

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS



INFORME FINAL DE LA TESIS DE GRADUACION

**“RESULTADOS DE TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA DE
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA
AGUDA EN EL HOSPITAL NACIONAL ROSALES DURANTE LOS AÑOS
2014-2016”**

Presentado Por:

DRA. ALMA MELINA VÁSQUEZ LÓPEZ

Para optar a título de:

Especialista en Medicina Interna

Asesor:

Dr. José Héctor Valencia Morales.

San Salvador, mayo de 2019

INDICE

GLOSARIO	3
RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION	6
GENERAL:	6
ESPECÍFICOS:	6
MARCO TEORICO	7
DEFINICION	7
EPIDEMIOLOGIA	7
ETIOLOGIA	8
FISIOPATOLOGIA	9
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	10
DIAGNOSTICO.....	11
CLASIFICACION	13
CLASIFICACION DE LA OMS DE LA LLA.....	14
FACTORES PRONOSTICOS.....	14
TRATAMIENTO	16
MATERIALES Y MÉTODOS	20
TIPO DE ESTUDIO:.....	20
PERIODO DE INVESTIGACIÓN	20
UNIVERSO	20
MUESTRA	20
PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE INFORMACION	21
ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	21
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	33
CONCLUSIONES	36
RECOMENDACIONES	37
ANEXOS	38
BIBLIOGRAFIA	40

GLOSARIO

BFM: Berlin-Farnkfurt-München

FAB: French American British

HNR: Hospital Nacional Rosales

HYPERCVAD: quimioterapia híper fraccionada que incluye Ciclofosfamida, Vincristina, Adriamicina, Dexametasona

LA: leucemia aguda

LCR: Líquido cefalorraquídeo

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

OMS: Organización Mundial de la Salud

SIMMOW: Sistema de Información de Morbimortalidad vía Web

SNC: Sistema Nervioso Central

RESUMEN

La leucemia linfoblástica aguda es la segunda leucemia aguda más común en adultos, se caracteriza por la presencia de anomalías cromosómicas y alteraciones genéticas implicadas en la diferenciación y proliferación de células precursoras linfoides.

Se han realizado estudios de supervivencia en pacientes manejados en muchos países, la mayoría en países desarrollados, pero este es el primer estudio realizado en El Salvador

El objetivo principal de esta investigación fue conocer los resultados del tratamiento administrado a pacientes con LLA, su caracterización clínica y supervivencia a tres años de diagnóstico.

Se estudió un total de 124 pacientes diagnosticados en el Hospital Rosales entre los años 2014 a 2016; que cumplían los criterios de inclusión, realizando revisión del expediente clínico, y completando un cuestionario con los datos necesarios para la investigación.

Se encontró que más de la mitad de los pacientes logran una remisión completa posterior a la quimioterapia de inducción, pero un bajo porcentaje permanecen en remisión a tres años de diagnóstico, esto explicado por una alta mortalidad y alta tasa de abandono al tratamiento.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda es una transformación maligna y la proliferación de células progenitoras linfoides en la médula ósea, la sangre y los sitios extramedulares.

En los adultos, el 75% de los casos se desarrollan a partir de precursores del linaje de células B, y el resto de los casos consiste en precursores de células T malignas.

La estratificación del riesgo se ha basado en factores clínicos como la edad, el recuento de glóbulos blancos y la respuesta a la quimioterapia; la identificación de alteraciones genéticas recurrentes, ayudaría a afinar el pronóstico, sin embargo, en países subdesarrollados como El Salvador, más específicamente en el sistema de salud pública, no se cuenta con dichos estudios.

A pesar de los avances en el manejo, la base de la terapia sigue siendo la quimioterapia multiagente con vincristina, corticosteroides y una antraciclina; idealmente, con trasplante alogénico de células madre para los candidatos elegibles. Los pacientes ancianos a menudo son incapaces de tolerar tales regímenes y tienen un pronóstico particularmente malo.

Para determinar los resultados de tratamiento en pacientes con LLA, en El HNR, se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, realizando revisión de expedientes clínicos, proporcionando una base de datos, para posibles investigaciones futuras, y probables mejorías al sistema de salud en el área de hematología.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

General:

Determinar los resultados del tratamiento con quimioterapia sistémica en pacientes con Leucemia linfoblástica aguda diagnosticados en el hospital rosales durante el periodo de 2014 a 2016.

Específicos:

1. Describir la caracterización clínica de pacientes con diagnóstico nuevo de LLA
2. Definir los criterios aplicados en los pacientes con diagnóstico de LLA para recibir esquema de quimioterapia Hyper-CVAD o el esquema institucional del HNR
3. Verificar el porcentaje de pacientes que alcanzan remisión completa posterior a la inducción con esquema Hyper-CVAD y esquema HNR
4. Identificar el porcentaje de pacientes que mantienen remisión completa durante el tratamiento con esquema Hyper-CVAD y esquema institucional del HNR hasta alcanzar la terapia de mantenimiento
5. Realizar curva de sobrevida (Kaplan Meier) a un año, dos años y tres años en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica entre 2014 y 2016.

MARCO TEORICO

DEFINICION

La organización mundial de la salud (OMS) denomina leucemia linfoblástica aguda (LLA) a un grupo de enfermedades neoplásicas que resultan de la proliferación clonal de linfoblastos, que infiltran médula ósea, diferentes órganos y/o sistemas.¹

EPIDEMIOLOGIA

Según la red Globocan, datos obtenidos en el 2012, la incidencia mundial de leucemias en general fue de 2.5% y la mortalidad 3.2%, la prevalencia en 5 años 1.5% por 100,000 habitantes.

En El salvador, según Globocan, la incidencia estimada de leucemias en ambos sexos es de 4.6%, la mortalidad es de 5.4%, y la prevalencia a 5 años es de 2.1% por 100,000 habitantes.²

Según datos del Instituto Nacional de Cáncer (1975.2015), en Estados Unidos; el número de nuevos casos de leucemia linfocítica aguda fue de 1.7 por 100,000 hombres y mujeres por año. El número de muertes fue de 0.4 por cada 100,000 hombres y mujeres por año. Aproximadamente el 0.1 por ciento de los hombres y las mujeres recibirán un diagnóstico de leucemia linfocítica aguda en algún momento de su vida.

La supervivencia a 5 años, entre 2008 a 2014 fue de 68.1%.

La incidencia de LLA en los negros es significativamente menor que en los blancos, 0,81 versus 1,34. Hay un ligero predominio masculino con una relación hombre a mujer de 1.56: 1.14.

Las diferencias geográficas en la incidencia de ALL se reflejan en las tasas más altas en América del Norte y Europa y en las tasas más bajas en las poblaciones africanas y asiáticas.³

Para el año 2018 los cálculos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer para leucemia linfoblástica aguda en los Estados Unidos son (incluyendo tanto adultos como niños):

- Aproximadamente 5,960 nuevos casos de LLA (3,290 hombres y 2,670 mujeres) serán diagnosticados.
- Aproximadamente 1,470 personas (830 hombres y 640 mujeres) morirán a causa de LLA.

El riesgo de LLA es mayor en los niños menores de 5 años de edad. Luego el riesgo se reduce lentamente hasta la mitad de los años veinte, y vuelve a elevarse otra vez lentamente después de los 50 años de edad. En general, alrededor de 4 de cada 10 casos de LLA corresponden a adultos.

El riesgo promedio que tiene una persona de padecer LLA durante su vida es de menos de 1 en 750.

La mayoría de los casos de LLA ocurren en niños, pero la mayoría de las muertes a causa de esta leucemia (aproximadamente cuatro de cinco) se presenta en adultos. Los niños pueden reaccionar mejor debido a las diferencias entre la LLA en la niñez y la adultez en cuanto a la enfermedad en sí, diferencias en tratamiento (los cuerpos de los niños a menudo pueden manejar un tratamiento agresivo mejor que los adultos) o cierta combinación de éstas. ⁴

ETIOLOGIA

La causa de la LLA en adultos es desconocida en gran medida. Los factores hereditarios y los síndromes de predisposición genética son más relevantes para la LLA infantil. Los supervivientes de las consecuencias nucleares del bombardeo atómico en Hiroshima y Nagasaki tienen un riesgo relativo global de 9.1 para la LLA, mayor entre los expuestos en la infancia, con una incidencia máxima entre 6 y 7 años después de la exposición a la radiación⁵.

Algo más relevante para la LLA del adulto es la asociación entre la exposición ocupacional a bajas dosis de radiación ionizante entre los trabajadores nucleares en los Estados Unidos y Europa y un riesgo ligeramente mayor de leucemia⁶.

Entre las exposiciones químicas al medio ambiente, generalmente se acepta la exposición a altos niveles de benceno, antes de los estándares de seguridad laboral contemporáneos como causa de aplasia de médula ósea, daño cromosómico y leucemia.

El consumo de cigarrillos estuvo relacionado con un pequeño aumento en el riesgo de LLA entre personas mayores de 60 años en un informe⁷. Las leucemias agudas secundarias que se presentan después de la exposición a agentes quimioterapéuticos suelen ser mieloides, aunque se han observado casos raros de LLA relacionada con la terapia⁸.

FISIOPATOLOGIA

La patogénesis de ALL implica la proliferación anormal y la diferenciación de una población clonal de células linfoides. Los estudios en la población pediátrica han identificado síndromes genéticos que predisponen a una minoría de los casos de LLA, como el síndrome de Down, la anemia de Fanconi, el síndrome de Bloom, la ataxia telangiectasia y el síndrome de descomposición de Nijmegen.

Otros factores predisponentes incluyen la exposición a radiaciones ionizantes, pesticidas, ciertos solventes o virus como el virus de Epstein-Barr y el virus de la inmunodeficiencia humana. Sin embargo, en la mayoría de los casos, aparece como una malignidad de novo en individuos previamente sanos. Las aberraciones cromosómicas son el sello distintivo de la ALL, pero no son suficientes para generar leucemia. Las translocaciones características incluyen t (12; 21) [ETV6-RUNX1], t (1; 19) [TCF3-PBX1], t (9; 22) [BCR-ABL1] y reordenamiento de *MLL*.⁹

Las anomalías moleculares se pueden agrupar de acuerdo con la consecuencia funcional de la mutación oncogénica. La activación constitutiva adquirida de la proteína quinasa ABL por reordenamiento con el gen BCR es un ejemplo de una mutación que confiere una ventaja proliferativa. El gen de fusión es la consecuencia de la translocación cromosómica equilibrada t (9; 22) (q34; q11), que es la anomalía citogenética más común en la ALL de adultos.

