



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

**NÍVEL SÉRICO DE DESHIDROGENASA  
LÁCTICA AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO,  
COMO FACTOR PRONÓSTICO DE  
SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON  
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA**

**TESIS**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA  
(PEDIATRÍA)

PRESENTA:  
**ANALICIA MAYO VELASCO**

DIRECTOR DE TESIS  
**DR. VÍCTOR HUGO OLIVARES VILLALPANDO  
DRA. MARTHA MARGARITA VELÁZQUEZ  
AVIÑA  
MÉDICOS ADSCRITOS AL SERVICIO DE  
ONCO HEMATO PEDIATRIA**



CIUDAD DE MÉXICO, 31 DE JULIO DEL 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**AUTORIZACIÓN DE LA TESIS**

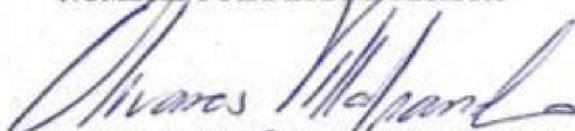
**NÍVEL SÉRICO DE DESHIDROGENASA LÁCTICA AL MOMENTO DEL  
DIAGNÓSTICO, COMO FACTOR PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA EN  
PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA**

**NOMBRE DE LA TESIS**

HJM 024/23-R  
**NUMERO DE REGISTRO**



**ANALICIA MAYO VELASCO  
NOMBRE Y FIRMA DEL TESISISTA**



**DR. VÍCTOR HUGO OLIVARES VILLALPANDO**



**DRA. MARTHA MARGARITA VELÁZQUEZ AVIÑA  
NOMBRE Y FIRMA DE LOS DIRECTORES DE TESIS**



**DRA. ERIKA GÓMEZ ZAMORA  
NOMBRE Y FIRMA DE LA SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA**



**DR. ÉRIK EFRAÍN SOSA DURÁN  
NOMBRE Y FIRMA DEL JEFE DEL SERVICIO DE POSGRADO**

## ÍNDICE

I.	Resumen	4
II.	Antecedentes	5
III.	Marco teórico	6
IV.	Planteamiento del problema	16
V.	Justificación	17
VI.	Pregunta de investigación	18
VII.	Hipótesis	19
VIII.	Objetivos	20
IX.	Material y métodos	21
X.	Plan de análisis estadístico	23
XI.	Aspectos éticos del estudio	24
XII.	Recursos Humanos y Financieros	25
XIII.	Descripción de variables	26
XIV.	Resultados	27
XV.	Discusión	37
XVI.	Conclusión	40
XVII.	Referencias	41
XVIII.	Limitación del estudio	43
XIX.	Anexos	44

## I. RESUMEN

---

*Antecedentes.* La incidencia general del cáncer infantil ha estado aumentando de forma lenta desde 1975<sup>[3]</sup>. Entre 1975 y 2010, la mortalidad por cáncer infantil disminuyó en más de 50% <sup>[3,4]</sup>. La principal causa de muerte en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) es consecuencia de complicaciones asociadas al tratamiento, llamando la atención que sólo una pequeña proporción de los pacientes fallezcan a consecuencia de la progresión de la enfermedad.

*Pregunta de investigación.* ¿Los niveles séricos de deshidrogenasa láctica (DHL), al momento del diagnóstico, son un factor que se asocia a una mayor o menor supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda?

*Justificación.* El cáncer representa la primera causa de muerte no violenta en niños de 1 a 19 años.

*Objetivo.* Determinar si los niveles séricos de deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico se asocian directamente con la supervivencia general de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

*Métodos.* Estudio observacional, retrospectivo de tipo casos y controles.

## II. ANTECEDENTES

---

Aunque el cáncer en los niños y los adolescentes es poco frecuente, su incidencia ha estado aumentando de forma lenta desde 1975<sup>[2]</sup>. Debido a lo anterior las mejoras logradas en la supervivencia de niños y adolescentes con este padecimiento <sup>[2,3]</sup> resultan de especial relevancia. Entre 1975 y 2010, la mortalidad por cáncer infantil disminuyó en más de 50% <sup>[2,3]</sup>. Para el caso particular de la leucemia linfoblástica aguda, que constituye el tipo de cáncer infantil más frecuente, la tasa de supervivencia general a 5 años aumentó durante el mismo período de 60% a cerca de 90 % en los niños menores de 15 años y de 28% a más de 75% en los adolescentes de 15 a 19 años <sup>[3]</sup>.

La principal causa de muerte en pacientes con leucemia linfoblástica aguda es consecuencia de complicaciones asociadas al tratamiento, llamando la atención que sólo una pequeña proporción de los pacientes fallezcan a consecuencia de la progresión de la enfermedad.

Dentro de los pacientes que mueren por complicaciones asociadas al tratamiento, una mayoría predominante de muertes se debe a complicaciones infecciosas, quedando en segundo lugar una miscelánea de causas, entre las que destacan: cardiomiopatías, encefalopatías, hemorragia cerebral, alteraciones metabólicas y trombosis venosas.

### III. MARCO TEÓRICO

---

#### 1) LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA INFANTIL

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es definida como una proliferación anormal clonal de una célula madre hematopoyética de estirpe linfoide, caracterizadas por carecer de mecanismos adecuados para la diferenciación celular y el control de la división, con capacidad de infiltración de tejidos sanos y con el potencial riesgo de alteración en la homeostasis multiorgánica.

#### **Epidemiología**

La LLA es el tipo de cáncer más común en la edad pediátrica. El pico máximo de incidencia es entre los 2 y los 5 años. Se caracteriza por disparidades raciales y étnicas con respecto a la incidencia y los resultados del tratamiento. La incidencia de LLA es más alta en niños hispanos (43 casos por millón). Adicionalmente presenta una mayor incidencia y un peor pronóstico en niños que en niñas, siendo más marcada la diferencia entre sexos en la pubertad. <sup>[1]</sup>

Además de las influencias genéticas, los factores ambientales, la infección viral y la inmunodeficiencia pueden predisponer a los niños a padecer LLA. <sup>[1,11]</sup>

En México anualmente se diagnostican de 2600 a 3100 casos de cáncer en menores de 18 años, es la principal causa de mortalidad en niños de 5 a 14 años y la sexta en niños menores de 5 años. El 25% de todos estos casos corresponden a leucemia linfoblástica aguda. Actualmente la LLA presenta una tasa de curación del 90%, esto derivado del uso de mejores antibióticos, mejores estrategias para un diagnóstico oportuno y mejores métodos para diagnosticar pacientes con alto riesgo de recaída. <sup>[13]</sup>

#### **Factores de riesgo**

Existen factores de riesgo que pueden predisponer a la aparición de leucemia linfoblástica aguda, aunque en más del 90% de los casos no es posible identificar un factor de riesgo

asociado <sup>[7]</sup>. Algunos de los principales factores de riesgo identificado se señalan a continuación:

Factores prenatales: peso alto al nacimiento, pérdida fetal recurrente, exposición a químicos, alcoholismo y tabaquismo de los padres. <sup>[7]</sup>

Factores genéticos: alteraciones cromosómicas, entre las principales descritas la trisomía 21 predispone un riesgo de 10 a 20 veces mayor. Otras de las alteraciones genéticas que predisponen a leucemia son mutaciones germinales en BRCA2, síndrome Beckwith – Wiedemann, síndrome de Schwachman, neurofibromatosis, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi, Ataxia Telangiectasia. Hermanos de pacientes diagnosticados con Leucemia tienen de 2 a 4 veces mayor riesgo de desarrollar Leucemia que el resto de la población. Gemelos monocigotos tienen el mismo riesgo de desarrollar leucemia, sin embargo, a la edad de 7 años se iguala al resto de la población. <sup>[1,6]</sup>

Factores ambientales: exposición a radiación ionizante, sin embargo, la exposición y el riesgo de leucemia es dosis dependiente. Se han analizado tres tipos diferentes de exposición: antes del embarazo, durante la vida intrauterina y después del nacimiento. La asociación es lineal, a mayor dosis, mayor riesgo. De igual manera, se ha reportado la presencia de Leucemia en pacientes que fueron expuestos intrauterino a radiación, principalmente en el primer trimestre. Exposición crónica a químicos, principalmente benceno, exposición a pintura y solventes, así como exposición a quimioterapia (agentes alquilantes). Exposición a herbicidas y pesticidas. <sup>[1]</sup>

### **Factores pronósticos**

La valoración de la presencia o ausencia de factores pronósticos permitió establecer tratamientos de diferentes grados de intensidad, según el grupo de riesgo del paciente. <sup>[8]</sup>

