



Universidad de Buenos Aires
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Instituto de Cálculo

**TRABAJO FINAL PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ESTADÍSTICA PARA CIENCIAS DE LA SALUD**

ALUMNOS: EISIK, MAGALI; GOMEZ, SERGIO; QUERCI, MARCIA; VALENTI, FLORENCIA

COHORTE: 2021-2022

REVISOR: PABLO CRESTA MORGADO

AÑO DE PRESENTACIÓN: 2022

Estudio de Sobrevida Global en pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en Argentina

RESUMEN

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la enfermedad oncológica con mayor incidencia en niños. A nivel global presenta una sobrevida del 90% a 5 años. Estos resultados se han logrado a expensas menores tasas de recaída y menor mortalidad relacionada al tratamiento. La estratificación de la LLA por grupos de riesgo ha demostrado ser muy útil a los efectos de adaptar la intensidad del tratamiento y de determinar probabilidad de muerte o recaídas. En este contexto, la determinación de enfermedad residual mínima (ERM) ha demostrado ser una de los más poderosos marcadores de pronóstico y tratamiento. El objetivo primario fue evaluar la sobrevida global con dicho protocolo a partir de la determinación de la ERM como una de las principales variables predictoras

Metodología: estudio prospectivo, multicéntrico en el que se incluyeron 2096 niños menores de 18 años con diagnóstico de LLA de un registro en el contexto del protocolo GATLA. Los pacientes fueron estratificados por niveles de ERM por citometría de flujo al día +15 de iniciado el tratamiento y se categorizó en tres niveles por porcentaje de blastos remanentes entre células normales: **1**<0.1% (estándar); **2** Entre $\geq 0.1\%$ y $< 10\%$ intermedio); **3** $\geq 10\%$ (elevado). Se realizaron técnicas descriptivas, y análisis de tiempo a evento.

Resultados

55.9% de los pacientes fueron sexo masculino, y la edad media fue de 6.55 ± 4.47 . Se observó aumento del riesgo de muerte en las categorías 2 y 3 de ERM, (1.46 y 2.18), presencia del síndrome de Down (HR 3.23), cifras de leucocitos al diagnóstico de $> 20.000 \text{ mm}^3$ (HR 1.42) compromiso del sistema nervioso central con o sin manifestaciones clínicas (HR 1.51 y 1.72) e hipodiploidia (HR 2.67). Sin embargo demostraron un efecto protector, la presencia de la mutación TEL, de pseudodiploïda y la buena respuesta a la prednisona al día 8vo (HR 0.59, 0.27, 0.60)

El 21 por ciento (379/1742) de los pacientes fallecieron a predominio en el grupo de ERM 1 a 10% de blastos en médula ósea ($p < 0.001$).

Conclusión

La presencia de niveles intermedios y altos de ERM, Síndrome de Down, la mala respuesta a la prednisona al día 8vo, la ausencia de mutación TEL, el bajo número cromosómico y

recuento de glóbulos blancos mayor a 20.000 mm³ y el compromiso del sistema nervioso central, representan los factores de riesgo que predicen la sobrevida global de pacientes pediátricos con LLA.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda es la enfermedad oncológica con mayor incidencia en niños menores de 15 años.(1) Está caracterizada por la proliferación desordenada y anormal de linfoblastos que provocan la invasión de la médula ósea e impiden el desarrollo normal de progenitores sanguíneos, predisponiendo a infecciones y hemorragias que sin tratamiento son fatales (2,3)

A partir de los años 70 la mortalidad por esta patología ha comenzado a descender a expensas de la mejoría en la estratificación de pacientes y el mejor abordaje terapéutico, constituyéndose en uno de los ejemplos de tratamientos exitosos para una enfermedad anteriormente fatal. (1,4) En los países desarrollados la sobrevida alcanza el 90% a los 5 años, mientras que en aquellos países con ingresos intermedios o bajos, la sobrevida disminuye al 75% aproximadamente.(3)

La estratificación de riesgo de los pacientes de acuerdo a la medición de la enfermedad mínima residual (EMR) ha demostrado ser una de las variables más significativas a la hora de establecer pronóstico y determinar tratamiento. (5–8). La ERM se define como la detección de blastos en pacientes cuyas médulas óseas (MO) se encuentran morfológicamente en remisión completa mediante microscopía óptica. La presencia de ERM detectable, está considerada como el factor de riesgo independiente más importante en la actualidad y está asociado a baja sobrevida con niveles superiores a 0.01% o 1 célula maligna x10⁻⁴ células normales.(9). El timing de detección de la EMR depende del protocolo de estudio, pero se realiza entre los 15 a 17 días del tratamiento de inducción, al día 33 o 42 y finalmente al dia 72. (10,11).