ABL es una proteína quinasa tirosina no receptora que transfiere enzimáticamente moléculas de fosfato a las proteínas del sustrato, activando rutas de transducción de señales importantes para regular el crecimiento y la proliferación celular.

Otros reordenamientos génicos resultan en mutaciones de pérdida o ganancia de función que involucran factores de transcripción importantes para el desarrollo hematopoyético normal. Un ejemplo es la translocación cromosómica t (12; 21) (p13; q22), que yuxtapone los genes ETV6 (TEL) y RUNX1 (AML). Excluyendo las aberraciones numéricas, ETV6-RUNX1 es la anomalía citogenética más frecuente en la LLA infantil, aunque es poco común en adultos¹⁰.

Otro mecanismo general de formación de cáncer implica la pérdida o inactivación de genes supresores de tumores, muchos de los cuales tienen funciones reguladoras clave para controlar la progresión del ciclo celular. Ejemplos son p16 (CDKN2A) y p15 (CDKN2B). Stock et al. Investigó la

incidencia de anomalías del gen regulador del ciclo celular en pacientes adultos con LLA de novo tratados por el grupo de estudio Cáncer y Leucemia B (CALGB).

Las deleciones, microdeleciones y reordenamientos genéticos que involucraban p16 (CDKN2A) y p16 (CKDN2B) eran comunes ocurrencias. Incluso más frecuente fue la expresión aberrante de RB1 y TP53, otros dos genes supresores de tumores. Se encontraron anomalías concurrentes que involucran dos o más de estos genes en un tercio de los pacientes adultos con LLA¹¹.

La expresión aberrante de NOTCH1 también se ha relacionado con la leucemogénesis de LLA. NOTCH1 codifica un receptor transmembrana que regula el desarrollo normal de las células T. Tras la escisión proteolítica, NOTCH1 se transloca al núcleo y se une a un factor de transcripción nuclear, estimulando finalmente la transcripción de los genes diana.

Aunque la asociación de una translocación t (7; 9) (q34; q34.3) previamente descrita, que fusiona parte de NOTCH1 con el locus TCRB, se restringe a menos del 1% de T-ALL, activando mutaciones de NOTCH1 que producen una señalización NOTCH aberrante independientemente de t (7; 9) han sido reportados en más del 50% de T-ALL humana. El mecanismo exacto para su papel en la leucemogénesis no se comprende completamente, aunque algunas evidencias sugieren que NOTCH contribuye a la supresión de TP53 o a la activación del factor nuclear- $\kappa\beta$, promoviendo la proliferación desregulada de células T.¹²

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Aunque la presentación clínica es variable y puede desarrollarse insidiosamente, prácticamente todos los adultos diagnosticados con ALL presentan síntomas de tan solo unas pocas semanas de duración. Los síntomas generalmente reflejan la insuficiencia de la médula ósea o la afectación de sitios extramedulares por la leucemia. Hasta la mitad de los pacientes con ALL tienen fiebre o infecciones documentadas.¹³

Un tercio tiene síntomas de sangrado en el momento del diagnóstico, que es menos frecuente que en los pacientes que presentan leucemia mieloide aguda. La hemorragia grave es poco frecuente. La fatiga, el letargo, el mareo o incluso la disnea y la angina de pecho pueden reflejar anemia en adultos con ALL. La expansión de la médula por blastos leucémicos pueden producir dolor óseo y artralgias, pero la necrosis medular se encuentra con mucha menos frecuencia en adultos que en niños con LLA.

Aproximadamente la mitad de los pacientes adultos tienen hepatomegalia, esplenomegalia o linfadenopatía en el momento del diagnóstico que pueden apreciarse en el examen físico. Las masas mediastínicas se detectan mediante radiografías de tórax o tomografías computarizadas principalmente en pacientes con LLA de linaje T, que también tienen con frecuencia compromiso pleural y pueden quejarse de dolor en el pecho¹⁴.

Menos del 10% de los pacientes con LLA que tienen afectación del SNC con poca frecuencia presentan síntomas, como dolor de cabeza, vómitos, rigidez en el cuello, alteración del estado mental y anomalías neurológicas focales.

Otros sitios de afectación extramedular incluyen testículos, retina y piel, aunque prácticamente cualquier órgano puede ser infiltrado por células blásticas leucémicas.¹⁵

DIAGNOSTICO

Además de un historial médico y un examen físico completos, los pacientes con ALL deben tener una batería de pruebas diagnósticas de laboratorio para confirmar el diagnóstico, subcategorizar la enfermedad del paciente para la clasificación pronóstica y planificar la terapia apropiada. Estos estudios incluyen un conteo sanguíneo completo con examen del frotis de sangre periférica, mediciones de electrolitos, creatinina, enzimas hepáticas, ácido úrico, calcio y albúmina.

La declinación relacionada con la terapia en los factores de anticoagulación, incluido el fibrinógeno, ocurre con la L-asparaginasa, un fármaco comúnmente utilizado en el tratamiento de la LLA, por lo que deben obtenerse los niveles basales.

Una masa mediastinal puede detectarse con una radiografía de tórax. Se debe realizar una punción lumbar para evaluar el LCR y su afectación leucémica si los pacientes presentan síntomas neurológicos.¹⁶

Un examen de médula ósea es obligatorio y debe incluir una evaluación citogenética completa y fenotipificación inmunológica.

La evaluación de laboratorio de rutina revela que un número considerable de pacientes adultos con ALL que tienen recuentos de glóbulos blancos normales o moderadamente elevados en el momento del diagnóstico.

La hiperleucocitosis ($> 100 \times 10^9/l$) ocurre en aproximadamente el 15% de los pacientes y puede superar los $200 \times 10^9/l$. Algún grado de anemia está presente en la mayoría de los adultos. Aproximadamente un tercio de los

pacientes tiene un recuento de plaquetas inferior a $25 \times 10^9/l$, que es aproximadamente la misma proporción que presenta síntomas de sangrado.

Los blastos leucémicos circulantes pueden no ser evidentes al examinar el frotis periférico en un número significativo de pacientes. Los parámetros de coagulación suelen ser normales, y rara vez se observa coagulación intravascular diseminada. Pueden producirse anomalías metabólicas, incluida hiperuricemia, especialmente en pacientes con células de leucemia que se dividen rápidamente y una carga tumoral elevada.

El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) es un procedimiento diagnóstico esencial. Las células leucémicas se pueden identificar en un tercio de los pacientes pediátricos y aproximadamente el 5 por ciento de los adultos con diagnóstico de ALL; la mayoría de estos pacientes carecen de síntomas neurológicos.

Tradicionalmente, la leucemia del SNC se define por la presencia de al menos 5 leucocitos / μL de LCR (con células blásticas leucémicas aparentes en una muestra citocentrifugada) o por la presencia de parálisis de nervios craneales.

Se puede clasificar en SNC 1: si no hay blastos en LCR; SNC 2: <5 leuc/ μL con células blásticas en una punción no traumática; SNC 3: ≤ 5 leuc/ μL o parálisis de nervios craneales; y en punciones traumáticas; ≥ 10 eritrocitos/ μL con presencia de blastos.¹⁷

Sin embargo, con la omisión de la irradiación craneal profiláctica en la actualidad; la presencia de cualquier blastos leucémicos en el LCR se asocia con un mayor riesgo de recaída en el SNC y es una indicación para intensificar la terapia intratecal.

Existen diferentes opiniones con respecto a cuándo se debe realizar la primera punción lumbar. La mayoría de los protocolos requieren el procedimiento en el momento del diagnóstico y administrar la primera dosis de agentes quimioterapéuticos por vía intratecal.

La contaminación del LCR por células de leucemia como resultado de la punción lumbar traumática en el momento del diagnóstico está asociada con un resultado de tratamiento peor en niños con ALL. El riesgo de punción lumbar traumática puede disminuirse administrando transfusiones de plaquetas a pacientes trombocitopénicos y por realizarlo el personal más experimentado.

Los estándares actuales para el diagnóstico de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) integran el estudio de la morfología celular, el inmunofenotipo y la genética / citogenética.¹⁸

Según las guías de la NCCN 2018, el diagnóstico, generalmente requiere la presencia de 20% ó más de linfoblastos en medula ósea; durante la revisión del aspirado y biopsia de medula ósea, lo que incluye:

- Revisión de la morfología del frotis de medula ósea con tinción de Wright -Giemsa; y de Hematoxilina-Eosina en la biopsia
- Inmunofenotipo a través de citometría de flujo
- Caracterización del clon leucémico, para facilitar la medición subsecuente de enfermedad residual mínima
- Estratificación del riesgo, para lo cual se requiere especificar las anomalías genéticas, presentes, utilizando cariotipificación; FISH; RT-PCR para determinar la presencia de BCR-ABL en LLA-B; si BCR-ABL 1 es negativa; utilizar pruebas para genes de fusión y mutaciones relacionadas con Ph-like LLA.

En base a estos estudios la organización mundial de la salud, ha realizado la clasificación de leucemias linfoblásticas.¹⁹

CLASIFICACION

El primer intento de clasificar ALL fue el criterio morfológico French American British (FAB) que dividía ALL en 3 subtipos (L1, L2 y L3) en función del tamaño celular, el citoplasma, los nucleolos, la vacuolación y la basofilia.

En 1997, la Organización Mundial de la Salud propuso una clasificación compuesta para intentar dar cuenta de la morfología y el perfil citogenético de los blastos leucémicos e identificó tres tipos de LLA: linfoblástica B, linfoblástica T y leucemia de células Burkitt.

Más tarde revisada en 2008, se eliminó la leucemia de células Burkitt ya que ya no se considera una entidad separada del linfoma de Burkitt, y la leucemia linfoblástica B se dividió en dos subtipos: B-ALL con anomalías genéticas recurrentes y B-ALL no especificada.²⁰

La B-ALL con anomalías genéticas recurrentes se delinea en función del reordenamiento cromosómico específico presente.

En 2016, se agregaron dos nuevas entidades provisionales a la lista de anomalías genéticas recurrentes y el hipodiploide se redefinió como bajo hipodiploide o hipodiploide con mutaciones TP53.