A pesar de que existe un gran número de factores pronósticos, en la actualidad los que tienen mayor importancia son: edad al momento del diagnóstico, cuenta leucocitaria inicial,

inmunofenotipo T, tipo de anomalía genética y la rapidez de respuesta al tratamiento, sin embargo, el resto, se menciona a continuación. <sup>[4]</sup>

- Cuenta leucocitaria: Pacientes que presenten al diagnóstico una cuenta leucocitaria mayor a 50,000. <sup>[1,6,9]</sup>
- Infiltración a sistema Nervioso Central (SNC). <sup>[8]</sup>
- Edad: Existen dos grupos etarios de alto riesgo, edades <1 año a 2 años y pacientes entre 9-10 años. (<1 año y >10 años). <sup>[1]</sup>
- Factores citogenéticos: Dentro de los factores de mal pronóstico la t (9;22), t (4;11) y las hipodiploidias. (<44 cromosomas), por el contrario, la hiperdiploidea está asociada a un buen pronóstico. <sup>[1,8]</sup>
- Sexo: Las mujeres tienen mejor pronóstico que los hombres. <sup>[1]</sup>
- Inmunofenotipo T. <sup>[6]</sup>
- Inmunofenotipo, marcador CD10 negativo, se considera un factor de mal pronóstico. <sup>[1,9]</sup>
- Raza Hispana. <sup>[1]</sup>
- Respuesta al tratamiento: pacientes que presentan alteraciones hematológicas en sangre periférica al día 8, pacientes que con leucemia demostrable en médula ósea definida como más de 10% de blastos en el día 14 del inicio de la quimioterapia y pacientes que presenten persistencia mayor al 5% de blastos en médula ósea tras 5 semanas de inicio de tratamiento. <sup>[1,8]</sup>
- Estado nutricional: la desnutrición (peso y talla para la edad por debajo de dos desviaciones estándar) es un factor de riesgo para falla al tratamiento. <sup>[1]</sup>
- Enfermedad mínima residual: Pacientes que presentan una enfermedad mínima residual (EMR) mayor o igual al 1% al final del tratamiento de inducción (semana 5) o superior a uno por mil al final de la consolidación (semana 12-14). <sup>[8]</sup>

Pacientes que presentan los factores previamente descritos se clasifican como de alto riesgo, siendo candidatos a un tratamiento más agresivo o terapias innovadoras. Pacientes que no cuenten con ninguno de estos factores se clasificaran como de riesgo habitual. <sup>[1,9]</sup>

## **Manifestaciones clínicas**

Los síntomas pueden aparecer unos días a semanas antes del diagnóstico. La presentación clínica de la leucemia linfoblástica aguda refleja el grado de infiltración a la médula ósea, que se traduce como insuficiencia medular y síntomas relacionados con la proliferación tumoral. [1,6,7]

La sintomatología típica puede englobarse en anemia, trombocitopenia y neutropenia. Entre los signos y síntomas más comunes que se presentan en leucemia linfoblástica aguda son: fiebre, sangrado, dolor óseo, linfadenopatía, esplenomegalia, hepatomegalia. [1]

Es común que se dividan los síntomas de LLA en síndromes:

- Síndrome anémico: se presenta como anemia normocítica, normocrómica, se caracteriza por astenia, adinamia, palidez, cansancio, taquicardia y disnea progresiva. [1,6]
- Síndrome febril: asociado casi siempre a neutropenia, es importante la toma de hemocultivos y antibioticoterapia intravenosa.
- Síndrome hemorrágico, casi siempre se presenta con cifras plaquetarias menor a 20,000 y es frecuente encontrar otorragia, epistaxis, gingivorragia, hematemesis, rectorragia, hematuria, petequias, equimosis y hematoma.
- Síndrome infiltrativo: piel (cloromas), infiltración a SNC (convulsiones, alteración de los pares craneales, cefalea, exoftalmos, datos de hipertensión intracraneana), infiltración en encías, adenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia, masa mediastinal, riñón, dolor óseo, infiltración a ovario y a testículo. Desde el punto de vista clínico, los sitios de mayor importancia de infiltración son testículo y SNC. [1]

### **Diagnóstico**

Alteraciones hematológicas al diagnóstico: una cuenta elevada de leucocitos (>10,000), se presenta en el 50% de los pacientes, y en el 20% de los pacientes se presenta con una cuenta mayor a 50,000 leucocitos. Otra de las alteraciones hematológicas que comúnmente se presente es la neutropenia (<500 granulocitos), lo que asocia a un mayor riesgo de infección. Anemia (Hb <10), que comúnmente es normocítica normocrómica, se presenta en el 80% de los pacientes. La trombocitopenia se presenta en el 75% de los pacientes,

presentándose con una cuenta plaquetaria menor a 100,000 plaquetas. Aunque es raro, la LLA se puede presentar con pancitopenia. <sup>[1]</sup>

Para el diagnóstico definitivo de Leucemia, es necesario realizar un aspirado de médula ósea. La presencia de 5% de blastos en médula ósea es altamente sugestivo de leucemia, sin embargo, el diagnóstico se establece cuando se presenta más del 25% de blastos en el aspirado de médula ósea. De igual manera además de la visión microscópica, se deberá realizar inmunofenotipo y estudios citogenéticos, así como múltiples métodos para el estudio de los cromosomas. <sup>[1]</sup>

Además de las alteraciones hematológicas, pueden presentarse otras anomalías de laboratorio, que son secundarias a la carga de células leucémicas, a la infiltración extramedular, a la proliferación excesiva y a la destrucción, como lo son elevación de ácido úrico o de lactato deshidrogenasa (DHL) y alteraciones hidroelectrolíticas. La principal anomalía es la elevación del ácido úrico, que es resultado de una carga tumoral elevada, y un incremento en el anabolismo y el catabolismo de las purinas. Otra de las anomalías de laboratorio que se presenta es la elevación o la disminución de los niveles de calcio sérico, elevación de los niveles potasio y fosforo, que son más frecuentes en infiltración extramedular voluminosa y cuentas altas de leucocitos. La elevación de la DHL puede presentarse en infiltración hepática, lisis tumoral, hematopoyesis ineficaz. <sup>[1]</sup>

## **Tratamiento**

A la fecha, el tratamiento de LLA se establece con base en el riesgo de recaída que tienen los pacientes. Todos los protocolos de quimioterapia incluyen una fase intensiva que dura entre 6 y 9 meses. Dichos protocolos inician con una fase llamada inducción a la remisión, que continúa con fase consolidación y posteriormente la intensificación. Se han propuesto adaptaciones dependiendo los factores pronósticos. <sup>[1,6,13]</sup>

Terapia de inducción: dura 4 a 5 semanas, el objetivo es obtener una remisión citológica completa con enfermedad residual débil al final de la inducción, que se define como la falta de evidencia de leucemia a la exploración física y microscópicamente en aspirado de

médula ósea (<5% de blastos) y sangre periférica (biometría hemática en rangos de normalidad), así como ausencia de infiltración a cualquier nivel. La combinación de Vincristina y glucocorticoide induce remisión en el 85% de los niños con LLA. Si a lo anterior se agrega L-asparaginas y antracíclico (Daunorrubicina) aumenta la remisión hasta un 95%. La falla en la inducción se define como la persistencia del 25% de blastos en médula ósea. El final de la inducción (por lo general posterior a 25 días), se define como menos del 5% de blastos detectables en médula ósea. <sup>[1,6]</sup>

Consolidación: su objetivo es mantener una alta intensidad de la quimioterapia durante las 4 semanas que siguen a la inducción. Dentro de los fármacos que se incluyen es Citarabina, Etopósido, 6 Mercaptopurina y Ciclofosfamida. <sup>[1]</sup>

Intensificación: Se aplica nuevamente quimioterapia intensiva. <sup>[1]</sup>

Recaída: Aspirado de médula ósea con evidencia mayor o igual al 25% de blastos en médula ósea, o presencia de blastos extramedulares. Se clasifica según el tiempo en el que se presente la recaída en muy temprana (en los primeros 18 meses del diagnóstico), temprana (entre los 18 y los 36 meses del diagnóstico) y tardía (posterior a los 36 meses del diagnóstico). <sup>[9]</sup>

Pronóstico: gracias a la estratificación clínico-biológica de los pacientes con LLA desde el inicio del tratamiento y la adaptación en función a la EMR, la supervivencia global a 5 años es del 85-90%. Del 10% al 15% de los pacientes presentarán recaída y tendrán que someterse a intensificaciones terapéuticas. <sup>[7]</sup>

Abandono al tratamiento: pacientes que no recibe tratamiento por parte del propio paciente o de su cuidador y que trascurren más de 4 semanas que no recibe ningún tipo de atención médica. <sup>[9]</sup>

En el Hospital Juárez de México se evalúa la respuesta al tratamiento por medio de enfermedad mínima residual con técnica de inmunofenotipo en el día 19 de la inducción a

la remisión. En los casos en que no se obtiene la remisión completa, se hace una nueva determinación de enfermedad mínima residual en el día 26, o en el día 43 a 46.

