flow cytometry. Leuk Lymphoma. 10 de noviembre de 2021;62(13):3264-70.
15. Roberts KG. Genetics and prognosis of ALL in children vs adults. Hematology. 30 de noviembre de 2018;2018(1):137-45.



16. Leucemia linfoblástica aguda NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Versión 1.2022 — 4 de abril de 2022.
17. Bassan R, Hoelzer D. Modern Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 10 de febrero de 2011;29(5):532-43.
18. Gökbuget N, Hoelzer D. Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. 2006;
19. Storing JM, Minden MD, Kao S, Gupta V, Schuh AC, Schimmer AD, et al. Treatment of adults with BCR-ABL negative acute lymphoblastic leukaemia with a modified paediatric regimen. *Br J Haematol.* julio de 2009;146(1):76-85.
20. Carobolante F, Chiaretti S, Skert C, Bassan R. Practical guidance for the management of acute lymphoblastic leukemia in the adolescent and young adult population. *Ther Adv Hematol.* enero de 2020;11:204062072090353.
21. Stock W, Luger SM, Advani AS, Yin J, Harvey RC, Mullighan CG, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. *Blood.* 4 de abril de 2019;133(14):1548-59.
22. Dinner S, Liedtke M. Antibody-based therapies in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology.* 30 de noviembre de 2018;2018(1):9-15.
23. Advani AS, Larsen E, Laumann K, Luger SM, Liedtke M, Devidas M, et al. Comparison of CALGB 10403 (Alliance) and COG AALL0232 toxicity results in young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 26 de enero de 2021;5(2):504-12.
24. Saygin C, Cannova J, Stock W, Muffly L. Measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia: methods and clinical context in adult patients. *Haematologica.* 1 de diciembre de 2022;107(12):2783-93.
25. Van Dongen JJM, Van Der Velden VHJ, Brüggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood.* 25 de junio de 2015;125(26):3996-4009.
26. Short NJ, Jabbour E, Albitar M, De Lima M, Gore L, Jorgensen J, et al. Recommendations for the assessment and management of measurable residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia: A consensus of North American experts. *Am J Hematol.* febrero de 2019;94(2):257-65.
27. Abou Dalle I, Jabbour E, Short NJ. Evaluation and management of measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Ther Adv Hematol.* enero de 2020;11:204062072091002.
28. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation. 2017;1(25).
29. Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH, et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 13 de julio de 2017;3(7):e170580.
30. Cancer today [Internet]. Iarc.fr. [citado el 23 de octubre de 2023]. Disponible en: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=population&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=36&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=0&include\\_nmsc\\_other=1](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=36&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1).



31. CDC. Cómo evaluar su peso [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2023 [citado el 23 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/healthyweight/spanish/assessing/index.html>
32. Ribera JM, Tormo M, Ortega JJ. Leucemia linfoblástica aguda en adolescentes y adultos jóvenes. *Med Clin Monogr (Barc)*. 2007;
33. Rangel-Patiño J, Lee-Tsai YL, Urbalejo-Ceniceros VI, Luna-Perez MEM, Espinosa-Bautista KA, Amador LF, et al. A modified CALGB 10403 in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia in Central America. *Blood Adv* [Internet]. 2023;7(18):5202–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2023009754>
34. Crespo-Solis E, Espinosa-Bautista K, Alvarado-Ibarra M, Rozen-Fuller E, Pérez-Rocha F, Nava-Gómez C, et al. Survival analysis of adult patients with ALL in Mexico City: first report from the Acute Leukemia Workgroup (ALWG) (GTLA). *Cancer Med* [Internet]. 2018;7(6):2423–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.1513>
35. Stock W, Luger SM, Advani AS, Yin J, Harvey RC, Mullighan CG, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. *Blood* [Internet]. 2019;133(14):1548–59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2018-10-881961>
36. Rossi S, Baili P, Capocaccia R, Caldora M, Carrani E, Minicozzi P, et al. The EURO CARE-5 study on cancer survival in Europe 1999–2007: Database, quality checks and statistical analysis methods. *Eur J Cancer* [Internet]. 2015;51(15):2104–19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.001>
37. Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH, et al. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017;3(7):e170580. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0580>
38. Gómez-Almaguer D, Marcos-Ramírez ER, Montaña-Figueroa EH, Ruiz-Argüelles GJ, Best-Aguilera CR, López-Sánchez M del C, et al. Acute leukemia characteristics are different around the world: The Mexican perspective. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2017;17(1):46–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2016.09.003>
39. Eissa HM, Zhou Y, Panetta JC, Browne EK, Jeha S, Cheng C, et al. The effect of body mass index at diagnosis on clinical outcome in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J* [Internet]. 2017;7(2):e531–e531. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/bcj.2017.11>