En los adultos, la LLA de células B representa aproximadamente el 75% de los casos, mientras que la LLA de células T comprende los casos restantes.²¹

CLASIFICACION DE LA OMS DE LA LLA

Leucemia / linfoma linfoblástico de células B, no especificado de otra manera
<i>Leucemia / linfoma linfoblástico de células B, con anomalías genéticas recurrentes</i>
Leucemia / linfoma linfoblástico de células B con hipodiploidía
Leucemia / linfoma linfoblástico de células B con hiperdiploidía
Leucemia / linfoma linfoblástico de células B con t (9; 22) (q34; q11.2) [<i>BCR-ABL1</i>]
Leucemia / linfoma linfoblástico de células B con t (v; 11q23) [<i>MLL</i> reorganizado]
Leucemia / linfoma linfoblástico de células B con t (12; 21) (p13; q22) [<i>ETV6-RUNX1</i>]
Leucemia / linfoma linfoblástico de células B con t (1; 19) (q23; p13.3) [<i>TCF3-PBX1</i>]
Leucemia / linfoma linfoblástico de células B con t (5; 14) (q31; q32) [<i>IL3-IGH</i>]
Leucemia / linfoma linfoblástico de células B con amplificación intracromosómica del cromosoma 21 (<i>iAMP21</i>) ^b
Leucemia / linfoma linfoblástico de células B con translocaciones que involucran tirosina quinasas o receptores de citocinas (' <i>BCR-ABL1-like ALL</i> ') ^b
<i>Leucemia / linfomas linfoblásticos de células T</i>
Leucemia linfoblástica precursora de linfocitos T precoces ^b

Fuente: Leucemia linfoblástica aguda: una revisión exhaustiva y actualización 2017

FACTORES PRONOSTICOS

La evaluación precisa del pronóstico es fundamental para el tratamiento de la ALL. La estratificación del riesgo permite determinar el régimen de tratamiento inicial más apropiado y cuándo considerar el alotrasplante de células madre. Históricamente, la edad y el recuento de glóbulos blancos en el momento del diagnóstico se han utilizado para estratificar a los pacientes.

Los pacientes mayores de 60 años tienen resultados especialmente pobres, con solo un 10-15% de supervivencia a largo plazo. La edad es, al menos en parte, un sustituto de otros pronosticadores ya que los ancianos tienden a tener una enfermedad con biología intrínseca desfavorable (por ejemplo, cromosoma Filadelfia positivo, hipodiploidia y cariotipo complejo), más comorbilidades médicas e incapacidad para tolerar regímenes quimioterapéuticos estándar, sin embargo, ayuda a guiar la terapia.²²

El estudio internacional de leucemia linfoblástica aguda (LLA) se diseñó para definir prospectivamente la terapia óptima para adultos de 60 años o menos con LLA recién diagnosticada.

Los factores al momento del diagnóstico que predicen la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad fueron la edad ($p = 0,001$), recuento de glóbulos blancos menor de $30 \times 10^9/L$ para el linaje B o menos de $100 \times 10^9/L$ para el linaje T ($P = .001$) e inmunofenotipo, linaje T versus linaje B ($P = .001$). Los datos demuestran que lograr RC con terapia de inducción es indispensable para la supervivencia a largo plazo en pacientes adultos con LLA.

Esta gran base de datos ha validado varios factores de pronóstico independientes identificados previamente en la LLA, como la edad, el conteo de glóbulos blancos al momento del diagnóstico, la citogenética y el inmunofenotipo²³.

Además; se encontró una diferencia significativa de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia general (SG) según la edad, utilizando un punto de corte de 35 en la enfermedad Ph-negativa. Del mismo modo, encontraron un recuento elevado de glóbulos blancos en el momento del diagnóstico, definido como $>30 \times 10^9$ para B-ALL o $>100 \times 10^9$ para T-ALL, fue un factor de pronóstico independiente para SLE y SG.

Sobre la base de estos resultados, la enfermedad Ph-negativa podría clasificarse como de bajo riesgo (sin factores de riesgo según la edad o recuento de glóbulos blancos), riesgo intermedio (edad > 35 o recuento de glóbulos blancos elevado) o alto riesgo (edad > 35 y elevación en glóbulos blancos). Las tasas de SG a 5 años basadas en estas categorías de riesgo fueron 55, 34 y 5%, respectivamente.

Los cambios citogenéticos también tienen un papel significativo en la determinación del riesgo. La aberración citogenética con mayor impacto en el pronóstico y el tratamiento es la presencia del cromosoma Filadelfia, t (9; 22). La prevalencia de t (9; 22) en la LLA del adulto puede oscilar entre 15-50% y aumenta con la edad.²⁴

La positividad Ph tiene implicaciones tanto en términos de pronóstico como de tratamiento. Históricamente, la LLA positiva a Ph tiene una supervivencia de 1 año de alrededor del 10%. Sin embargo, con el desarrollo de Inhibidores de la tirosin kinasa (TKI), la supervivencia ha mejorado y, por lo tanto, se debe obtener el estado de Ph de todos los pacientes antes de comenzar la terapia.

El análisis posterior de MRC UKALL XII / ECOG E2993 identificó subgrupos citogenéticos de enfermedad Ph-negativa con resultados inferiores. Estos incluyen t (4; 11), *KMT2A* translocación, t (8; 14), cariotipo complejo (5 ó más anomalías cromosómicas); baja hipodiploidia (30-39 cromosomas) / casi triploidia (60-78 cromosomas), (Ho-Tr). Por el contrario, los pacientes con hiperdiploidía y del (9p) tuvieron un resultado significativamente mejor.²⁵

Más recientemente, se ha identificado un subconjunto de LLA de alto riesgo sin t (9; 22) con un perfil genético similar al de la LLA Ph positivo. Esta llamada ALL de tipo Ph se ha asociado con una respuesta deficiente a la quimioterapia de inducción, una enfermedad residual mínima elevada y una supervivencia deficiente.

Además de las características de la enfermedad desde el principio, se ha reconocido durante mucho tiempo que la respuesta a la terapia inicial predice el resultado. Históricamente, la respuesta al tratamiento se evaluó morfológicamente. Recientemente, se ha convertido en una práctica estándar evaluar a los pacientes en busca de enfermedad residual mínima (ERM) utilizando técnicas moleculares como la citometría de flujo y la PCR.

Varios estudios han demostrado la importancia de la MRD en la asignación del riesgo. Bruggemann *et al.* pacientes reestratificados de riesgo estándar de bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo con tasas de recaída de 0%, 47% y 94%, respectivamente, en función de la persistencia de ERM elevada, definida como $> 10^{-4}$.²⁶

Sobre la base de lo que se sabe sobre los factores pronósticos en la LLA en adultos, la Red Nacional Integral contra el Cáncer (NCCN) ha desarrollado recomendaciones para abordar la estratificación del riesgo. Los Institutos Nacionales del Cáncer definen a los adolescentes y adultos jóvenes (AYA) como aquellos entre 15 y 39 años. El NCCN reconoce que AYA puede beneficiarse del tratamiento con regímenes de inspiración pediátrica y, por lo tanto, se considera por separado de adultos > 40 años.

Ambos grupos de edad se estratifican en subgrupos Ph-positivos de alto riesgo y Ph-negativos de riesgo estándar. El subgrupo Ph-negativo se puede categorizar además como de alto riesgo en función de la presencia de MRD, WBC elevada (definida anteriormente) o citogenética desfavorable (definida anteriormente).²⁷

TRATAMIENTO

La estructura del tratamiento de la LLA en adultos se ha adaptado de los protocolos pediátricos. Desafortunadamente, mientras que la supervivencia a

largo plazo se aproxima al 90% para la LLA pediátrica de riesgo estándar, la tasa de éxito es mucho más modesta en los adultos.

La quimioterapia consiste en inducción, consolidación y mantenimiento a largo plazo, con profilaxis del SNC administrada a intervalos durante toda la terapia. El objetivo de la terapia de inducción es lograr la remisión completa y restaurar la hematopoyesis normal. La columna vertebral de la terapia de inducción típicamente incluye vincristina, corticosteroides y una antraciclina²⁸.

En el ensayo del Grupo de Cáncer y Leucemia B 8811, Larsen *et al.*²⁹ lograron una tasa de respuesta completa del 85% y una mediana de supervivencia de 36 meses. El programa de inducción de 4 semanas de duración consiste en ciclofosfamida en el día 1, 3 días consecutivos de daunorrubicina, vincristina semanal, L- asparaginasa quincenal y 3 semanas de prednisona.

Debido a la elevada mortalidad relacionada con la inducción, reducciones de la dosis de un tercio de la ciclofosfamida y la daunorrubicina se llevaron a cabo para los pacientes mayores de 60 años y la duración de prednisona fue acortado a 7 días en este grupo de edad.

El papel de la L-asparaginasa, si bien es estándar en los protocolos pediátricos, es un desafío en los adultos a veces debido a la mayor tasa de eventos adversos.

