

112272



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN

Subdirección General de Enseñanza

Utilidad del Aspirado de Médula Osea (AMO) y de la
Citometría Hemática de Sangre Periférica (CHSP) en
el Diagnóstico de Recaída de Pacientes Adultos
con Leucemia Linfocítica Aguda (LAL), Estudio
de Casos y Controles.

T E S I S
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A
DR. ALVARO AGUAYO GONZALEZ



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Directores de Tesis:

Dra. Blanca Estela Hernández Cruz

Dr. Jorge Eduardo Cortés Franco

1997



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TESIS SIN PAGINACION

COMPLETA LA INFORMACION

SEDE:

**INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN
(309)**

ESPECIALIDAD:

**MEDICINA INTERNA
(327)**

Dr. Efraín Díaz Jouanen.

Subdirector General de Enseñanza - INNSZ

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN

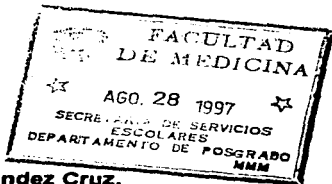
SISTEMA FEDERAL DE EDUCACIÓN

SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

MEXICO, D. F.

Dr. Luis Federico Ascanga Dominguez

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna



Dra. Blanca Estela Hernández Cruz.

Médico adscrito, Subdirección General Médica

Directora de Tesis

**A CLAUDIA
POR SU AMOR Y PACIENCIA**

A MIS PADRES Y HERMANOS

A TODOS LOS ENFERMOS

INDICE

- I. ANTECEDENTES.**
- II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**
- III. JUSTIFICACION**
- IV. OBJETIVOS.**
- V. HIPOTESIS.**
 - a) Nula
 - b) Alternativa
- VI. DEFINICIONES OPERACIONALES.**
- VII. DEFINICION DE LA POBLACION.**
 - a) CARACTERISTICAS GENERALES.
 - a.1) Criterios de inclusión.
 - a.2) Criterios de exclusión.
 - a.3) Criterios de eliminación.
 - b) UBICACION ESPACIOTEMPORAL.
- VIII. DISEÑO ESTADISTICO.**
 - c) Tamaño de la muestra.
- IX. ESPECIFICACION DE VARIABLES.**
 - a) DE INTERES PRIMARIO.
 - b) AUXILIARES.
 - c) ESTANDAR IDEAL.
 - d) CASO.
 - e) CONTROL.
- X. PROCESO DE CAPTACION DE LA INFORMACION.**
- XI. ANALISIS E INTERPRETACION.**
- XII. RESULTADOS.**
- XIII. DISCUSION.**
- XIV. CONCLUSIONES.**
- XV. PROPUESTAS.**
- XVI. ANEXOS.**
- XVII. BIBLIOGRAFIA.**

I. ANTECEDENTES.

El aspirado de médula ósea (AMO) constituye una de las herramientas más importantes en el diagnóstico, pronóstico, tratamiento y seguimiento de muchas enfermedades hematológicas. Es un procedimiento sencillo, que se hace en la cama del paciente y con una técnica adecuada le produce pocas molestias (1).

El AMO puede ser obtenido para su análisis a través de la cresta ilíaca posterior y superior por medio de una aguja de Jamshidi. Otros sitios que se pueden utilizar son: el esternón, la cresta ilíaca anterior y la superior, aunque más raramente es posible obtener médula de las costillas, los procesos espinosos de las vértebras y en niños muy pequeños de la superficie anteromedial de la tibia.

El proceso incluye limpieza del área con una solución desinfectante con yodo povidona (dermodine), si es necesario se debe afeitar la zona, posteriormente debe infiltrarse la piel, el tejido celular subcutáneo y el periosteó con un anestésico local que regularmente es lidocaína sin epinefrina al 1% ó 2%. Una vez que la anestesia ha hecho efecto se perfora la piel, el tejido celular subcutáneo y la corteza del hueso con un movimiento semicircular. El estilete de la aguja es entonces removido insertándose una jeringa de plástico o vidrio aspirando el contenido, son suficientes aproximadamente 2-3 ml. Tanto la infiltración con anestésico local como la aspiración de la médula pueden causar dolor de diferente intensidad. El contenido es depositado en portaobjetos y se hacen 4-5 frótis para procesamiento con tinción de Romanowsky (14) y

posterior análisis al microscopio (1).

Una práctica común en muchos hospitales del mundo, incluyendo el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ), es seguir a los pacientes con leucemia linfocítica aguda (LAL) que han alcanzado remisión completa (RC) con AsMO rutinarios, con la idea de detectar recaídas tempranas y actuar en consecuencia. Este procedimiento es realizado durante la terapia de mantenimiento, justo antes de la aplicación de la pseudoreinducción a la remisión y durante un período de aproximadamente 2-3 años, dependiendo del protocolo de tratamiento (2,3).

Sin embargo la utilidad de esta conducta no está bien definida, sobre todo porque en muchos centros se sigue a los pacientes rutinariamente con citometría hemática de sangre periférica (CHSP), y solo se realiza un AMO cuando hay un cambio en la CHSP. En un reporte retrospectivo preliminar que reunió los datos de 59 pacientes consecutivos con LAL y linfoma linfoblástico diagnosticados y tratados en el INNSZ, encontramos 13 (7%) recaídas en el AMO de un total de 201 AsMO realizados; 12 de las recaídas mostraron un cambio igual o mayor al 15% del valor previo en uno o más de los parámetros en la CHSP de seguimiento; en 11 se observó un cambio mayor en los leucocitos (6 disminuciones, 3 incrementos y 2 mielosupresiones prolongadas). En 10 pacientes se observaron 9 disminuciones en la cuenta de plaquetas, en uno mielosupresión prolongada y en 4 disminución en la cifra de hemoglobina sin explicación aparente (2).

De 1978 a 1981, Rogers y el grupo multicéntrico de estudio de niños con

cáncer (Children's Cancer Study Group) realizaron 6890 AsMO en 1466 niños con LAL durante el período de quimioterapia de mantenimiento y encontraron 221 recaídas, 178 (80.6%) de las cuales pudieron ser predichas por medio de la clínica o de la CHSP mientras que 43 (19.4%) solo pudieron ser detectadas con el AMO sin registrarse algún cambio en la clínica y/o CHSP (8).

Por otro lado el grupo de Hutt revisó retrospectivamente la utilidad del AMO para predecir recaída en 109 niños con LAL una vez que completaron todo el tratamiento y se encuentran solamente en vigilancia periódica. Un paciente tuvo una recaída franca en el AMO que fue evidente en la CHSP por la presencia de blastos; otros 7 pacientes tuvieron recaída, 4 a nivel medular, 2 testicular y 1 en el sistema nervioso central (SNC), todas estas recaídas fueron sospechadas clínicamente o en la CHSP. Los autores concluyen que el examen morfológico de la médula ósea (MO) después de haber completado quimioterapia para LAL no tiene valor diagnóstico ni pronóstico (6).

Estey y Pierce estudiaron a 375 pacientes adultos con leucemia aguda mieloide (LAM) en primera recaída. Encontraron que en el 84% de los pacientes se observó un cambio en la CHSP simultáneamente (77%) o antes de la recaída en la médula ósea (7%). Las anormalidades observadas en la CHSP fueron en orden de frecuencia: trombocitopenia en 77% de los 26 pacientes en quienes se notó un cambio en la CHSP antes de la recaída en la MO, seguida por blastos circulantes en 12%, trombocitopenia y neutropenia en 8% y monocitosis en 4%. En 60 (16%) pacientes la recaída fue documentada inicialmente en la MO y luego se observó el cambio en la CHSP (mediana de 4.5 semanas con

