

La cuenta plaquetaria al diagnóstico predice la supervivencia en niños con leucemia linfoblástica aguda

Víctor H. Olivares-Villalpando,^{1,2*} José G. Peñalosa-González,¹ Martha M. Velázquez-Aviña,¹ Dania A. Sierra-Zamora,¹ Analicia Mayo-Velasco,¹ Miguel E. Sandoval-Ruiz,¹ Andrea A. Cabrera-Enríquez,¹ Cruz Vargas-De-León,^{3,4} Eimy M. Romero-Reyes,¹ Katherine K. Rosales-Islas,¹ Mariana Valladares-Ocampo,¹ María F. Olivares-Vázquez,¹ Stephanie P. Pineda-Cortes,¹ Sebastian S. Ramos-Caulleres,¹ Ernesto R. Pérez-Ruiz,¹ Miriam A. Reyes-Murra,¹ Carolina F. Cruz-García,¹ Anaïd Valdez-Alvarez,¹ Luisa M. Maldonado-Hernández,¹ Susan A. Gálvez-Tapia,¹ María J. Quevedo-Rangel,¹ Jorge F. Segura-Zavala,¹ Francisco J. Vélez-Urbe,¹ Alma P. Alonso-Bringas,² Alan Braverman-Poyastro,² Aranza Sámano-Temores,² Adolfo Rueda-Meneses,¹ José C. Sotelo-López¹ e Isis Y. Moreno-Yllescas¹

¹Servicio de Onco Hemato Pediatría, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud; ²Servicio de Pediatría, The American British Cowdray Medical Center, I.A.P, Campus Santa Fe; ³División de Investigación, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud; ⁴Laboratorio de Modelación Bioestadística para la Salud, Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: La identificación de variables pronósticas en niños con leucemia linfoblástica aguda ha permitido el diseño de distintos esquemas de tratamiento de acuerdo con la estimación del riesgo de recaída de la enfermedad de cada paciente.

Objetivo: Asociar la cuenta plaquetaria inicial con la supervivencia de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.

Material y métodos: Se comparó la supervivencia de dos grupos de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, divididos considerando la cuenta plaquetaria que presentaba cada paciente al momento del diagnóstico de la leucemia; se eligió una cuenta plaquetaria de $50 \times 10^9/l$ como punto de corte para la división en grupos. Para el análisis se utilizaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y regresión de Cox. **Resultados:** Una cuenta plaquetaria $> 50 \times 10^9/l$ predijo un mejor pronóstico en niños con leucemia linfoblástica aguda, con $p = 0.002$ en el análisis bivariable (rango logarítmico Kaplan-Meier). El análisis multivariable con regresión de Cox identificó la cuenta plaquetaria inicial como un factor predictor de la supervivencia global, con $p = 0.025$ (HR: 1.42; IC 95%: 1.15-4.47). **Conclusiones:** El recuento plaquetario al momento del diagnóstico se asocia directamente con la supervivencia de manera independiente del resto de los factores pronósticos descritos.

PALABRAS CLAVE: Leucemia linfoblástica. Plaquetas. Supervivencia. Cáncer infantil. Cuenta plaquetaria.

Platelet count at diagnosis predicts survival in children with acute lymphoblastic leukemia

Abstract

Background: The identification of prognostic variables in children with acute lymphoblastic leukemia has allowed the design of different treatment regimens according with the estimated risk of relapse of the disease in each patient. **Objective:** To associate the initial platelet count with survival in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. **Material and methods:** The survival of two groups of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia was compared, divided considering the platelet

*Correspondencia:

Víctor H. Olivares-Villalpando
E-mail: victorhugoov@gmail.com

Fecha de recepción: 23-03-2025

Fecha de aceptación: 10-07-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000075

Gac Med Mex. 2025;161:505-512

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

count that each patient had at the time of the onset of leukemia; a platelet count of $50 \times 10^9/L$ was chosen as the cut-off point for the division into groups. Kaplan-Meier survival curves and Cox regression were used for the analysis. **Results:** A platelet count $> 50 \times 10^9/L$ predicted a better prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia, with $p = 0.002$ in the bivariate analysis (Kaplan-Meier log rank). The multivariate analysis with Cox regression identifies the initial platelet count as a predictor of overall survival, with $p = 0.025$ (HR: 1.42; 95% CI: 1.15-4.47). **Conclusions:** The platelet count at diagnosis is directly associated with survival independently of the other prognostic factors described.

KEYWORDS: Lymphoblastic leukemia. Platelets. Survival. Childhood cancer. Platelet count.