El protocolo actual de tratamiento de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de reciente diagnóstico del Hospital Juárez de México es una adaptación del protocolo TOTAL THERAPY STUDY XV FOR NEWLY DIAGNOSED PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA del St. Jude Children's Research Hospital del año 2000 y divide el tratamiento en tres fases: inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento. La inducción a la remisión es la fase inicial del tratamiento que tiene como objetivo reducir 100 a 1000 veces (2 a 3 log) la carga leucémica, eliminando en lo posible las células con resistencia primaria. La remisión se ve reflejada en la desaparición clínica de enfermedad detectable, en la recuperación hematológica, en la disminución de los blastos en médula ósea a menos de 5%, en ausencia de blastos en el líquido cefalorraquídeo y en un nivel de enfermedad mínima residual detectable por reacción en cadena de la polimerasa o citometría de flujo menor a  $10^{-5}$ . Lo anterior puede ser logrado en 98% de los casos empleando una combinación de 9 medicamentos en un programa intensivo durante los primeros 39 días e incluye el uso de quimioterapia intratecal utilizando Vincristina, Daunorubicina, L-asparaginasa, Ciclofosfamida, 6-Mercaptopurina, Metotrexate (intratecal), Hidrocortisona (intratecal) y Citarabina (intratecal y sistémica).

## 2) DESHIDROGENASA LÁCTICA Y SU PAPEL EN EL CÁNCER

El cáncer es la principal causa de muerte en los países económicamente desarrollados y la segunda causa de muerte en países en desarrollo. <sup>[3]</sup>

La DHL es la enzima que cataliza la conversión de piruvato a lactato en la ruta glucolítica. La DHL está presente en los tejidos humanos y en el suero en 5 diferentes isoenzimas. Su elevación se ha observado en diferentes enfermedades. <sup>[14]</sup>

En condiciones de daño tisular y rápido recambio celular, la DHL puede incrementarse y las isoenzimas son de importancia diagnóstica. Bajo la rápida proliferación e inmadurez de las células tumorales, la DHL es liberada debido a múltiples citocinas y al daño de la membrana celular. Cualquier cambio en sangre de los niveles de DHL es un reflejo de la presencia de daño celular. <sup>[10,14]</sup>

Las células cancerosas metabolizan la glucosa por glucólisis para generar suficiente energía para las demandas de una proliferación rápida, incluso en presencia de oxígeno adecuado (fenómeno Warburg). Los oncogenes estabilizan el factor 1 alfa inducible por hipoxia (HIF-1 A) que contribuye a la regulación positiva de la mayoría de las enzimas implicadas en la vía glucolítica. En el paso final de la glucólisis aeróbica, la DHL convierte el piruvato en lactato. Las células malignas tienen un tipo especial de metabolismo que depende del glucolisis anaerobio y del ciclo de Krebs para obtener su energía, por lo que con muy poca glucosa las células tumorales se mueven 5 a 10 veces más que las células normales para convertirlo en lactato. <sup>[10]</sup>

Los mecanismos para la elevación de DHL en los tumores malignos son: 1) Acidificación del espacio de agua extracelular por el lactato y la activación de la invasión tumoral. 2) El microambiente de pH bajo puede aumentar la proliferación de células cancerosas y la resistencia a la apoptosis inducida por hipoxia generada por la protección de las mitocondrias del estrés oxidativo. 3) La sobreexpresión de DHL especialmente DHL 5 refleja una vía inducida por hipoxia que regula la glucólisis, la angiogénesis, la resistencia a la apoptosis y la metástasis. <sup>[10]</sup>

En la mayoría de los pacientes con diagnóstico de LLA se registra un nivel elevado de DHL, y sugiere una mayor proliferación y renovación celular. Las isoenzimas que más predominan al diagnóstico de LLA son DHL 3 y DHL 2. En la leucemia aguda, el nivel elevado de lactato es debido a la destrucción y al recambio tumor al. La DHL es un factor de mal pronóstico en varias neoplasias malignas, incluida la leucemia aguda. <sup>[14,15]</sup>

En los tumores sólidos una DHL elevada está estrechamente asociado con un mayor riesgo de invasión, metástasis y muerte del paciente. Además, es un factor útil para guiar decisiones terapéuticas. <sup>[11]</sup>

En las leucemias agudas la respuesta al tratamiento, la duración de la remisión y la probabilidad de curación están relacionadas con varios factores, como la edad, el sexo o la enfermedad (número de leucocitos al diagnóstico, que es una medida de la masa de células leucémicas), inmunofenotipo, marcadores enzimáticos y cariotipo). <sup>[11,12]</sup>

La determinación de DHL en sangre en pacientes con linfoma y leucemia aguda es de interés, porque el conocimiento de la actividad enzimática proporciona información sobre la masa tumoral y tasa de proliferación de células tumorales, las cuales se han asociado con resistencia a los medicamentos. <sup>[11,12]</sup>

Existen estudios que demuestran que en la leucemia mieloide aguda no se predice la respuesta al tratamiento con la medición de DHL, ya que las leucemias mieloides liberan menor cantidad de DHL. <sup>[12]</sup>

La determinación de lactato sérico representa un método simple para detección de cáncer. El nivel de DHL se ha correlacionado con la migración celular y la lisis tumoral. Se puede ocupar como herramienta respuesta a la quimioterapia. <sup>[10]</sup>

En pacientes con diagnóstico de leucemia la DHL se incrementa. Este incremento es más pronunciado en pacientes con LLA que en pacientes con LMA. De igual manera en pacientes con LLA de células t la DHL se incrementa más que en los otros subtipos de leucemia y en pacientes con LMA el incremento DHL es mayor en M2. <sup>[10]</sup>

Una DHL elevada (>350 UI/L) se asocia a mayor cantidad de leucocitos, blastos en médula ósea y ácido úrico. <sup>[10]</sup>

El valor de DHL en sangre es proporcional al número de células tumorales. <sup>[10]</sup>

Niveles altos de LDH se han correlacionado con resistencia a la quimioterapia y menor sensibilidad a los medicamentos, por lo que se ha concluido que es un marcador de mal pronóstico. <sup>[10]</sup>

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

---

Los distintos niveles séricos de deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico entre los pacientes pediátricos que debutan con leucemia linfoblástica aguda, es la expresión de diferentes comportamientos biológicos de las clonas leucémicas. Es esperable que las diferencias en el metabolismo energético de las células leucémicas de diferentes pacientes condicionen distintos cursos clínicos, respuestas generales al tratamiento antineoplásico y desenlaces fatales.

Es probable que las células leucémicas metabólicamente más activas sean aquellas que dan origen a niveles séricos de deshidrogenasa láctica más elevados al momento del diagnóstico, y sean también las más quimiosensibles.

## V. JUSTIFICACIÓN

---

El cáncer es la principal causa de muerte no violenta en niños de 1 a 19 años de edad; su incidencia va de 1 caso por cada 7000 niños menores de 15 años por año. Dentro de las neoplasias malignas en niños, la leucemia linfoblástica aguda ocupa alrededor del 25% de todos los casos incidentes.

La supervivencia general de los pacientes que padecen esta neoplasia a 5 años va de un 80 a 85%, en términos generales.

Establecer los niveles séricos de deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico como un factor pronóstico de supervivencia, independiente a los ya descritos, fundamentará la elección del esquema citostático a elegir para el tratamiento de los pacientes recién diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda. Se podrá elegir a partir de esto un esquema más intensivo para aquellos pacientes que pertenezcan al grupo con niveles de deshidrogenasa láctica que haya demostrado un pobre pronóstico, con el propósito de impactar de manera favorable en su supervivencia.

## VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

---

¿Los niveles séricos de deshidrogenasa láctica, al momento del diagnóstico, son un factor que se asocia a una mayor o menor supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda?

## VII. HIPÓTESIS

---

$H_0$

No existen diferencias en las tasas de supervivencia general, entre los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que presentan niveles elevados de deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico, y aquellos con niveles séricos de deshidrogenasa láctica dentro de rangos normales.

$H_A$

Los niveles séricos de deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda son un factor pronóstico que se asocia directamente con la supervivencia general, siendo esta mayor en aquellos que presentan niveles elevados.

