



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

INP
CENTRO DE INFORMACION
DOCUMENTACION

"UTILIDAD DE LA PREDNISONA EN LA
CITOREDUCCION TEMPRANA COMO INDICADOR
INDIVIDUAL DE VALOR PRONOSTICO EN LEUCEMIA
AGUDA LINFOBLASTICA"

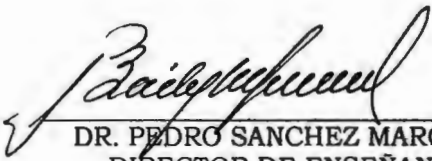
TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PRESENTA:
DR. ELIAS VICENTE ISRAEL ASBUN
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN
HEMATOLOGIA PEDIATRICA



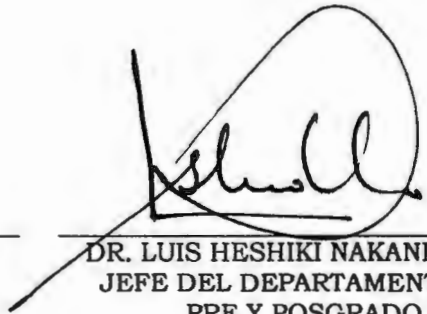
MEXICO, D.F.

MAYO 2002

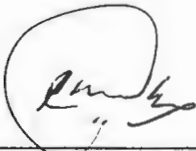
**“UTILIDAD DE LA PREDNISONA EN LA CITORREDUCCION
TEMPRANA COMO INDICADOR INDIVIDUAL DE VALOR
PRONOSTICO EN LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA”**



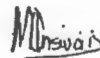
DR. PEDRO SANCHEZ MARQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
PRE Y POSGRADO



DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
TUTOR DE TESIS



DRA. ANGELICA MONSIVAIS OROZCO
CO-TUTORA DE TESIS

DEDICATORIA:

Dedico éste trabajo a mi amada esposa Silvia, el motivo de mi vivir, superación e inspiración.

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres, por haberme guiado en mi caminar.

A la Dra. Monsiváis, tutora del trabajo, por su especial apoyo y dedicación al mismo.

A mis profesores, por haber depositado en mi sus conocimientos, confianza y amistad.

A mis compañeros, por darme su apoyo y haber compartido grandes momentos.

A Gonzalo, por su apoyo incondicional y ayuda en éste trabajo.

A Dios, creador de cielos y tierra, mi ayudador y sobre todo mi Padre eterno.

RECONOCIMIENTO ESPECIAL:

A los niños, los verdaderos héroes del mundo.

INDICE

<u>CONTENIDO</u>	<u>PAGINA</u>
Indice	1
Resumen	2
Summary	3
I. Antecedentes	4
II. Justificación	9
III. Objetivo	10
IV. Hipótesis	11
V. Material y métodos	12
Población objetivo	12
Población por estudiar	12
Criterios de inclusión	12
Criterios de exclusión	12
Criterios de eliminación	12
Metodología	13
VI. Resultados	18
Tabla N° 1	19
Gráfica N° 1	21
Gráfica N° 2	22
Gráfica N° 3	23
Gráfica N° 4	24
Gráfica N° 5	25
Gráfica N° 6	26
Gráfica N° 7	27
VII. Discusión	28
VIII. Conclusiones	29
IX. Bibliografía	30
X. Anexos	33
Hoja de captación de datos	33
Carta de consentimiento informado	36

RESUMEN

UTILIDAD DE LA PREDNISONA EN LA CITOREDUCCION TEMPRANA COMO INDICADOR INDIVIDUAL DE VALOR PRONOSTICO EN LEUCEMIA AGUDA LINFLOBLASTICA. Elias Isrrael Asbun, Rogello Paredes Aguilera, Angélica Monsiváis Orozco. "Servicio de Hematología". Instituto Nacional de Pediatría.

La leucemia aguda linfoblástica en pediatría es frecuente, representa el 35% de las enfermedades malignas en niños, detectándose al año 2,000 nuevos casos en Estados Unidos; existen varios factores que le dan el riesgo a la patología, variando la terapia de acuerdo a ello. El propósito del estudio es validar al factor de respuesta a la prednisona como indicador predictivo temprano e individual de pronóstico; ello ayudará a tomar medidas terapéuticas en forma temprana y acorde al riesgo. En este trabajo se incluyeron pacientes de cualquier género de 0 a 15 años de edad, que ingresaron al Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría, con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica del quince de mayo de 2001 al 31 de enero de 2002 clasificándose según parámetros de riesgo establecidos; se determinó el número de blastos en sangre periférica y el porcentaje en médula ósea, y se inició tratamiento de "ventana" con prednisona a 60 mg/m²/día por siete días, al cabo de los cuales se tomó nueva biometría hemática con cuenta total de blastos, considerando como "buena respuesta a la prednisona" al descenso del número de blastos por debajo de 1,000 por mm³ y "pobre respuesta a la prednisona" a la presencia de más de 1,000 blastos en sangre periférica, siendo éste último considerado como factor de mal pronóstico; en médula ósea se consideró buena respuesta al descenso por debajo del 25%.

Se tomaron en cuenta para el análisis 24 pacientes, ocho de género femenino (33.35%) y 16 masculino (66.65%); con promedio de edad de 6.9 años (7 meses a 14.5 años); clasificados 15 de riesgo alto (62.5%) y 9 de riesgo habitual (37.5%); 2 pacientes presentaron "pobre respuesta a la prednisona" (8.3%) y 22 "buena respuesta a la prednisona" (91.7%). Se comparó primero el riesgo y luego cada uno de los factores de riesgo con la respuesta a la prednisona, con los siguientes resultados: Riesgo habitual 100% de buena respuesta, riesgo alto 86.7% de buena respuesta (p = 0.5108); carga leucocitaria mayor de 50,000 por mm³ 80% de buena respuesta, carga leucocitaria menor de 50,000 por mm³ 94.7% de buena respuesta (p = 1.18); edad menor de un año y mayor de 10 años 88.9% de buena respuesta, edad entre 1 y 10 años 93.3% de buena respuesta (p = 1); visceromegalias masiva 66.7% de buena respuesta, visceromegalias ausente, leve o moderada 95.2% de buena respuesta (p = 0.9321); inmunofenotipo T 100% de buena respuesta, inmunofenotipo precursor de B 91.3% de buena respuesta (p = 1); no detectándose diferencia significativa, de la respuesta a la prednisona con los otros factores de riesgo.

Esto nos muestra que la respuesta a la prednisona es un factor pronóstico temprano e individual de valoración, pero por el número pequeño de pacientes no se puede comparar con otros estudios, además debe completarse la segunda fase de seguimiento para valorar supervivencia y tener mayor contundencia en los resultados y el valor predictivo que buscamos.

Palabras clave: Citoreducción temprana, respuesta a la prednisona, leucemia aguda linfoblástica en niños.