Dirección de Investigación y Enseñanza  
Comité de Investigación

Ciudad de México, a 29 de septiembre de 2023  
No. de Oficio: CI/231/2023  
Asunto: **Carta de Aceptación**

**DRA. MAYRA LIZBETH MAYO MARTÍNEZ**  
Médico Residente  
Presente

En relación al protocolo de investigación titulado **"EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TÉRMINO DE LA INDUCCIÓN CON ESQUEMA CALGB 10403 EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA"**, con número de registro **HJM 065/23-R**, bajo la dirección de la **DRA. MONICA TEJEDA ROMERO**, fué evaluado por el Subcomité para Protocolos de Tesis de Especialidades Médicas, quienes dictaminan:

**"ACEPTADO"**

A partir de esta fecha queda autorizado y podrá dar inicio al protocolo. La vigencia para la culminación del proyecto es de un año, al 29 de septiembre de 2024.

Le informo también que los pacientes que ingresen al estudio, solamente serán responsables de los costos de los estudios necesarios y habituales para su padecimiento, por lo que cualquier gasto adicional que sea necesario para el desarrollo de su proyecto deberá contar con los recursos necesarios para cubrir los costos adicionales generados por el mismo.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

**Atentamente**



**Dr. Juan Manuel Bello López**  
Presidente del Comité de Investigación  
Hospital Juárez de México

JMBL/NGRV/MALM

El Instituto Politécnico Nacional es un organismo descentralizado del Poder Ejecutivo Federal, dependiente de la Secretaría de Educación Pública.





**Formato de Validación de Tesis de Especialidades Médicas**

<b>Fecha</b>	12	enero	2024
	día	mes	año

INFORMACIÓN GENERAL (Para ser llenada por la Jefatura de Posgrado)				
No. de Registro del área de protocolos	Si	<input checked="" type="checkbox"/>	No	Número de Registro HJM 065/23-R
<b>Título del Proyecto</b> EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TÉRMINO DE LA INDUCCIÓN CON ESQUEMA CALGB 10403 EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA				
<b>Nombre Residente</b>	MAYRA LIZBETH MAYO MARTINEZ			
<b>Director de tesis</b>	DRA. MÓNICA TEJEDA ROMERO			
<b>Director de tesis metodológico</b>	DRA. ANDREA MILAN SALVARTIERRA			
<b>Ciclo escolar que pertenece</b>	2021- 2024	<b>Especialidad</b>	HEMATOLOGÍA	
INFORMACIÓN SOBRE LA TESIS DE ESPECIALIDAD MÉDICA (Para ser llenado por la Dirección de Investigación y Enseñanza/SURPROTEM)				
<b>VERIFICACIÓN DE ORIGINALIDAD</b>	<b>HERRAMIENTA</b>	<b>PLAGIUS</b>	<b>PORCENTAJE</b>	15%
COINCIDE TÍTULO DEL PROYECTO ACEPTADO CON TESIS FINAL	SI	<input checked="" type="checkbox"/>	NO	
COINCIDEN OBJETIVOS PLANTEADOS CON LOS REALIZADOS	SI	<input checked="" type="checkbox"/>	NO	
CUENTA CON APARTADO DE RESULTADOS DE ACUERDO CON EL ANÁLISIS PLANTEADO EN EL PROYECTO ACEPTADO	SI	<input checked="" type="checkbox"/>	NO	
CUENTA CON APARTADO DE DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	SI	<input checked="" type="checkbox"/>	NO	
RESPONDE LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	SI	<input checked="" type="checkbox"/>	NO	
LAS CONCLUSIONES RESPONDEN LOS OBJETIVOS DEL ESTUDIO	SI	<input checked="" type="checkbox"/>	NO	
PRETENDE PUBLICAR SUS RESULTADOS	SI		NO	<input checked="" type="checkbox"/>
EVALUACIÓN DE LA TESIS DE ESPECIALIDAD MÉDICA (Para ser llenado por la Dirección de Investigación y Enseñanza/SURPROTEM)				
Si	<input checked="" type="checkbox"/>	<b>Comentarios:</b>		
No		Tesis validada para continuar con los trámites de titulación en Enseñanza.		

VoBo.  
  
SURPROTEM/ DIRECCIÓN DE  
INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA

**El contenido de este documento y la información contenida en este es personal e intransferible.  
De ninguna manera se puede delegar la responsabilidad sobre la misma.**