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia maligna diagnosticada con mayor frecuencia en la infancia; su incidencia ha ido en aumento en las últimas décadas y presenta diferencias raciales significativas.¹ Por fortuna, las posibilidades de remisión a largo plazo también han venido en incremento, describiéndose actualmente una supervivencia global a 5 años del 85.8% en los Estados Unidos de América.¹ La incidencia se encuentra entre 20 y 35 casos por cada millón de menores de 15 años por año.^{2,3}

El descubrimiento de que distintas variables predicen el curso clínico y el desenlace de los pacientes con LLA (entre ellas, expresiones moleculares, perfiles citogenéticos, valores hematológicos, respuesta al tratamiento citostático y características clínicas), ha permitido el diseño de distintos esquemas de tratamiento de acuerdo con la estimación del riesgo de recaída y el pronóstico de la enfermedad de cada paciente. El pronóstico entre pacientes adultos y niños con LLA difiere significativamente, siendo mejor el pronóstico en estos últimos.⁴

El Hospital Juárez de México es una unidad médica de tercer nivel localizada en la capital del país, que brinda atención médico-quirúrgica a pacientes sin seguridad social, dentro de los cuales se encuentran niños con cáncer. La población de pacientes pediátricos con LLA de reciente diagnóstico recibe tratamiento de acuerdo con el protocolo institucional, que es una adaptación del *St Jude Total Therapy Study XIIIIB* o del *St Jude Total Therapy Study XV* del *St Jude Children's Research Hospital* en Memphis, Tennessee, Estados Unidos de América,⁵⁻⁷ los cuales consideran como factores de mal pronóstico la edad < 1 año o > 9.9 años, la infiltración al sistema nervioso central o a los testículos, la cuenta leucocitaria al diagnóstico $> 50 \times 10^9/l$, la hipodiploidía, las translocaciones cromosómicas 9;22 o 1;19, los reordenamientos del gen *MLL* (*mixed lineage leukemia*; actualmente llamado *KMT2A* [gen de la lisina

metiltransferasa 2A]), la pobre respuesta a la terapia de inducción, el inmunofenotipo T y la mala respuesta a un tratamiento inicial con esteroide, conocido como ventana esteroidea (este último factor, exclusivo del *St Jude Total Therapy Study XIIIIB*).⁵⁻⁷ En el protocolo institucional también se administra tratamiento con el esquema para pacientes con factores de mal pronóstico a aquellos niños en quienes no se haya determinado el índice de ácido desoxirribonucleico (DNA), o a quienes se haya administrado tratamiento antineoplásico en otra unidad médica previamente a establecerse el diagnóstico y la clasificación de riesgo definitivos, por la posibilidad de una subclasificación inadecuada del grupo de riesgo.

Las plaquetas son fragmentos celulares derivados de los megacariocitos, que desempeñan un papel clave en la hemostasia.⁸ Para muchos tipos de neoplasias, una cuenta plaquetaria elevada se asocia con un pobre pronóstico;⁸ en el caso de las leucemias agudas, la presencia de una cuenta plaquetaria normal sugiere una menor actividad proliferativa de la clona leucémica en la médula ósea.⁸

Una cuenta plaquetaria inicial $> 65 \times 10^9/l$ al momento del diagnóstico se ha asociado a una menor supervivencia en pacientes con leucemia mieloide aguda.⁹ En algunas series de casos de adultos con LLA, la cuenta plaquetaria al diagnóstico no ha afectado las tasas de remisión.^{4,10} No obstante, varios estudios realizados en niños con LLA han asociado una cuenta plaquetaria baja al diagnóstico con una pobre supervivencia,¹¹⁻¹⁷ así como con menores tasas de remisión y menor respuesta al tratamiento.¹⁸ Por el contrario, ningún estudio ha asociado una cuenta plaquetaria baja con buen pronóstico o buena respuesta al tratamiento, si bien en algunos estudios la cuenta plaquetaria inicial no se ha descrito como un factor pronóstico.^{19,20}

El tiempo de recuperación plaquetaria después de la terapia de inducción se asocia con la supervivencia.^{21,22} En un estudio de pacientes con LLA, un recuento plaquetario $> 100 \times 10^9/l$ alcanzado antes de 60 días contados a partir del inicio de la inducción a la remisión se asoció con una mayor supervivencia

global y con una mayor supervivencia libre de enfermedad;²² así mismo, la combinación de un recuento bajo de blastos en sangre periférica en el día 8 y un recuento alto de plaquetas en el día 33 predice una mayor supervivencia en niños con esta neoplasia.²³

Las cuentas plaquetarias bajas se asocian con tiempos más prolongados hasta la recuperación plaquetaria en niños con LLA durante la inducción a la remisión, mientras que tiempos de recuperación plaquetaria más cortos se asocian con una mayor supervivencia sin complicaciones.^{21,24}

Se ha descrito también que los pacientes con cuentas plaquetarias iniciales $> 100 \times 10^9/l$ tuvieron menor frecuencia del reordenamiento del gen *MLL*.¹²