El objetivo primario fue evaluar la sobrevida global en pacientes pediátricos con LLA considerando la enfermedad mínima residual como una de las variables explicativas, más importantes.

METODOLOGÍA

Diseño de estudio

Se realizó un estudio cohorte prospectivo, multicéntrico de pacientes pediátricos diagnosticados con LLA en 39 centros de salud, públicos y privados distribuidos en Argentina. La recolección de datos se realizó desde el 18 de mayo de 2010 hasta el 16 de

marzo de 2020. Se efectuó un seguimiento telefónico de los pacientes hasta los 5 años posteriores a la fecha de diagnóstico de LLA o 31 de diciembre de 2021, lo que ocurriese primero

Criterio de elegibilidad de pacientes

Se incluyeron a todos los pacientes menores de 18 años; con diagnóstico de LLA como enfermedad neoplásica primaria que recibieron tratamiento según protocolo GATLA (15) y con firma de consentimiento informado por parte de los padres y asentimiento del menor. Los niños menores de 1 año debían tratarse con el protocolo Interfant 06 en los centros acreditados del GATLA central.

Se excluyeron aquellos pacientes cuyo diagnóstico de LLA hubiera sido como segunda enfermedad neoplásica o recaída de una LLA previa sin tratamiento o sin diagnóstico; si el paciente presentaba otra comorbilidad que le impidiera ser sometido al tratamiento en cuestión; si hubiere recibido corticoides o citostáticos hasta 4 semanas previas al inicio; si no hubiesen datos suficientes (por pérdida) para diferenciar entre LLA y leucemia mieloide aguda (LMA); aquellos pacientes fallecidos previo al inicio del tratamiento.

Definiciones:

La LLA se diagnosticó si al menos el 25 % de los linfoblastos estaban presentes en la MO. La inmunofenotipificación se realizó de acuerdo con los criterios del Grupo Europeo para la Caracterización Inmunológica de las Leucemias (EGIL).(15). Todos los pacientes contaron con Cariotipo por bandeo G y genética molecular (hibridación fluorescente in situ [FISH], PCR con transcriptasa inversa) para investigar BCR-ABL y leucemia de linaje mixto (MLL) (15) Los pacientes fueron registrados en la oficina nacional de gestión de datos (GATLA) dentro de las 24 a 72 horas posteriores al diagnóstico.

Las variables de estudio utilizadas fueron **Sexo**, categorizada como femenino o masculino; **Edad** al diagnóstico, categorizada en menores o mayores de 6 años. Según la bibliografía y evidencia previa para el análisis estadístico, es más adecuado categorizar la variable edad de esta manera ya que la diferencia en la sobrevida global está determinada por este punto de corte (6 años) (16). La cantidad de glóbulos blancos al diagnóstico (**Blancos_cat**) también, como en el caso de edad, categorizada a mayor o menor de 20.000/mm³ iguales razones. Diagnóstico de síndrome de **Down**, categórica (SI/NO). Afectación del sistema nervioso central (**SNC**) dividida en tres niveles, **1**: líquido cefalorraquídeo (LCR) normal; **2**: LCR patológico sin manifestaciones clínicas (MC); **3**: LCR patológico y manifestaciones clínicas presentes. Estirpe T y B (categórica), según la clasificación de la Organización

mundial de la Salud (OMS) que hace referencia al linaje de las células. Presencia o ausencia de genes **TEL** (buen pronóstico) y **MLL** (mal pronóstico). Cantidad de blastos en %, sangre periférica (**Blastos**) y, en médula ósea (**MO**), ambas variables continuas. La **Ploidía** cromosómica se consideró, como variable categórica, con cuatro niveles; 1) hiperdiploidia (>46 cromosomas); 2) otros (pseudodiploidia); 4) hipodiploidia (<46 cromosomas) y 5) fracaso de obtención de metafases.