Nagura, et al. Realizaron un ensayo clínico aleatorizado de quimioterapia combinada para la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en adultos con doxorubicina, vincristina y prednisolona con y sin L-asparaginasa (AdVP frente a L-AdVP); se encontró que entre los 166 casos evaluables, las tasas de RC fueron 63.1%, con AdVP y 64.6% con L-AdVP (P = 0.837). La mediana de supervivencia y las tasas de supervivencia a 7 años fueron 12.7 meses y 21.2% con AdVP, y 16.0 meses y 22.3% con L-AdVP (P = 0.955); En cuanto a los efectos adversos, la pancreatitis se complicó con mayor frecuencia en L-AdVP que en AdVP (p = 0,039). Otros efectos secundarios como hiperbilirrubinemia, diabetes mellitus, diarrea e hipofibrinogenemia se observaron con mayor frecuencia con L-AdVP, pero sin significación estadística. Por lo tanto, se concluyó que la adición de un solo curso de L-asparaginasa en la fase de inducción de la quimioterapia combinada con doxorubicina, vincristina y prednisolona no mejoró significativamente el efecto del tratamiento antileucémico de la LLA adulta.³⁰

De hecho, en el ensayo UKALL 14 Trial, Patel *et al.* demostraron que la toxicidad de asparaginasa fue la principal causa de mortalidad relacionada con la inducción y el protocolo se modificó para omitir la asparaginasa para pacientes mayores de 40 años.³¹

El régimen MRC UKALL XII / ECOG 2993, utiliza una estructura similar a CALGB 8811. La inducción se divide en dos fases de cuatro semanas. A diferencia de CALGB 8811, se omite la ciclofosfamida en la fase I de la inducción, pero se añade una dosis única de metotrexato intratecal para la profilaxis del SNC. En la fase II de la inducción, se introduce ciclofosfamida junto con citarabina, 6-mercaptopurina oral (6-MP), cuatro dosis intratecales adicionales de metotrexato y radiación craneal si el SNC es positivo. Después de la terapia de inducción, los pacientes recibieron tres ciclos de terapia de intensificación de metotrexato con rescate de leucovorina y L-asparaginasa. Pacientes elegibles con enfermedad de alto riesgo y un donante compatible, luego se sometieron a Allo-SCT. Todos los demás se asignaron al azar a la consolidación / mantenimiento estándar o al autotrasplante de células madre. Este estudio arrojó una tasa de respuesta completa del 91% y una supervivencia general a 5 años del 38%.³²

El régimen de Hyper-CVAD (HCVAD) / Metotrexato-citarabina utiliza una estructura alternativa a los enfoques descritos anteriormente. Consiste en cuatro ciclos de ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina y dexametasona alternadas con cuatro ciclos de altas dosis de citarabina y metotrexato; profilaxis del SNC con 4-16 dosis de quimioterapia intratecal según el riesgo predeterminado de enfermedad del SNC. HCVAD ha demostrado una eficacia similar al ensayo ECOG con una tasa de respuesta completa del 92% y 32% de supervivencia libre de enfermedad a 5 años.³³

Después de la inducción, los pacientes elegibles pueden continuar con Allo-SCT mientras que todos los demás pasan a la intensificación / consolidación y mantenimiento. La consolidación varía en los diferentes protocolos, pero en general utiliza agentes similares a la inducción e incluye quimioterapia intratecal y radiación craneal para la profilaxis del SNC a veces. La terapia de mantenimiento consta de 6-MP diarios, metotrexato semanal y vincristina y un impulso de prednisona de 5 días cada 3 meses. El mantenimiento se administra durante 2-3 años después de la inducción, más allá del cual no se ha demostrado que tenga algún beneficio.³⁴

Se debe tener especial consideración en el tratamiento de la ALL Ph positiva. Históricamente, la LLA Ph-positiva era un jugador muy malo con una supervivencia a 5 años aproximada de 5-20% y Allo-SCT era la única posibilidad de curación. Diversos estudios han encontrado que Allo-SCT

emparejado puede mejorar la supervivencia a largo plazo al 35-55%, sin embargo, la disponibilidad de donantes emparejados representa una limitación significativa.³⁵

El advenimiento de los TKI marcó un punto de inflexión en el tratamiento de la ALL Ph positiva. Thomas *et al.* Mostró que cuando se agrega al protocolo HCVAD tradicional, el imatinib mejora en la SG a 3 años (54 frente al 15%). A pesar de estos resultados prometedores, algunos pacientes fracasan en el tratamiento debido a la resistencia o la recaída, particularmente en el SNC donde el imatinib tiene una penetración limitada.³⁶

Estudios recientes han sugerido que la población AYA, definida como de entre 15 y 39 años, puede beneficiarse del tratamiento con protocolos inspirados en pediatría.

Ritting, et al. Estudiaron la resultados en adolescentes y adultos jóvenes (AYA) con leucemia linfoblástica aguda (LLA) tratados con un régimen pediátrico Augmented Berlin-Frankfurt-Münster (ABFM) pediátrico, y su comparación con ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, Adriamycin y dexametasona (hiper-CVAD)³⁷.

La tasa de remisión completa (RC) fue del 93% con ABFM y del 98% con hiper-CVAD. La duración de la remisión completa (CRD) a los 5 años fue de 53 y 55%, respectivamente ($p = 0,98$). Las tasas de supervivencia general (SG) a 5 años fueron de 60 y 60%, respectivamente. El estado de MRD el día 29 y el día 84 de la terapia fue predictivo de resultados a largo plazo tanto en ABFM como en hiper-CVAD. Las toxicidades graves del régimen con ABFM incluyeron hepatotoxicidad en 41%, pancreatitis en 11%, osteonecrosis en 9% y trombosis en 19%. Las complicaciones asociadas a la mielosupresión fueron más significativas con hiper-CVAD. En resumen, ABFM e hiper-CVAD resultaron en resultados de eficacia similares, pero se asociaron con diferentes perfiles de toxicidad, relacionados con asparaginasa con ABFM y mielosupresión relacionada con hiper-CVAD.

MATERIALES Y MÉTODOS

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de estudio:

Observacional, retrospectivo, longitudinal

Se realizó un estudio observacional, porque se revisó expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica; retrospectivo, porque involucra tres años previos, longitudinal, porque se realizó en pacientes diagnosticados entre los años 2014 a 2016

Periodo de investigación

El estudio se realizó con datos de pacientes que fueron diagnosticados con LLA en el periodo de 1° de enero de 2014 a 31 de diciembre de 2016

Universo

Pacientes con leucemia linfoblástica aguda diagnosticados entre 2014 a 2016

Muestra

No probabilística.

Se estudió un total de 124 pacientes con diagnóstico de LLA de primera vez que recibieron tratamiento con esquema Hyper-CVAD o HNR en el hospital rosales entre los años 2014 y 2016; probablemente hay mas paciente con este diagnóstico, pero no están registrados adecuadamente en el SIMMOW por lo que no fue posible revisarlos.

- Criterios de inclusión
 - ✓ Ambos sexos
 - ✓ Mayores de 12 años
 - ✓ Diagnosticados en HNR por hematólogo, en el periodo del 1° de enero de 2014 a 31 de diciembre de 2016

- ✓ Pacientes que recibieron esquemas de quimioterapia sistémica completos, ya sea esquema Hypercvad o esquema institucionalizado del HNR
- Criterios de exclusión
 - ✓ Pacientes con diagnóstico de otro tipo de leucemia
 - ✓ Expedientes incompletos
 - ✓ Pacientes que no recibieron quimioterapia sistémica completa

PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE INFORMACION

Estrategia: el estudio se llevó a cabo mediante la revisión de expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de primera vez en durante los años 2014 a 2016 atendidos en el Hospital Nacional Rosales, cuyos registros se encontraron en el SIMMOW

Se utilizó un instrumento de recolección de datos para cada expediente para obtener la información de manera uniforme y factible de tabular. ANEXO 1.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Análisis estadísticos.

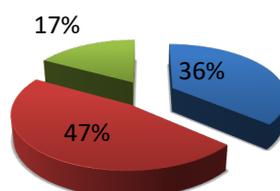
Estadística descriptiva, con el programa Excel versión 2013

Además, se realizó un análisis de supervivencia no paramétrico, con curvas de Kaplan Meier a un año, dos años y tres años, en el programa EXCEL.

RESULTADOS

GRAFICO N°1 EDAD EN AÑOS DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LLA EN EL HOSPITAL NACIONAL ROSALES DURANTE LOS AÑOS 2014-2016

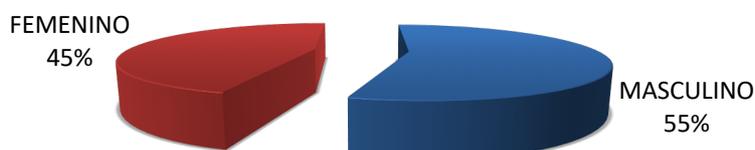
■ 12-19 AÑOS ■ 20-59 AÑOS ■ > 60



FUENTE: Expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, en el Hospital Nacional Rosales durante el período de 2014-2016.

El gráfico N°1, muestra la edad más frecuente al momento del diagnóstico, de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda, en el Hospital Rosales, durante el período de 2014 a 2016; revelando que la mayoría de la población, un 47% se ubicó entre los 20 a 59 años; un 36% de pacientes entre los 12-19 años; y un 17% mayores a 60 años.

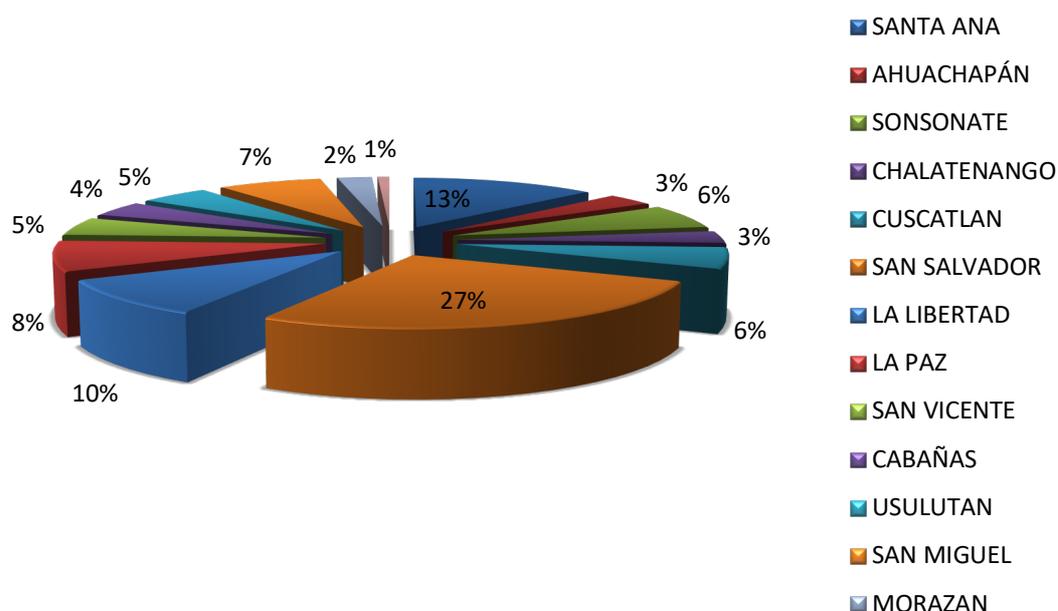
GRÁFICO N°2 DISTRIBUCION POR SEXO, DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL HOSPITAL ROSALES DURANTE LOS AÑOS 2014-2016



FUENTE: Expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, en el Hospital Nacional Rosales durante el período de 2014-2016.