En un estudio realizado en Francia, los investigadores dividieron a los pacientes en quintiles de acuerdo con la cuenta plaquetaria que presentaban al momento del diagnóstico, teniendo una mediana de $56 \times 10^9/l$, e identificaron una mayor mortalidad y un mayor riesgo de recaída en aquellos niños con LLA que se encontraban en el quintil inferior, al ser comparados con los del quintil superior.¹¹

Se ha llamado pseudoplaquetas a algunos productos de la fragmentación de los blastos que aumentan erróneamente las cuentas plaquetarias, medidas por biometría hemática, en el 25.4% de los pacientes que debutan con LLA.²⁵

Son escasos los estudios que evalúan la cuenta plaquetaria como factor pronóstico en niños con LLA y los resultados son variables. Si bien la mayoría de ellos apoyan la observación de que una mayor cuenta plaquetaria predice un mejor pronóstico, no hay un consenso al establecer un punto de corte. El rango de la cuenta plaquetaria para los puntos de corte de los distintos estudios va de 20 a $100 \times 10^9/l$.

El objetivo de nuestro estudio fue asociar la cuenta plaquetaria inicial (previa al inicio del tratamiento antineoplásico y de la terapia transfusional) con la supervivencia de pacientes pediátricos con LLA.

Material y métodos

Pacientes

Se incluyeron pacientes pediátricos diagnosticados con LLA en el Hospital Juárez de México de 2012 a 2022, tratados de acuerdo con el protocolo institucional. El diagnóstico de LLA se estableció por análisis morfológico del frotis de médula ósea, complementándose con el inmunofenotipo y la búsqueda de translocaciones y reordenamientos genéticos en

leucemia. Se dividió a los pacientes en grupos de riesgo, con el fin de otorgar un tratamiento más intenso a aquellos con factores de mal pronóstico y mayor probabilidad de recaída. En el estudio participaron pacientes de los tres grupos de riesgo (bajo, estándar y alto), tratados tanto con el protocolo institucional adaptado del *St Jude Total Therapy Study XIII B* como con el adaptado del *St Jude Total Therapy Study XV*. Las variables utilizadas para el contraste de nuestra hipótesis fueron la cuenta plaquetaria al momento de establecer el diagnóstico de LLA, el tiempo de seguimiento a partir del diagnóstico y el estado clínico del paciente al momento de la revisión del expediente.

La cuenta plaquetaria inicial (al momento del diagnóstico) se definió como aquella que presentaba cada paciente antes del inicio del tratamiento antineoplásico y de cualquier transfusión de hemoderivados. Se determinó por biometrías hemáticas realizadas en la totalidad de los casos en el Laboratorio Central del Hospital Juárez de México, con un equipo analizador hematológico automatizado tipo Coulter. La información de la cuenta plaquetaria inicial, así como del resto de las variables analizadas en cada paciente, se asienta en el expediente clínico de cada uno de los casos; la información de la cuenta plaquetaria inicial se localiza en la sección de laboratorios de cada expediente.

La información de cada paciente fue manejada de acuerdo con la normatividad vigente de las leyes nacionales sobre la protección de datos personales, y siguiendo los estándares de comportamiento ético y científico aceptados de ámbito nacional e internacional. El acceso a la información necesaria para realizar el presente estudio está fundamentado en la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares de nuestro país, y se realizó de acuerdo con los principios propuestos en la Declaración de Helsinki. El estudio se encuentra registrado en la División de Investigación del Hospital Juárez de México con el Protocolo HJM 024/24-R. Los Comités de Investigación y Ética del Hospital Juárez de México concedieron la renuncia total al consentimiento debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, de conformidad con las leyes mexicanas vigentes.

Análisis estadístico

Se trata de un estudio observacional analítico retrospectivo que comparó la supervivencia de dos grupos

de pacientes pediátricos con LLA, divididos según la cuenta plaquetaria que presentaba cada paciente al momento del diagnóstico de la leucemia. Se eligió una cuenta plaquetaria de $50 \times 10^9/l$ como punto de corte para la división en grupos, por ser la que evidenciaba mayor diferencia en las curvas de supervivencia. La búsqueda de las variables en los expedientes se realizó de manera independiente por dos grupos de médicos, y posteriormente se contrastó la información obtenida por cada grupo; en los casos en los cuales había diferencias en los valores registrados de alguna variable, se realizó una nueva búsqueda por un tercer grupo, siendo este el que tomó la decisión sobre qué valor de la variable debía considerarse como exacto antes de continuar con el análisis. Con la información recabada de los expedientes clínicos se elaboró una base de datos en un programa estadístico para su posterior procesamiento. Todos los análisis se realizaron con el programa SPSS versión 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Se utilizó la prueba χ^2 con corrección de Yates para comparar las variables cualitativas. La mortalidad se estimó utilizando el método de Kaplan-Meier y las curvas se compararon utilizando la prueba de rangos logarítmicos. Se realizó un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox multivariado para identificar las variables asociadas con la mortalidad. Se obtuvo una estimación de intervalo para la *hazard ratio* (HR) a partir de 5000 muestras *bootstrap*. Se estimó un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) para la HR de la hemoglobina, la cuenta leucocitaria, la cuenta plaquetaria, la deshidrogenasa láctica y la edad, todas ellas al momento del diagnóstico, así como también para el sexo y el perfil citogenético.