SUMMARY

UTILITY OF THE PREDNISONE IN THE EARLY CYTOREDUCTION AS INDIVIDUAL INDICATOR OF VALUE PREDICTS IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA. Elias Isrrael Asbun, Rogelio Paredes Aguilera, Angélica Monsivás Orozco. "Service of Hematology". Instituto Nacional de Pediatría.

Acute lymphoblastic leukemia in pediatrics is frequent. It represents 35 percent of malignant illnesses in children, 2000 new cases being detected in the year in United States. In recent years, risk - adapted therapy has been proposed, according to prognostic factors at the time of diagnosis.

The purpose of this study is to validate the response to prednisone as an early individual risk factor; that will help to take therapeutic measures in an early form and according to the risk.

In this work there were included patient of any gender, from 0 to 15 years old, that entered to the Service of Hematology of the Instituto Nacional de Pediatría, presenting a diagnosis of acute lymphoblastic leukemia from May fifteen of 2001 to January 31 2002.

After being classified according to established parameters of risk, the numbers of blasts were determined in the peripheral blood and the percentage in the bone marrow. Then a treatment of "window" began, with prednisone of 60 mg/m²/day for seven days.

Once the treatment or "window" had finished a new hematic biometry was taken with a total counting of blasts, in which it was considered as "a good response to prednisone" to the descent on the number of blasts below 1,000 mm³, and "poor response to prednisone" to the presence of more than 1,000 blasts in the peripheral blood, being this last one considered as factor for bad outcome.

In bone marrow, it was considered good response to prednisone to presence the below 25% of blasts.

Twenty-four patients were analyzing from which eight were female (33.35%) and 16 male (66.65%). Average of 6.9 years old (7 months to 14.5 years). Classified 15 of high risk (62.5%) and 9 of habitual risk (37.5%). Two patients presented "poor response of prednisone" (8.3%) and 22 patients presented "good response to prednisone" (91.7%).

First, it was compared the risk and then each one of the factors of the risk with the response to prednisone and getting the following results: Habitual Risk 100% of good response to prednisone, high risk 86.7% of good response ($p = 0.5108$). Leukocytes charge higher than 50,000 per mm³ 80% good response, leukocytes charge lower than 50,000 per mm³ 94.7% of good response ($p = 1.18$). Ages less than one year old and over 10 years old 88.9% of good response, ages between 1 to 10 years old 93.3% of good response ($p = 1$) Massive viceromegalias 66.7% of good response, absent, light or moderate viceromegalias 95.2% of good response ($p = 0.9321$). Immunophenotype T cell 100% of good response, precursory B cells 91.3% of good response ($p = 1$); with out detecting significant differences from the response to prednisone with the other factors of risk.

This shows us that the response to prednisone is a factor of early predicts and individual of valuation. But because of the small number of patient it cannot be compared with other studies, besides the second phase of following should also be completed to value survival and to have higher forcefulness in the results and the predictive value.

Key words: Early cyto reduction, response to prednisone, acute lymphoblastic leukemia in children.

I. ANTECEDENTES

Las leucemias agudas en pediatría representan alrededor del 35% de todas las enfermedades malignas en niños. Aproximadamente ocurren 2,500 nuevos casos anualmente en Estados Unidos, de éstos 80% son leucemia aguda linfoblástica (LAL). La enfermedad que era uniformemente mortal, ahora es universalmente tratable, con una supervivencia libre de enfermedad prolongada (1).

La LAL es la neoplasia maligna más frecuente en edad pediátrica. En las dos últimas décadas se han logrado avances tan notables en el tratamiento de la enfermedad que actualmente puede preverse una supervivencia libre de enfermedad mayor de cinco años en el 60 a 70% de los niños recién diagnosticados (2).

Se ha identificado numerosos factores de riesgo en niños con LAL; basándose la clasificación de riesgo en los siguientes parámetros: edad, cuenta inicial de leucocitos, inmunofenotipo y estudio citogenético de las células leucémicas en todos los casos (3).

A pesar de los progresos notables en el tratamiento, los resultados no han sido iguales de espectaculares en todos los niños, ya que alrededor del 10% de los pacientes no respondieron o lo hicieron muy pobremente a la terapia de inducción de primera línea, nunca entraron en remisión y fallecieron rápidamente y cerca del 30 a 40% de quienes respondieron en un principio terminaron, más tarde o más temprano, con recidiva de su proceso leucémico y fallecieron también, a pesar del empleo sistemático de esquemas terapéuticos

similares o idénticos al de los pacientes curados. Fue esta discrepancia en el comportamiento lo que permitió la identificación y posterior caracterización de ciertos indicadores de valor pronóstico. En la actualidad, la mayoría de los centros especializados emplean los factores de riesgo universalmente aceptados como base para estratificar a los pacientes en grupos de diferentes riesgos al momento de establecer el diagnóstico y utilizan protocolos terapéuticos diferentes según grupos de riesgo. Aplicando métodos de análisis univariado y multivariado, se han podido identificar aquellos factores con mayor capacidad predictiva en cuanto al riesgo de recaída (2).

El determinar los factores de riesgo en pacientes con LAL, llevó a establecer esquemas terapéuticos acordes con el riesgo. En pacientes menores de un año de edad con LAL de riesgo alto, se han visto pobres resultados, con supervivencia libre de enfermedad del 35%, recaídas tempranas, excesiva toxicidad a los medicamentos por los esquemas intensivos; llevando a buscar otras medidas terapéuticas, como terapia de intensificación en forma temprana, y trasplante de médula ósea (4).

La prednisona es comúnmente utilizada en diferentes regímenes de tratamiento de niños con LAL (5).

Los glucocorticoides han sido un componente rutinario de la terapia de LAL en niños por varios años; siendo los linfoblastos susceptibles a una lisis rápida, gracias a la presencia de receptores para esteroide que contienen los mismos. La prednisona es el agente más frecuentemente utilizado, y en estudios llevados a cabo en niños con LAL, donde se uso como único agente en inducción, llevo a

remisión completa continua, con menos de 5% de blastos en médula ósea y datos de recuperación hematológica, después de 24 días de tratamiento; pero se observaron recaídas con resistencia posterior a los esteroides, por lo que se han agregado otros medicamentos en inducción, mejorando la efectividad del tratamiento (6,7,8,9,10,11,12,13).

Los glucocorticoides inducen apoptosis e inhiben la proliferación celular, mediante interferencia de la transcripción. Esta inhibición de la transcripción se debe a que los glucocorticoides inhiben al receptor AP-1; este receptor, por medio de proteínas llamadas "Jun" y "Fos", forma un complejo que activa numerosos genes que juegan un papel importante en la proliferación celular. Por la acción de los glucocorticoides, por el mecanismo ya indicado, se inhiben los genes productores de interleucina 2 que es esencial para la proliferación de numerosas variedades de linfocitos (14).