Respuesta a prednisona (**RTA_PRED**) se definió como un recuento absoluto de glóbulos blancos menor a $1000/\mu\text{L}$ al día 8 de iniciado el tratamiento y una punción lumbar con metotrexato al día +1. Cabe mencionar que el paciente debió haber recibido 7 días seguidos de prednisona y una sola dosis de metotrexato intratecal en el día 1.(17)

Enfermedad Residual Mínima (**ERM**) categórica ordinal detección de blastos (1 blasto en 10.000 células normales en médula ósea de pacientes morfológicamente en remisión completa. En nuestro estudio se midió al día 15 de iniciado el tratamiento y se categorizó en tres niveles: **1** $<0.1\%$ (estándar); **2** Entre $\geq0.1\%$ y $<10\%$ (intermedio); **3** $\geq10\%$ (elevado).(14)

Análisis Estadístico:

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de los datos, estableciendo las características generales demográficas de los pacientes . Las variables categóricas fueron analizadas con el test de chi-cuadrado mediante tablas de contingencia. En el caso de las variables continuas, se visualizaron con histogramas y se realizó el test de Shapiro-Wilks para evaluar normalidad y la prueba de Levene para homocedasticidad. Las variables que presentaron distribución normal se representaron con media \pm desvío estándar y aquellas que no, se utilizó mediana \pm IQR. Las variables edad y glóbulos blancos, fueron categorizadas para una mejor interpretación, dado que los menores de 6 años y con un recuento menor de 20.000 glóbulos blancos/ mm^3 tienen menor riesgo de recaída de su LLA. (16)

Se evaluaron los datos faltantes con el método de imputación múltiple por cadena de ecuaciones, considerándose una pérdida significativa mayor del 5%.

Se realizó la estimación utilizando el método de Kaplan-Meier de la sobrevida de pacientes con LLA, según las categorías de enfermedad residual mínima. Los tiempos de sobrevida en las categorías de ERM se compararon mediante el test de Mantel-Cox (long-rank-test)

Se realizó un análisis univariado mediante el modelo de Cox de riesgos proporcionales. Para la selección del **modelo múltiple**, se realizó en primera instancia el análisis univariado con cada variable predictor, donde se excluyeron aquellas predictoras con un p-valor superior a 0.2, luego se construyó un modelo de forma secuencial y para la selección del modelo final se utilizó el método de Akaike. Se analizaron los supuestos para que el modelo de COX sea válido con curvas log(-log($SS(t)$)), análisis de Residuos (Schoenfeld) y de forma analítica.

Se consideró un p-valor menor a 0.05 como estadísticamente significativo. Los análisis de datos se realizaron utilizando el software R 4.1.3.

RESULTADOS

Dentro de los 2096 pacientes pediátricos diagnosticados con LLA, la mayoría fueron varones (1172 ;55.9%), la edad promedio de ambos sexos fue de 6.55 ± 4.47 . El 22.3% de los niños fallecieron durante el presente estudio. Los pacientes presentaron una media de blastos en sangre periférica de 86.79 % (SD15.05). El Síndrome de Down se observó en el 2.2% de los pacientes. En cuanto a la variable TEL, aquellos a los que se les pudo realizar este estudio genético y arrojó un resultado positivo 222(13.1%). Estas características demográficas de los pacientes incluidos se encuentran descritas en la Tabla 1.