## VIII. OBJETIVOS

---

### General:

- Determinar si los niveles séricos de deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico se asocian directamente con la supervivencia general de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

### Específicos:

- Conocer si los niveles séricos de deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda están condicionados por el sexo, la edad, la carga tumoral, el inmunofenotipo o el perfil de traslocaciones.
- En caso de encontrarse una asociación entre los niveles séricos de deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico y la supervivencia general, establecer si son un factor pronóstico constante para la supervivencia en todas las fases del tratamiento de estos pacientes, a saber, inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento.
- Describir la supervivencia general de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en nuestro Hospital.
- Conocer la proporción de pacientes con leucemia linfoblástica aguda clasificados como de alto riesgo de acuerdo a otros factores pronósticos ya descritos.
- Correlacionar los niveles séricos de deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico con otros parámetros analíticos (hemoglobina, cuenta plaquetaria y cuenta total leucocitaria).

## IX. MATERIAL Y MÉTODOS

---

### Diseño

Estudio observacional retrospectivo de tipo casos y controles.

### Población

Pacientes pediátricos diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda en los últimos 10 años en el Hospital Juárez de México.

### Criterios

- 1) Criterios de inclusión
  - a) Pacientes pediátricos del Hospital Juárez de México a cargo del servicio de Oncología pediátrica diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda en los últimos 10 años.
- 2) Criterios de exclusión
  - a) Pacientes con los que no se cuente con la determinación de la deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico.
  - b) Pacientes que hayan recibido tratamiento citostático previo fuera de nuestra institución antes de establecer el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.
- 3) Criterios de eliminación
  - a) Pacientes con pérdida de seguimiento en los que se desconozca su estado actual.

### Tamaño de la muestra

La muestra para el estudio incluye la totalidad de pacientes diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda en nuestro Hospital en los últimos 10 años, y de los cuales se cuente con toda la información para realizar el análisis estadístico.

### Descripción del estudio

Se revisarán los expediente clínicos de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, posteriormente, se recabará en una base de datos electrónica la información de las siguientes variables: número de expediente, nombre, sexo, edad al momento del

diagnóstico, niveles séricos de deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico, estado actual de supervivencia, fase del tratamiento antineoplásico en la que fallece (en caso de defunción), hemoglobina al momento del diagnóstico, cuenta plaquetaria al momento del diagnóstico, cuenta total leucocitaria al momento del diagnóstico, inmunofenotipo y perfil de translocaciones.

Con la información recabada se realizará el análisis estadístico, se analizarán y discutirán los resultados y se definirán las conclusiones.

## **X. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

---

Con la ayuda de Microsoft Excel se determinarán frecuencias y porcentajes, así como medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar).

Con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 28.0.1 se realizará el análisis de los datos derivados del estudio.

- a) De las variables cuantitativas se analizará la distribución para determinar la prueba estadística a utilizar.
- b) Se realizará una estadística descriptiva de las variables por medio de las frecuencias, medidas de tendencia central (mediana o media según corresponda) y las medidas de dispersión (porcentajes o desviación estándar), así mismo, pruebas de contraste de hipótesis ( $\chi^2$  y supervivencia de Kaplan-Meier/log-rank).

## **XI. ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO**

---

Nos conduciremos de acuerdo con los estándares de comportamiento ético y científico aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud y el Reglamento en Materia de Investigación para la Salud de México, así como la Declaración de Helsinki.

Manteniendo la confidencialidad de la información recabada de cada sujeto participante, sin hacer mal uso de esta; todos los datos serán tratados y protegidos de acuerdo con la normatividad vigente de la Ley General de Transparencia y Acceso a la Información Pública, de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública y de la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de los Sujetos Obligados (LGPDPSSO).

Los datos personales a los que tengamos acceso con motivo de esta investigación se someterán a un proceso de disociación de la información con la finalidad de proteger la identidad de los participantes, a fin de no permitir por su estructura, contenido o grado de desagregación la identificación de los mismos, como lo establece la fracción XIII del artículo 3 y la fracción IX del artículo 22 de LGPDPSO.

## **XII. RECURSOS HUMANOS Y FINANCIEROS**

---

- Médico Residente para recolección de datos y análisis estadístico.
- Computadora, la cual cuenta con programa Microsoft Excel.
- Paquete estadístico IBM SPSS Statistics 28.0.1
- Expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Juárez de México en los últimos 10 años.

### XIII. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO VARIABLE	DE	ESCALA MEDICIÓN	DE
<b>Deshidrogenasa láctica</b>	Enzima que cataliza la reacción reversible lactato/NAD <sup>+</sup> y piruvato/NADH	Niveles séricos de deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua		- mg/dL	
<b>Sexo</b>	Condición orgánica, masculina o femenina	Condición orgánica, masculina o femenina	Cualitativa nominal dicotómica		- Hombre - Mujer	
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona	Edad al momento del diagnóstico	Cuantitativa discreta		- Años/Meses	
<b>Diagnóstico</b>	Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, por causas en general conocidas, manifestada por síntomas y signos característicos, y cuya evolución es más o menos previsible	Tipo de neoplasia maligna	Cualitativa nominal		- Leucemia linfoblástica aguda	
<b>Muerte</b>	Cese completo e irreversible de las funciones vitales	Cese completo e irreversible de las funciones vitales	Cualitativa nominal dicotómica		- Sí - No	

## XIV. RESULTADOS

De los 198 casos que constituyen nuestra población de estudio, se eliminaron 38 casos por no contar con la determinación de niveles de deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico; se analiza, por lo tanto, una muestra de 160 casos.

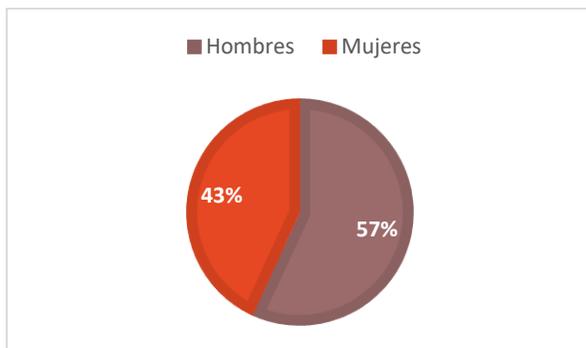
De los 160 casos analizados 69 fueron mujeres (43.1%) y 91 fueron hombres (56.8%). 19 pacientes contaban con hemoglobina en rangos de anemia muy grave, 54 pacientes en rangos de anemia grave, 40 en rangos de anemia moderada y 31 pacientes en rango de anemia leve, de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS); 16 pacientes no tenían anemia (10%).

Pacientes	
Sexo Femeninos	69 (43.1%)
Sexo masculino	91 (56.85)

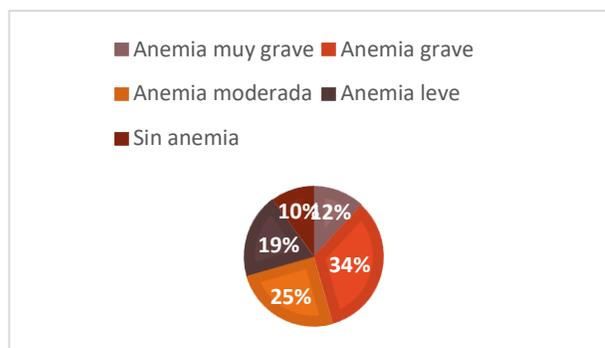
Tabla 1: Pacientes del sexo masculino y pacientes del sexo femenino

Pacientes con anemia	
Anemia muy grave	19 (12%)
Anemia grave	54 (34%)
Anemia moderada	40 (25%)
Anemia leve	31 (19%)
Sin Anemia	16 (10%)

Tabla 2: Pacientes con anemia y sus grados según la OMS



Gráfica 1: Proporción de pacientes del sexo masculino y femenino



Gráfica 2: Proporción de pacientes con Anemia y sus grados según la OMS

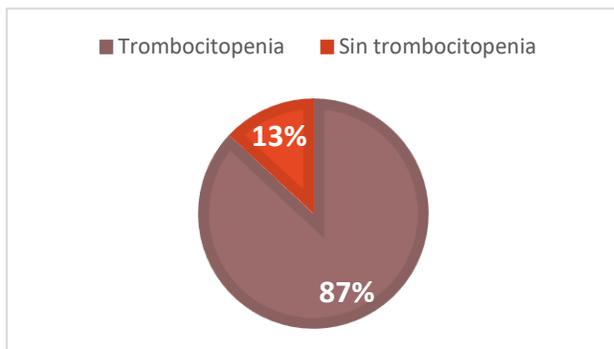
La cuenta plaquetaria al momento del diagnóstico iba desde 6,000 hasta 610,000/mm<sup>3</sup>; 139 pacientes con trombocitopenia (86.8%) y 21 pacientes sin trombocitopenia (13%). La cuenta leucocitaria tuvo un rango de 140 a 537,000 leucocitos/mm<sup>3</sup>; 23% (37 casos) tenían cuentas leucocitarias por arriba de 30,000 leucocitos/mm<sup>3</sup>.