A continuación se describirán varios estudios, realizados por diferentes grupos, que demuestran como la pobre respuesta a la prednisona, en una ventana terapéutica en niños con LAL, es un indicador pronóstico individual importante, independiente de los factores de riesgo ya establecidos; el periodo de ventana consiste en una fase de tratamiento previa a la inducción a la remisión, donde generalmente se usa prednisona, el grupo Alemán e Italiano la usan por 7 días a 60 mg/m²/día, el grupo de Dana Farber por 3 días a 40 mg/m²/día, considerándose "buena respuesta a la prednisona" al descenso del número total de blastos en sangre periférica por debajo de 1,000 por mm³, y

"pobre respuesta a la prednisona" al número total de blastos en sangre periférica por encima de 1,000 por mm³.

En el grupo alemán de estudio ALL-BFM 83 (Berlín-Frankfurt-Münster), ha sido demostrada la significancia pronóstica de la reducción de los blastos en sangre periférica, con una ventana terapéutica de siete días con prednisona a 60 mg/m²/día y una dosis intratecal de metotrexate en el día 1, con descenso de blastos en sangre periférica por debajo de 1,000 por mm³ (Respuesta a la prednisona), como parámetro de una respuesta temprana al tratamiento. Formando un nuevo factor de riesgo independiente llamado "pobre respuesta a la prednisona" (PRP), definiendo así a la cuenta de blastos en sangre periférica por encima de 1,000 por mm³, posterior a la ventana terapéutica, que fue generada con la identificación de aproximadamente 10% de todos los niños con LAL con una supervivencia libre de evento menor al 50%; se incluyeron en éste estudio a niños menores de doce meses. La respuesta a la prednisona ha sido un fuerte indicador pronóstico en niños con LAL (15).

En una publicación del análisis de los tres estudios del grupo Alemán (Años 83, 86 y 90), donde el año 86 y 90 la respuesta a la prednisona se utilizó como un factor de riesgo en combinación con los demás factores de riesgo, y siguiendo su línea de tratamiento de acuerdo a dicho riesgo, aquí demostraron que la "buena respuesta a la prednisona" fue de buen pronóstico en pacientes que tuvieron factores establecidos de riesgo alto como ser: menores de 6 meses de edad, al inmunofenotipo precursor de B CD10 negativo, con alteraciones en el cromosoma 11 o t(4;11) (4).

Un estudio realizado por el grupo italiano AIEOP, demostró que el uso de una ventana terapéutica con prednisona por 7 días con dosis intratecal de metotrexate el día 1, presentó una disminución de la cuenta de blastos en sangre por debajo de 1,000 blastos por mm^3 , que se consideró como respuesta a la prednisona y fue de buen pronóstico en pacientes niños con LAL con cromosoma Filadelfia positivo; considerando que la "pobre respuesta a la prednisona" es un fuerte factor pronóstico individual y temprano de mal pronóstico (16).

En el protocolo de tratamiento propuesto por el consorcio Dana-Farber (protocolo 91-01), donde se utilizó una ventana terapéutica con prednisona a 40 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ por tres días, demostró que el descenso de cuenta de blastos en sangre periférica en esta etapa es un factor pronóstico importante (17).

De igual manera que el grupo alemán, el grupo italiano AIEOP, demostraron resultados similares en respuesta al uso de prednisona en ventana terapéutica como un indicador de valor pronóstico en pacientes en edad pediátrica con LAL de células T (18).

En un estudio multicéntrico, se incluyeron pacientes de alto riesgo, para determinar la respuesta en médula ósea al día 7 de tratamiento de inducción a la remisión y determinar su valor predictivo; se determinó que es buena respuesta a la prednisona la presencia de menos del 25% de blastos en médula ósea (19).

II. JUSTIFICACION

Tomando en cuenta la frecuencia de LAL en pediatría, y la diferente respuesta al tratamiento de acuerdo a los factores de riesgo determinados, es importante el investigar un factor pronóstico individual que tenga el suficiente valor predictivo; viéndose por la experiencia de otros grupos, que la respuesta a la prednisona como ventana terapéutica cumple estas características, siendo de valor pronóstico individual y temprano en su valoración, para así ofrecer otras alternativas de tratamiento en forma temprana, resaltando la importancia de llevar a cabo este estudio en los pacientes con LAL del Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría (INP) de la Ciudad de México. Además dicha terapia es de acceso fácil, tanto en costo como disponibilidad del medicamento.

III. OBJETIVO

- Determinar si existe una asociación entre la respuesta a la ventana terapéutica con prednisona en niños con LAL como factor pronóstico con los diferentes grados de riesgo determinados de acuerdo a los parámetros ya conocidos (corto plazo) (2).
- Comparar la supervivencia libre de enfermedad y libre de evento entre los grupos de buena respuesta a prednisona y de pobre respuesta a prednisona (largo plazo).

IV. HIPOTESIS

- No existe relación entre la respuesta a la prednisona y los factores de riesgo ya conocidos (corto plazo).
- La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia libre de evento es mayor en pacientes con respuesta a la prednisona en esquema de ventana terapéutica en pacientes en edad pediátrica con LAL (largo plazo).
- La respuesta al tratamiento con prednisona como ventana terapéutica es un indicador de valor pronóstico independiente a los otros factores de riesgo ya conocido.

V. MATERIAL Y METODOS

Población objetivo:

Niños con LAL.

Población por estudiar:

Niños diagnosticados con LAL en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre el 15 de mayo de 2001 al 31 de enero de 2002.

Criterios de inclusión:

- Niños de 0 a 15 años de edad con LAL independiente del género o grado de extensión de la enfermedad, diagnosticados en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que recibieron tratamiento citotóxico previo al ingreso.
- Pacientes con leucemia secundaria.
- Pacientes que no acepten participar en el estudio.
- Pacientes con masa mediastinal sintomática, que obligue a usar otros quimioterápicos en primera instancia.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que abandonen el tratamiento de ventana terapéutica o esquema de quimioterapia.
- Pacientes que sean trasladados a otra Institución.

Metodología:

El presente estudio fue de las siguientes características: Prospectivo, longitudinal, descriptivo, observacional, clínico, correspondiente a un estudio de una cohorte.

Ingresaron al estudio los pacientes diagnosticados de LAL, en el Servicio de Hematología del INP, del 15 de mayo de 2001 al 31 de enero de 2002, en primera instancia, pero se continuara éste estudio. El diagnóstico de LAL se estableció por el hallazgo de 30% o más blastos en aspirado de médula ósea, la decisión de toma de aspirado de médula ósea, se determinó por la sospecha clínica de LAL, con apoyo de biimetría hemática; la clasificación de LAL se realizó de acuerdo a los criterios citomorfológicos establecidos por FAB, además del inmunofenotipo.