En el análisis de los datos faltantes existe una pérdida total del 2.2% siendo la variable TEL la más crítica (19%), estos mismos pueden observarse gráficamente en el suplemento. El mecanismo de pérdida de los datos fueron al azar (Missing at random, MAR), principalmente se debió a la falta de acceso para realizar el estudio genético TEL por cuestiones socioeconómicas siendo el acceso a este estudio limitado solo a los centros hospitalarios de alta complejidad. En cuanto a la enfermedad residual mínima presentó un 16,9% de datos faltantes. Por lo tanto, se trabajó sólo con datos completos en el modelo de COX, ya que no se pudo realizar la imputación múltiple por cadena de ecuaciones

Según las curvas de Kaplan-Meier se evidencia una menor sobrevida en las categorías de riesgo intermedio y elevado de ERM. La diferencia entre los tiempos de supervivencia en las tres categorías de dicha variable comparados con el test de Cox-Mantel, resultó altamente significativa ($p <0.001$). No fue posible obtener la mediana de los tiempos de supervivencia para cada grupo, esto se puede corroborar con el gráfico 1, en el cual se observa que ninguna de las tres curvas llega a alcanzar el valor de ordenada de 0.5.

Además, en nuestro estudio falleció el 21% (379/1742) de los pacientes pediátricos siendo mayor en aquellos que tenían entre 0.1 a 10% de blastos en médula ósea (Categoría ERM 2), como se puede visualizar en el sankey plot (gráfico 3).

El análisis univariado demostró tener un mayor riesgo de muerte en aquellos pacientes con síndrome de Down, con leucemia Estirpe T, niños mayores de 6 años de edad, con recuento de glóbulos blancos mayor a $20.000/\text{mm}^3$ y compromiso del sistema nervioso central, y aquellos que tenían un porcentaje mayor de blastos en enfermedad residual respectivamente, contra aquellos que no la presentaban. Por el contrario, los pacientes con respuesta a la prednisona al día 8 y presencia del gen TEL tuvieron un menor riesgo de fallecer (Tabla 2)

El modelo múltiple final incluyó las siguientes variables: Blancos categorizada, TEL, Down, Respuesta a la Prednisona, Ploidía, SNC, y categorías de ERM, como se puede visualizar en la siguiente ecuación (ver tabla 3):

$$H(t) = h_0(t)e^{\beta_{telTEL}e^{\beta_{blancos_catBlancos_cat}}e^{\beta_{sncSNC}e^{\beta_{ploidiaPLOIDIA}}e^{\beta_{predPRED}e^{\beta_{ERMERM}}e^{\beta_{downDown}}}}}$$

En cuanto al **análisis del modelo múltiple**, se puede evidenciar que el presentar síndrome de Down en esta población de pacientes pediátricos, incrementa el riesgo de morir en 3.23 veces con respecto a aquellos que no tienen dicha condición. Por otra parte, aquellas personas que presentan un recuento de glóbulos blancos mayor a 20.000mm³ incrementa en 1.42 el riesgo de fallecer respecto a aquellos que poseen un recuento menor a 20.000mm³. También se observó en aquellos pacientes que tenían compromiso del sistema nervioso central sin y con manifestaciones clínicas, un aumento en el riesgo de morir (HR 1.51 y 1.72 respectivamente) con respecto a los que no tenían dicho compromiso. En el caso de la presencia de la translocación TEL y pseudodiploidia (translocaciones balanceadas) como así la respuesta a la prednisona al día 8 se obtuvieron un Hazard Ratio menor a 1. En otras palabras, la respuesta a la prednisona disminuye el riesgo de morir en 0,60, el tener presente la translocación TEL en 0,59 y pseudodiploidia (translocaciones balanceadas) a 0.27, a diferencia de la hipodiploidia que presentó HR de 2.67. La ausencia de metafase en el HR fue 0.12.

En cuanto a ERM, la variable explicativa de más importancia, pertenecer a la categoría 2 y 3, incrementa el riesgo de fallecer en 1.46 y 2.18, respectivamente, en comparación a la categoría 1. Todos estos resultados los podemos visualizar en el forest plot (gráfico 2)

DISCUSIÓN

Hallazgos

Nuestro objetivo principal en el presente estudio consistió en la evaluación de la sobrevida global de pacientes pediátricos con LLA, teniendo en consideración una de las variables predictoras de mayor relevancia: la enfermedad residual mínima.