El gráfico N° 2, refleja que la mayoría, un 55% de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, diagnosticados entre 2014 a 2016, eran hombres; y un 45% eran mujeres.

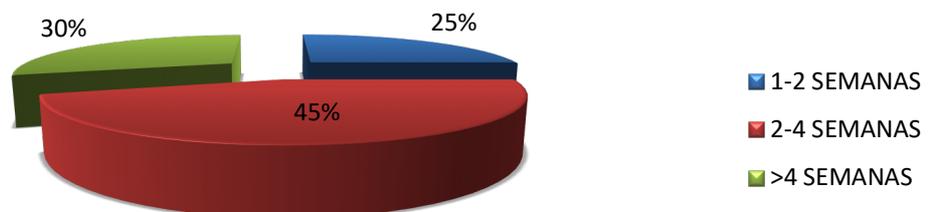
**GRÁFICO N° 3 DISTRIBUCIÓN POR DEPARTAMENTO DE
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL HOSPITAL NACIONAL
ROSALES, DURANTE LOS AÑOS 2014-2016**



FUENTE: Expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, en el Hospital Nacional Rosales durante el período de 2014-2016.

El gráfico N° 3, demuestra que la mayoría de pacientes, un 27% de los diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda, durante el período de 2014 a 2016, pertenecían al domicilio de San Salvador; un 13% de Santa Ana, un 10% de La Libertad y un 8% de La Paz; el resto de departamentos, tuvieron menos casos de Leucemia Linfoblástica aguda.

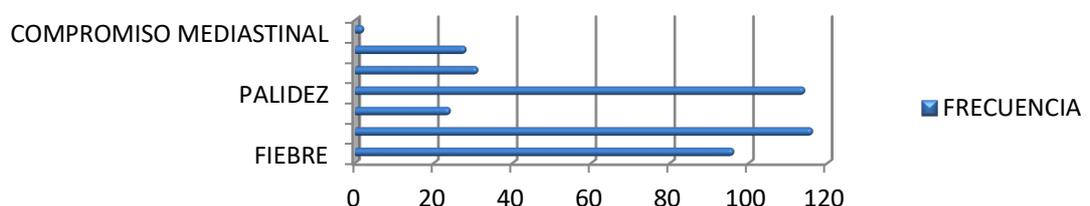
**GRÁFICO N°4 TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LOS SÍNTOMAS
AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA,
DURANTE LOS AÑOS 2014-2016**



FUENTE: Expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, en el Hospital Nacional Rosales durante el período de 2014-2016.

El gráfico N° 4, muestra que el tiempo de evolución de los síntomas, más frecuentemente reportado en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda, diagnosticados entre los años 2014 a 2016, fue de 2-4 semanas, correspondiendo a un 45% de los pacientes; un 30% refería un período mayor de 4 semanas, y un 25% un período de 1 a 2 semanas.

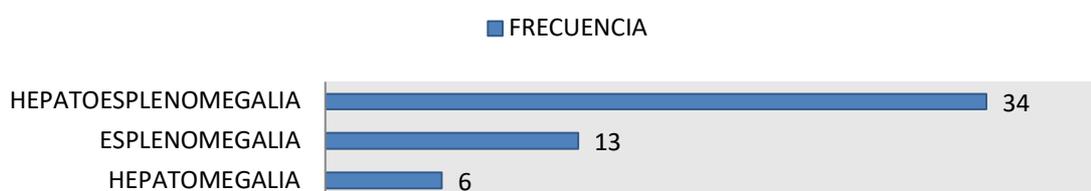
**GRÁFICO N°5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS MÁS
FRECUENTES AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO EN
PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL
HOSPITAL NACIONAL ROSALES DURANTE LOS AÑOS
2014-2016**



FUENTE: Expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, en el Hospital Nacional Rosales durante el período de 2014-2016.

El gráfico N°5 refleja, que la mayoría de pacientes referían debilidad y palidez como sus síntomas principales; en menor medida, también referían fiebre; y entre otros síntomas, referían manifestaciones purpúricas y adenopatías; el compromiso mediastinal, se evidenció en escasos pacientes.

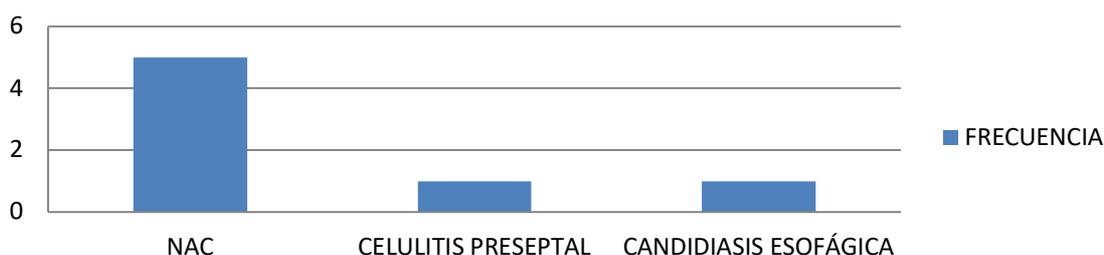
GRÁFICO N° 6 PRESENCIA DE VISCEROMEGALIA AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DURANTE LOS AÑOS 2014-2016



FUENTE: Expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, en el Hospital Nacional Rosales durante el período de 2014-2016.

El gráfico N°6 muestra que la mayoría de pacientes; un total de treinta y cuatro, se les encontró presencia de hepatoesplenomegalia, al momento del diagnóstico, y en menor medida solo esplenomegalia, en trece pacientes; y en seis pacientes solo hepatomegalia.

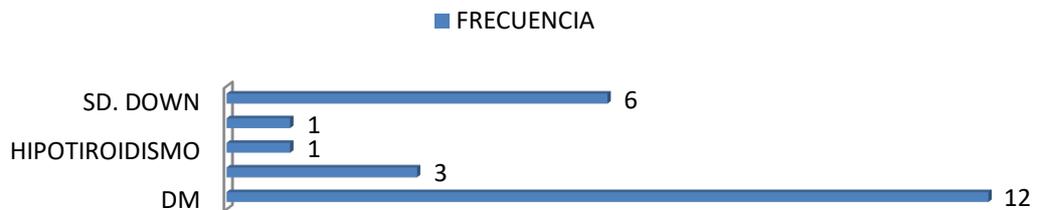
GRÁFICO N° 7 PRESENCIA DE INFECCIONES AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DIAGNOSTICADOS DURANTE LOS AÑOS 2014-2016



FUENTE: Expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, en el Hospital Nacional Rosales durante el período de 2014-2016.

El gráfico N° 7, revela que solo siete pacientes presentaban un cuadro infeccioso al momento del diagnóstico de leucemia, de los cuales, la más frecuente fue la neumonía adquirida en la comunidad, presente en cinco pacientes, y solo un caso de celulitis preseptal y un caso de candidiasis esofágica.

**GRÁFICO N°8 COMORBILIDADES CRÓNICAS PRESENTES
AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE PACIENTES CON
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DURANTE LOS AÑOS
2014-2016**



FUENTE: Expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, en el Hospital Nacional Rosales durante el período de 2014-2016.

El gráfico N°8, refleja que un total de veintitrés pacientes padecían alguna patología crónica o trastorno genético, antes del diagnóstico de leucemia; de estas, la mas frecuente fue diabetes mellitus, presente en doce pacientes; seis pacientes con síndrome de down; tres pacientes con hipertensión arterial; un paciente con hipotiroidismo y uno con lupus eritematoso sistémico.

**GRÁFICO N° 9 RECUENTO DE GLÓBULOS BLANCOS AL
MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DURANTE LOS AÑOS
2014-2016**



FUENTE: Expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, en el Hospital Nacional Rosales durante el período de 2014-2016.

El gráfico N°9 muestra que un 53% de los pacientes, tenían un recuento de glóbulos blancos menor de 30,000, al momento del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda; un 27% tenía glóbulos blancos entre 30,000 y 99,000; y sólo un 20% un recuento mayor a 100,000.

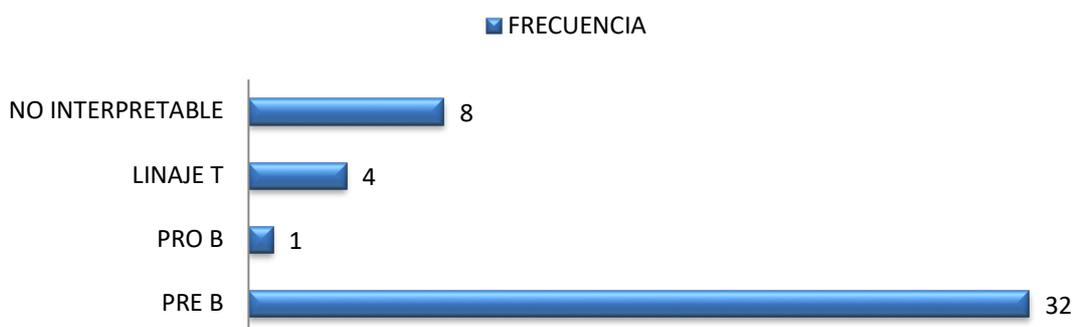
GRÁFICO N° 10 PRESENCIA DE INFILTRACIÓN A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DURANTE LOS AÑOS 2014-2016



FUENTE: Expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, en el Hospital Nacional Rosales durante el período de 2014-2016.

El gráfico N° 10, refleja, que una mínima cantidad de pacientes, sólo un 2%, se presentan con infiltración a SNC, al momento del diagnóstico, el resto se encontró sin infiltración.

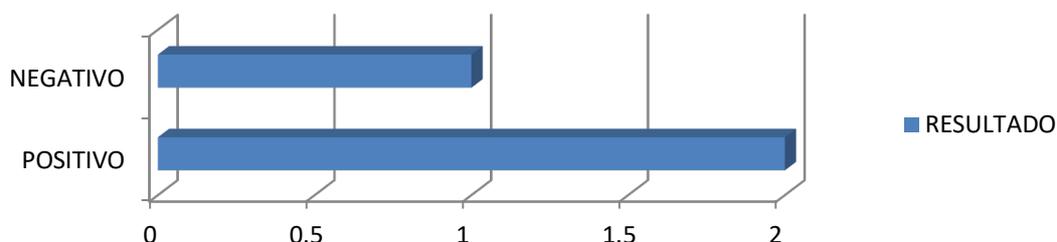
GRÁFICO N°11 INMUNOFENOTIPO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DIAGNOSTICADOS ENTRE 2014-2016



FUENTE: Expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, en el Hospital Nacional Rosales durante el período de 2014-2016.