En todos los pacientes se realizó la clasificación de riesgo, de acuerdo a los factores ya conocidos, que se especifican a continuación:

Parámetros de clasificación de riesgo

Riesgo	Variable	Puntos
1. Edad:	1 a 10 años	0
	<1 ó >10 años	3
2. Cuenta inicial de leucocitos al diagnóstico:	<10,000	0
	10,000 a 24,999	1
	25,000 a 49,999	2
	>50,000	3
3. Clasificación FAB:	L1	0
	L2	1
	L3	3

4. Clasificación inmunológica:	Común	0
	T y B	3
5. Grado de organomegalia:	Hepatoesplenomegalia debajo ombligo	1
	Adenomegalias >3cm. en tres regiones	1
6. Infiltración extramedular:	SNC	3
	Testículo	3
	Riñón	3
7. Clasificación citogenética:	Hiperdiploidía	0
	Hipodiploidia y alteraciones estructurales como son: T(8;14) t(9;22) t(1;19) t(4;11)	3

Actualización en leucemias (2)

Calificación:	Riesgo habitual:	0 puntos
	Riesgo intermedio:	1 a 2 puntos
	Riesgo alto:	3 y más puntos

Se analizaron además las siguientes variables:

Género (femenino ó masculino)

Biometría hemática al diagnóstico y en los controles:

Hemoglobina (gr./dl)

Leucocitos (mm³)

Neutrófilos totales (mm³)

Linfocitos (%)

Blastos (%)

Blastos totales (mm³)

Plaquetas (mm^3)

Aspirado de médula ósea al diagnóstico y controles:

Porcentaje de blastos

Porcentaje de linfocitos

Identificación de la misma (M1, M2 ó M3)

Índice de DNA al diagnóstico (Cantidad de DNA en células comparadas con la unidad)

Buena respuesta a la prednisona

Pobre respuesta a la prednisona

Factores de riesgo para LAL (clínicos y de laboratorio)

Al momento del diagnóstico se tomó cuenta absoluta de blastos en sangre periférica y la observación del aspirado de médula ósea con cuenta diferencial, determinando el porcentaje de blastos al diagnóstico; revisándose, tanto frotis de sangre periférica como médula ósea por dos hematólogos del INP, y promediándose ambas cuentas, dicho procedimiento se realizó en cada ocasión que se requirió la valoración de éstos estudios. Posteriormente se inició tratamiento con prednisona a razón de $60 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ con dosis tope de 60 mg día por 7 días, quimioterapia intratecal el primer día con metotrexate a $15 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ dosis tope 15 mg , e hidrocortisona a $30 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ dosis tope de 30 mg . Posterior a dicho tratamiento se realizó biometría hemática, donde se determinó la cuenta absoluta de blastos y aspirado de médula ósea donde se obtuvo la cuenta diferencial, además de la clasificación de la misma, considerándose en M1

cuando la cuenta diferencial de blastos sea 5% y menos, M2 de 6 a 25% y M3 más del 25%; donde se determinó la respuesta por descenso de blastos en la misma. La "pobre respuesta a prednisona", se define como la presencia de 1,000 o más blastos por mm^3 en sangre periférica al concluir la ventana terapéutica y pobre respuesta en médula ósea a la presencia de más del 25% de blastos. Posteriormente se continuó con esquema quimioterápico convencional establecido en el Servicio de Hematología del INP, de acuerdo al riesgo. Se realizaron controles de aspirado de médula ósea los días 14 y 28 del esquema de inducción a la remisión, que se tomaron en cuenta en el estudio para valorar remisión.

Inicialmente, y como parte de éste estudio, se comparó la respuesta a la prednisona con el riesgo establecido al momento de diagnóstico. Posteriormente, y como continuación del estudio, incluyendo más pacientes se determinara mediante las curvas de Kaplan Meier y log Rank, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia libre de evento en ambos grupos, de "buena respuesta a la prednisona" y "mala respuesta a la prednisona", y se estudiara su importancia como indicador de valor pronóstico en el análisis univariado y multivariado.

Se evaluará la evolución de los pacientes de acuerdo a los siguientes aspectos:

- Presencia de eventos, definiendo como evento las siguientes condiciones: muerte en inducción, falla terapéutica, muerte en remisión y recaídas.

- Supervivencia libre de evento (SLEv). Se considera el tiempo transcurrido en meses desde el diagnóstico hasta la última consulta o el momento de muerte en inducción, falla terapéutica, recaída o muerte en remisión.
- Supervivencia libre de enfermedad (SLEnf). Se considera desde el momento de la obtención de la remisión hasta la última consulta o la aparición de recaída o muerte en remisión.
- Falla terapéutica que definimos como una médula ósea en M3 (más del 25% de blastos) al día 28 del tratamiento de inducción de la remisión.
- Presencia y sitio de recaída. Definiendo como recaída a médula ósea a la presencia de más de 25% de blastos en M2, recaída a SNC como la presencia de blastos en LCR y más de 5 células en el citoquímico, y recaída testicular como una biopsia testicular positiva para infiltración.
- Muerte (en inducción o en primera remisión)
- Causa de muerte.

Se utilizó para análisis medidas de tendencia central y dispersión y para la significancia estadística la prueba exacta de Fisher, en análisis univariado en esta primera fase.

VI. RESULTADOS

En el presente estudio, del 15 de mayo de 2001 al 31 de enero de 2002, se diagnosticaron en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría 28 casos de LAL, de los cuales, uno no ingreso al estudio, puesto que el diagnóstico se realizó por biopsia de hueso por tener aspirados secos de médula ósea; tres que ingresaron al estudio, fueron eliminados, el primero falleció por sepsis antes de completar el tratamiento de ventana, el segundo se traslado a otro hospital recién iniciado tratamiento de inducción a la remisión, y el tercero por abandono de tratamiento en inducción a la remisión.

Ingresando al análisis 24 pacientes, de los cuales 8 (33.35%) son de género femenino y 16 (66.65%) masculino; con promedio de edad de 6.9 años (7 meses a 14.5 años), mediana de 5.1 años.

Clasificándose como de riesgo alto 15 pacientes (62.5%) y de riesgo habitual 9 pacientes (37.5%).

Al diagnóstico presentaron visceromegalias que rebasan la cicatriz umbilical 3 pacientes (12.5%), y el resto entre moderada a ausente. Enfermedad extramedular (masa mediastinal) 2 pacientes (8.3%).