Los hallazgos de este trabajo demuestran que los pacientes con un nivel de blastos entre el 0.1 y mayor al 10%, al día 15 del inicio del tratamiento, tienen una menor sobrevida global (HR de ERM intermedio y elevado: 1.46 y 2.18 respectivamente). Estos resultados presentan concordancia con estudios realizados de LLA y ERM en pacientes pediátricos, reportados en la literatura donde la presencia de ERM detectable, está considerada como el factor de riesgo independiente más importante en la actualidad y está asociado a una menor sobrevida. Por lo tanto, la ERM representa un factor prioritario en la respuesta al tratamiento de LLA, conllevando a una mayor tasa de supervivencia.

En el caso de la presencia de TEL, pseudodiploidia y Respuesta a la prednisona al día 8, se confirma el buen pronóstico de estas variables y publicados previamente en la literatura. Con respecto a la Edad categorizada, Estirpe y Blastos en sangre periférica fueron excluidas por significancia del modelo. En el caso de edad, estudios anteriores demostraron

que aquellos pacientes con edad menor a 6 años presentaron menor riesgo de morir en comparación a mayores de 6 años. En cuanto a la LLA de estirpe T y el incremento del recuento de blastos en sangre periférica, se asocia con un mayor riesgo de muerte.

En el análisis del compromiso del SNC con manifestaciones clínicas en los pacientes con leucemia (E3) se evidenció un riesgo de fallecer respecto a aquellos pacientes sin compromiso del SNC, hecho que determina una mayor carga de enfermedad tumoral.

La pseudodiploidia se acompañó de buen pronóstico (efecto protector) debido a que las leucemias con translocación (9;22) fueron excluidas de este protocolo. Dichas translocaciones están reportadas por la bibliografía como de muy mal pronóstico. Con respecto a las hipodiploidias el resultado hallado (aumento del riesgo de fallecer) se correlaciona con los datos disponibles al respecto. En el caso de la ausencia de metafase, los valores hallados (factor protector) no podrían explicarse desde el punto de vista clínico ya que por definición “ausencia de metafase” hace referencia a un error técnico en el procesamiento de la muestra.

Haciendo referencia a los pacientes con síndrome de Down, el aumento de riesgo de muerte puede ser secundario a la mayor toxicidad que presentan estos niños a la quimioterapia intensiva.

Limitaciones

El presente estudio es de cohorte prospectivo y multicéntrico y por lo tanto, puede existir el sesgo de selección de pacientes.

Cabe destacar, una disminución en pacientes que pudieron realizar el estudio de la translocación TEL, debido al elevado costo del mismo, sobre todo en instituciones públicas.

Si bien nuestra mayor limitación fue tener cierta cantidad de datos faltantes de la principal variable predictora (ERM), esto no impidió demostrar que los pacientes con riesgo intermedio y elevado tenían menor probabilidad de sobrevida.

Se recomienda en un futuro, realizar un trabajo en los centros de salud, teniendo mayor accesibilidad a estudios genéticos (TEL) de costo elevado o en su defecto tercerizar dicho servicio, para ser incluido en dicho estudio, dado que se ha demostrado que algunas translocaciones resultan protectoras en la sobrevida de pacientes con LLA.

CONCLUSIÓN

La presencia de niveles intermedios y altos de ERM conjuntamente al Síndrome de Down, la mala respuesta a la prednisona al día 8vo, la ausencia de mutación TEL, el bajo número cromosómico y recuento de glóbulos blancos mayor a 20.000 mm³ y el compromiso del sistema nervioso central, representan los factores de riesgo que predicen el tiempo de la sobrevida global de pacientes pediátricos con LLA. La determinación del nivel de ERM

agrega una herramienta robusta, sencilla de realizar para discriminar grupos de riesgo y amoldar mejor los tratamientos de precisión