El gráfico N° 11, refleja, que la mayoría de los pacientes, a quienes se les realizó inmunofenotipo, reportaba presencia de precursores B, un total de treinta y dos pacientes; cuatro pacientes, correspondían a leucemia de células T; un paciente se reportó como pro B, y ocho pacientes, con inmunofenotipo no interpretable.

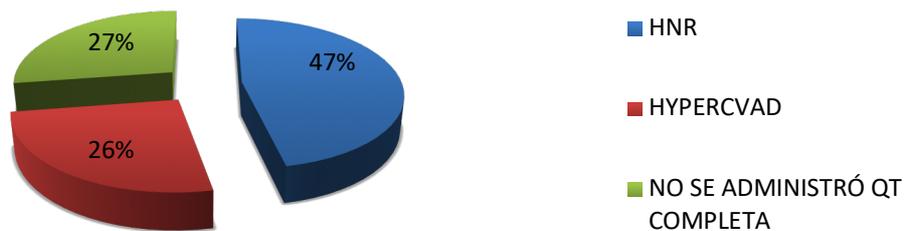
**GRÁFICO N°12 PRESENCIA DEL CROMOSOMA FILADELFIA
EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA DURANTE LOS AÑOS 2014-2016**



FUENTE: Expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, en el Hospital Nacional Rosales durante el período de 2014-2016.

El gráfico N° 12 muestra que solo a tres pacientes se les logró realizar PCR para detectar la presencia del cromosoma Filadelfia, de los cuales, dos resultaron positivos, y uno negativo.

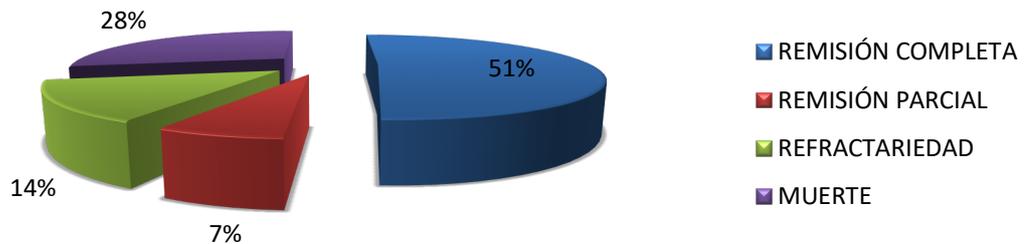
**GRÁFICO N°13 ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA
ADMINISTRADO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DURANTE LOS AÑOS
2014-2016**



FUENTE: Expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, en el Hospital Nacional Rosales durante el período de 2014-2016.

El gráfico N°13 muestra que del total de pacientes estudiados, solo 73% recibieron quimioterapia sistémica; un 47% fue manejado con esquema HNR, y un 26% con esquema HYPERCVAD; el resto, un 27% no recibió quimioterapia sistémica completa.

**GRÁFICO N°14 RESULTADOS POSTERIOR A LA
QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN EN PACIENTES CON
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DURANTE LOS AÑOS
2014-2016**



FUENTE: Expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, en el Hospital Nacional Rosales durante el período de 2014-2016.

El gráfico N° 14, muestra que un 51% de pacientes, logran una remisión completa posterior a la quimioterapia de inducción; 7% logran una remisión parcial, 14% se catalogaron como enfermedad refractaria, y un 28% fallecieron en el período de quimioterapia.

**GRÁFICO N° 15 RESULTADOS DE TRATAMIENTO CON
ESQUEMA INSTITUCIONALIZADO HNR EN PACIENTES
CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DURANTE LOS
AÑOS 2014-2016**



FUENTE: Expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, en el Hospital Nacional Rosales durante el período de 2014-2016.

El gráfico N° 15, refleja, que del total de pacientes a los que se les administró esquema de quimioterapia de inducción HNR; un 34% logró remisión completa; y un 66% no lo logró.

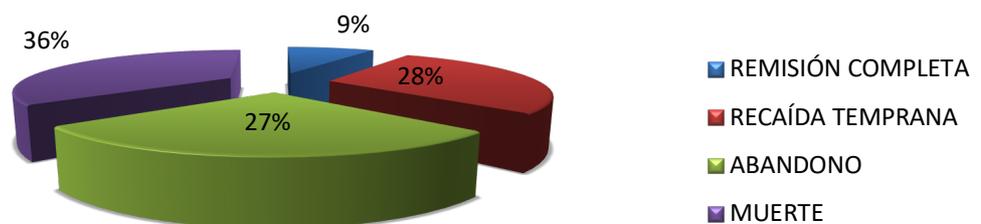
GRÁFICO N° 16 RESULTADOS DE TRATAMIENTO CON ESQUEMA HYPERCVAD EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DURANTE LOS AÑOS 2014-2016



FUENTE: Expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, en el Hospital Nacional Rosales durante el período de 2014-2016.

El gráfico N° 16 muestra, que del total de pacientes que se manejaron con esquema Hypercvad como Inducción; un 42% alcanzó remisión completa.

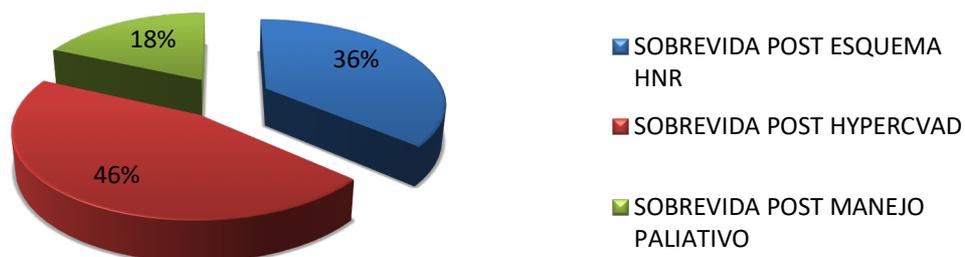
GRÁFICO N°17 RESULTADOS DE TRATAMIENTO A 3 AÑOS DE DIAGNÓSTICO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DURANTE LOS AÑOS 2014-2016



FUENTE: Expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, en el Hospital Nacional Rosales durante el período de 2014-2016.

El gráfico N°17 muestra que sólo un 9% de los pacientes estudiados, mantienen remisión completa posterior a tres años de diagnóstico; un 36% falleció durante el tratamiento; un 28% presentó un recaída temprana, y un 27% abandonó el tratamiento, por diversas razones.

**GRÁFICO N°18 RESULTADOS DE TRATAMIENTO A 3 AÑOS,
SEGÚN QUIMIOTERAPIA ADMINISTRADA EN PACIENTES
CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DURANTE LOS
AÑOS 2014-2016**



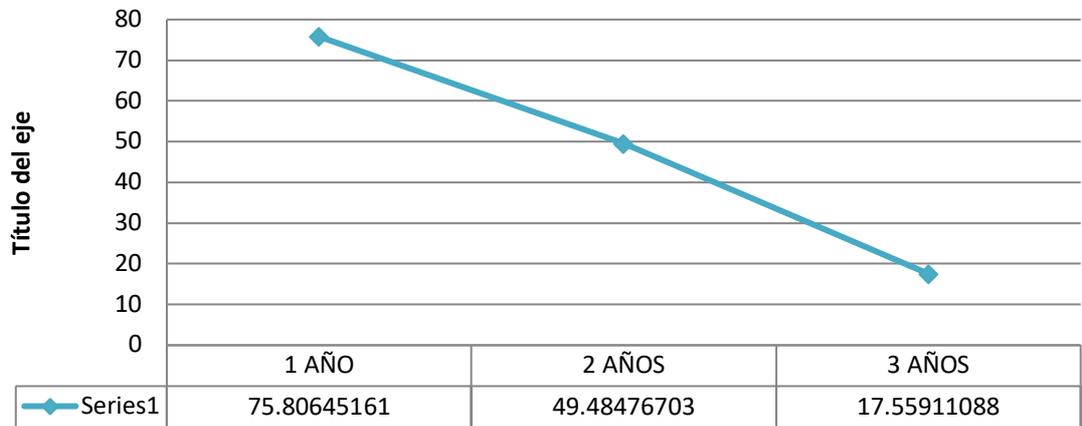
FUENTE: Expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, en el Hospital Nacional Rosales durante el período de 2014-2016.

El gráfico N° 18 refleja que del total de pacientes en remisión, posterior a tres años de diagnóstico, un 46% fue manejado con esquema HYPERCVAD; un 36% fue manejado con esquema HNR; y un 18% se encuentran en remisión a pesar de haberse manejado paliativamente.

TABLA N°1 KAPLAN MEIER DE SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA, DIAGNOSTICADOS DURANTE LOS AÑOS 2014 A 2016

PERIODO DE ESTUDIO	NUMERO DE RIESGO	NUMERO CENSURADO	NUMERO DE MUERTES	NUMERO DE SUPERVIVIENTES	KM DE SUPERVIVENCIA
1 AÑO	124	22	30	94	75.8064516
2 AÑOS	72	16	25	47	49.484767
3 AÑOS	31		20	11	17.5591109

GRÁFICO N°18 KAPLAN MEIER DE SOBREVIDA DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTIA AGUDA DIAGNOSTICADOS DURANTE LOS AÑOS 2014-2016



FUENTE: Expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, en el Hospital Nacional Rosales durante el período de 2014-2016.

La curva de Kaplan Meier refleja, que un 17% de pacientes, tienen probabilidad de supervivencia en remisión completa a los tres años del diagnóstico; un 49% a los dos años, y un 75% al año del diagnóstico.

DISCUSIÓN

Se estudiaron en total 124 pacientes con leucemia linfoblástica aguda, diagnosticados entre los años 2014 a 2016; la cifra se redujo bastante debido probablemente el subregistro y registro equivocado de datos de ESDOMED.