En la siguiente tabla establecemos los datos clínicos y de laboratorio de los pacientes al ingreso y día 7 de ventana (Tabla N° 1):



TABLA N° 1

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES AL INGRESO Y DIA 7

PACIENTE	GÉNERO	EDAD años	DIAGNOSTICO							VENTANA DIA 7				Viscerom.	Inmunofe.
			Hb	GB	Blast %	Blast. Tot.	Plaqa	MO %BI	Blast %	Blast Tot.	Plaqa	MO %BI			
1	Mas.	11	4.6	11300	85	9605	6000	97	8	128	7000	35	Moderada	PreB tem.	
2	Fem.	14.5	7.6	17500	48	8400	15000	84	0	0	192000	4	Moderada	PreB tem.	
3	Mas.	4.3	4.3	70000	33	23100	10000	97	77	28259	5000	45	Severa	PreB tem.	
4	Fem.	4.1	4.5	30200	75	22650	29000	96	6	162	11000	58	Moderada	PreB tem.	
5	Fem.	10.5	3.8	99400	96	95424	69000	98	0	0	31000	47	Moderada	PreB tem+meg	
6	Mas.	12.2	6.1	143000	96	137280	20000	89	11	418	49000	69	Severa	PreB tem.	
7	Mas.	14.2	10.8	21000	71	14910	135000	94	0	0	19000	90	Ausente	PreB tem.	
8	Mas.	9.3	6.3	1600	12	192	7000	98	17	254	35000	51	Moderada	Pre preB tem.	
9	Mas.	3	2.4	1600	19	304	126000	86	8	432	76000	23	Moderada	T	
10	Fem.	1.2	5.5	47500	73	34675	52000	99	5	175	51000	84	Moderada	PreB tem	
11	Fem.	4.7	9.2	16700	86	14362	80000	95	25	675	29000	81	Ausente	PreB tem.	
12	Mas.	3.2	4.8	9600	58	5684	22000	98	10	390	18000	68	Ausente	PreB tem.	
13	Mas.	7.6	8.6	13900	58	8062	46000	100	0	0	20000	19	Ausente	PreB tem.	
14	Fem.	3.8	4	13500	50	6250	10000	100	42	426	5000	42	Ausente	PreB tem.	
15	Mas.	5.6	4.7	37000	90	33300	20000	98	40	920	9000	84	Ausente	PreB tem.	
16	Mas.	10.1	6.4	110000	96	105600	22000	98	9	207	4000	96	Moderada	PreB tem.	
17	Fem.	12	3.4	282000	96	270720	47000	98	10	440	38000	44	Ausente	PreB tem.	
18	Mas.	2	6.2	2600	16	416	34000	98	15	510	44000	18	Ausente	PreB tem.	
19	Mas.	10.2	6.2	10600	62	6572	152000	96	14	2954	265000	59	Moderada	PreB tem.	
20	Mas.	0.6	10.3	33800	92	31096	4000	70	17	255	121000	56	Moderada	PreB tem.	
21	Mas.	3.9	6.4	13000	46	5980	9000	98	9	270	9000	34	Moderada	PreB tem.	
22	Mas.	9.1	11.8	8500	42	3570	12000	88	8	160	7000	58	Moderada	PreB tem.	
23	Mas.	4	10.6	7300	40	2920	16000	96	14	518	18000	60	Ausente	PreB tem.	
24	Fem.	3.7	12	15500	56	8680	34000	80	0	0	13000	56	Severa	PreB tem.	
PROMEDIO		6.9	6.7	42388	62.3	35406.3	40666.7	93.8	14.4	1564.7	44833.3	53.4			
MEDIANA		5.15	6.2	16100	60	9142.5	22000	97	9.5	262.5	19500	56			
MINIMO		0.6	2.4	1600	12	192	4000	70	0	0	4000	4			
MAXIMO		14.5	12	282000	96	270720	152000	100	77	28259	265000	96			

En la biometría hemática se observó un descenso en la cuenta leucocitaria y el número total de blastos al día 7 posterior al tratamiento de ventana con

prednisona respecto al diagnóstico, con promedio de leucocitos al día 7 de 5,333.3 por mm^3 (1,000 a 36,700). El nivel de hemoglobina aumentó al día 7, por transfusión de paquete globular o eritroféresis de acuerdo a la repercusión hemodinámica, con promedio de hemoglobina de 10.2 g% (6.9 a 14.8) al día 7. La cuenta plaquetaria igualmente mostró un ascenso al día 7 respecto al diagnóstico, con promedio de 44,833.3 por mm^3 (4,000 a 265,000). En médula ósea se detecto un descenso del porcentaje de blastos, en diferente magnitud, al día 7 de ventana respecto al diagnóstico.

Citomorfoloía según FAB, presentaron morfoloía L1 22 pacientes (91.7%), L2 un paciente (4.15%) y no clasificable un paciente (4.15%).

Inmunofenotipo 23 pacientes precursores de B el 95.85% de los cuales uno CALLA negativo y otro con marcador megacarioblástico aberrante, y 1 paciente de células T (4.15%).

Se realizó índice de DNA a 12 pacientes, mostrando en 8 pacientes datos de hipodiploidia y el resto hiperdiploidia y en dos de ellos > 1.16 .

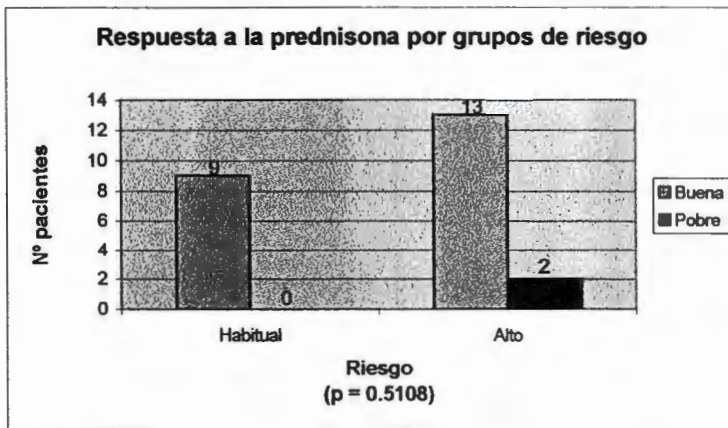
Se tiene al momento el resultado de cariotipo de 12 pacientes, 4 no hubo crecimiento, tres presentan hiperdiploidia alta, uno normal, uno hiperdiploide, uno hipodiploide y otro con delección del cromosoma 5.

Posterior al tratamiento con prednisona, 22 pacientes (91.7%) presentaron buena respuesta a la misma, con descenso de blastos por debajo de 1,000 por mm^3 , y 2 pacientes (8.3%) tuvieron pobre respuesta a la prednisona.

En médula ósea se detecto menor respuesta, presentando 20 pacientes "pobre respuesta a la prednisona" (83.3%).

Comparando la respuesta a la prednisona con los factores de riesgo observamos que todos los pacientes de riesgo habitual presentaron buena respuesta a la prednisona (100%); de los 15 pacientes de riesgo alto 13 (86.7%) presentaron buena respuesta a la prednisona sin existir diferencia significativa ($p = 0.5108$) (Gráfica N° 1).