BIBLIOGRAFÍA

1. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):719–31.
2. Pui CH, Relling M v, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med [Internet].* 2004 Apr 8;350(15):1535–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15071128>
3. Stanulla M, Schrappe M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol.* 2009 Jan;46(1):52–63.
4. Pierro J, Hogan LE, Bhatla T, Carroll WL. New targeted therapies for relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(8):725–36.
5. Stow P, Key L, Chen X, Pan Q, Neale GA, Coustan-Smith E, et al. Clinical significance of low levels of minimal residual disease at the end of remission induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2010 Jun 10;115(23):4657–63.
6. Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH, et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017 Jul 13;3(7):e170580.
7. Qin X, Zhang MY, Liu WJ. Application of minimal residual disease monitoring in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(20):6885–95.
8. Cherian S, Soma LA. How I Diagnose Minimal/Measurable Residual Disease in B Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma by Flow Cytometry. *Am J Clin Pathol.* 2021;155(1):38–54.
9. Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol.* 2009 Jan;46(1):100–6.
10. Coccaro N, Anelli L, Zagaria A, Specchia G, Albano F. Next-Generation Sequencing in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun 15;20(12).
11. Kruse A, Abdel-Azim N, Kim HN, Ruan Y, Phan V, Ogana H, et al. Minimal Residual Disease Detection in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 5;21(3).
12. Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol.* 2014 Jan 20;32(3):174–84.
13. Dworzak MN, Buldini B, Gaipa G, Ratei R, Hrusak O, Luria D, et al. AIEOP-BFM consensus guidelines 2016 for flow cytometric immunophenotyping of Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018;94(1):82–93.
14. Schumich A, Maurer-Granofszky M, Attarbaschi A, Pötschger U, Buldini B, Gaipa G, et al. Flow-cytometric minimal residual disease monitoring in blood predicts relapse risk in pediatric

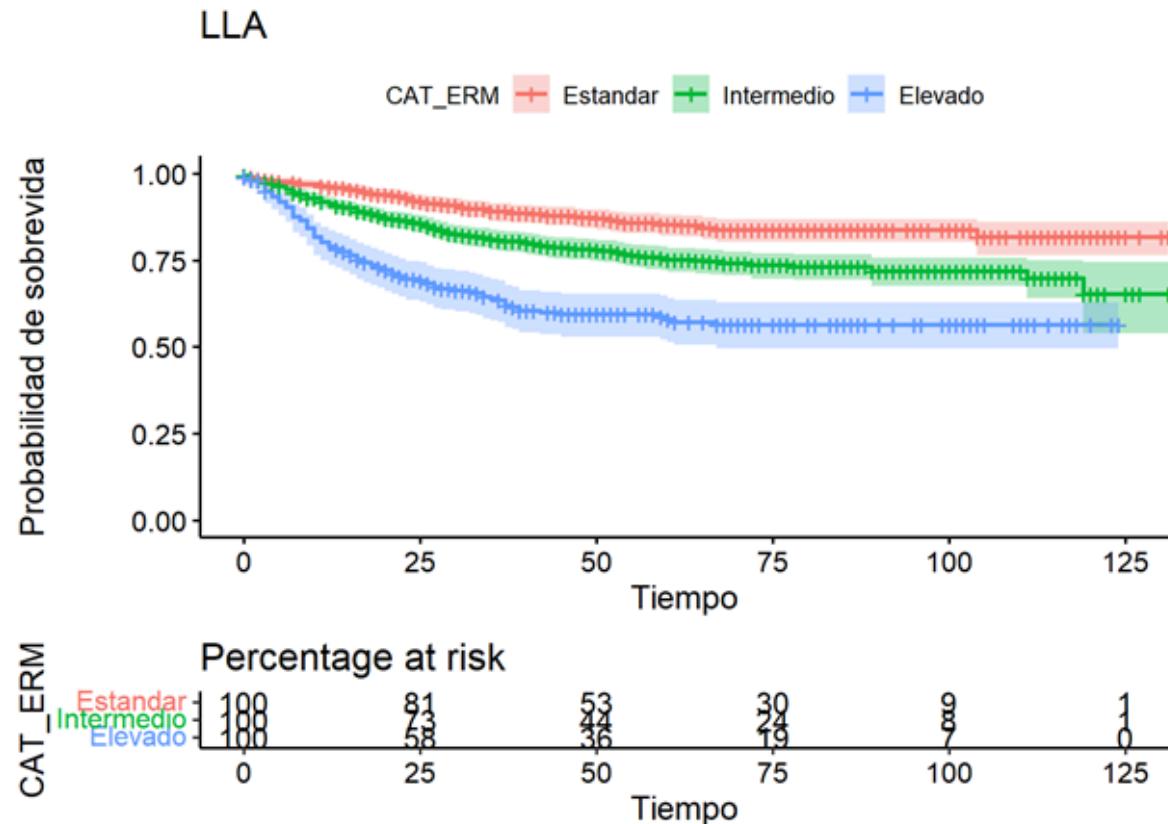
- B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in trial AIEOP-BFM-ALL 2000. Pediatr Blood Cancer. 2019;66(5):e27590.
15. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). Leukemia. 1995 Oct;9(10):1783–6.
 16. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 1996 Jan;14(1):18–24.