Trombocitopenia	
Con trombocitopenia	139 (87%)

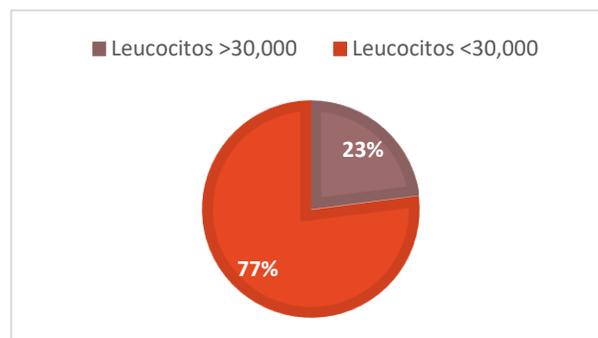
Tabla 3: Pacientes con trombocitopenia y sin trombocitopenia

Leucocitos	
Con Leucocitos	37 (23%)
Sin Leucocitos	123 (77%)

Tabla 4: Leucocitos >30,000 y Leucocitos <30,000

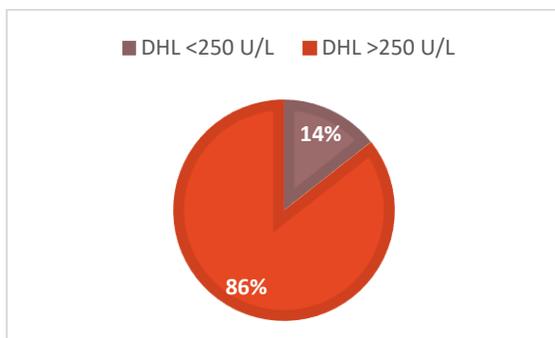


Gráfica 3: Proporción de pacientes con Trombocitopenia y sin trombocitopenia



Gráfica 4: Proporción de pacientes con leucocitosis y sin leucocitosis

En cuanto a la deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico, el rango fue desde 115 U/L hasta 15,184 U/L. La media fue de 798.3 U/L. 23 pacientes contaban con niveles séricos por debajo de 250 U/L (rango normal) y los restantes 137 pacientes con niveles por arriba del límite superior normal (85.6%). La mediana se encontró en los 450 U/L.



Gráfica 5: Proporción de pacientes con DHL elevada y normal

NIVELES DE DHL	
DHL <250 U/L	23 (14%)
DHL >250 U/L	137 (86%)

Tabla 5: Niveles de DHL

La proporción de pacientes con deshidrogenasa láctica por arriba del límite superior normal, dentro del grupo de pacientes con anemia moderada-grave-muy grave, fue de 84.9%. La proporción de pacientes con deshidrogenasa láctica por arriba del límite superior normal dentro del grupo de pacientes con anemia leve-sin anemia, fue de 87.2%. Al comparar las proporciones por medio de  $\chi^2$  con 1 grado de libertad se obtiene una  $p=0.70$ , por lo cual los niveles séricos de deshidrogenasa láctica no estuvieron condicionados por el grado de anemia.

La proporción de pacientes con deshidrogenasa láctica por arriba del límite superior normal, dentro del grupo de pacientes con leucocitos por arriba de 10,000 leucocitos/mm<sup>3</sup>, fue de 89.5%. La proporción de pacientes con deshidrogenasa láctica por arriba del límite superior normal dentro del grupo de pacientes con leucocitos por debajo de 10,000 leucocitos/mm<sup>3</sup>, fue de 82.7%. Al comparar las proporciones por medio de chi<sup>2</sup> con 1 grado de libertad se obtiene una p=0.22, por lo cual los niveles séricos de deshidrogenasa láctica no estuvieron condicionados por la cuenta leucocitaria.

La proporción de pacientes con deshidrogenasa láctica por arriba del límite superior normal dentro del grupo de pacientes hombres fue de 90.1%. La proporción de pacientes con deshidrogenasa láctica por arriba del límite superior normal dentro del grupo de pacientes mujeres fue de 79.7%. Al comparar las proporciones por medio de chi<sup>2</sup> con 1 grado de libertad se obtiene una p=0.06, por lo cual los niveles séricos de deshidrogenasa láctica no estuvieron condicionados por el sexo con significancia estadística, no obstante, se aprecia una marcada tendencia a niveles elevados de deshidrogenasa láctica en hombres.

La proporción de pacientes con deshidrogenasa láctica por arriba del límite superior normal, dentro del grupo de pacientes con cifra plaquetaria por debajo de 100,000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, fue de 87.2%. La proporción de pacientes con deshidrogenasa láctica por arriba del límite superior normal dentro del grupo de pacientes con plaquetas por arriba de 100,000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, fue de 80.9%. Al comparar las proporciones por medio de chi<sup>2</sup> con 1 grado de libertad se obtiene una p=0.31, por lo cual los niveles séricos de deshidrogenasa láctica no estuvieron condicionados por la cuenta plaquetaria.

La proporción de pacientes con deshidrogenasa láctica por arriba del límite superior normal, dentro del grupo de pacientes vivos al momento de la revisión de expedientes, fue de 87.3%. La proporción de pacientes con deshidrogenasa láctica por arriba del límite superior normal dentro del grupo de pacientes muertos fue de 83%, Al comparar las proporciones por medio de chi<sup>2</sup> con 1 grado de libertad se obtiene una p=0.44.

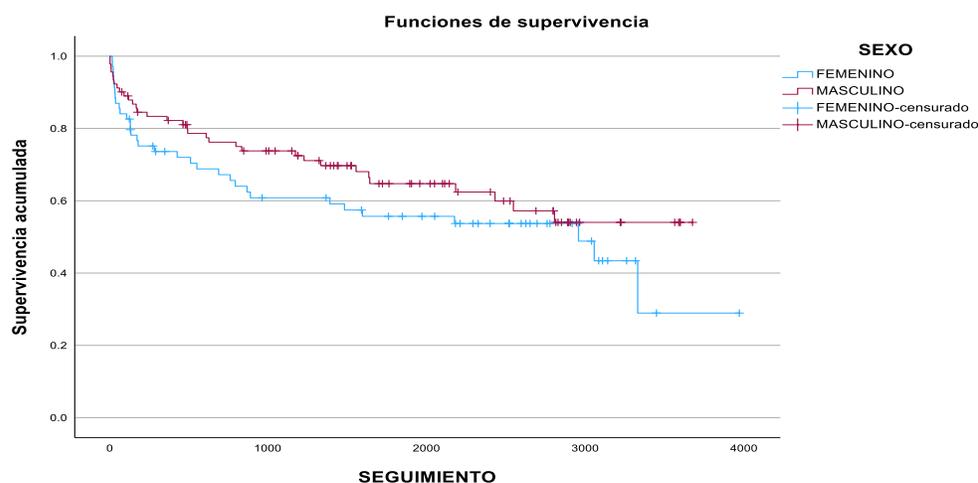
La proporción de pacientes con deshidrogenasa láctica por arriba 500 U/L, dentro del grupo de pacientes hombres vivos, fue de 61.7%. La proporción de pacientes con deshidrogenasa láctica por debajo de 500 U/L, dentro del grupo de pacientes hombres vivos, fue de 67.4%. Al comparar las proporciones por medio de chi2 con 1 grado de libertad se obtiene una  $p=0.56$ .

La proporción de pacientes con deshidrogenasa láctica por arriba 500 U/L, dentro del grupo de pacientes mujeres vivas, fue de 64%. La proporción de pacientes con deshidrogenasa láctica por debajo de 500 U/L, dentro del grupo de pacientes mujeres vivas, fue de 45.4%. Al comparar las proporciones por medio de chi2 con 1 grado de libertad se obtiene una  $p=0.13$ .