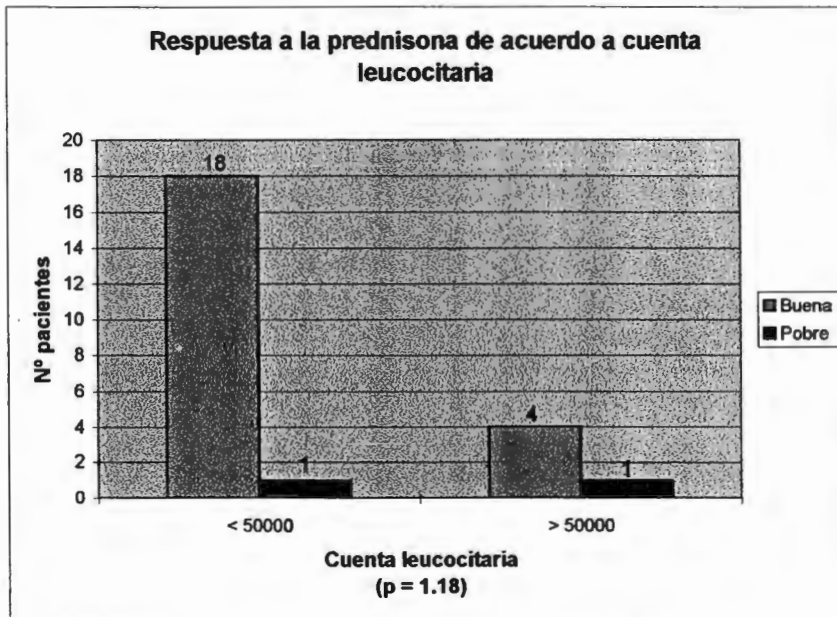
GRAFICA N° 1



De los 19 pacientes que presentaron menos de 50,000 leucocitos por mm^3 al diagnóstico 18 (94.7%) presentaron buena respuesta a la prednisona; de los 5 pacientes que presentaron leucocitos por encima de 50,000 por mm^3 4 (80%)

presentaron buena respuesta a la prednisona no habiendo diferencia significativa ($p = 1.18$), como se muestra a continuación (Gráfica N° 2):

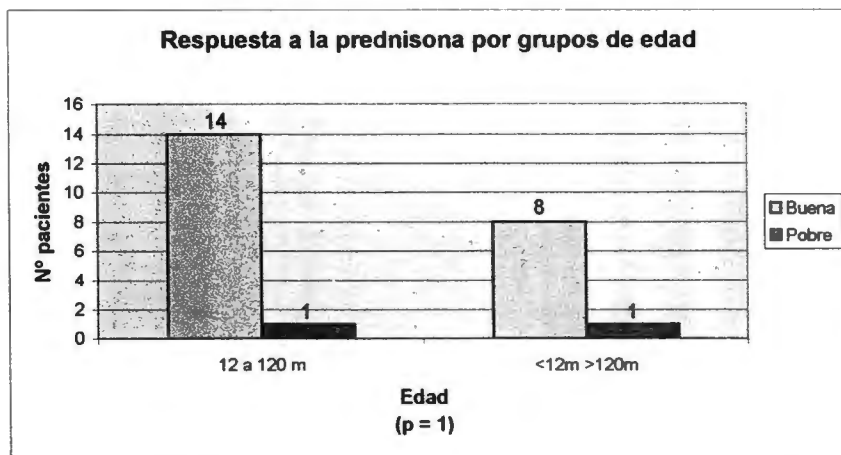
GRAFICA N° 2



De los 15 pacientes comprendidos entre el año de edad y los 10 años, 14 (93.3%) presentaron buena respuesta a la prednisona; de los 9 pacientes comprendidos en edad por debajo de un año o encima de 10 años 8 (88.9%)

presentaron buena respuesta sin significancia estadística ($p = 1$), como se muestra a continuación (Gráfica N° 3):

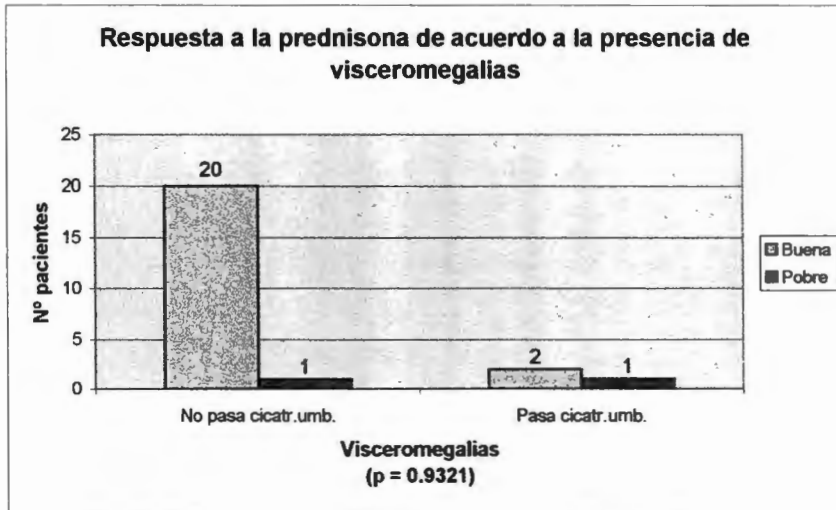
GRAFICA N° 3



De los 21 pacientes con visceromegalias entre ausentes a moderada 20 (95.2%) presentaron buena respuesta a la prednisona; de los 3 pacientes con

visceromegalias que rebasan la cicatriz umbilical 2 (66.7%) tuvieron buena respuesta a la prednisona sin diferencia estadística ($p = 0.9321$) (Gráfica N°-4).

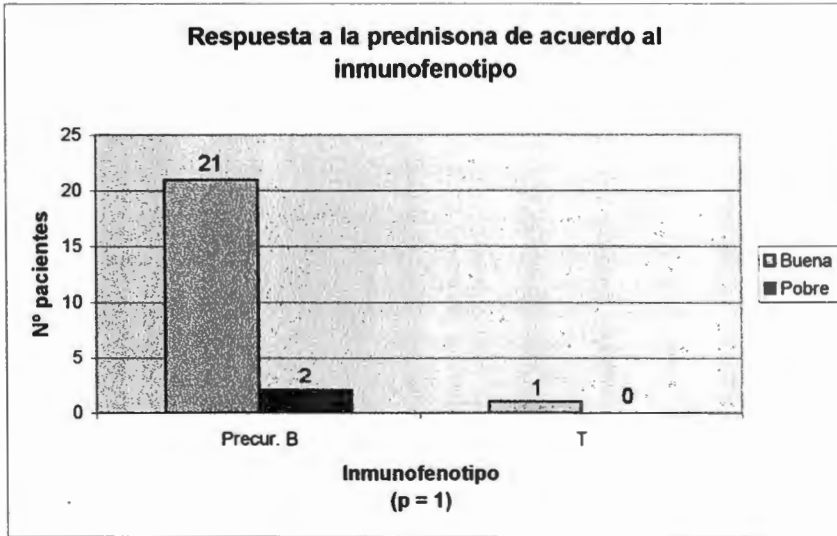
GRAFICA N° 4



De los 23 pacientes con inmunofenotipo precursor de B 21 (91.3%) presentaron buena respuesta a la prednisona; el paciente que presento inmunofenotipo de

células T tuvo buena respuesta a la prednisona sin significancia estadística ($p = 1$) (Gráfica N° 5).