Tabla 1: Características demográficas de los pacientes

Table 1	
	Overall
n	2096
Sexo masculino = 1 (%)	1172 (55.9)
Presencia de Down = 1 (%)	44 (2.1)
Blastos en sangre periférica (%) (mean (SD))	48.05 (35.35)
Blastos en MO (%) (mean (SD))	86.79 (15.05)
Compromiso SNC	
1 = LCR normal	1992 (95)
2 = LCR patológico sin manifestaciones clínicas	24 (1.1)

3 = LCR patológico con manifestaciones clínicas	80 (3.8)
Ploria (%)	
1 = hiperdiploidia (>46 cromosomas)	340 (16.2)
2 = otros (pseudodiploidia)	902 (43.0)
4 = hipodiploidia (<46 cromosomas)	778 (37.1)
5 = fracaso de obtención de metafases	76 (3.6)
Estirpe T = T (%)	238 (11.4)
Rta prednisona = 1 (%)	1860 (89.0)
Edad (años) (mean (SD))	6.55 (4.47)
Gen MLL = 1(%)	24 (1.1)
Falleció = 1 (%)	468 (22.3)
Categoría Rto GB = 2 (%)	971 (46.3)
Gen REL = 1 (%)	222 (13.1)
¹ Test de Wilcoxon	
² Test de Chi cuadrado	
³ Test de Fisher	

GRÁFICO 1: Curvas de supervivencia para las tres categorías de ERM estimadas por Kaplan Meir



Variable	Mediana	LI IC 95%	LS IC 95%
<i>ERM</i> estándar	NA	NA	NA
<i>ERM</i> intermedio	NA	NA	NA
<i>ERM</i> elevado	NA	67	NA

TABLA 2: Análisis modelo univariado de COX en sobrevida global

TABLA 3: Análisis múltiple de COX de sobrevida global **(VER FOREST PLOT NUEVO) OJO CAMBIARON ALGUNOS HR**

Tabla 3: Hazard Ratio para modelo multiple					
Variable	Units	Missing	HazardRatio	CI.95	p-value
Down	0	0	Ref		
	1		3.23	[1.91;5.46]	< 0.001
TEL	0	401	Ref		
	1		0.59	[0.39;0.89]	0.01142
Blancos_cat	1	0	Ref		
	2		1.42	[1.12;1.79]	0.00321
SNC	1	0	Ref		
	2		1.51	[0.67;3.42]	0.31765
	3		1.77	[1.16;2.69]	0.00816
RTA_PRED	0	5	Ref		
	1		0.60	[0.44;0.81]	< 0.001
Ploidia	1	0	Ref		
	2		0.28	[0.18;0.42]	< 0.001
	4		2.68	[1.99;3.62]	< 0.001
	5		0.12	[0.02;0.90]	0.03917
CAT_ERM	1	354	Ref		
	2		1.46	[1.11;1.94]	0.00750
	3		2.18	[1.56;3.07]	< 0.001

poner columnas: variable, HR, CON SU IC Y EL PV sin los missing (IGUAL FORMATO A TABLA 2)