El Análisis de supervivencia de acuerdo al sexo, analizado por curvas de Kaplan-Meier arrojó lo siguiente:

**Curva de supervivencia de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de acuerdo al sexo.**

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1.558	1	.212

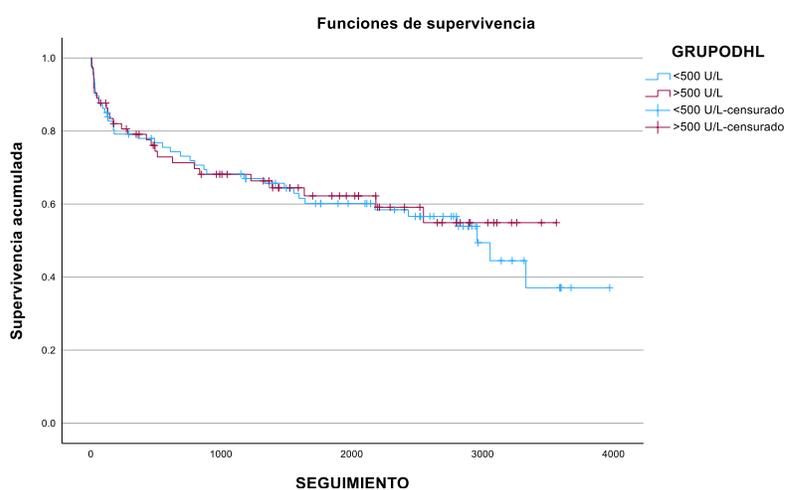


Curva1: Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes diagnosticados con LLA de acuerdo al sexo. Donde se observa mayor supervivencia en pacientes del sexo masculino

El análisis de supervivencia de acuerdo a valor de DHL inicial, analizado por curvas de Kaplan-Meier arrojó lo siguiente:

**Curva de supervivencia de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de acuerdo al valor de deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico.**

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.098	1	.754



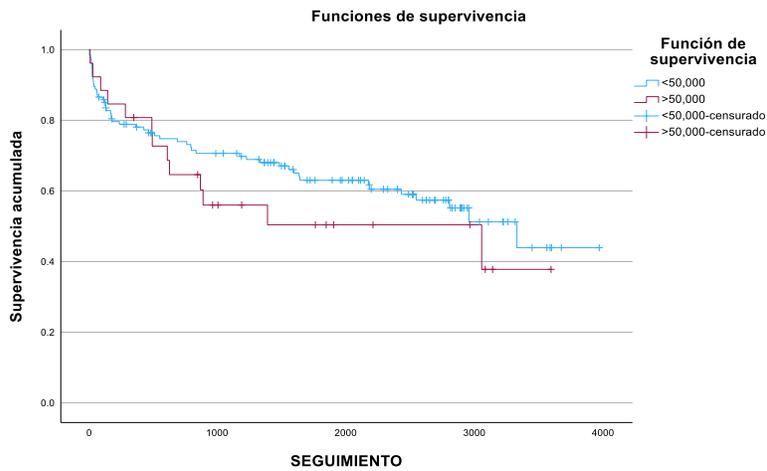
Curva 2: Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes diagnosticados con LLA de acuerdo a la cifra de DHL al momento del diagnóstico, donde se observa mayor supervivencia en pacientes con cifra de DHL >500 U/L

Los pacientes fueron agrupados de acuerdo al nivel de deshidrogenasa láctica sérica al momento del diagnóstico; se eligió de manera arbitraria 500 U/L como valor de corte por ser una cifra próxima al doble del límite superior normal.

El análisis de supervivencia de acuerdo a la cuenta leucocitaria al diagnóstico, analizado por curvas de Kaplan-Meier arrojó lo siguiente:

**Curva de supervivencia de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de acuerdo a la cifra leucocitaria al momento del diagnóstico.**

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.756	1	.385



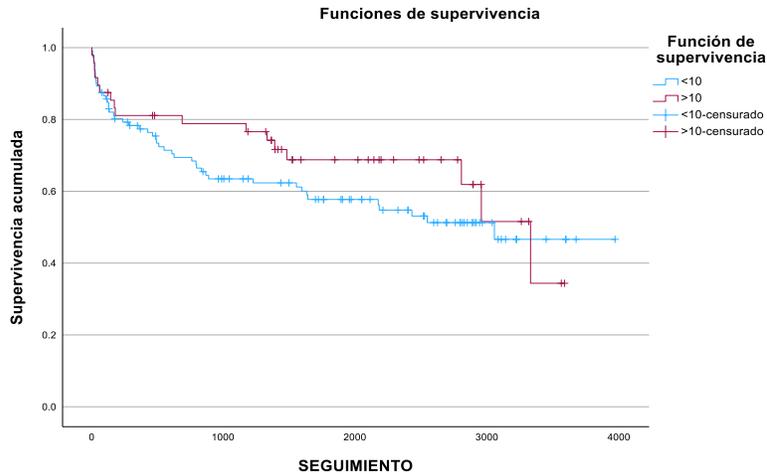
Curva 3: Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes diagnosticados con LLA de acuerdo a la cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico, donde se observa mayor supervivencia en los pacientes que presentaron <50,000 leucocitos/mm<sup>3</sup>.

Los pacientes fueron agrupados de acuerdo a la cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico; se eligió de manera arbitraria 50,000 leucocitos/mm<sup>3</sup> como cifra de corte, por ser esta la cifra crítica que se ocupa en el protocolo Total XV para designar a los pacientes de alto riesgo.

El análisis de supervivencia de acuerdo al nivel de hemoglobina al momento del diagnóstico, analizado por curvas de Kaplan-Meier arrojó lo siguiente:

**Curva de supervivencia de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de acuerdo al valor de hemoglobina al momento del diagnóstico.**

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1.003	1	.317



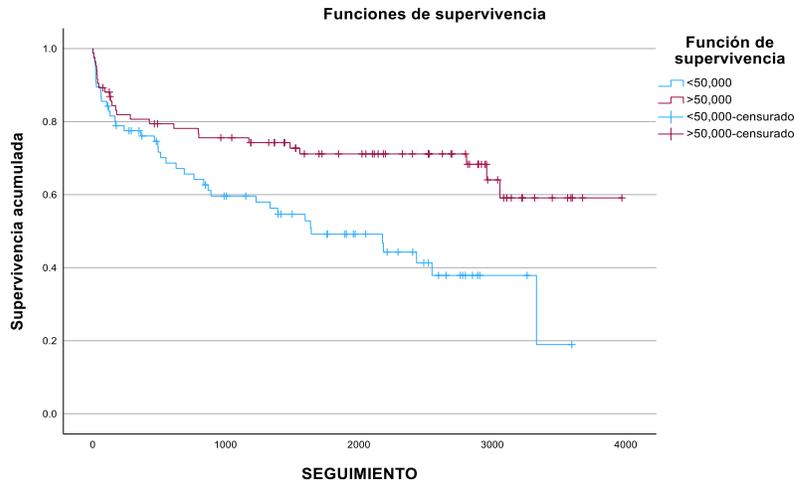
Curva 4: Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes diagnosticados con LLA de acuerdo al valor de hemoglobina al momento del diagnóstico, donde se observó mayor supervivencia en pacientes con cifra <10 gr/dl.

Los pacientes fueron agrupados de acuerdo al nivel de hemoglobina al momento del diagnóstico; se eligió de manera arbitraria 10 gr/dl como cifra de corte, por ser este el valor que divide la anemia leve de la anemia moderada de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

El análisis de supervivencia de acuerdo a la cuenta plaquetaria al momento del diagnóstico, analizado por curvas de Kaplan-Meier arrojó lo siguiente:

**Curva de supervivencia de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de acuerdo a la cifra plaquetaria al momento del diagnóstico.**

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	9.114	1	.003



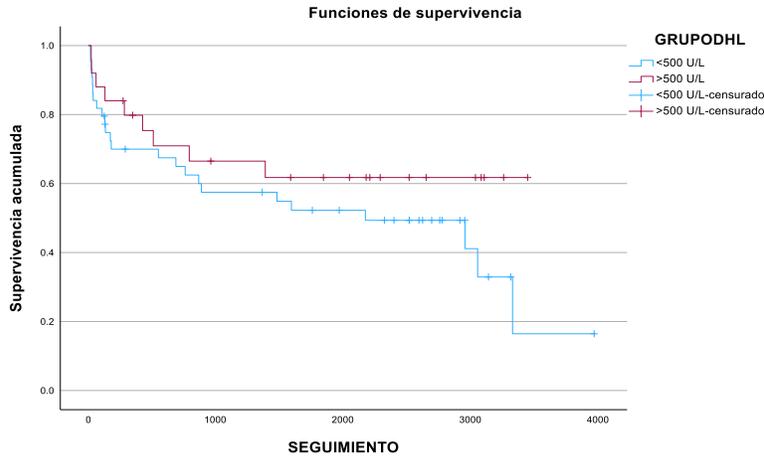
Curva 5: Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes diagnosticados con LLA de acuerdo a cuenta plaquetaria al momento del diagnóstico, donde se observó mayor supervivencia en aquellos con cifra >50,000 plaquetas/mm<sup>3</sup>

Los pacientes fueron agrupados de acuerdo con la cuenta plaquetaria al momento del diagnóstico; se eligió de manera arbitraria 50,000 plaquetas/mm<sup>3</sup> como cifra de corte, por ser este el valor que divide a los pacientes con afección significativa de la médula ósea en algunas clasificaciones relacionadas con patología oncológica, a saber, Santolaya y Cols.