Se usó el criterio gráfico del logaritmo negativo del logaritmo, de la función de supervivencia, para verificar el supuesto de la proporcionalidad de los riesgos. Se usó el coeficiente ϕ entre las variables dicotómicas para descartar la colinealidad entre variables independientes. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

De un total de 215 pacientes incluidos de manera inicial, se eligieron para el estudio 192 casos, tras eliminar 23 por haber recibido medicamentos antineoplásicos en otra unidad médica antes de establecerse el diagnóstico (glucocorticoides entre ellos), por conocerse en nuestro hospital a partir de una recaída, por abandono del tratamiento o por no contar con la

información suficiente en el expediente para el análisis estadístico. De los 192 casos analizados, 86 eran mujeres (44.79%) y 106 eran hombres (55.20%); 87 pacientes pertenecían al grupo con una cuenta plaquetaria $\leq 50 \times 10^9/l$ (45.31%) y los restantes 105 al grupo con una cuenta plaquetaria $> 50 \times 10^9/l$ (54.68%). En cuanto a la edad al momento del diagnóstico, 100 pacientes eran menores de 10 años (52.08%) y los 92 restantes (47.91%) tenían 10 años o más, siendo el rango de edades de 1 a 17 años; no hubo ningún paciente con edad < 1 año, por lo que en el análisis estadístico los pacientes fueron agrupados en aquellos con < 10 años y aquellos con ≥ 10 años. El tiempo de seguimiento varió de 1 a 4281 días, siendo la media de 1514 días.

Para toda la cohorte de pacientes, la cuenta plaquetaria al momento del diagnóstico de la leucemia varió de 4 a $610 \times 10^9/l$; la mediana en la cuenta plaquetaria fue de $54 \times 10^9/l$ y la media fue de $85 \times 10^9/l$. De los 192 casos analizados, 161 presentaban trombocitopenia (83.85%), definida como una cuenta plaquetaria $\leq 150 \times 10^9/l$.

La enfermedad mínima residual no se consideró en el análisis multivariable a pesar de haberse contemplado en la metodología inicial, debido a que su determinación no se realizó de manera uniforme en cuanto al tiempo en el total de los pacientes.

La asociación de variables clínico-analíticas con la supervivencia de los pacientes con LLA se describe en la tabla 1.

Una cuenta plaquetaria $> 50 \times 10^9/l$ predijo un mejor pronóstico en niños con LLA, con $p = 0.002$ en el análisis bivariable (rango logarítmico de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier). El grupo de pacientes con plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ tuvo una media de supervivencia de 2791.2 días (IC 95%: 2431.3-3151.0), y el grupo de pacientes con plaquetas $< 50 \times 10^9/l$ tuvo una media de supervivencia de 1822.9 días (IC 95%: 1478.4-2167.4) (Fig. 1). El análisis multivariable con regresión de Cox identificó la cuenta plaquetaria inicial como un factor predictor de la supervivencia global, con $p = 0.025$ (HR: 1.42; IC 95%: 1.15-4.47) (Tabla 2 y Fig. 2).

Otras variables clínico-analíticas que demostraron predecir la supervivencia en los pacientes pediátricos con LLA, evaluadas en el análisis multivariable de Cox (Tabla 2), fueron el sexo ($p = 0.034$, siendo mayor la mortalidad en mujeres) y los reordenamientos citogenéticos ($p = 0.012$, siendo mayor la mortalidad en t(9;22) y KMT2A, y sin registrar ninguna defunción en t(12;21)). Por el contrario, la edad, la cuenta leucocitaria, la

Tabla 1. Asociación de las variables clínico-analíticas con la supervivencia de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda

| Variable | General (n = 192) | Vivos (n = 103) | Fallecidos (n = 89) | p* |
|--------------------------------------|-------------------|-----------------|---------------------|---------|
| Sexo, n (%) | | | | 0.074 |
| Hombre | 106 (55.20) | 63 (61.16) | 43 (48.31) | |
| Mujer | 86 (44.79) | 40 (38.83) | 46 (51.68) | |
| Edad, n (%) | | | | 0.120 |
| < 10 años | 100 (52.08) | 59 (57.28) | 41 (46.06) | |
| ≥ 10 años | 92 (47.91) | 44 (42.71) | 48 (53.93) | |
| Reordenamientos citogenéticos, n (%) | | | | < 0.001 |
| Ninguno | 125 (65.10) | 73 (70.87) | 52 (58.42) | |
| t (12;21) | 10 (5.20) | 10 (9.70) | 0 (0.00) | |
| t (1;19) | 7 (3.64) | 4 (3.88) | 3 (3.37) | |
| t (9;22) | 11 (5.72) | 2 (1.94) | 9 (10.11) | |
| KMT2A | 4 (2.08) | 0 (0.00) | 4 (4.49) | |
| Otro | 13 (6.77) | 8 (7.76) | 5 (5.61) | |
| Desconocido | 22 (11.45) | 6 (5.82) | 16 (17.97) | |
| Leucocitos, n (%) | | | | 0.217 |
| < 50×10 ⁹ /l | 162 (84.37) | 90 (87.37) | 72 (80.89) | |
| ≥ 50×10 ⁹ /l | 30 (15.62) | 13 (12.62) | 17 (19.10) | |
| Hemoglobina, n (%) | | | | 0.759 |
| ≥ 10 g/dl | 69 (35.93) | 36 (34.95) | 33 (37.07) | |
| < 10 g/dl | 123 (64.06) | 67 (65.04) | 56 (62.92) | |
| Plaquetas, n (%) | | | | 0.011 |
| > 50 x 10 ⁹ /l | 105 (54.68) | 65 (63.10) | 40 (44.94) | |
| ≤ 50 x 10 ⁹ /l | 87 (45.31) | 38 (36.89) | 49 (55.05) | |
| Deshidrogenasa láctica, n (%) | | | | 0.180 |
| < 500 U/l | 91 (47.39) | 48 (46.60) | 43 (48.31) | |
| ≥ 500 U/l | 88 (45.83) | 51 (49.51) | 37 (41.57) | |
| Desconocido | 13 (6.77) | 4 (3.88) | 9 (10.11) | |

*El valor de p para cada variable se calculó con la prueba χ^2 .

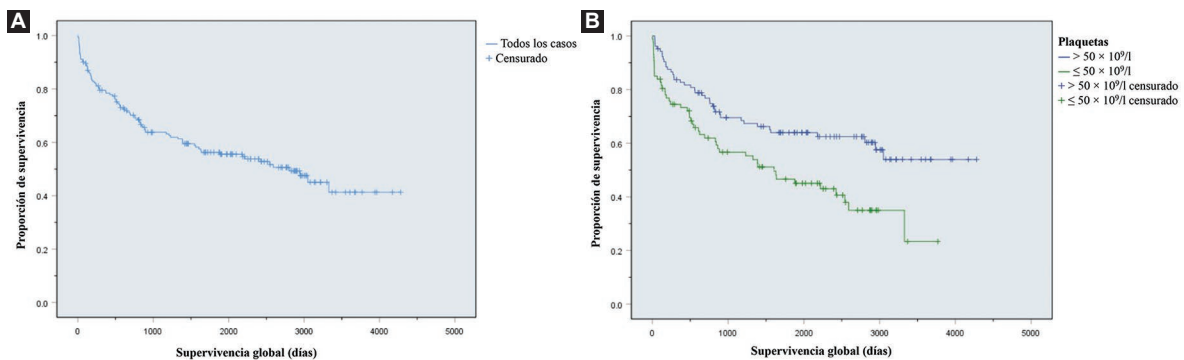


Figura 1. A-B: supervivencia global y supervivencia de acuerdo con la cuenta plaquetaria inicial de pacientes con leucemia linfoblástica aguda. $p < 0.05$. En el análisis bivariado de rangos logarítmicos de Kaplan-Meier se obtiene $p = 0.002$.

hemoglobina y la deshidrogenasa láctica no predijeron la supervivencia con significancia estadística.

Discusión

El 28% de los pacientes pediátricos diagnosticados de LLA en países de altos ingresos presentan cuentas

plaquetarias $\leq 20 \times 10^9/l$ al momento del diagnóstico,²⁶ y el 59% tienen cuentas plaquetarias $\leq 100 \times 10^9/l$.²⁷ Esto contrasta con lo reportado en países de bajos ingresos, donde la proporción de pacientes con cuentas plaquetarias $\leq 150 \times 10^9/l$ al momento del diagnóstico es significativamente mayor que en los países de ingresos altos.^{28,29} En México, en una unidad