GRÁFICO 2: Forest plot del modelo final

Hazard Ratio de modelo final

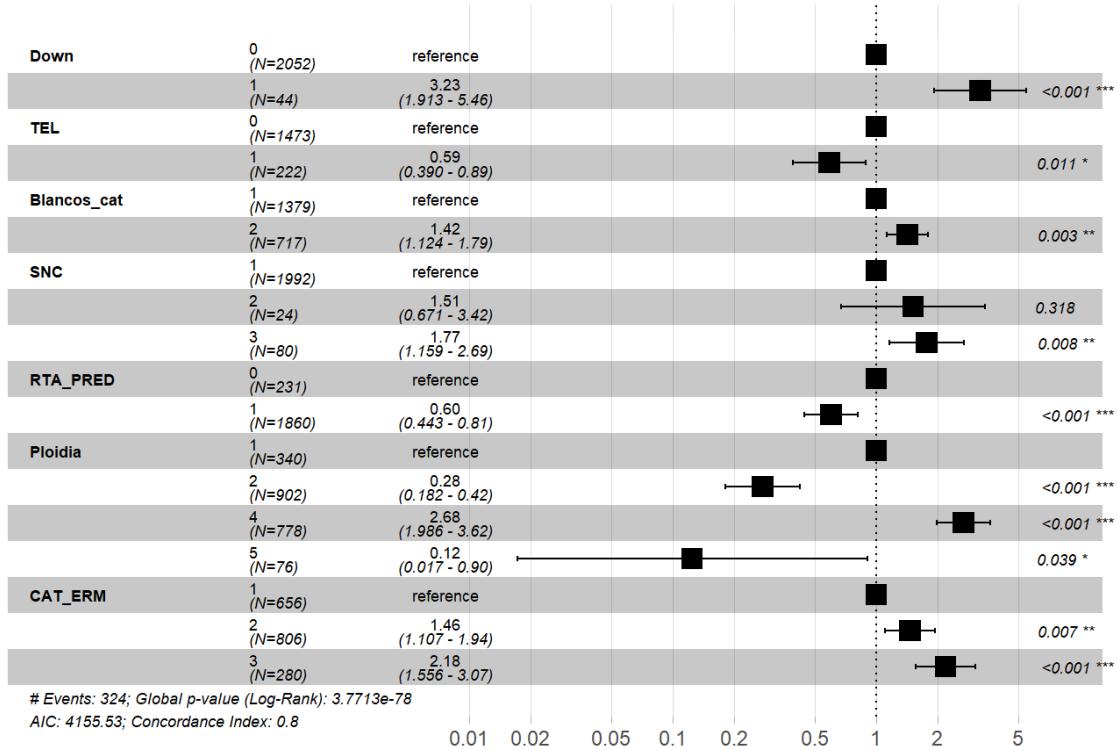
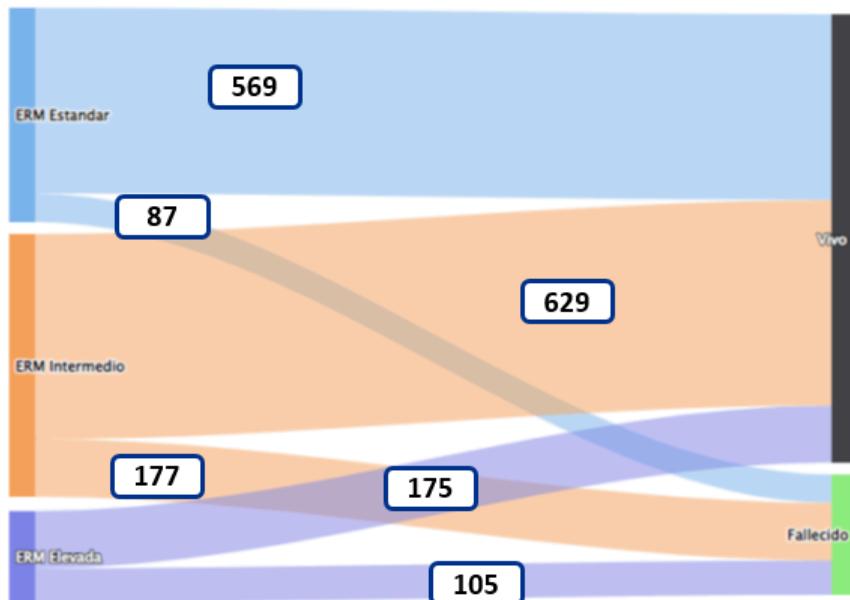


GRÁFICO 3: Sankey plot de de sobrevida global según SNC Y ERM



Suplemento