intervalo de 1-20 semanas). Entre los 45 pacientes en quienes la quimioterapia de rescate fue retrasada hasta observar un cambio en la CHSP la presencia de blastos circulantes fue la principal anomalía observada en 47%, la trombocitopenia en 13%, la neutropenia en 11% y el 29% restante presentó una combinación de éstas. Desde el punto de vista clínico los porcentajes de remisión completa después de quimioterapia de rescate fueron similares entre los pacientes con detección simultánea de la recaída y en quienes se documentó primero la recaída en MO (32% y 33% respectivamente). Este porcentaje fue menor (17%) en el grupo de detección inicial en la CHSP. Es interesante señalar que en el grupo de 57 pacientes cuya recaída fue inicialmente diagnosticada en la MO y recibieron quimioterapia, inmediatamente después del diagnóstico de recaída, la remisión completa fue de 69% en contraste con 10 de 44 (23%) de los enfermos en quienes se retrasó la quimioterapia hasta documentar un cambio en CHSP, ($P=0.003$); sin embargo se señala que este grupo de pacientes tuvieron una duración de la remisión menor, con significancia estadística marginal ($P=0.06$). Por ello, las conclusiones en cuanto a pronóstico en este grupo de pacientes pueden estar sesgadas dado que se conoce que a menor duración de la primera remisión el pronóstico es peor y concluyen que los AsMO no se requieren rutinariamente en el seguimiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (4). Sin embargo Case y el grupo de Portland difieren de las conclusiones de Estey ya que ellos estudiaron 17 pacientes adultos en recaída de LAM, 8 (47%) fueron detectados en el AMO antes de que hubiera algún cambio en la CHSP de acuerdo a los criterios de Estey (plaquetas $< 100,000/\text{mm}^3$ y neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$). Seis (75%) de estos pacientes entraron en RC. De los 9 pacientes

en los que la recaída se observó simultáneamente en MO y CHSP o en los pacientes en que el tratamiento se retrasó hasta observar cambios en CHSP, 8 recibieron tratamiento y sólo 2 (25%) alcanzaron RC, sugiriendo que el AMO es útil para detectar recaídas tempranas en el seguimiento de pacientes adultos con LAM y que el tratamiento puede ser mas efectivo cuando se inicia aún con CHSP normal (9). Ningún otro grupo ha demostrado en LAM que la CHSP retrasa el diagnóstico de recaída y por lo tanto el inicio de la quimioterapia. Tampoco se ha evaluado el efecto que esto pudiera tener en el pronóstico.

No se ha establecido aún si la detección temprana con AMO o esperar a un cambio en la CHSP tiene implicación pronostica en pacientes adultos con LAL. Haworth y el grupo de Inglaterra estudiaron 84 niños con leucemia linfocítica aguda en recaída; en 58 pacientes la recaída fue un hallazgo de los AsMO rutinarios (grupo 1) y en 26 el diagnóstico de recaída se estableció con bases clínicas o a partir de la CHSP (grupo 2). No se encontraron diferencias significativas en la cifra de leucocitos al momento del diagnóstico ($<20,000/\text{mm}^3$), en la incidencia de segunda remisión completa (66% en el grupo 1 vs. 62% en el grupo 2) ni en la duración de la segunda remisión completa (no se mencionó valor de P). Sin embargo los pacientes del grupo 1 tuvieron menos blastos en la MO de la primera recaída que los pacientes en el grupo 2 (48% vs. 66% respectivamente, $P=0.02$) (5).

El grupo holandés analizó los registros de 113 niños con LAL en recaída, de los cuales únicamente 59 fueron recaídas evaluables en la médula ósea. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos de acuerdo a si se sospechó o no la

recaída desde el punto de vista clínico o por medio de CHSP. La supervivencia de ambos grupos fue similar y sin diferencia estadísticamente significativa, la supervivencia libre de enfermedad a 5 años de los pacientes cuya RC fue mayor a 2 años fue de 34% y 30% respectivamente. Los autores concluyen que el AMO rutinario no contribuye a mejorar la supervivencia de los niños con LAL en recaída (7).

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

No se ha establecido claramente la utilidad del AMO en el seguimiento de pacientes adultos con LAL una vez que han alcanzado la remisión completa y la eficacia que pudiera tener, en términos estadísticos (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, así como las probabilidades postprueba positiva y negativa) de la CHSP que se realiza conjuntamente con el AMO rutinario en estos pacientes. Las complicaciones principales asociadas al AMO son dolor y raramente infección en el sitio de punción. El costo aproximado \pm 20% en el INNSZ de un AMO en el nivel socioeconómico 6 hasta julio de 1997 es de \$ 338.80 pesos. Por otro lado las complicaciones asociadas a la toma de una CHSP son mínimas y el precio en nivel 6 es de 54.45 pesos. Si la CHSP fuera útil, de menor precio y su utilización rutinaria no representara una modificación en el pronóstico de los pacientes adultos con LAL, entonces sería posible sustituir los AsMO que se realizan después de la RC (cada 3 meses) por la evaluación de la CHSP realizada el día del AMO rutinario en el seguimiento de estos pacientes.

III. JUSTIFICACION.

Si determinamos que existen cambios significativos en la CHSP cuando un paciente con LAL recae se podría justificar que estos pacientes sean seguidos únicamente con la CHSP trimestral, justo antes de la aplicación de la

pseudoreinducción y no con AsMO como se ha venido haciendo hasta ahora y solo realizar un AMO cuando existan cambios en la CHSP de ese día que sugieran una recaída evitando, así molestias y gastos innecesarios para los pacientes y ahorro de tiempo para el personal encargado de realizar, evaluar, validar y reportar los resultados de este procedimiento.

IV. OBJETIVOS.

- 1.- Conocer si existe un cambio en la cuenta de leucocitos, blastos o plaquetas en la CHSP de los pacientes con LAL en recaída demostrada en el AMO.
- 2.- Determinar la magnitud de cualquier cambio en la CHSP y compararlo con controles cuyos AsMO se hayan reportado como normales en el seguimiento.
- 3.- Establecer si existe la suficiente sensibilidad y especificidad de dicho cambio para refutar la hipótesis nula.

V. HIPOTESIS.

a) NULA (H_0).- No existe ninguna alteración en las cifras de plaquetas, glóbulos blancos o la presencia de blastos en sangre periférica en el momento que se documenta la recaída en médula ósea.

b) ALTERNATIVA.- Existe un cambio significativo en la cuenta de leucocitos, blastos o plaquetas en la CHSP en el momento que se identifica la recaída en la médula ósea.

VI. DEFINICIONES OPERACIONALES:

Leucemia Aguda Linfoide (LAL): Es una neoplasia hematológica caracterizada por bloqueo en la diferenciación celular normal de la línea linfoide que resulta en una acumulación masiva de células inmaduras o blastos (10). El diagnóstico se establece en el aspirado de médula ósea al encontrar mas de 30% de linfoblastos (11).

Subtipos de LAL: De acuerdo a los criterios morfológicos de la French-American-British (FAB) se reconocen 3 tipos de leucemia aguda linfoide (11):

L1: Frecuentemente visto en la infancia y se caracteriza por linfoblastos pequeños, homogéneos, de escaso citoplasma, núcleo regular y nucleolo poco evidente. Sin maduración.

L2: Típicamente observado en adultos, los linfoblastos son más grandes, con escaso citoplasma, núcleo con cromatina difusa y 1-2 nucleolos. Con maduración.

L3: Los linfoblastos tienden a ser grandes y vacuolados, citoplasma intensamente basófilo y nucleolos prominentes semejando a las células del linfoma de Burkitt.

Blasto: Célula sanguínea inmadura.

Infiltración a Sistema Nervioso Central (SNC): Presencia de blastos en el líquido cefalorraquídeo, la presencia de 1 blasto es suficiente para el diagnóstico.

Remisión Completa (RC): Menos de 5% de blastos en la MO, más de 100,000/mm³ plaquetas en sangre periférica, más de 9 g% de hemoglobina en sangre periférica y más de 1,000/mm³ leucocitos totales en sangre periférica después de haber recibido quimioterapia de inducción.

Recaída: Presencia de más de 5% de blastos en la médula ósea en cualquier momento del seguimiento del paciente una vez que se ha documentado una remisión completa (16).

Cambio significativo en la CHSP: Una cifra de plaquetas de 100,000/mm³ o menos (4), una cuenta igual o menor de 2,500/mm³ o igual o mayor de 10,000/mm³ de glóbulos blancos totales en SP y/o la presencia de cualquier número de blastos circulantes (14).

Probabilidades Preprueba:

Sensibilidad: Capacidad de una prueba de ser positiva en presencia de la enfermedad.

Especificidad: Capacidad de una prueba de ser negativa en ausencia de la enfermedad.

Valor predictivo positivo (VPP): Es la sensibilidad modificada por la prevalencia, es decir, la capacidad de una prueba de dar un resultado positivo

en presencia de la enfermedad de acuerdo con la frecuencia de la misma en la población estudiada.

Valor predictivo negativo (VPN): Es la especificidad modificada por la prevalencia de la enfermedad de acuerdo con la frecuencia de la misma en la población estudiada.

Probabilidades postprueba:

Razón de verosimilitud positiva: Es la probabilidad de tener un resultado de la prueba positivo en presencia de la enfermedad entre la probabilidad de tener un resultado de la prueba positivo en ausencia de la enfermedad.

Razón de verosimilitud negativa: Es la probabilidad de tener un resultado de la prueba negativo en presencia de la enfermedad entre la probabilidad de tener un resultado de la prueba negativo en ausencia de la enfermedad.

Probabilidad postprueba positiva: Es la probabilidad de tener la enfermedad cuando el resultado de la prueba es positivo.

Probabilidad postprueba negativa: Es la probabilidad de no tener la enfermedad cuando el resultado de la prueba es negativo.

VII. DEFINICION DE LA POBLACION OBJETIVO.

a) CARACTERISTICAS GENERALES.

a.1) Criterios de inclusión: Todos los pacientes con leucemia linfoide aguda .

a.2) Criterios de exclusión: Pacientes con linfoma linfoblástico, LAM o leucemia híbrida; pacientes que fueron diagnosticados o tratados inicialmente en una institución diferente al INNSZ; pacientes con leucemia secundaria.

a.3) Criterios de eliminación: ingesta o aplicación de medicamentos mielotóxicos diferentes de 6-mercaptopurina oral, metotrexato oral y/o ciclofosfamida oral u otros fuera de protocolo de quimioterapia de mantenimiento (3) ya que éstos pueden modificar la cuenta de las diferentes células medidas en la CHSP.

b) UBICACION ESPACIO TEMPORAL.

Todos los pacientes con LAL diagnosticados y tratados en el INNSZ desde el 1o. de marzo de 1985 hasta el 28 de febrero de 1997.

VIII. DISEÑO ESTADÍSTICO.

Se trata de un estudio de casos y controles, retrospectivo y observacional para evaluar una prueba diagnóstica.

a) Tamaño de la muestra: Se revisaron todos los expedientes clínicos de los pacientes que según la base de datos del departamento de hematología correspondían al diagnóstico de LAL.

IX. ESPECIFICACION DE VARIABLES.

a) VARIABLES DE INTERES PRIMARIO:

Sexo, edad, subtipo de LAL, número de aspirados diagnosticados como infiltrados (recaídas), número de aspirados diagnosticados como no infiltrados, porcentaje de blastos en el AMO infiltrado, valor de hemoglobina en CHSP al diagnóstico de recaída en MO y la MO control, número total de glóbulos blancos en la CHSP al momento de la recaída en MO y en los controles, número total de blastos en CHSP en la recaída en MO y en los controles, número de plaquetas al momento de la recaída y en los controles.

b) VARIABLES DE AUXILIARES:

Fechas de diagnóstico inicial y recaída, número total de leucocitos en CHSP al diagnóstico inicial, número total de blastos en CHSP al diagnóstico inicial, infiltración a sistema nervioso central (SNC), RC con inducción, tiempo para

alcanzar la RC, estado actual (al último seguimiento).

c) ESTANDAR IDEAL: El AMO es el estudio cuyo análisis establece o descarta el diagnóstico de leucemia aguda o recaída de leucemia y es considerado como el estándar ideal (11).

d) CASO: Se definió como caso al aspirado de médula ósea detectado como infiltrado por leucemia aguda linfoide después de haberse documentado una remisión completa.

e) CONTROL: Se definió como control al aspirado de médula ósea reportado sin infiltración por leucemia aguda linfoide una vez que se documentó una remisión completa.

X. PROCESO DE CAPTACION DE LA INFORMACION.

De la base de datos del departamento de hematología del INNSZ se seleccionaron los números de registros correspondientes a pacientes con el diagnóstico de LAL.

Se revisaron dichos expedientes y se confirmaron los diagnósticos de LAL y se rechazaron otros de acuerdo al inciso VI, subinciso A por medio de una hoja de recolección de datos piloto que posteriormente fue modificada (ver anexo 1). Se revisaron las CHSP procesadas y reportadas al expediente clínico por el departamento de hematología del INNSZ correspondientes al día de la toma de AMO, cuando no coincidió el día de la toma de la CHSP con el día del AMO se tomó el reporte más cercano de CHSP, siempre y cuando no hubieran transcurrido \pm 3 días de diferencia. Se revisaron los reportes de los AsMO informados por el mismo departamento de hematología en el expediente, así como las biopsias de MO reportadas al expediente por el departamento de patología del INNSZ para confirmar recaídas o aspirados sin infiltración. Finalmente se cotejaron estos datos con los vaciados en las hojas hematológicas de cada uno de los expedientes. La información fue codificada de acuerdo a lo señalado en el anexo 2 e introducida en una base de datos de computadora en el programa FoxPro/Lan versión 1.02 para su análisis posterior.

XI. ANALISIS E INTERPRETACION.

El análisis se efectuó con el programa SPSS versión 3.1. Se tomó el número total de AsMO infiltrados con leucemia (recaída) y se decidió que por cada AMO infiltrado y su respectivo resultado de CHSP se tomaran aleatoriamente 3 AsMO no infiltrados por leucemia con su correspondiente CHSP para ser comparados por medio de medianas de hemoglobina, leucocitos, blastos y plaquetas, así mismo se decidió tomar los criterios del MD Anderson Cancer Center (4) como referencia para definir una disminución en el número de plaquetas (igual o $< 100,000/\text{mm}^3$) y poder diseñar una tabla de 2x2 para el análisis de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva, razón de verosimilitud negativa, exactitud y prevalencia para leucocitos, blastos y plaquetas (12-13). Las fórmulas para el cálculo fueron:

1.- **Sensibilidad** = $a / (a + c)$.

2.- **Especificidad** = $d / (b + d)$.

3.- **Valor Predictivo Positivo** = $a / (a + b)$.

4.- **Valor Predictivo Negativo** = $d / (c + d)$.

6.- **Razón de Verosimilitud Positiva** = $[a / (a + c)] / [b / (b + d)]$.

7.- **Razón de Verosimilitud Negativa** = $[c / (a + c)] / [d / (b + d)]$.

8.- **Exactitud** = $(a + d) / (a + b + c + d)$

9.- **Prevalencia** = $(a + c) / (a + b + c + d)$

Las razones de verosimilitud positivas y negativas se relacionaron con la

sensibilidad y especificidad de acuerdo al nomograma de Fagan (15) para determinar las probabilidades postprueba. Se construyeron curvas de receptor-operador (ROC) con el programa Stata 5.1 y se analizó el área bajo la curva obtenida y el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad para cada uno de los parámetros evaluados. No se tomó la cuenta de hemoglobina como variable de interés dadas la variaciones frecuentes dependiendo de sangrado, deficiencia de hierro, ácido fólico, vitamina B12 y de las constantes transfusiones con el fin de mantener valores de hemoglobina mayores de 8 independientemente del ciclo de quimioterapia que estuviera recibiendo el paciente. No se tomó tampoco en cuenta el número de neutrófilos totales ya que no todos las CHSP contaban con la cuenta diferencial especial, sin embargo si la cuenta de leucocitos salía del siguiente rango $\leq 2500/\text{mm}^3$ ó $\geq 10,000/\text{mm}^3$ se consideraba como anormal (15). Normalmente no debe haber blastos circulantes en la sangre periférica por lo que la sola presencia de éstos se tomo como un hallazgo anormal.

XII. RESULTADOS.

De la lista inicial de 126 pacientes de la base de datos correspondientes al diagnóstico de LAL , 96 expedientes reunían los criterios de inclusión; de ellos 8 pacientes fueron eliminados, 7 por que fueron diagnosticados y tratados en una institución diferente al INNSZ, y un enfermo falleció antes de habersele realizado un AMO, el diagnóstico en este paciente se hizo en la sangre periférica.

Se detectaron 88 pacientes elegibles para el presente estudio, 42 (47.7%) hombres y 46 (52.3%) mujeres (gráfica 1). Las características generales del grupo se anotan en la tabla 1, en la cual se muestra que la mayoría de las variables tenían una distribución no gaussiana con sesgo a la derecha, por lo que se decidió tomar a la mediana como medida de tendencia central y a los límites superior e inferior como medidas de dispersión. La mediana de edad del grupo total fue de 21 años (promedio 26.4 años), con límites inferior de 13 años y superior de 66 años. Las medianas de glóbulos blancos y blastos al momento del diagnóstico fueron de 13,750 y 4,855.5 respectivamente. Se diagnosticó LAL L1 en 4 (4.5%) pacientes, L2 en 77 (87.5) y L3 en 7 (8%) (gráfica 2). Nueve pacientes (10.2%) se presentaron con infiltración al SNC corroborada por punción lumbar (gráfica 3); 63 de los pacientes (71.6%) alcanzaron remisión completa (gráfica 4), la mediana para alcanzar la RC fue de 41 días con límites inferior y superior de 21 a 154 días. La mediana del número de AsMO no infiltrados en los pacientes que alcanzaron RC fue de 6 con límites de 1 a 20 (tabla 1). Al momento del último seguimiento 31 pacientes (35.2%) estaban vivos en remisión completa, 19 (21.6%) murieron en remisión

completa, 7 (8%) vivos con leucemia, 13 (14.8%) murieron con leucemia y 18 (20%) murieron en nadir de quimioterapia por lo que no fue posible determinar si estaban en remisión o no (gráfica 5).

Se efectuaron un total de 522 aspirados de médula ósea de los cuales 31 (5.94%), (1 de cada 16.4 AsMO) documentaron una recaída y fueron catalogados como casos (gráfica 6). Cuando fue posible se tomaron 3 controles de los pacientes en quienes se documentó recaída lográndose colectar los datos de 81 aspirados no infiltrados y sus respectivas CHSP (Control 1), en este grupo la relación de casos y controles fue de 1:2.6, siendo el mismo paciente en el momento de la recaída el caso y sin recaída el control. Se tomaron 3 AsMO con sus respectivas CHSP de los pacientes elegibles en quienes no se documentó recaída para un total de 90 en este grupo (Control 2) y 171 sumando ambos grupos (Control 3), aquí la relación fue de 1 caso y 5 controles. En la tabla 2 se anotan los valores de cada una de las celdillas correspondientes a verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos, falsos negativos, de las tablas de 2 x 2 que se construyeron de acuerdo con las definiciones operacionales.

Se obtuvieron los cambios significativos de las CHSP de los casos y los controles de acuerdo con las definiciones operacionales descritas a priori y se hicieron las tablas de 2 x 2. Una vez obtenidos estos datos se procedió a efectuar el cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razones de verosimilitud positivo y negativo, exactitud y prevalencia, de acuerdo a las fórmulas mostradas en la sección de análisis e interpretación (tabla 3). Se compararon los cambios observados en los casos contra los cambios observados en sus propios controles y contra el grupo total

tomando al AMO como estándar ideal.

El parámetro con mayor sensibilidad para establecer recaída en pacientes adultos con LAL en remisión, fue la presencia de blastos en CHSP (tabla 3), que alcanzó una sensibilidad del 77%, con una especificidad del 100%. No fue posible determinar las razones de verosimilitud positivas y negativas para la presencia de blastos en CHSP, debido a que, al elaborar las tablas de 2 x 2, quedaban celdillas vacías, ya que ningún control presentó blastos en sangre periférica. Por debajo de la cuenta de blastos en la CHSP, la presencia de cifras de GB \leq 2,500 ó \geq a 10,000/mm³ GB le siguió en sensibilidad y especificidad, con cifras de 68% y 78% respectivamente. La presencia de recuento de plaquetas por debajo de 100,000/mm³ sacrificó sensibilidad (52%) a expensas de especificidad (94%). Al combinar la presencia de alteraciones en los GB más plaquetas, la sensibilidad cayó aun más (35%) y se incrementó la especificidad (96%). El efecto de las prevalencias siempre menores al 30% se apreció en la modificación de la sensibilidad y especificidad hacia los valores predictivos positivos y negativos, respectivamente. Como se aprecia, se notó un incremento en la probabilidad de tener una prueba positiva, teniendo la enfermedad, de acuerdo con la prevalencia, para las variables blastos, plaquetas y la combinación de GB más plaquetas, con un incremento de casi el doble para éste último. Para el valor predictivo negativo, el efecto fue inverso. La menor exactitud de la prueba fue para los GB.

Cuando se calculo la probabilidad postprueba para las RVP de acuerdo al normograma de Fagan (14) encontramos una probabilidad del 90% para las plaquetas menores de 100,000/mm³, 86% para glóbulos blancos alterados y 82% para la combinación de alteraciones de GB y plaquetas. Para las RVN las

probabilidades postest fueron 90%, 59% y 93% respectivamente. No hubo diferencias en los resultados obtenidos entre el grupo control 1 y el control 3.

Las gráficas 7 a 9 muestran las curvas ROC. Destaca que no fue posible construir una curva ROC empleando la variable independiente: blastos, ya que ninguno de los controles presentaron blastos en CHSP, lo que anuló el modelo.

Los valores del área bajo la curva para el grupo control 3 fueron: para GB y plaquetas = 0.9196 ($P=0.002$), plaquetas = 0.8857 ($P<0.0001$) y GB = 0.4887 ($P=0.003$). El análisis con el grupo control 1 dio resultados similares, pero con mayores valores de P, debido al incremento en el tamaño de la muestra.

Para la variable plaquetas (gráfica 7) se encontró que el punto de corte con mayor sensibilidad (81%) y especificidad (82%) fue una cifra de $175,000 /\text{mm}^3$. Para los GB (gráfica 8) se notó una distribución de la curva ROC en forma sigmoidea, lo que quiere decir que los valores por arriba de $7,100/\text{mm}^3$ tienen baja sensibilidad y alta especificidad; mientras que valores por debajo de $2,000/\text{mm}^3$ tienen alta sensibilidad y baja especificidad. La combinación de GB más plaquetas incrementó el área bajo la curva, sin embargo no fue posible interpretar un punto de corte clínica y estadísticamente significativo debido a la sobreposición de valores.

XIII. DISCUSION.

El AMO rutinario, en algunas instituciones había sido hasta ahora el estudio de elección para el seguimiento de pacientes con LAL que habían alcanzado la remisión y se encontraban en terapia posterior (3), estos pacientes son seguidos simultáneamente con CHSP (diagrama 1), procedimiento simple, prácticamente sin molestias, con pocas complicaciones y barato. Hasta ahora no se había determinado la utilidad de seguir a los pacientes adultos con LAL solo con CHSP trimestral en lugar del AMO rutinario. Los resultados en niños con LAL y adultos con LAM sugerían que, en efecto, existían cambios en la CHSP que orientaban a una recaída (4-6,9).

Los enfermos con LAL de este estudio son población adulta, con una enfermedad hematológica similar a lo informado en la literatura médica (17). Al igual que en otros centros, nosotros ya habíamos notado alteraciones en la CHSP de los pacientes con LAL que recaían (2), sin embargo, no se había llevado a cabo un estudio de casos y controles con la finalidad de determinar su eficacia preprueba y postprueba. Nosotros decidimos tomar como control, los AsMO del mismo paciente que en algún momento presentó un AMO catalogado como caso. En otras palabras los mismos pacientes fueron sus propios controles, lo que aseguró que eran pacientes idénticos, excepto en la presencia o no de recaída.

Las probabilidades preprueba para blastos, GB, plaquetas y GB más plaquetas muestran que tuvimos 23, 32, 48, y 65 resultados falsos positivos de cada 100 y 0, 22, 6, 4 resultados falsos negativos de cada 100. Sin embargo, una vez realizada la CHSP, que se practica de manera rutinaria junto con el AMO

trimestral, las probabilidades postprueba se modificaron y la probabilidad de tener una recaída cuando existe una alteración en blastos, GB, plaquetas y GB más plaquetas es de 100, 86, 90 y 82%, es decir que estaríamos equivocados en 0, 14, 10 y 18% de las veces; mientras que la probabilidad de no estar en recaída con una CHSP normal es de 0, 59, 90 y 93%, esto es, estaríamos errados en 0, 41, 10 y 7% de las veces. Estos datos demuestran que la probabilidad de equivocarse al diagnosticar recaída cuando hay una alteración en la CHSP es 18 veces de cada 100 y la probabilidad de equivocarse al no diagnosticar recaída es de 41 veces de cada 100, tomando las probabilidades postprueba peores. Si uno combina las probabilidades, puede tener un diagnóstico correcto en 100% cuando se toma como parámetro la presencia de blastos y con certeza elevada para el resto de los parámetros. De tal modo que el día que este programado un AMO rutinario primero se evaluó una CHSP si esta es normal puede obviarse el AMO, si por otro lado, es anormal entonces estaría indicado el AMO. Por tanto no existe la posibilidad de realizar más AsMO que los que rutinariamente estén programados. Si fuera de este tiempo se encuentra una alteración en la CHSP queda a juicio del hematólogo la conducta a seguir como se hace normalmente en cualquier institución.

El parámetro de mayor utilidad para predecir una recaída fue la presencia de blastos que predijo perfectamente el evento, seguido por una cuenta baja de plaquetas, alteración en los glóbulos blancos y finalmente la presencia de alteraciones conjuntas en GB y plaquetas. Esto es consistente con lo señalado por Estey y Pierce. (4) quienes habían llamado la atención en relación con la presencia de blastos y trombocitopenia en la CHSP como predictores de recaída en pacientes adultos con LAM. Las curvas ROC fueron útiles para

determinar un punto de corte clínicamente importante únicamente para las cifras de GB, siendo éste menor a 2,000 y mayor a 7,100/mm³.

Existen criterios epidemiológicos para evaluar la solidez de un estudio de una prueba diagnóstica (12,13). Estos son: 1) que el estándar de oro sea el ideal, por consenso el AMO se considera así en pacientes con leucemia aguda y en todos los casos se contó con el estudio. 2) La evaluación del estándar de oro contra el método que se prueba debe ser ciega e independiente. En este estudio, la evaluación del AMO y CHSP fue llevada a cabo de manera independiente, sin embargo no fue ciega dado que el observador conocía el resultado del AMO al revisar los datos de la CHSP en el expediente y conocía la hipótesis de trabajo lo cual podría introducir sesgo y restar validez al estudio. No obstante, la magnitud de la fuerza de la asociación estadística y la confirmación de los resultados mediante diferentes grupos de controles, hacen poco probable dicho sesgo. 3) La solidez del estudio se ve reforzada por el hecho de que los resultados de la CHSP no influyeron en la decisión de realizar el AMO ya que estas pruebas se realizaban conjuntamente y 4) finalmente creemos que con los datos anotados, el estudio es fácil de reproducirse en ésta y otras instituciones. Por tanto, la solidez del diseño del estudio fue buena.

El diseño de este estudio no fue para un análisis de costos sin embargo debe destacarse que en este rubro también existió una ventaja teórica de no realizar AsMO rutinarios. Normalmente se efectúa un AMO con su respectiva CHSP cada 3 meses justo antes de que el paciente reciba una pseudorreinducción durante el período de quimioterapia de mantenimiento, la cual dura aproximadamente 2-3 años (diagrama 1), por lo tanto a cada paciente se le realizan de 8 a 12 CsHSP rutinarias con un costo de \$435.60 a \$653.40 para

las CsHSP y de 8 a 12 AsMO con un costo de \$2,710.40 a \$4,065.60. Cuando se multiplica esto por el número de procedimientos realizados en casos+controles 1 (n=112) se obtiene un precio de \$48,787.20 a \$73,180.8 dependiendo si el seguimiento es de 2 ó 3 años para la CHSP, y de \$303,567.80 a \$455,347.20 para los AsMO rutinarios. Si tomamos en cuenta la suma de casos+controles 3 (n=202). Los costos serían para las CsHSP de \$87,991.20 a \$131,986.80 y para los AsMO de \$547,500.80 a \$821,251.20. De acuerdo a nuestra propuesta (diagrama 2) el costo de las CsHSP seguiría siendo el mismo pero el costo de los AsMO disminuiría a \$227,673.60 - \$341,510.40 (casos+control 1, n=84) y a \$298,144 - \$447,216 para (casos+control 3, n=110) si tomamos en cuenta únicamente a la suma de resultados verdaderos positivos más falsos positivos, es decir, aquellos pacientes a quienes con CHSP anormal se les haría un AMO. El ahorro sería de \$249,356.80 a \$374,035.20 si el seguimiento es a 2 ó 3 años respectivamente.

Los resultados presentados descartan la hipótesis nula y apoyan las conclusiones del trabajo; se sientan las bases para posteriores estudios que incluyan comparaciones prospectivas de casos y controles para refutar o confirmar los datos, con el fin de evaluar si el retraso en la detección de la recaída en el AMO hasta observar un cambio en la CHSP tiene algún impacto en la supervivencia global y supervivencia libre de leucemia.

XIV. CONCLUSIONES.

1.- El análisis del CHSP es útil en el diagnóstico de recaída durante el seguimiento de pacientes adultos con LAL ya que permite predecir con certeza la recaída. Por lo que el AMO sólo estaría indicado ante la presencia de un cambio significativo en ésta.

2.- La presencia de blastos en la CHSP es un indicador de recaída y por lo tanto debe realizarse un AMO confirmatorio, menos de $100,000/\text{mm}^3$ plaquetas, $\text{GB} < 2,000/\text{mm}^3$ ó $\text{GB} > 7,100$ ó una combinación de alteraciones en las plaquetas y GB sugieren recaída y está indicado el AMO

3.- El uso de la CHSP como prueba sustituta del AMO rutinario trimestral, de modo teórico significó una reducción de costos en el seguimiento de pacientes adultos con LAL.

4.- Es necesario evaluar si el extrapolar estos datos a las CHSP que se realizan fuera del período trimestral tienen algún impacto en el número de AsMO realizados, en la detección de recaídas en ese período y/o en los costos.

5.- Se requiere un estudio prospectivo de largo plazo que evalúe si es que hay un retraso de la quimioterapia de rescate en pacientes que han recaído en el AMO y son tratados hasta que se manifiesta una alteración en la CHSP y si este retraso tiene algún impacto en el costo y en el pronóstico de pacientes

adultos con LAL.

XV. PROPUESTAS:

1.- Si la CHSP que se realiza el mismo día del AMO rutinario (antes de una pseudorreinducción que generalmente se aplica cada 3 meses en el seguimiento de pacientes con LAL pero puede variar dependiendo del protocolo de cada institución) es normal, entonces puede aplicarse el ciclo correspondiente a la pseudorreinducción sin necesidad de un AMO; si por el contrario, existe en la CHSP alguna de las anormalidades descritas en este trabajo entonces está indicado un AMO, si éste no esta infiltrado por leucemia entonces se procede al ciclo de pseudorreinducción. Si se documenta una recaída, entonces esta indicada la re-evaluación de la leucemia y quimioterapia de rescate (diagrama 2).

2.- Habrá que realizar un estudio prospectivo de costos y pronóstico para evaluar si esta conducta tiene algún impacto en estos rubros.

ANEXO I.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Nombre :			
Registro	Sexo	Edad	Dx.
Fecha Dx.	Leucos Dx		Blastos SP
SNC	Citogen		Inmunofeno
RC:	Tiempo (días) RC		# Aspirados no infiltrados
# AMOS infiltrados	Edo. Actual		

AMO INFILTRADO

Fecha:	Blastos
HbSP:	Gb SP Blastos SP Plaq Sp

Controles

Fecha:	Blastos:	HbSP:	GBSP:	Plaq:
Fecha:	Blastos:	HbSP:	GBSP:	Plaq:
Fecha:	Blastos:	HbSP:	GBSP:	Plaq:

Elegible:

Observaciones:

XVI. ANEXOS.

Anexo 2.

Estructura y codificación de la base de datos: **TESISAMO.dbf**

- 1.- **NOMBRE:** Espacio para 25 caracteres, en mayúsculas nombre (s), apellido paterno y apellido materno.
- 2.- **REGISTRO:** Espacio para 6 caracteres numéricos, se anotará el registro del expediente del paciente **INNSZ**.
- 3.- **SEXO:** Espacio para 1 caracter numérico, a codificar: masculino = 1, femenino = 2.
- 4.- **EDAD:** Espacio para 2 numéricos donde se pondrá la edad cumplida en años al momento del diagnóstico inicial de leucemia.
- 5.- **DX:** Diagnóstico inicial, 1 caracter numérico a codificar: Leucemia linfoide aguda L1 = 1, L2 = 2, L3 = 3.
- 6.- **FECHADX:** 6 caracteres numéricos, se anotará la fecha de diagnóstico inicial de leucemia, día, mes y año (ej: 12 de agosto de 1997 = 120897)
- 7.- **GBDX:** 6 caracteres numéricos. Número total de glóbulos blancos al diagnóstico en la sangre periférica.
- 8.- **BLDXSP:** 6 caracteres numéricos. Número total de blastos en la sangre periférica al diagnóstico.
- 9.- **SNC:** 1 caracter numérico. Infiltración al sistema nervioso central al diagnóstico. A codificar: Si = 1, No = 2.
- 10.- **RC:** 1 caracter numérico. Remisión completa con la quimioterapia de inducción a al remisión. A codificar: Si = 1, No = 2.

11.- **DIASRC:** 3 caracteres numéricos. Días para alcanzar la remisión completa con la quimioterapia de inducción a la remisión. Anotar días desde el primer día de quimioterapia y hasta alcanzar la remisión con criterios en médula ósea y en sangre periférica o hasta el primer día de inicio de la consolidación. No alcanzó remisión completa = 000

12.- **AMOINF:** 2 caracteres numéricos, Número de aspirados de médula ósea infiltrados en el paciente. (Sólo se anotará 1 cada vez que haya una recaída, los aspirados infiltrado sin haber alcanzado la RC no cuentan en este rubro). 00 = no recayó o no alcanzó remisión completa.

13.- **AMONINF:** 2 numéricos, Número de aspirados de médula ósea no infiltrados durante todo el seguimiento del paciente hasta su recaída después de haber alcanzado la remisión completa. 00 = no se realizaron ASMO de seguimiento o no alcanzó remisión completa.

14.- **ACTUAL:** 1 numérico, estado del paciente en la última nota de seguimiento del expediente. A codificar: vivo en remisión completa = 1, vivo con enfermedad = 2, muerto en remisión completa = 3, muerto con enfermedad = 4, muerto en nadir de quimioterapia = 5.

15.- **FECHAMOINF:** 6 numéricos, anotar fecha donde se documentó la recaída.

16.- **BLAMOINF:** 2 caracteres numéricos, aquí se anotará el porcentaje de blastos reportado en el aspirado de MO infiltrado.

17.- **HBSPAMOINF:** 5 caracteres numéricos, aquí se anotará el valor de hemoglobina encontrado en la citometría hemática (CHSP) en gr% de sangre periférica el día que se documentó recaída en MO. 99.9 = no recaída.

18.- **GBAMOINF:** 6 caracteres numéricos, aquí se anotará el número total de glóbulos blancos en CHSP el día de la recaída. 999999 = no recayó.

19.- **BLAMOISP:** 5 numéricos, número total de blastos en la sangre periférica el día de la recaída. 00000 = recayó pero no sin blastos en sp., 99999 = no recayó.

20.- **PLTSAMOISP:** 6 numéricos. Número de plaquetas el día de la recaída, 999999 = no recayó.

21.- **CASO:** 1 numéricos, aquí se anotará si el individuo corresponde a caso (recaída) o control (no se documentó recaída en todo su seguimiento). A codificar si = 1, No = 2

22.- **CONTROL:** 1 numérico, aquí se anotará si el individuo es caso o control. A codificar si = 1, no = 2.

Nota: si un individuo codifica en caso como 2 y en control como 2 quiere decir que nunca entró en remisión. O sea RC = 2

23.- **OBSERVAC:** Espacio de texto libre para observaciones.

Anexo 2.1

Estructura y codificación de base de datos: **CONTROLE.dbf**

Nota: estos datos corresponden a los 3 AsMO sin infiltración tomados al azar en cada expediente revisado, en ocasiones no a todos los pacientes se le hizo más de 2 AMO no infiltrados totales así que se tomo los que hubiera.

1.- **REGISTRO:** 6 numéricos. Número de registro del paciente con AMO control.

2.- **SEXO:** 1 numérico, masculino = 1, femenino = 2.

3.- **DX:** 1 numérico, L1 = 1, L2 = 2, L3 = 3.

4.- **LEUCDX:** 6 numéricos, leucocitos totales al diagnóstico.

5.- **CASO:** 1 numérico, si el AMO es normal pero pertenece a un paciente que recayó entonces es un AMO sin infiltración que se toma como caso, a codificar si = 1, no = 2

6.- **CONTROL:** 1 numérico si el amo normal pertenece a un paciente en quien nunca se documentó recaída entonces es un control, a codificar si = 1, no = 2

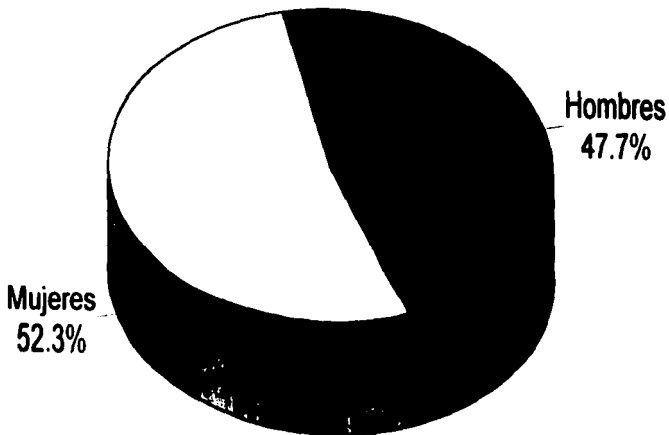
7.- **HBSP:** 4 numéricos, hemoglobina en sangre periférica correspondientes al AMO normal o sin infiltración.

8.- **GBSP:** 5 numéricos, glóbulos blancos en SP correspondientes al AMO sin infiltración.

9.- **PLTSP:** 6 numéricos, plaquetas en SP del AMO sin infiltración evaluado.