Al analizar la curva de supervivencia de acuerdo con el nivel sérico de deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico, únicamente en el grupo de pacientes de sexo femenino, evaluado mediante curvas de supervivencia de Kaplan- Meir se encontró lo siguiente:

**Curva de supervivencia de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda del sexo femenino y valor de deshidrogenasa láctica.**

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1.668	1	.196



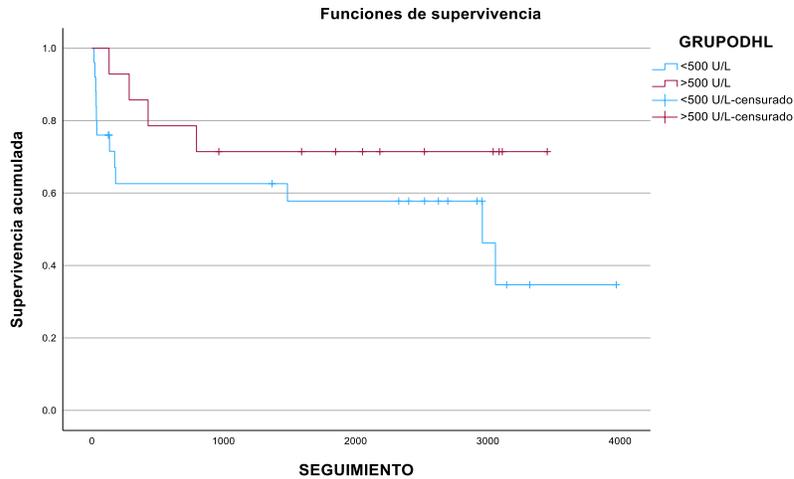
Curva 6: Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes diagnosticados con LLA del sexo femenino y valor de DHL, donde se observó mayor supervivencia en aquellas con DHL >500.

Se eligió este análisis estratificado, por encontrarse en la comparación de proporciones mediante  $\chi^2$ , que el valor sérico de deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico estaba asociado a la supervivencia únicamente en sexo femenino.

Al analizar la curva de supervivencia de acuerdo al nivel sérico de deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico, únicamente en el grupo de pacientes del sexo femenino y cuenta plaquetaria mayor a 50 plaquetas/ $\text{mm}^3$ , evaluado mediante curvas de supervivencia de Kaplan- Meir se encontró lo siguiente:

**Curva de supervivencia de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda del sexo femenino asociada al valor de deshidrogenasa láctica y la cifra plaquetaria al momento del diagnóstico.**

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1.954	1	.162



Curva 7: Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes diagnosticados con LLA, del sexo femenino, cifra plaquetaria mayor a 50,000 plaquetas/mm<sup>3</sup> y valor de DHL. Donde se observa mayor supervivencia en aquellas con DHL mayor a 500 U/L.

Se eligió este análisis estratificado, por encontrarse en la comparación de proporciones mediante  $\chi^2$ , que el valor sérico de deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico estaba asociado a la supervivencia únicamente en el sexo femenino, y porque la cuenta plaquetaria se asoció con significancia estadística a la supervivencia a largo plazo.

## XV. DISCUSIÓN

---

El clasificar a los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en grupos de riesgo, ha permitido establecer un plan terapéutico dirigido, brindando un esquema de quimioterapia más intenso para aquellos pacientes con factores de mal pronóstico, y un esquema de quimioterapia de menor intensidad para aquellos pacientes sin factores de mal pronóstico.  
[1]

De manera general la supervivencia libre de enfermedad a 5 años del diagnóstico puede tomarse, bajo ciertas condiciones, como sinónimo de curación en pacientes con cáncer. Si bien para muchos centros oncológicos del mundo a los supervivientes de cáncer nunca se les considera como pacientes curados, podemos considerar que la recurrencia de la enfermedad primaria pasados cinco años desde el diagnóstico es una situación en extremo poco probable; en esas condiciones es más probable la aparición de una segunda neoplasia primaria metacrónica en lugar de la recurrencia de la neoplasia original. Otro escenario posible es la aparición de efectos adversos asociados al tratamiento a largo plazo o muy largo plazo (se incluyen también segundas neoplasias), que en muchas ocasiones condicionan deterioro de la calidad de vida o inclusive la muerte.

Al interpretar los distintos análisis estadísticos realizados en nuestro estudio encontramos que, de acuerdo a lo propuesto en nuestra hipótesis, el nivel sérico de deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda se asocia con la supervivencia a largo plazo, a razón de que aquellos pacientes con niveles de deshidrogenasa láctica por arriba de 500 U/L tienen una mayor supervivencia que aquellos con niveles por debajo de 500 U/L, no obstante, esto solo se aprecia en pacientes de sexo femenino.

La razón por la cual se encuentra esta diferencia a la supervivencia condicionada por el sexo, en relación con el nivel de deshidrogenasa láctica, queda más allá del alcance de nuestro estudio, sin embargo, podemos proponer dos posibles explicaciones. En primer lugar, el tratamiento de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de acuerdo con el

protocolo Total XV es distinto de acuerdo al sexo; los pacientes del sexo masculino reciben 146 semanas de mantenimiento y los pacientes del sexo femenino reciben 120 semanas de mantenimiento únicamente; en las 26 semanas adicionales que reciben los pacientes del sexo masculino se administra exclusivamente Metotrexato y 6-Mercaptopurina, siendo esta la única diferencia. En segundo lugar, los niveles séricos de deshidrogenasa láctica pudieran ser la traducción de un comportamiento biológico distinto; el comportamiento biológico de las células leucémicas de cierta forma es más agresivo en pacientes del sexo masculino, y posiblemente en este grupo de pacientes quede enmascarado el mejor o peor pronóstico que otorgue el nivel sérico de deshidrogenasa láctica.

Se registraron muertes en nuestra muestra de pacientes analizados luego de cinco años de seguimiento a partir del diagnóstico. De manera congruente a lo descrito, estas muertes se debieron a efectos adversos asociados al tratamiento a largo o muy largo plazo, a recaídas o a segundas neoplasias. Si analizamos nuestra muestra de pacientes teniendo como límite de seguimiento cinco años a partir del diagnóstico (1825 días), el sexo femenino, la hemoglobina  $>10$  gr/dl al momento del diagnóstico, la cuenta leucocitaria  $<50,000/\text{mm}^3$ , la cuenta plaquetaria  $>50,000/\text{mm}^3$ , la deshidrogenasa láctica  $>500$  U/L en pacientes del grupo del sexo femenino, y la deshidrogenasa láctica  $>500$  U/L en el grupo de pacientes del sexo femenino y cuenta plaquetaria  $>50,000/\text{mm}^3$ , fueron factores que se asociaron con significancia estadística a una mayor supervivencia.

Adicional a los objetivos iniciales de nuestro estudio, encontramos que los pacientes del sexo masculino tienen una mayor supervivencia que los pacientes de sexo femenino; esto contrasta con lo publicado a nivel internacional para esta neoplasia en la población pediátrica, habiéndose descrito previamente una mejor supervivencia en las mujeres.<sup>[1]</sup>

De la misma manera, encontramos que los pacientes con una cuenta plaquetaria mayor a  $50,000/\text{mm}^3$  gozan de un mejor pronóstico a largo plazo; este factor se asocia con la supervivencia de manera independiente al resto de los demás factores y no ha sido descrito como una variable que determine el grupo de riesgo y el tipo de tratamiento en los distintos protocolos internacionales.

A diferencia de lo observado en nuestro estudio, otros tipos de neoplasia, una cifra de deshidrogenasa láctica elevada se asocia a mal pronóstico, mayor riesgo de fracaso al tratamiento, recaída y neoplasias. <sup>[11]</sup>

Niveles altos de LDH se han correlacionado con resistencia a la quimioterapia y menor sensibilidad a los medicamentos, por lo que se ha concluido que es un marcador de mal pronóstico, sin embargo, en el presente estudio pacientes del sexo femenino con un valor elevado (>500 U/L) de DHL al momento del diagnóstico se asociaron a mayor supervivencia. <sup>[10]</sup>

En los diferentes protocolos de manejo de los pacientes con LLA pediátrica el sexo masculino es un factor de mal pronóstico para la remisión y para la recurrencia, por tal motivo, en el protocolo Total XV, en el cual está basado el tratamiento de los pacientes en el Hospital Juárez de México, a los pacientes del sexo masculino se les dan 146 semanas de mantenimiento y a las mujeres 120 semanas. Contrastado a lo encontrado en nuestro estudio, ya que la curva de supervivencia de los hombres está por arriba comparado con la curva de supervivencia de las mujeres. <sup>[16]</sup>

## XVI. CONCLUSIÓN

---

Los niveles séricos de deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico están asociados con la supervivencia a largo plazo en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, exclusivamente en el grupo de pacientes del sexo femenino; aquellos pacientes con DHL >500 U/L tienen la mayor supervivencia.