Tabla 2. Análisis multivariado de la asociación de las variables con la mortalidad

| Variable | Modelo de riesgos proporcionales de Cox | | | |
|--|---|-------|--------------------------|-------|
| | HR no ajustada (BCa IC 95%) | p | HR ajustada (BCa IC 95%) | p |
| Sexo (mujer) | 1.53 (0.982-2.386) | 0.068 | 1.41 (1.13-4.21) | 0.034 |
| Edad (≥ 10 años) | 1.53 (0.952-2.46) | 0.060 | 1.32 (0.775-3.12) | 0.205 |
| Reordenamientos citogenéticos | | | | |
| Ninguno | Referencia | | Referencia | |
| t(12;21) | 0.00105 (0.001-0.0011) | 0.001 | 0.00113 (0.001-0.989) | 0.012 |
| t(1;19) | 0.78 (0.221-2.77) | 0.986 | 1.54 (0.127-4.15) | 0.925 |
| t(9;22) | 2.23 (1.35-3.68) | 0.002 | 1.53 (0.473-2.77) | 0.705 |
| KMT2A | 7.42 (2.43-22.6) | 0.002 | 2.07 (0.980-31.7) | 0.069 |
| Otro | 1.09 (0.321-3.68) | 0.708 | 1.58 (0.381-3.91) | 0.667 |
| Leucocitos ($\geq 50 \times 10^9/l$) | 1.41 (0.806-2.46) | 0.171 | 1.50 (0.565-2.15) | 0.695 |
| Hemoglobina (< 10 g/dl) | 1.18 (0.716-1.96) | 0.541 | 1.44 (0.642-2.46) | 0.535 |
| Plaquetas ($\leq 50 \times 10^9/l$) | 2.03 (1.26-3.26) | 0.001 | 1.42 (1.15-4.47) | 0.025 |
| Deshidrogenasa láctica (≥ 500 U/l) | 1.13 (0.700-1.81) | 0.654 | 1.56 (0.590-1.92) | 0.829 |

BCa IC 95%: intervalos de confianza del 95% *bootstrap*; HR: *hazard ratio*; KMT2A: gen de la lisina metiltransferasa 2A. Los datos se presentan como frecuencia (porcentaje) para las variables cualitativas. Se obtuvo una estimación de intervalo para la *hazard ratio* a partir de 5000 muestras *bootstrap*.

médica distinta de la nuestra, de una población de 203 pacientes pediátricos con LLA el 82.9% presentaban trombocitopenia al momento del diagnóstico, con una mediana en la cuenta plaquetaria de $47.4 \times 10^9/l$.³⁰ En nuestros pacientes analizados, el porcentaje con cuentas plaquetarias $\leq 20 \times 10^9/l$ en la biometría hemática diagnóstica fue del 18%, y con cuentas plaquetarias $\leq 100 \times 10^9/l$ fue del 72%. Es probable que las diferencias en la frecuencia o en el grado de trombocitopenia en los pacientes al diagnosticarles la LLA se deban a diferencias biológicas raciales o a retrasos en el diagnóstico oncológico definitivo.

Una limitante potencial de la determinación de la cuenta plaquetaria inicial por medio de biometría hemática es que las pseudoplaquetas pueden afectar las cuentas plaquetarias de los pacientes con LLA, y ocasionar un sesgo.

Es probable que una cuenta plaquetaria disminuida se asocie con una mayor infiltración de la médula ósea y, de manera consecuente, con una mayor cuenta de leucocitos y una mayor posibilidad de infiltración a órganos santuario; además, posiblemente sea la traducción de un tiempo más prolongado en la evolución de la enfermedad, lo que traería como consecuencia un incremento en la acumulación de mutaciones en

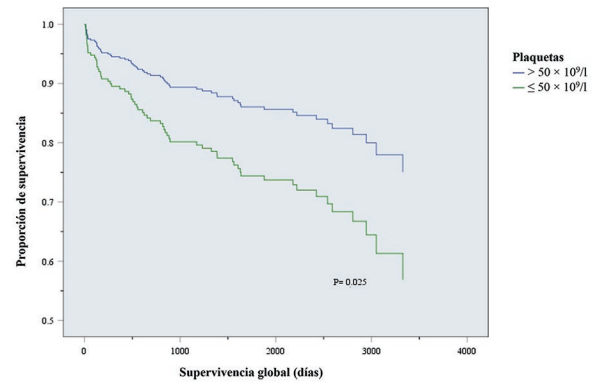


Figura 2. Supervivencia de acuerdo con la cuenta plaquetaria inicial de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. $p < 0.05$. La regresión de Cox evidencia una mayor supervivencia de aquellos con una cuenta plaquetaria inicial $> 50 \times 10^9/L$. Para el análisis multivariado se consideraron otras seis variables clínico-analíticas además de la cuenta plaquetaria: hemoglobina, cuenta leucocitaria, deshidrogenasa láctica, edad, sexo y perfil citogenético.

genes involucrados en el control del ciclo celular. Se usó el coeficiente ϕ entre las variables dicotómicas para descartar la colinealidad entre variables independientes, con lo que se descartó que la cuenta plaquetaria al momento del diagnóstico (antes del tratamiento

antineoplásico y de la terapia transfusional) dependa de la cuenta leucocitaria al diagnóstico. Los pacientes con leucemia y adecuadas cuentas plaquetarias al diagnóstico presentan anemia menos grave, menor porcentaje de blastos en el aspirado de médula ósea, menor riesgo de hemorragia y mayores tasas de remisión;³¹ por otro lado, una trombocitopenia significativa se asocia con otras alteraciones hematológicas.³²

La distribución de factores que se asocian a la supervivencia de los pacientes con LLA se dividió en proporciones semejantes entre los pacientes con cuentas plaquetarias por debajo y por arriba de $50 \times 10^9/l$.