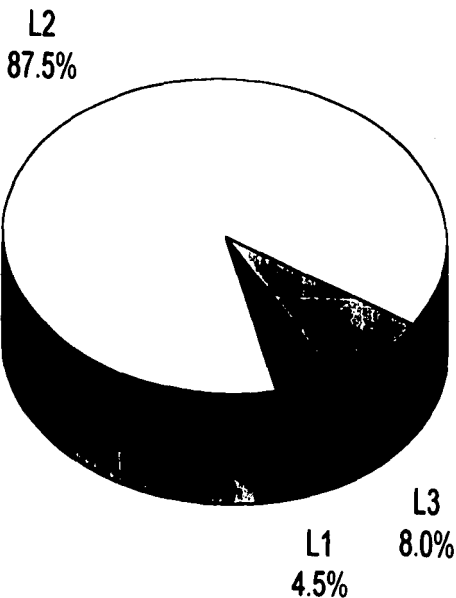
Sexo

Grafica 1



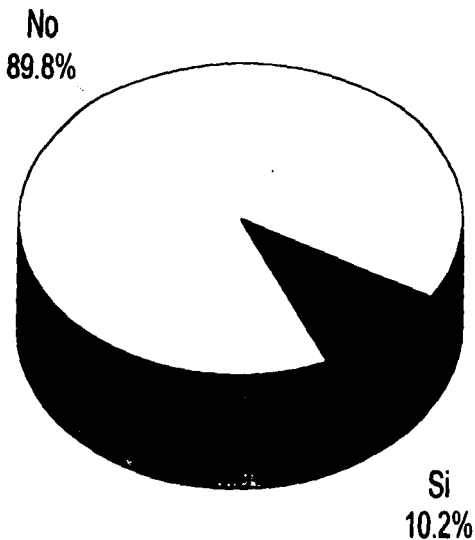
Subtipo de LLA

Grafica 2



Infiltracion a SNC al diagnostico

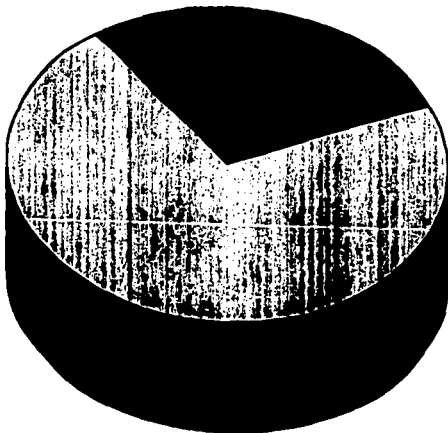
Grafica 3



Remision completa

Grafica 4

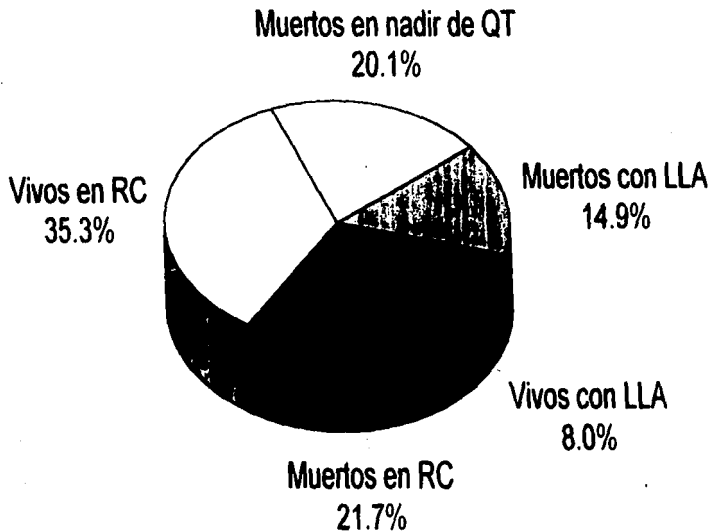
No
28.4%



Si
71.6%

Estado ultimo de seguimiento

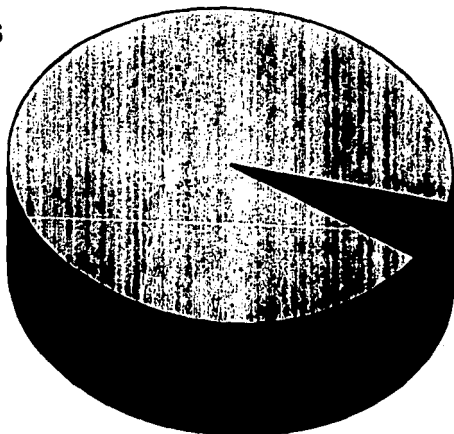
Grafica 5



Aspirados de Medula Osea

Grafica 6

No infiltrados
94.1%



Infiltrados
5.9%

n=522

Tabla 1. Características de los pacientes al momento del diagnóstico de LLA.

Característica	Promedio	Mediana	Moda	Desviación Estándar	Límite Inferior	Límite Superior
Edad (años): <i>n=88</i>	26.43	21	16	13.299	13	66
Glóbulos blancos (xmm³): <i>n=88</i>	47,636.16	13,750	1,600	68,318.4	1,100	290,000
Plaquetas (xmm³): <i>n=88</i>	28,257	4,855.5	0	52,154.15	0	269,700
Días para alcanzar la RC: <i>n=63*</i>	44.4	41	31	23.285	21	154
AMO no infiltrados por pacientes: <i>n=63*</i>	7.78	6	4	5.25	1	20

* Pacientes que alcanzaron remisión completa

Tabla 2. Verdaderos positivos y negativos, falsos positivos y negativos de los 3 grupos analizados

Grupo	Verdaderos positivos	Falsos negativos	Falsos positivos	Verdaderos negativos
<u>CASOS vs. CONTROL 1:</u>				
Glóbulos Blancos:	21	10	18	63
Blastos:	24	7	0	81
Plaquetas:	16	15	5	76
<u>CASOS vs. CONTROL 3:</u>				
Glóbulos Blancos:	21	10	40	131
Blástos:	24	7	0	171
Plaquetas:	16	15	9	162
<u>CASOS vs. CONTROL 1:</u>				
GB + Plaquetas:	11	20	3	78
<u>CASOS vs. CONTROL 3:</u>				
GB + Plaquetas:	11	20	4	167

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Tabla 3. Eficacia preprueba y postprueba de la CHSP para predecir recaída.

Variable	Sensibilidad	Especificidad	VPP¹	VPN²	Exactitud	Prevalencia	RVP³	RVN⁴	PPP⁵	PPN⁶
Glóbulos Blancos (GB): (Casos vs. control 1)	68	78	54	86	75	28	3.05	0.41	86	59
Glóbulos Blancos (GB): (Casos vs. control 3)	68	77	34	93	75	15	2.9	0.42	85	59
Blastos: (Casos vs. control 1)	77	100	100	92	94	28				
Blastos: (Casos vs. control 3)	77	100	100	97	97	15				
Plaquetas: (Casos vs. control 1)	52	94	76	84	82	28	8.36	0.52	90	90
Plaquetas: (Casos vs. control 3)	52	95	64	92	88	15	9.8	0.51	93	90
GB + Plaquetas: (Casos vs. control 1)	35	96	79	79	79	27	9.6	0.7	82	93
GB + Plaquetas: (Casos vs. control 3)	35	98	73	89	88	15	15.7	0.66	90	94