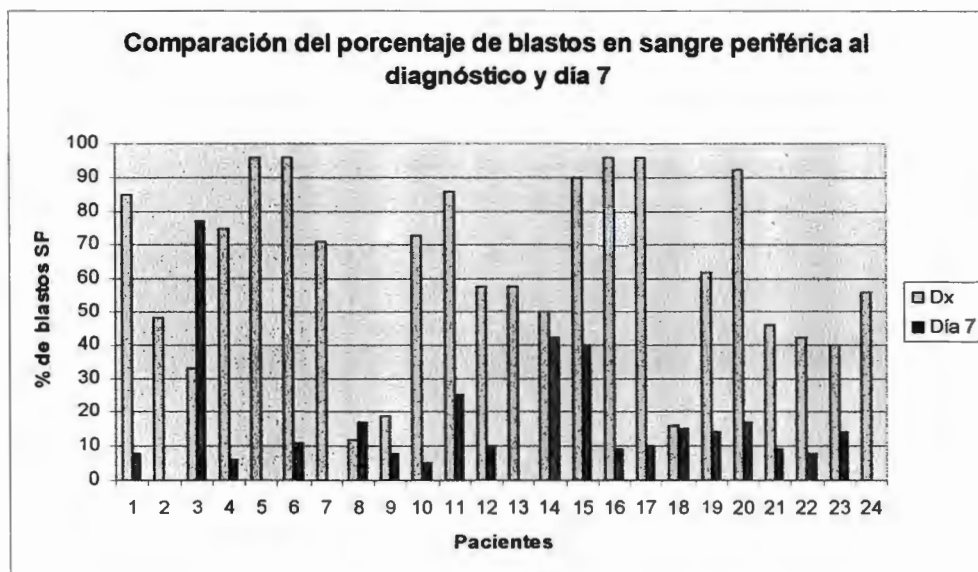
GRAFICA N° 5



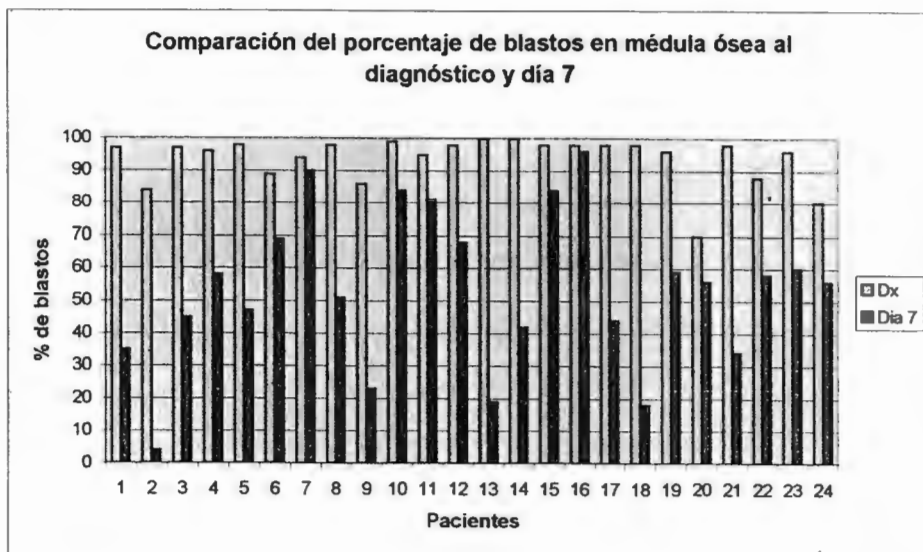
En el grupo hubo 3 pacientes (12.5%) que al diagnóstico no presentaron más de 1,000 blastos por mm^3 , considerándose la respuesta por el descenso de blastos en médula ósea (Descenso por debajo del 25%); además dentro del grupo dos pacientes presentaron un aumento del número de blastos, el primero de 23,100 blastos por mm^3 al diagnóstico a 28,259 por mm^3 al día siete de ventana, siendo uno de los pacientes con pobre respuesta a la prednisona; el otro paciente ingreso con 192 blastos por mm^3 y al día 7 aumentó a 254 por mm^3 ,

correspondiendo a uno de los pacientes que desde el ingreso tenia menos de 1,000 blastos por mm³ (Gráficas N° 6 y 7).

GRAFICA N° 6



GRAFICA N° 7



VII. DISCUSION

En los resultados de nuestro estudio se evidencio una pobre respuesta a la prednisona en el 8.3% de los pacientes, lo que contrasta con los resultados del grupo Alemán, de los años 1983, 1986 y 1990 que obtuvieron una pobre respuesta a la prednisona en el 15%, 41% y 20% de los pacientes respectivamente, esta diferencia puede ser atribuida a que los pacientes del grupo Alemán fueron el 53% menores de 1 año y 83% de riesgo alto, a diferencia de nuestro estudio donde se evaluó un grupo más heterogéneo respecto a la edad con 4.15% de pacientes menores de un año y 62.55% de riesgo alto.

Al analizar los resultados se evidenció que no existe una asociación estadísticamente significativa entre la respuesta a la prednisona con factores de riesgo ya establecidos como cuenta leucocitaria, edad, visceromegalias, inmunofenotipo y clasificación por riesgo, con lo que se confirma la hipótesis del trabajo, pero al momento contamos con pocos pacientes y aún no se evaluó la segunda parte del estudio que consiste en valorar la supervivencia de ambos grupos, por lo que se debe continuar el estudio para poder tener un mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento y así un estudio más contundente en los resultados.

VIII. CONCLUSIONES

Con el presente trabajo concluimos lo siguiente:

1. No se encontró asociación de la respuesta a la prednisona con ningún factor de riesgo conocido, lo que apoya que la respuesta a la prednisona es independiente a los demás factores en su valoración.
2. El estudio debe continuar para completar un número adecuado de pacientes y tener mayor tiempo de seguimiento para la segunda fase del estudio que es comparar la supervivencia de los pacientes con pobre y con buena respuesta a la prednisona.

IX. BIBLIOGRAFIA

1. Nathan D.G.; Stuart H. O.; Hematology of infance and childhood; Acute lymphoblastic leukemia; 1998; 2: 1245 - 1285.
2. Ruiz-Aguëlles G. J.; San-Miguel J. E.; Actualización en leucemias; Definición de los riesgos en leucemia aguda; 1996: 41 - 49.
3. Ching-Hon Pui; Childhood leukemias; The New England Journal of Medicine; 1995; 332; 24: 1618 - 1626.
4. Dördelmann M.; Prednisone response is the stongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia; Blood 1999; 94: 1209 - 1217.
5. Ching-Hon Pui; Childhood leukemias; Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations; 1999: 269 - 287.
6. Gaynon P. S.; Use of glucocorticoids in acute lymphoblastic leukemia of childhood; Journal of Pediatric Hematology Oncology; 1995; 17; 1: 1 -12.
7. Pearson O. H.; Use of pituitary adrenocorticotropic hormone (ACTH) and cortisone in lymphomas and leukemias; JAMA; 1950; 144: 1349 - 1353.
8. Hyman C. B.; Prednisone therapy of acute limphatic leukemia in children; Cancer; 1956; 9: 965 - 970.
9. Hyman C. B.; Prednisone in childhood leukemia: comparison of interrupted with continous therapy; Pediatrics; 1959; 24: 1005 - 1008.
10. Smith K.A.; Glucocorticoid receptors and glucocorticoid sensitivity of mitogen stimulated and unstimulated human lymphocytes; Nature; 1977; 267: 523 - 526.