Del total de pacientes estudiados, se encontró que un 47% corresponde a las edades de 20 a 59 años; esto, probablemente influenciado por la población atendida en el Hospital Nacional Rosales, es decir, mayores de 12 años; se desconoce la incidencia en la población pediátrica, pero se determinó que la mayoría de casos de leucemias corresponde a población adolescente y adultos jóvenes.

De acuerdo a la literatura hay una ligera prevalencia mayor en el sexo masculino, lo que se comprobó en este estudio, encontrando un 55% de pacientes masculinos, y un 45% del sexo femenino.

En cuanto a la distribución geográfica; un 27% de pacientes correspondía al domicilio de San Salvador, esto probablemente influenciado porque el único centro en el país, donde se atiende pacientes oncológicos es el Hospital Nacional Rosales, ubicado también en la ciudad de San Salvador; además; el departamento de San Salvador, es el departamento con mayor población del país, lo que explica, el mayor número de casos en este departamento.

En cuanto al cuadro clínico, la mayoría de pacientes, presentaban un cuadro clínico de dos a cuatro semanas de duración; y entre las manifestaciones clínicas, más frecuentes se encontró debilidad y palidez; seguido por fiebre, dolor y púrpura o sangrado; además; un 27% de los pacientes se les encontró hepatoesplenomegalia; y en menor frecuencia linfadenopatía y masa mediastinal; todo lo cual concuerda con lo descrito en la literatura.

La presencia de infecciones al momento del diagnóstico, fue baja; solamente 7 pacientes se les encontró infecciones, y la más frecuente fue la neumonía comunitaria; lo cual contrasta con la literatura, ya que se describía que hasta la mitad de pacientes tenían algún tipo de infección, al momento del diagnóstico; las infecciones fueron más frecuentes durante el tratamiento.

La presencia de enfermedades crónicas, no fue muy frecuente, ya que solamente 23 pacientes padecían alguna condición crónica previa al tratamiento; y de estas, la más frecuente fue diabetes mellitus; y en segundo lugar, la presencia de alteraciones cromosómicas, diagnosticadas solamente por fenotipo de síndrome de Down; los cuales, sí tienen mayor predisposición a desarrollar leucemia, según la literatura consultada.

Con respecto a los hallazgos de laboratorio encontrados al diagnóstico; se determinó que la mayoría de pacientes tenían un conteo de glóbulos blancos menor de 30,000; lo cual, confiere un factor de buen pronóstico para elegir el esquema de quimioterapia.

El porcentaje de pacientes con infiltración a sistema nervioso central, fue de tan solo 2%; lo cual está acorde a la literatura, donde se describía que menos del 10% presentaban infiltración a SNC.

El estudio de inmunofenotipo no se les realizó a todos los pacientes estudiados, ya que en algunas ocasiones, faltaban reactivos, o habían fallas técnicas en el equipo, por lo que solamente, se les realizó a 45 pacientes; de estos, la mayoría, un 71% reportaban un inmunofenotipo de precursores B, un 17% reportó un inmunofenotipo no interpretable, y un 8% inmunofenotipo de células T; lo cual está acorde a lo descrito en la literatura, y que además, confiere otro factor de buen pronóstico.

La prueba para detectar la presencia del cromosoma filadelfia, solo se le realizó a 3 pacientes; resultando positiva en dos de ellos; lo cual se explica, por la falta de reactivo en el Hospital Nacional Rosales, durante el periodo de investigación, y además, por el alto costo de la misma, para realizarse en un centro privado.

En cuanto al tratamiento administrado, se encontró que del total de pacientes, un 47% recibieron el protocolo institucionalizado HNR derivado del esquema BFM como inducción a la remisión; un 26% recibió el esquema de quimioterapia Hypercvad, y un 27% no recibió quimioterapia sistémica de inducción completa, por factores como edad mayor de 60 años, comorbilidades infecciosas graves, o pacientes con síndrome de Down.

Según los pacientes estudiados, los factores de riesgo utilizados para calcularlos, en bajo o alto riesgo, y elegir así el esquema de quimioterapia a utilizar, fue la edad; el conteo de glóbulos blancos; y el inmunofenotipo, en caso de haberse realizado; se encontró así que la mayoría de pacientes, eran adultos jóvenes, con conteo de glóbulos blancos inferior a 30,000, y con inmunofenotipo de precursores B; catalogados como pacientes de bajo riesgo, por lo que se les administró el esquema institucionalizado HNR; además; pacientes con edades que no superaban los 60 años, pero mayores de 35 años, con comorbilidades crónicas, también se les administró el esquema HNR; y a los pacientes con inmunofenotipo de células T, conteo de glóbulos blancos superior a 30,000 o compromiso mediastinal, se les administró esquema Hypercvad.

Posterior a recibir quimioterapia de inducción, se encontró que un 51% de pacientes lograron remisión completa; un 7% una remisión parcial, un 14% catalogados como refractarios, por persistir con un conteo de blastos en medula ósea superior a 50%, y un 28% falleció durante el periodo de la primera quimioterapia; dichos resultados, con un poco inferiores a los descritos internacionalmente, cuyas tasas de remisión completa oscilan entre 63 a 92%.

De los pacientes que se les administró quimioterapia sistémica; un 34% alcanzó remisión completa posterior a administrárseles esquema HNR como inducción; ; y un 42% alcanzó remisión completa posterior a recibir esquema Hypercvad; lo que refleja, cierto grado de superioridad del esquema Hypercvad sobre el esquema HNR.

Posterior a tres años de diagnóstico, se encontró que solamente un 9% continúan en remisión completa; un 28% presentó una recaída temprana, un 27% abandonó el tratamiento; algunos en situaciones de Sepsis grave, y optaron por retirarse del Hospital y otros abandonaron sus controles y nunca regresaron; y un 36% falleció durante el tratamiento, pero posterior a la inducción; lo cual contrasta con la literatura revisada, en donde se describe una sobrevida a 5 años de 32 a 38%.

Del total de pacientes que se encuentran en remisión completa posterior a tres años de diagnóstico, que corresponde a un 9%, es decir once pacientes; se encontró que el 46% fue manejado con esquema Hypercvad; un 36% fue manejado con el esquema institucionalizado HNR y un 18% fue manejado paliativamente, y a pesar de ello, se encuentran en remisión.

Se realizó además, una curva de sobrevida Kaplan Meier, en donde se encontró que la probabilidad de sobrevida a los tres años de diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda es de 17%, a los dos años es de 49%, y al año del diagnóstico es de 75%; lo que refleja que hay una alta mortalidad y recaída temprana en los pacientes del Hospital Nacional Rosales.

CONCLUSIONES

- La mayoría de pacientes con diagnóstico de LLA son pacientes adultos jóvenes, de la zona urbana, con un cuadro clínico de dos a cuatro semanas de evolución.
- Las manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes con LLA, son síntomas inespecíficos como debilidad y palidez; y en menor medida fiebre, purpura o dolor.
- La mayoría de pacientes con diagnóstico de LLA con pacientes de bajo riesgo, con inmunofenotipo de precursores B, sin infiltración al SNC.
- Más de la mitad de los pacientes con diagnóstico de LLA, logran remisión completa posterior a la inducción, cualquiera que sea el esquema administrado.
- Más de la mitad de los pacientes con LLA, fallecen en algún momento del tratamiento, y la causa más frecuente de muerte es algún tipo de infección.
- Una minoría de pacientes logran una remisión completa posterior a tres años de diagnóstico, lo cual, no es dependiente del esquema de quimioterapia administrado, ya que se demostró que algunos pacientes, a pesar de haberse manejado paliativamente, sin completar los protocolos de tratamiento, permanecen en remisión posterior a tres años de diagnóstico.
- No se puede administrar esquemas de tratamiento como en países de primer mundo, si las condiciones de nuestros pacientes son totalmente diferentes, a los pacientes en dichos centros; por lo que no se justifica que la baja sobrevivencia corresponda a tratamientos mal administrados.

RECOMENDACIONES

Es necesario mejorar las condiciones físicas, en que son atendidos los pacientes con leucemia aguda, es decir, mejor aislamiento, asegurar las mejores condiciones higiénicas tanto del paciente como de su entorno; ya que de no ser así, continuaremos obteniendo más muertes que pacientes en remisión en los próximos años

En caso de mejorarse las condiciones de infraestructura, es necesario asegurar el adecuado abastecimiento de fármacos quimioterapéuticos y de estudios necesarios, en el único centro del país que se encarga del manejo de pacientes oncológicos; la mayoría de pacientes en nuestro medio, con pacientes de clase baja, con muchas limitaciones incluso de transporte, que muchas veces, puede influir en el abandono al tratamiento, o en que no se administre un tratamiento completo.

Es necesario realizar más estudios de resultados de tratamiento, no solo de leucemias, sino de todos los tipos de cáncer, para dar a conocer lo que se vive en un país como el nuestro, donde la pobreza es una gran limitante para la salud de la población.