¹ Valor predictivo positivo

² Valor predictivo negativo

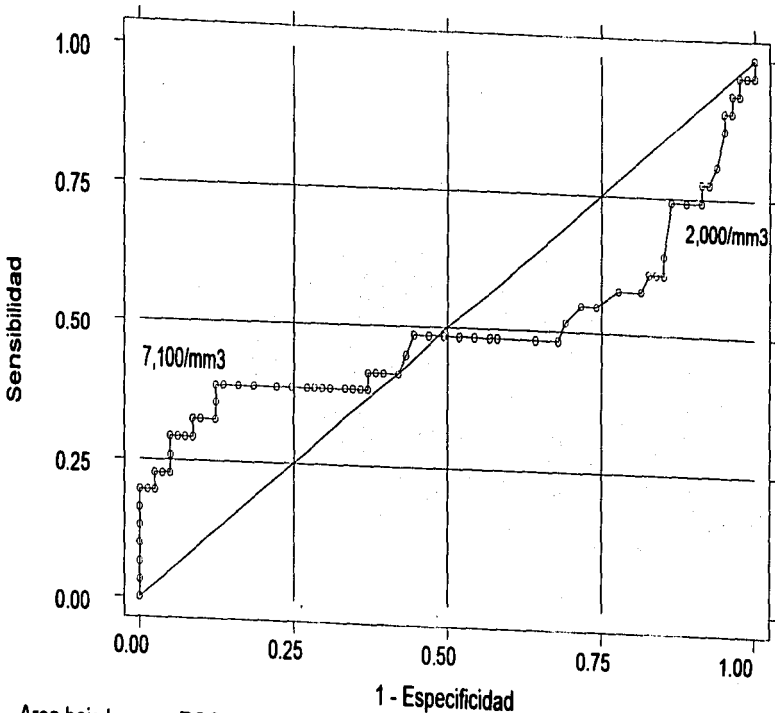
³ Razón de verosimilitud positiva

⁴ Razón de verosimilitud negativa

⁵ Probabilidad postprueba positiva

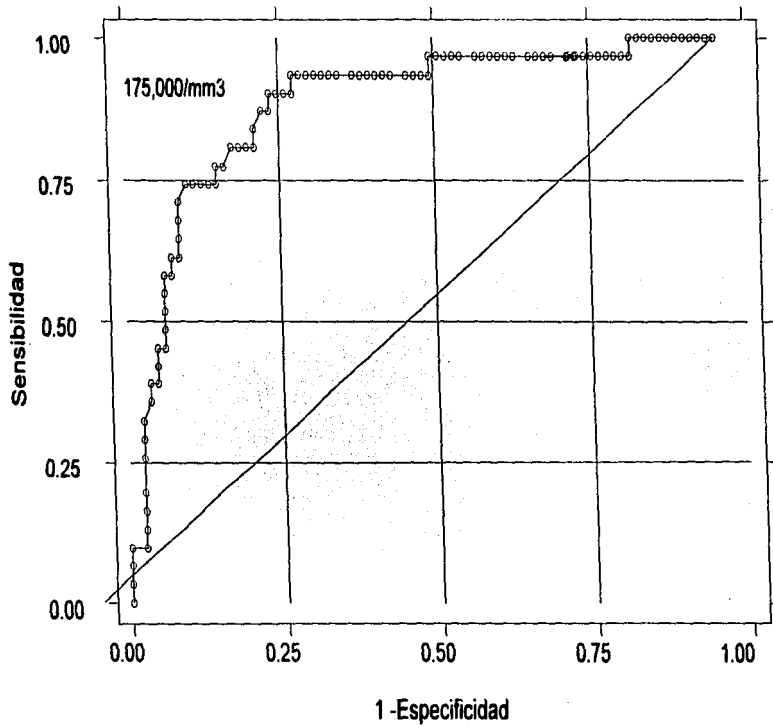
⁶ Probabilidad postprueba negativa

Gráfica 7. Curva ROC de glóbulos blancos



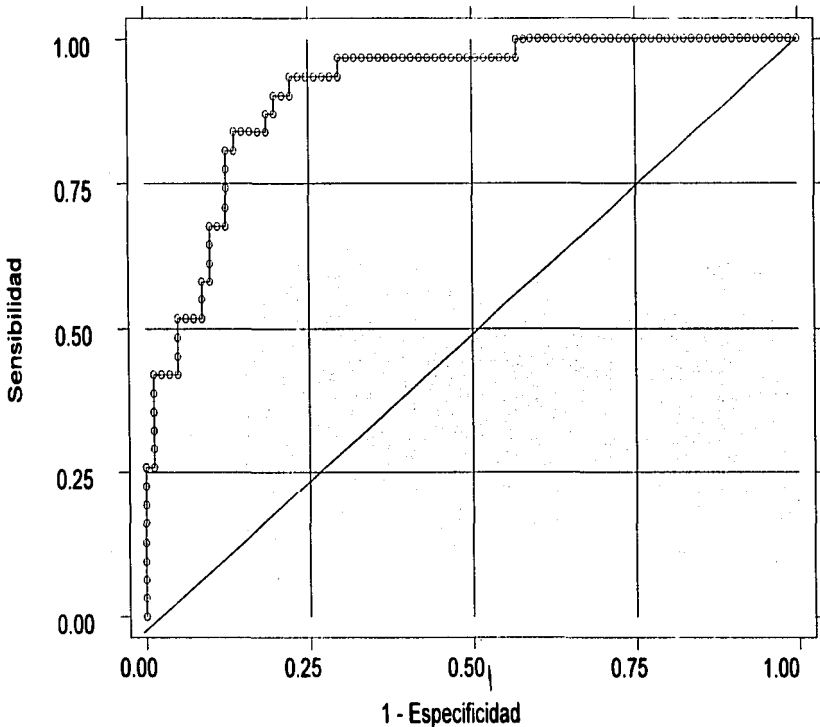
Area bajo la curva ROC = 0.4932

Gráfica 8. Curva ROC de plaquetas



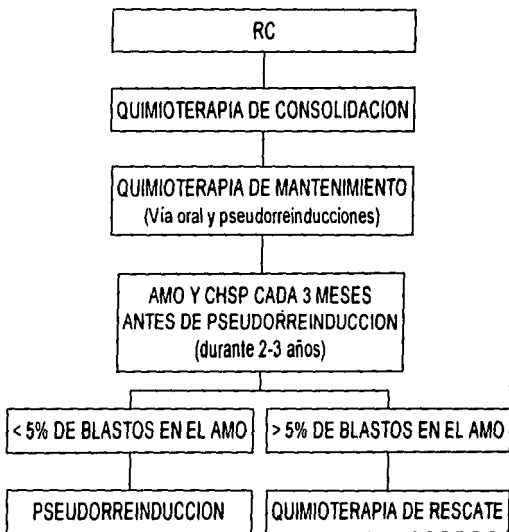
Area bajo la curva ROC = 0.8833

Gráfica 9. Curva ROC de glóbulos blancos y plaquetas



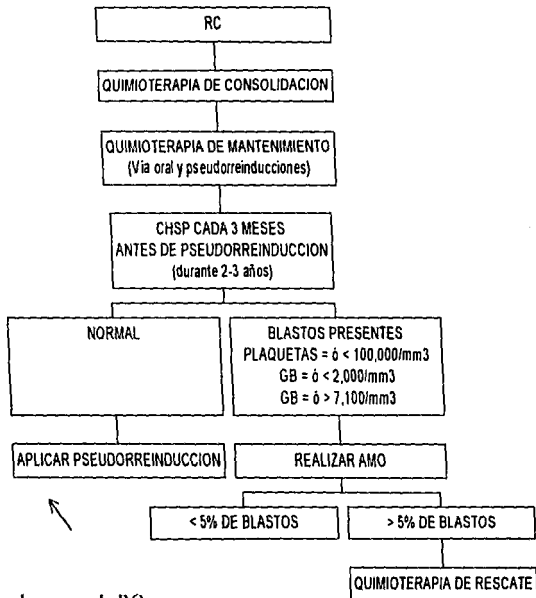
Area bajo la curva ROC = 0.9104

1. Diagrama de flujo habitual en el seguimiento de pacientes adultos con LAL*



*En pacientes que alcanzaron la RC

2. Diagrama de flujo que se propone en el seguimiento de pacientes adultos con LAL*



*En pacientes que alcanzaron la RC

XVII. REFERENCIAS:

- 1.- Williams WJ, Nelson DA. Examination of the bone marrow in: Hematology, 5th edition, Mc Graw Hill edit. 1995: 15-22
- 2.- Aguayo A, Cortes J. Limited value of routine follow-up bone marrow aspiration (BMA) and lumbar puncture (LP) in adult patients with adult lymphocytic leukemia (ALL). Blood 1995; 86 (Suppl 1): 749a. (Abstrac. 2983).
- 3.- Luis A, Villa A, Hurtado R, Labardini J, López X, Velázquez A. Dosis altas de etopósido (VP16) y ciclofosfamida (CFM) como consolidación en leucemia aguda linfoblástica del adulto (LALa). Libro de resúmenes AMEH, León Gto. 1997.
- 4.- Estey E, Pierce S. Routine bone marrow exam during first remission of acute myeloid leukemia. Blood 1996; 87: 3899-3802.
- 5.- Haworth C, Heppleston AD, Morris PH, et. al. Routine bone marrow examination in the management of acute lymphoblastic leukaemia of childhood. J Clin Pathol 1981; 34: 483-485.
- 6.- Hutt PJ, Hernan S, Gilchrist GS, et. al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Are routine end-of-therapy bone marrow and cerebrospinal fluid examinations necessary?. Mayo Clin Proc 1996; 71:854-56.
- 7.- Vries ACHd, Hählen K, Hoogerbrugge PM. Routine bone marrow (BM) aspirations and lumbar punctures in children in first complete remission (CR1) of acute lymphoblastic leukemia (ALL). Blood 1996; Suppl 1, Abstract. 3410.
- 8.- Rogers PCJ, Coccia P, Siegel S, et al. Yield of unpredicted bone-marrow relapse diagnosed by routine marrow aspiration in children with acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 1984; 1: 1320-1322.

- 9.- Case DC, Ervin TJ, Boyd MA. Routine bone marrows are necessary in acute myelogenous leukemia (AML). *Blood* 1996; Suppl 1, abstract 315
- 10.- Mitus J, Rosenthal D. The adult Leukemias. In: American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology. 1995, 2nd edit. American Cancer Society edit. Atlanta, Georgia, USA. 486-500.
- 11.- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposal for the classification of the acute leukaemias. *Brit J Haematol* 1976; 33, 451-58.
- 12.- Jaeschke R, Guyat G, Sacket DL, et el. User's guides to the medical literature. III How to use an article about diagnostic test. A. Are results of the study valid. *JAMA* 1994; 271: 389-91.
- 13.- Jaeschke R, Guyat G, Sacket DL, et el. User's guides to the medical literature. III How to use an article about diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients?. *JAMA* 1994; 271: 703-707.
- 14.- Fagan TJ. Nomogram for Baye's theorem (c). *N Engl J Med* 1975; 293:257.
- 15.- Djulbegovic B, Adult acute lymphoblastic Leukemia. In: Reasoning and Decision Making in Hematology. Churchill livingstone, 1992; pp. 107-11.
- 16.- Buchanan GR. Diagnosis and management of relapse in aute lymphoblastic leukemia. *Hematol/Oncol Clin North Am.* 1990; 4(5): 971.
- 17.- O'Donell MR. Acute Leukemias. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD. Cancer management: a multidisciplinary approach. Edit. Hungtinton, New York, 1st. Edit. pp: 271-92.