La supervivencia global a 5 años de los pacientes pediátricos con LLA en el Hospital Juárez de México para el periodo de tiempo estudiado ronda el 56%, en contraste con la media nacional descrita del 50%.³³

Conclusiones

La identificación de factores que predicen el curso clínico de la LLA posibilita categorizar a los pacientes en grupos de riesgo, lo que permite administrar tratamientos más intensos, y por consiguiente más tóxicos, solo a aquellos pacientes con factores de mal pronóstico. Una cuenta plaquetaria $< 50 \times 10^9/l$ al momento del diagnóstico (previa al tratamiento antineoplásico y transfusional) predice una menor supervivencia en niños con LLA. El recuento plaquetario se asocia directamente con la supervivencia de manera independiente del resto de los factores pronósticos descritos.

La caracterización de la cuenta plaquetaria inicial como factor pronóstico, descrita en nuestra investigación de manera semejante a lo que han reportado otros investigadores,¹¹⁻¹⁷ permitirá el diseño de nuevos protocolos de tratamiento para pacientes pediátricos con LLA, en los que se incluya como parte de los factores que determinan los grupos de riesgo, con el objetivo de disminuir las recaídas de esta neoplasia y las reacciones adversas asociadas a la quimioterapia.

Financiamiento

El presente estudio no recibió financiamiento específico para la planeación, la puesta en marcha ni la conclusión de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que la investigación se llevó a cabo en ausencia de relaciones comerciales o

financieras que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria y anonimizados, por lo que no fue necesario el consentimiento informado. Se han seguido las recomendaciones pertinentes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Cancer Stat Facts: Childhood Leukemia (Ages 0–19). Bethesda, Md: National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program; 2020. (Consultado el 23-09-2023.) Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/childeuk.html>.
2. Barrington-Trimis JL, Cockburn M, Metayer C, Gauderman WJ, Wiemels J, McKean-Cowdin R. Rising rates of acute lymphoblastic leukemia in Hispanic children: trends in incidence from 1992 to 2011. *Blood*. 2015;125(19):3033-4.
3. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Avalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer*. 2011;11:355.
4. Thomas X, Le QH. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology*. 2003;8(4):233-42.
5. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Campana D, Rivera GK, Ribeiro RC, et al. Total Therapy Study XIII B at St Jude Children's Research Hospital. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St Jude Children's Research Hospital. *Blood*. 2004;104(9):2690-6.
6. Surapolchai P, Anurathapan U, Sermcheep A, Pakakasama S, Sirachainan N, Songdej D, et al. Long-term outcomes of modified St Jude Children's Research Hospital Total Therapy XIII B and XV Protocols for Thai children with acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(8):497-505.
7. Pui CH, Relling MV, Sandlund JT, Downing JR, Campana D, Evans WE. Rationale and design of Total Therapy Study XV for newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol*. 2004;83(Suppl 1):S124-6.
8. Zhang L, Liu J, Qin X, Liu W. Platelet-acute leukemia interactions. *Clin Chim Acta*. 2022;536:29-38.
9. Zhang Y, Wu Q, Yuan B, Huang Y, Jiang L, Liu F, et al. Influence on therapeutic outcome of platelet count at diagnosis in patients with de novo non-APL acute myeloid leukemia. *BMC Cancer*. 2023;23(1):1030.
10. Cheng PN, Tso SC, Chan TK, Todd D, Lawton JW, Ho FC. Acute lymphoblastic leukemia in Chinese adults in Hong Kong. *Aust N Z J Med*. 1989;19:37-43.
11. Donadieu J, Auclerc MF, Baruchel A, Perel Y, Bordignon P, Landman-Parker J, et al. French Acute Lymphoblastic Leukaemia Group (FRALLE). Prognostic study of continuous variables (white blood cell count, peripheral blast cell count, haemoglobin level, platelet count and age) in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Analysis of a population of 1545 children treated by the French Acute Lymphoblastic Leukaemia Group (FRALLE). *Br J Cancer*. 2000;83(12):1617-22.
12. Zhang AL, Chen XJ, Zou Y, Yang WY, Guo Y, Wang SC, et al. [Clinical features and prognosis of children with acute lymphoblastic leukemia and different platelet levels]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2019;21(8):766-71.
13. Hrodek O, Hyniová H. Prognostic criteria and staging in ALL in childhood. *Haematologia (Budap)*. 1976;10(1):33-9.