ANEXOS

ANEXO 1. Instrumento

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL NACIONAL ROSALES



Cuestionario de la tesis de graduación:

“RESULTADOS DE TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN EL HOSPITAL NACIONAL ROSALES DURANTE LOS AÑOS 2014-2016”

GENERALIDADES

1. Edad en años

12 -19 ___ 20-59 ___ \geq 60 ___

2. Sexo

Masculino ___ Femenino ___

3. Departamento que habita

Santa Ana ___

Cuscatlán ___

Ahuachapán ___

Cabañas ___

Sonsonate ___

San Vicente ___

Chalatenango ___

San Miguel ___

San Salvador ___

Usulután ___

La libertad ___

Morazán ___

La Paz ___

La Unión ___

MANIFESTACIONES CLINICAS

4. Tiempo de evolución de los síntomas

1-2 sem ___ 2-4 sem ___ >4 semanas ___

5. Fiebre Si ___ No ___

6. Debilidad Si ___ No ___

7. Dolor Si ___ No ___

8. Palidez Si ___ No ___

9. Purpura o sangrado Si ___ No ___

10. Visceromegalia Hepatomegalia ___ Esplenomegalia ___

11. Adenopatías Si ___ No ___

12. Masa mediastinal Si ___ No ___

13. Comorbilidad infecciosa Si ___ No ___

14. Comorbilidad crónica DM ___ HTA ___ ERC ___

EXAMENES DE LABORATORIO

15. Recuento de GB al momento del diagnóstico

<30,000 ___ 30,000 -999,000 ___ \geq 100,000 ___

16. Infiltración a SNC:

SNC 1 (sin presencia de blastos) ___

SNC 2 (<5 blastos) ___

SNC 3 (\geq 5 blastos o parálisis de NC) ___

17. Inmunofenotipo

PreB ___ ProB ___ Linaje T ___ No se realizó ___

18. Cromosoma filadelfia

Positivo ___ Negativo ___ No se realizó

TRATAMIENTO

19. Esquema de QT administrado

Protocolo institucionalizado HNR ___ Hypercvad ___ No se administró QT completa ___

20. Remisión completa posterior a la inducción

Remisión completa ___ Remisión parcial ___ Muerte ___ Refractariedad ___

21. Remisión completa posterior a 3 años del diagnóstico

Remisión completa ___ Recaída temprana ___ Muerte ___

22. sobrevida en remisión

Al finalizar el 1° año ___ 2° año ___ 3° año ___

BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ Aber D, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revisión of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* (Internet).2016. (Consultado 18 de julio de 2018); 127: 2391-2405. Disponible en:<http://www.bloodjournal.org/content/127/20/2375?sso-checked=true>.
- ² Globocan. Iarc (Internet). Francia. Globocan. 2012. Consultado el 9 de septiembre de 2018). Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
- ³ Seer. Cancer. (Internet). Estados Unidos. Cancer. (actualizado 10 de septiembre de 2018). (consultado 11 de septiembre de 2018). Disponible en: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/.
- ⁴Cancer. Org (Internet). Estados Unidos. American Cancer Society. (Actualizado 4 de enero de 2018). (Consultado el 9 de septiembre de 2018). Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-aguda/acerca/estadisticas-clave.html>
- ⁵ Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res.* (Internet). 1994; (Consultado 12 de julio de 2018).137:S68-S97. Disponible en: https://www.jstor.org/stable/3578893?seq=1#page_scan_tab_contents.
- ⁶ Wilkinson GS, Dreyer NA. Leukemia among nuclear workers with protracted exposure to low-dose ionizing radiation. *Epidemiology.* (Internet) 1991; (Consultado el 20 de agosto de 2018). 2:305-309. Disponible en: https://www.jstor.org/stable/20065685?seq=1#page_scan_tab_contents
- ⁷ Sandler DP, Shore DL, Anderson JR, et al. Cigarette smoking and risk of acute leukemia: associations with morphology and cytogenetic abnormalities in bone marrow. *J Natl Cancer Inst.* (Internet). 1993; (Consultado 8 de Septiembre de 2018). 85:1994-2003. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8246285>
- ⁸A S Rosenberg, A Brunson, J K Paulus, J Tuscano, T Wun, T H M Keegan, et al. Secondary acute lymphoblastic leukemia is a distinct clinical entity with prognostic significance. *Blood Cancer J.* (Internet). 2017; (Consultado el 9 de septiembre de 2018). 7(9): e605. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/1305?sso-checked=true>
- ⁹ Terwilliger, T & Abdul-Hay, M. (2017). Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal.* (Internet) 2017. (Consultado el 20 de Julio de 2018). e577. 10.1038/bcj.2017.53. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/bcj201753>
- ¹⁰ Coutre Steven E. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. En: Greer, John P. Wintrobe's clinical hematology. 13th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins Health, [2014]. 3545-3593.
- ¹¹ Stock W, Tsai T, Golden C, et al. Cell cycle regulatory gene abnormalities are important determinants of leukemogenesis and disease biology in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* (Internet) 2000; (Consultado el 2 de agosto de 2018) 95:2364-2371. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/95/7/2364.long?sso-checked=true>
- ¹² Weerkamp F, van Dongen JJ, Staal FJ. Notch and Wnt signaling in T-lymphocyte development and acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*

(Internet) 2006; (Consultado el 22 de agosto de 2018) 20:1197-1205. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/2404255>

¹³ Bassan, R. Gatta G. et al. Adult acute lymphoblastic leukaemia. *Oncol Hematol*. Elsevier. (Internet) Ireland.2004. (Consultado el 23 de agosto de 2018). Disponible en: [https://www.croh-online.com/article/S1040-8428\(03\)00270-1/pdf](https://www.croh-online.com/article/S1040-8428(03)00270-1/pdf)

¹⁴ Coutre Steven E. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. En: Greer, John P. *Wintrobe's clinical hematology*. 13th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins Health, [2014]. 3545-3593.

¹⁵ Menjivar, Elvia; Espinoza, Eduardo, et al. Lineamientos técnicos para la prevención y atención integral de personas con cánceres priorizados. Ministerio de salud. El Salvador. 2017. disponible en:http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/lineamientos/lineamientos_de_cancer_priorizados.pdf

¹⁶ Larson, Richard A. Acute lymphoblastic Leukemia. En: Kaushansky, k. et al. *Williams Hematology*. 9° edición. NY: McGrawHill Education, 2014. 1505-1526.

¹⁷ Larson, Richard A. Acute lymphoblastic Leukemia. En: Kaushansky, k. et al. *Williams Hematology*. 9° edición. NY: McGrawHill Education, 2014. 1505-1526.

¹⁸ Bassan, R. Gatta G. et al. Adult acute lymphoblastic leukaemia. *Oncol Hematol*. Elsevier. (Internet) Ireland.2004. (Consultado el 23 de agosto de 2018). Disponible en: [https://www.croh-online.com/article/S1040-8428\(03\)00270-1/pdf](https://www.croh-online.com/article/S1040-8428(03)00270-1/pdf)

¹⁹ Brown, Patrick, et al. NCCN Clinical practice guidelines in Oncology. Acute lymphoblastic leukemia. Version 1.2018. estados Unidos. (Internet) 2018. (Consultado 27 de agosto de 2018). Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf

²⁰ Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A *et al*. The 2008 revisión of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* (Internet) 2009; (Consultado el 29 de agosto de 2018) 114: 937–951. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/114/5/937?sso-checked=true>

²¹ Terwilliger, T & Abdul-Hay, M. (2017). Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal*. (Internet) 2017. (Consultado el 20 de Julio de 2018). e577. 10.1038/bcj.2017.53. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/bcj201753>

²² Rowe JM. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* (Internet) 2010; (Consultado el 22 de agosto de 2018) 150: 389–405. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2010.08246.x>

²³ Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM *et al*. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* (Internet) 2005; (Consultado el 28 de agosto de 2018) 106: 3760–3767. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/106/12/3760?sso-checked=true>

²⁴ Pullarkat V, Slovak ML, Kopecky KJ, Forman SJ, Appelbaum FR. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study. *Blood* (Internet) 2008; (Consultado el 2

de agosto de 2018) 111: 2563–2572. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/111/5/2563>

²⁵ Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood* (Internet) 2007; (Consultado el 3 de agosto de 2018) 109: 3189–3197. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/109/8/3189?sso-checked=true>

²⁶ Bruggemann M, Raff T, Flohr T, Gokbuget N, Nakao M, Droese J et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* (Internet) 2006; (Consultado el 2 de agosto de 2018) 107: 1116–1123. Disponible en: Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia.

²⁷ Brown, Patrick, et al. NCCN Clinical practice guidelines in Oncology. Acute lymphoblastic leukemia. Version 1.2018. estados Unidos. (Internet) 2018. (Consultado 27 de agosto de 2018). Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf

²⁸ Terwilliger, T & Abdul-Hay, M. (2017). Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal*. (Internet) 2017. (Consultado el 20 de Julio de 2018). e577. 10.1038/bcj.2017.53. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/bcj201753>

²⁹ Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EJ, Stone RM, Schulman P et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood* (Internet) 1995; (Consultado el 8 de agosto de 2018) 85: 2025–2037. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/85/8/2025.full.pdf?sso-checked=true>

³⁰ Nagura E, Kimura K, Yamada K, Ota K, Maekawa T, Takaku F et al. Nationwide randomized comparative study of doxorubicin, vincristine and prednisolone combination therapy with and without L-asparaginase for adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* (Internet) 1994; (Consultado el 27 de agosto de 2018) 33: 359–365. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00686263>

³¹ Patel B, Kirkwood A, Dey A, Rowntree C, McMillan A, Marks D et al. Feasibility Of pegylated-asparaginase (PEG-ASP) during induction in adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results from the UK Phase 3 Multicentre Trial UKALL 14. *Blood* (Internet) 2013. (Consultado el 3 de septiembre de 2018) 122:3900. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/122/21/3900?sso-checked=true>

³² Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* (Internet) 2005; (Consultado el 28 de agosto de 2018) 106: 3760–3767. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/106/12/3760?sso-checked=true>

-
- ³³ Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M *et al.* Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* (Internet) 2000; (Consultado el 2 de septiembre de 2018) 18: 547–561. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2000.18.3.547?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
- ³⁴ Narayanan S, Shami PJ. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Crit Rev Oncol Hematol* (Internet) 2012; (Consultado el 3 de septiembre de 2018) 81: 94–102. Disponible en: [https://www.croh-online.com/article/S1040-8428\(11\)00036-9/fulltext](https://www.croh-online.com/article/S1040-8428(11)00036-9/fulltext)
- ³⁵ Dombret H, Gabert J, Boiron JM, Rigal-Huguet F, Blaise D, Thomas X *et al.* Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia—results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood* (Internet) 2002; (Consultado el 4 de septiembre d 2018) 100: 2357–2366. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/100/7/2357.long?sso-checked=true>
- ³⁶ Thomas DA, Faderl S, Ravandi Kashani F, Wierda WG, Andreeff M, Garris RS *et al.* Long-term outcome after hyper-CVAD and imatinib (IM) for de novo or minimally treated Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph-ALL). *Journal of Clinical Oncology* (Internet) 2010. (Consultato el 30 de agosto de 2018) 6506-6506. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.6506
- ³⁷ Rytting ME, Jabbour EJ, Jorgensen JL, Ravandi F, no. 15Franklin AR, Kadia TM *et al.* Final results of a single institution experience with a pediatric-based regimen, the augmented Berlin-Frankfurt-Munster, in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia, and comparison to the hyper-CVAD regimen. *Am J Hematol* (Internet) 2016; (Consultado el 1 de septiembre de 2018) 91: 819–823. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5558853/>.