11. Bloomfield C. D.; Glucocorticoid receptors: in vitro - clinical correlations in human leukemia and lymphoma; Progress in cancer research and therapy; New York: Raven, 1984: 229 - 244.
12. Homo - Delarche F.; Glucocorticoid receptors and steroid sensitivity in normal and neoplastic human lymphoid tissues: a review; Cancer Res; 1984; 44; 431 - 437.
13. Thompson E. B.; Corticosteroid effects on an acute lymphoblastic leukemic cell line: a model for understanding steroid therapy; Elsevier Science; 1983: 157 - 159.
14. Perry C. M.; The chemotherapy source book; Chemotherapeutic drugs; Hormones and enzymes; 1996: 459 - 476.
15. Riehm H.; Corticosteroid - dependent reduction of leukocyte count in blood a prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia in childhood (Therapy study ALL - BFM 83); Klinisch Pädiatrie 1987; 199: 151 - 160.
16. Chrappe M.; Philadelphia chromosome-positive (Ph⁺) childhood acute lymphoblastic leukemia: Good initial steroid response allows early prediction of a favorable treatment outcome; Blood 1998; 92: 2730 - 2741.
17. Silverman L. B.; Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: Results of Dana - Farber consortium protocol 91 - 01; Blood 2001; 97:1211 - 1218.
18. Arico M.; Good steroid response in vivo predicts a favorable outcome in children with T - cell acute lymphoblastic leukemia. The Associazione

Italiana Ematologia Oncologia pediatrica (AIEOP); Cancer; 1995; 75(7):
1634 - 1693.

19. Steinherz P. G.; Cytoreduction and prognosis in acute lymphoblastic
- leukemia - the importance of early marrow response: report from the
Childrens Cancer Group; Journal Clinical Oncology; 1996; 14(2): 389 -
398.

INF
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACION

X. ANEXOS**HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS****UTILIDAD DE LA PREDNISONA EN LA CITOREDUCCION TEMPRANA COMO INDICADOR INDIVIDUAL DE VALOR PRONOSTICO EN LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA****IDENTIFICACION:**

Nombre _____ Registro _____

Fecha de ingreso _____ Fecha de nacimiento _____

Procedencia _____

Nº	Variable	Categorías
1	Género	1=femenino 2=masculino

LABORATORIO:

Sangre periférica:

Nº	Variable	Dx	Ventana día 7	IR día 14	IR día 28
2	Hemoglobina g/dl				
3	Leucocitos mm3				
4	Neutrófilos totales mm3				
5	Blastos totales mm3				
6	Blastos %				
7	Plaquetas mm3				

Serología sanguínea:

Nº	Variable	
8	Albúmina	gr./dl

Aspirado de médula ósea:

Nº	Variable	Diagnóstico	Categorías
9	Blastos	%	
10	Índice de DNA		1=1.16 2=<1.16 3=>1.16
11	Citoquímica		1=mieloperoxidasa negativo 2=mieloperoxidasa positivo

Nº	Variable	Día 7 ventana	Día 14 IR	Día 28 IR	Categorías
12	Blastos%				
13	Linfocitos%				
14	Identificación				1=M1 2=M2 3=M3

FACTORES DE RIESGO:

Nº	Variabes		Categorías	Puntos
15	Edad	años	0=1 a 10 años 2=<1 año ó >1 año	

16	Leucocitos	mm3	0=<10,000 1=10,000 a 24,999 2=25,000 a 49,999 3=>50,000	
17	Visceromegalias		0=no 1=no rebasa cicatriz umbilical 2=rebasa cicatriz umbilical	
18	Adenomegalias		0=no 1=<3 cm 2=>3cm	
19	FAB		1=L1 2=L2 3=L3	
20	Inmunofenotipo		1=pre preB temprana 2=preB temprana 3=preB 4=transicional 5=B madura 6=T 7=nula 8=otras	
21	Infiltración extramedular		0=ninguna 1=SNC 2=mediastino 3=testículo 4=renal 5=mixta 6=otros	
22	Cariotipo		0=normal 1=hipodiploidia 2=hiperdiploidia > 50 3=hiperdiploidia 47 a 50 4=alteración estructural	
23	Puntuación final			

EVOLUCION:

Nº	Variables		Categorías
24	Falla terapéutica		0=no 1=sí
25	1ª remisión completa		Fecha de la RCC
26	Tiempo a la 1ª recaída	Meses	Fecha de recaída:
27	Recaídas		0=no 1=sí
28	Sitio de recaída		0=ninguno 1=médula

			2=SNC 3=testículo 4=1+2 5=2+3 6=1+3 7=1+2+3
29	Muerte		0=no 1=en inducción 2=en 1ª RCC
30	Causa de muerte		0=ninguna 1=hemorragia 2=infección 3=otras 4=se ignora 5=1+2 6=toxicidad
31	Abandono		0=no 1=si
32	Seguimiento	Meses	

VENTANA TERAPEUTICA:

Día 1 fecha _____ Día 7 fecha _____

INDUCCION A LA REMISION:

Día 0 fecha _____ Día 14 fecha _____ Día 28 fecha _____

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
UTILIDAD DE LA PREDNISONA EN LA CITOREDUCCION TEMPRANA COMO
INDICADOR INDIVIDUAL DE VALOR PRONOSTICO EN LEUCEMIA AGUDA
LINFOBLASTICA**

NOMBRE DEL PACIENTE _____
DOMICILIO _____
EDAD _____ REGISTRO _____

Para la realización de éste estudio se dará tratamiento previo por 7 días con esteroide, meticorten, para ver el grado de disminución de blastos, las células de la leucemia, esto no alterara el posterior tratamiento ni la evolución de la enfermedad, porque meticorten es parte del tratamiento, y servirá para establecer a futuro un nuevo factor pronóstico, que ayudará a valorar tratamientos en forma inicial; dentro de los análisis a realizar, aparte de biometría hemática y aspirado de médula ósea al diagnóstico, que es parte del estudio normal, se realizara nuevamente esos dos estudios al terminar tratamiento denominado de ventana, que serán extra al manejo normal de los pacientes con leucemia; siendo dos punciones, una para extraer 3 ml de sangre para biometría y otra de aspirado de médula ósea para frotis, ambas y sobre todo la última producen dolor al paciente. En caso de no querer ingresar al estudio, la calidad de atención será la misma para todos los pacientes. Queda entendido que puede solicitar la salida del estudio en el momento que así lo solicite.

Se han aclarado todas las dudas a entera satisfacción.

México DF, de _____ de 2 001.

NOMBRE _____ DE _____ QUIEN _____ DA _____ EL
CONSENTIMIENTO _____

FIRMA _____

Nombre y firma del médico encargado del trabajo