14. Armstrong J, Pomeroy M, Fennelly JJ, Cahalane S. Prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Ir J Med Sci.* 1990;159(2):40-3.
15. Marwaha RK, Kulkarni KP, Bansal D, Trehan A. Pattern of mortality in childhood acute lymphoblastic leukemia: experience from a single center in northern India. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32(5):366-9.
16. Kulkarni KP, Marwaha RK, Trehan A, Bansal D. Survival outcome in childhood ALL: experience from a tertiary care centre in North India. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(2):168-73.
17. Wang X, Lin G, Wang J, Wang Q, Lin P. [An analysis of prognostic factors for acute leukemia patients with 5-year long-term survival in Shanghai]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 1999;38(12):827-31.
18. Zeidler L, Zimmermann M, Möricke A, Meissner B, Bartels D, Tschan C, et al. Low platelet counts after induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia are strongly associated with poor early response to treatment as measured by minimal residual disease and are prognostic for treatment outcome. *Haematologica.* 2012;97(3):402-9.
19. Hiyoshi Y, Fujimoto T, Kuriya N, Otani Y, Mibu K, Yanai M, et al. Prognostic factors in children with acute lymphoblastic leukemia. Part I: Univariate analysis. Children's Cancer and Leukemia Study Group. *Jpn J Clin Oncol.* 1985;15(1):3-12.
20. Hiyoshi Y, Fujimoto T, Kuriya N, Otani Y, Mibu K, Yanai M, et al. Prognostic factors in children with acute lymphoblastic leukemia. Part II: Multivariate analysis. Children's Cancer and Leukemia Study Group. *Jpn J Clin Oncol.* 1985;15(1):13-23.
21. Wang Y, Zhang G, Ye L, Dai Q, Peng L, Chen L, et al. Clinical value of the quantitation of average daily platelet increase during the recovery period in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Platelets.* 2019;30:923-26.
22. Faderl S, Thall PF, Kantarjian HM, Estrov Z. Time to platelet recovery predicts outcome of patients with de novo acute lymphoblastic leukaemia who have achieved a complete remission. *Br J Haematol.* 2002;117(4):869-74. Erratum in: *Br J Haematol.* 2003;123(1):186.
23. Dai Q, Shi R, Zhang G, Yang H, Wang Y, Ye L, et al. Combined use of peripheral blood blast count and platelet count during and after induction therapy to predict prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(15):e25548.
24. Chen L, Chen Q, Wang YF. [Prognostic value of average daily platelet increase in childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia patients]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2022;30(2):413-7.
25. van der Meer W, MacKenzie MA, Dinnissen JW, de Keijzer MH. Pseudoplatelets: a retrospective study of their incidence and interference with platelet counting. *J Clin Pathol.* 2003;56(10):772-4.
26. Gramatges MM, O'Brien MM, Rabin KR. Acute lymphoblastic leukemia. En: Pizzo PA, Poplack DG, editores. *Pediatric oncology.* 8ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2021. Chap. 16.
27. Pui CH, Behm FG, Singh B, Schell MJ, Williams DL, Rivera GK, et al. Heterogeneity of presenting features and their relation to treatment outcome in 120 children with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1990;75(1):174-9.
28. Yasmeen N, Ashraf S. Childhood acute lymphoblastic leukaemia; epidemiology and clinicopathological features. *J Pak Med Assoc.* 2009;59(3):150-3.
29. Kakaje A, Alhalabi MM, Ghareeb A, Karam B, Mansour B, Zahra B, et al. Rates and trends of childhood acute lymphoblastic leukaemia: an epidemiology study. *Sci Rep.* 2020;10(1):6756.
30. Jaime-Pérez JC, García-Arellano G, Herrera-Garza JL, Marfil-Rivera LJ, Gómez-Almaguer D. Revisiting the complete blood count and clinical findings at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: 10-year experience at a single center. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2019;41(1):57-61.
31. Hara T, Mizuno Y, Ikuno Y, Okamura J, Nagata M, Ishii E, et al. Acute leukemia with normal platelet count at diagnosis. *Acta Paediatr Jpn.* 1990;32(5):515-8.
32. Dubansky AS, Boyett JM, Falletta J, Mahoney DH, Land VJ, Pullen J, et al. Isolated thrombocytopenia in children with acute lymphoblastic leukemia: a rare event in a Pediatric Oncology Group Study. *Pediatrics.* 1989;84(6):1068-71.
33. Cerecero-García D, Macías-González F, Muñoz-Aguirre P, Huerta-Gutierrez R, Zapata M, Rivera-Luna R, et al. Impact of fee for service on the efficiency and survival of Seguro Popular's patients with acute lymphoblastic leukemia in Mexico. *JCO Glob Oncol.* 2024;10:e2300060.