El sexo femenino, la hemoglobina >10 gr/dl al momento del diagnóstico, la cuenta leucocitaria <50,000/mm<sup>3</sup> y la cuenta plaquetaria >50,000/mm<sup>3</sup>, fueron factores que se asociaron con significancia estadística a una mayor supervivencia.

Los pacientes incluidos en nuestra muestra fueron tratados de acuerdo con los protocolos Total XIII B y Total XV. Ambos protocolos fueron diseñados en una población de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda distinta a la nuestra; es posible que el diagnóstico más temprano de las neoplasias pediátricas en Estados Unidos de origen a una población más homogénea, dicho de otra manera, es posible, que la proporción de pacientes con hemoglobina <10 gr/dl, plaquetas <50,000/mm<sup>3</sup> y cuentas leucocitarias >50,000/mm<sup>3</sup>, sean menores que las de los pacientes con diagnóstico de Leucemia en México. Con este fundamento es posible que los factores pronósticos independientes identificados en nuestro estudio sean variables útiles para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo y elegir el tratamiento adecuado en nuestra población.

## XVII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- [1] Pizzo Philip A and Poplack David G. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 2015; 7th Ed. Lippincott Williams & Wilkins.
- [2] Smith MA, Altekrose SF, Adamson PC, et al. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 120 (16): 2497-506, 2022.
- [3] Howlader N, Noone AM, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2013. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2015. Available online. Last accessed February 13, 2022.
- [4] PDQ Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-lla-infantil-pdq>. Fecha de acceso: 30/05/2022.
- [5] Pieters R, de Groot-Kruseman H, Van der Velden V, et al. Successful Therapy Reduction and Intensification for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Based on Minimal Residual Disease Monitoring: Study ALL10 From the Dutch Childhood Oncology Group. *J Clin Oncol* 34 (22): 2591-601, 2023.
- [6] Halfon-Domenech, C. (2021). Leucemia linfoblástica aguda del niño y el adolescente. *EMC - Pediatría*. [https://doi.org/10.1016/s1245-1789\(21\)44720-7](https://doi.org/10.1016/s1245-1789(21)44720-7)
- [7] Michel G. (2008) Leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant et de l'adolescent clinique et traitement. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie*, 4-080-D-10, 2008.
- [8] Ortega, JJ. (2006) En Torno a los factores pronósticos en la leucemia linfoblástica aguda del niño y del adolescente, *Anales de Pediatría*, Barcelona. 65(3). 195-7
- [9] Abdelmabood S, Fouda AE, Boujettif F, Mansour A. (2018) Treatment outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia in a middle-income developing country: high mortalities, early relapses, and poor survival. *J Pediatr (Rio J)*. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.07.013>

- [10] Walaa, M. (2017) Lactate Dehydrogenase as Prognostic Marker in Acute Leukemia “Quantitative Method). *Journal of Blood Disorders & Transfusion*.
- [11] Zhang, J. (et, al), (2022) Prognostic value of pretreatment serum lactate dehydrogenase level in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis, *Scientific Reports*.
- [12] Barbi, W. (et, al) (2022) Serum Lactate Dehydrogenase Enzyme as a Tumor Marker in Potentially Malignant Disorders: A systematic Review and Meta-Analysis *Asian Pacific Journal of cancer Prevention Vol 23*
- [13] Jiménez-Morales, S., Hidalgo-Miranda, A., & Ramírez-Bello, J. (2017). Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2016.07.007>
- [14] Hicsonmez, G. (1985) Prognostic value of the determination of serum lactic dehydrogenase and its isoenzymes in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Scand J Haematology*, 34:256-260.
- [15] Hafiz, M. & Mannan, M, (2007) Serum lactate dehydrogenase level in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Bangladesh Medical Research Council*. 33:88-91.
- [16] Ching-Hon P. (2002) Total Therapy Study For Newly Diagnosed Patients with acute Lymphoblastic Leukemia. *St. Jude Children’s Research Hospital*.

## **XVIII. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO**

---

Al ser un estudio retrospectivo presenta la limitante de que los expedientes de los pacientes seleccionados pueden no contar con todas las variables.

## XIX. ANEXOS

---

EXPERIENTE	SEXO	FECHA DE INICIO	HEMOCULTIVA INICIAL	PLAQUETAS INICIALES	Hb INICIAL	FECHA DE LABORATORIO INICIAL	DEFINICION	FECHA DE ÚLTIMO LABORATORIO	FECHA DE REVISIÓN DEL EXAMEN	NOTAS
------------	------	-----------------	---------------------	---------------------	------------	------------------------------	------------	-----------------------------	------------------------------	-------



Ciudad de México, a 23 de junio de 2023

No. de Oficio: CI/160/2023

Asunto: **Carta de Aceptación**

**DRA. ANALICIA MAYO VELASCO**

Médico Residente

Presente

En relación al protocolo de investigación titulado **"NIVEL SÉRICO DE DESHIDROGENASA LÁCTICA AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO, COMO FACTOR PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA"**, con número de registro **HJM 024/23-R**, bajo la dirección del DR VÍCTOR HUGO OLIVARES VILLALPANDO, fue evaluado por el Subcomité para Protocolos de Tesis de Especialidades Médicas, quienes dictaminan:

**"ACEPTADO"**

A partir de esta fecha queda autorizado y podrá dar inicio al protocolo. La vigencia para la culminación del proyecto es de un año, al 23 de junio 2024.

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

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

**Atentamente**

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

JMBL/ NGNV /MALM

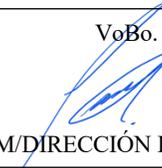




**Lista de Cotejo de Validación de Tesis de Especialidades Médicas**

<b>Fecha</b>	20	julio	2023
	día	mes	año

<b>INFORMACIÓN GENERAL</b> (Para ser llenada por el área de Posgrado)					
<b>No. de Registro del área de protocolos</b>	Si	<input checked="" type="checkbox"/>	No	Número de Registro	HJM 024/23-R
<b>Título del Proyecto</b> NIVEL DE DESHIDROGENASA LÁCTICA AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO, COMO FACTOR PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA					
<b>Nombre Residente</b>	ANALICIA MAYO VELASCO				
<b>Director de tesis</b>	DR. VÍCTOR HUGO OLIVARES VILLALPANDO				
<b>Director de tesis metodológico</b>	DRA MARTHA MARGARITA VELÁZQUEZ AVIÑA				
<b>Ciclo escolar que pertenece</b>	2023-2024	<b>Especialidad</b>	PEDIATRÍA		
<b>INFORMACIÓN SOBRE PROTOCOLO/TESIS</b> (Para ser validado por la División de Investigación/SURPROTEM)					
<b>VERIFICACIÓN DE ORIGINALIDAD</b>	<b>HERRAMIENTA</b>	<b>PLAGIUS</b>	<b>PORCENTAJE</b>	12%	
<b>COINCIDE TÍTULO DE PROYECTO CON TESIS</b>	SI	<input checked="" type="checkbox"/>	NO		
<b>COINCIDEN OBJETIVOS PLANTEADOS CON LOS REALIZADOS</b>	SI	<input checked="" type="checkbox"/>	NO		
<b>RESPONDE PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	SI	<input checked="" type="checkbox"/>	NO		
<b>RESULTADOS DE ACUERDO CON ANÁLISIS PLANTEADO</b>	SI	<input checked="" type="checkbox"/>	NO		
<b>CONCLUSIONES RESPONDEN PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	SI	<input checked="" type="checkbox"/>	NO		
<b>PRETENDE PUBLICAR SUS RESULTADOS</b>	SI		NO	<input checked="" type="checkbox"/>	
<b>VALIDACIÓN</b> (Para ser llenada por el área de Posgrado)					
<b>Si</b>	<input checked="" type="checkbox"/>	<b>Comentarios:</b>			
<b>No</b>		Eliminar el cronograma de la versión final de su tesis. Su tesis queda validada para continuar su trámite en Enseñanza.			

VoBo.  
  
SURPROTEM/DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN