

**EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO BFM-ALLIC 2009 EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA: 5 AÑOS DE EXPERIENCIA
EN CARTAGENA**

MARÍA ANGÉLICA WILCHES ORTIZ

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2019**

**EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO BFM-ALLIC 2009 EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA: 5 AÑOS DE EXPERIENCIA
EN CARTAGENA**

MARÍA ANGÉLICA WILCHES ORTIZ

Residente de Pediatría

Tutores:

**ANGEL CASTRO DAGER
MD Esp. Pediatra Oncohematólogo**

**HEIDY MARSIGLIA ARMELLA
MD Esp. Pediatra Oncóloga**

**ENRIQUE CARLOS RAMOS CLASON
MD M.S.c. Salud Pública**

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2019**

Nota de aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

Cartagena, D. T y C., 28 de mayo de 2019

Cartagena, 28 de mayo de 2019

Doctora

VIRNA CARABALLO

Jefa Departamento de Postgrado y Educación Continua

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

La presente tiene como fin el dar a conocer la nota cuantitativa y cualitativa del proyecto de investigación a cargo de la residente de Pediatría NOMBRE MARÍA ANGÉLICA WILCHES ORTIZ, bajo mi asesoría; el trabajo se titula: **“EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO BFM-ALLIC 2009 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA: 5 AÑOS DE EXPERIENCIA EN CARTAGENA”**.

Nota cualitativa:

Nota cuantitativa:

Atentamente,

ANGEL CASTRO DÁGER
Docente de Especialidad en Pediatría
Universidad de Cartagena

Cartagena, 28 de mayo de 2019

Doctor
ISMAEL YEPEZ BARRETO
Coordinador Departamento de Investigaciones
Facultad de Medicina
Universidad de Cartagena
L. C.

Cordial saludo.

Por medio de la presente, autorizo que nuestro trabajo de investigación titulado: **“EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO BFM-ALLIC 2009 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA: 5 AÑOS DE EXPERIENCIA EN CARTAGENA”**, realizado por **MARÍA ANGELICA WILCHES ORTIZ**, bajo la tutoría de **ANGEL CASTRO DAGER, HEIDY MARSIGLIA Y ENRIQUE RAMOS CLASON**, sea digitalizado y colocado en la web en formato PDF, para la consulta de toda la comunidad científica. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la Vicerrectoría Académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012.

Atentamente,

MARÍA WILCHES ORTIZ
Residente de Pediatría III año
C.C. 1.103.102.244

ANGEL CASTRO DAGER
Docente de Pediatría
Universidad de Cartagena

Cartagena, 28 de mayo de 2019

Doctora.

INÉS BENEDETTI

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual del trabajo de investigación de nuestra autoría titulado: **“EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO BFM-ALLIC 2009 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA: 5 AÑOS DE EXPERIENCIA EN CARTAGENA”**, a la Universidad de Cartagena para la consulta y préstamos a la biblioteca únicamente con fines académicos y/o investigativos descartándose cualquier fin comercial, permitiendo de esta manera su acceso al público.

Hago énfasis de que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

MARÍA WILCHES ORTIZ
Residente de Pediatría III año
C.C. 1.103.102.244

ANGEL CASTRO DAGER
Docente de Pediatría
Universidad de Cartagena

Cartagena, 28 de mayo de 2019

Doctora.

INÉS BENEDETTI

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

Con el fin de optar por el título de: **ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**, he presentado a la Universidad de Cartagena el trabajo de grado titulado: **“EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO BFM-ALLIC 2009 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA: 5 AÑOS DE EXPERIENCIA EN CARTAGENA”**.

Por medio de este escrito autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a la Universidad de Cartagena para situar en la biblioteca un ejemplar del trabajo de grado, con el fin de que sea consultado por el público. Igualmente autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a publicar en forma electrónica o divulgar por medio electrónico el texto del trabajo en formato PDF con el fin de que pueda ser consultado por el público.

Toda persona que consulte ya sea en la biblioteca o en medio electrónico podrá copiar apartes del texto citando siempre la fuente, es decir el título y el autor del trabajo. Esta autorización no implica renuncia a la facultad que tengo de publicar total o parcialmente la obra. La Universidad no será responsable de ninguna reclamación que pudiera surgir de terceros que reclamen autoría del trabajo que presento. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la vicerrectoría académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012:

Atentamente,

MARÍA WILCHES ORTIZ

Residente de Pediatría III año

C.C. 1.103.102.244

ANGEL CASTRO DAGER

Docente de Pediatría

Universidad de Cartagena

Cartagena, 28 de mayo de 2019

Señores

REVISTA CIENCIAS BIOMÉDICAS

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Estimados señores:

Es mi deseo que el informe final del trabajo de grado: **“EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO BFM-ALLIC 2009 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA: 5 AÑOS DE EXPERIENCIA EN CARTAGENA”**, que realizado en conjunto con mis asesores y del cual los abajo firmantes somos autores:

- SI, sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de MEDICINA DE LA Universidad de Cartagena.
- NO, sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de MEDICINA DE LA Universidad de Cartagena.

MARÍA WILCHES ORTIZ
Residente de Pediatría III año
C.C. 1.103.102.244

ANGEL CASTRO DAGER
Docente de Pediatría
Universidad de Cartagena

HEIDY MARSIGLIA
Docente de Pediatría
Universidad de Cartagena

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme esta maravillosa oportunidad

A mi familia por ser mi apoyo constante e incondicional ,sus esfuerzos por mí son invaluableles

A mi padre, por animarme a seguir adelante, por su convicción de que podía lograrlo, por trazar mi camino

A mis amigas de la vida por creer siempre en mí

A mis compañeros de residencia, por hacer de este, un camino menos difícil

A los profes, por regalar en cada momento lo mejor de sí, por sus enseñanzas

Al Dr Ángel por su labor, por confiar en que podía con esto hasta el ultimo momento

A todas y cada una de las personas que fueron parte de este proceso, por su paciencia y dedicación

Nadie ha dicho que sería fácil, gracias a ustedes lo pude lograr...

**“EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO BFM-ALLIC 2009 EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA: 5 AÑOS DE EXPERIENCIA
EN CARTAGENA”**

Wilches Ortiz María (1)

Castro Dager Angel (2)

Marsiglia Armella Heidy(3)

Ramos Clason Enrique(4)

(1) Médico. Residente III año Pediatría Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

(2) Pediatra Universidad Nacional. Oncohematólogo Pediatra Universidad Nacional. Docente departamento de Pediatría

(3) Pediatra Universidad del Rosario. Oncóloga Universidad Javeriana. Docente departamento de Pediatría

(4) Médico Universidad de Cartagena. Magister en Salud Pública, Universidad Nacional de Colombia. Docente departamento de Investigaciones Universidad de Cartagena

RESUMEN:

Contexto: Leucemia linfocítica aguda (LLA) es la neoplasia infantil más común. La supervivencia a cinco años ha aumentado sustancialmente, pero no en países en vías de desarrollo. En las unidades de oncohematología de Cartagena, el protocolo BFM ALLIC 2009 se aplica desde hace más de 5 años. Su impacto terapéutico no ha sido evaluado.

Objetivo: Estimar mortalidad, supervivencia y complicaciones asociadas al tratamiento de pacientes pediátricos con LLA en Cartagena.

Métodos: Estudio observacional descriptivo de cohorte retrospectiva, multicéntrico, con pacientes pediátricos con LLA, atendidos en los centros de

referencia en Cartagena, en quienes se aplicó el protocolo ALLIC BFM 2009 (julio 2013 a diciembre 2018). Los desenlaces primarios fueron estado vital, muerte, muerte relacionada con el tratamiento, recaída, abandono y traslado. Se calculó sobrevida libre de evento y global, hasta 31 de diciembre de 2018.

Resultados: 116 pacientes, 55.2% de sexo masculino, 84.5% con LLA de precursores B. Mortalidad de 34.48%, siendo la principal causa de muerte, neutropenia febril/sepsis/choque séptico. La muerte en inducción fue 14.65%. La tasa de abandono global fue 3.4% y recaída 9%. La sobrevida global fue 65.2% y libre de evento 55.2%.

Conclusiones: La mortalidad es elevada a expensas del alto porcentaje de muertes en inducción, especialmente en la primera semana. Es fundamental diseñar estrategias para fortalecer el tamizaje y diagnóstico oportuno. La sobrevida viene en aumento sostenido, lo cual habla de la importancia de la estandarización de procesos, control de barreras al servicio de salud y la experiencia de los profesionales encargados de la atención de estos pacientes.

Palabras clave: Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras, Pediatría, quimioterapia, supervivencia.

“EVALUATION OF THE 2009 BFM-ALLIC PROTOCOL IN PEDIATRIC PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOID LEUKEMIA: 5 YEARS OF EXPERIENCE IN CARTAGENA”

Wilches Ortiz María (1)

Castro Dager Angel (2)

Marsiglia Armella Heidy(3)

Ramos Clason Enrique(4)

- (1) Post-graduate student of Pediatric Department, University of Cartagena. University of Cartagena.
- (2) Pediatric Onco-hematology, Cheif of Onco-hematology and Bone Marrow Transplant Department of Clinca Blas de Lezo, Cartagena. Professor of Pediatric Department of University of Cartagena.
- (3) Pediatrician Universidad del Rosario. Oncologist Javeriana University. Teacher Department of Pediatrics
- (4) Medical University of Cartagena. Master in Public Health, National University of Colombia. Teaching Department of Research University of Cartagena.

SUMMARY

Background: Acute lymphoid leukemia (ALL) is the most common childhood neoplasia and the five-year survival has increased substantially, but not in developing countries. In the onco-hematology units of Cartagena, the BFM ALLIC 2009 protocol has been applied for more than 5 years. Its therapeutic impact has'n been evaluated.

Objective: To estimate mortality, survival and complications associated with treatment of pediatric patients with ALL in Cartagena.

Methods: A descriptive observational study of a retrospective pediatric cohort, patients with ALL treated at the reference centers in Cartagena, in which the ALLIC BFM 2009 protocol was applied (July 2013 to December 2018). The primary outcomes were vital status, death, death related to treatment, relapse, abandonment and transfer. And the event-free and global survival was calculated until December 31, 2018.

Results: 116 patients, 55.2% of males, 84.5% with ALL of precursors B. Mortality of 34.48%, being the main cause of death, febrile neutropenia/sepsis/septic shock. Death on induction was 14.65%. The overall dropout rate was 3.4% and relapse 9%. Overall survival was 65.2% and event-free 55.2%.

Conclusions: Mortality is high due to the high percentage of induction deaths, especially in the first week. It is essential to design strategies to strengthen screening and timely diagnosis. Survival comes in a sustained increase, which reveal the importance of standardization process, control of barriers to the health service and the greater experience of the professionals responsible of care patients.

Key Words: Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma, Pediatrics, Drug Therapy, Combination; Survival.

INTRODUCCIÓN

El cáncer en la población pediátrica es poco frecuente, representa entre el 0,5% y el 4,6% de los casos de cáncer en la población general, pero es una de las principales causas de muerte en niños y adolescentes (1). La leucemia linfocítica aguda (LLA) es la neoplasia infantil más común, corresponde aproximadamente al 25-30% de los diagnósticos de cáncer en menores de 15 años, y al 75% de los casos de leucemia infantil(2).

La LLA es un trastorno linfoproliferativo clonal que compromete la médula ósea y se manifiesta a través de diferentes grados de falla medular e infiltración extramedular (3,4). En la población infantil, la LLA de células precursoras B comprende al 85% del total de los casos, mientras que la LLA de células precursoras T obedece al 15% o menos (5,6).

Se estima que más de 50000 niños son diagnosticados con LLA cada año en el mundo; en EEUU la incidencia es de 30 casos por millón de niños, con un pico entre los 3 y 5 años de edad. La incidencia varía significativamente según la raza y el grupo étnico: 14.8 casos por millón en raza negra, 35.6 casos por millón en raza blanca y 40.9 casos por millón en hispanos. Y afecta con más frecuencia al sexo masculino (55% vs 45%) (2,7). En países de bajos y medianos ingresos la frecuencia y la carga de la enfermedad es quizá más alta(7,8). Según reportes del Registro de información para enfermedades de Alto costo en 2016, en Colombia la LLA tiene una prevalencia de 97,4 por cada millón de menores de 18 años y una mortalidad: 6, 3 por millón de habitantes(2,9,10).

Los pacientes con LLA que reciben tratamiento con el protocolo BFM ALLIC 2009 se clasifican en grupos de riesgo (estándar, intermedio y alto) definidos por características clínicas y de laboratorio, como edad, recuento de leucocitos, linaje, genética, molecular y respuesta a día 8, 15 y fin de inducción. Una adecuada clasificación del riesgo de la LLA permite diseñar estrategias de tratamiento ajustadas al riesgo de falla del mismo (11).

El manejo depende del grupo de riesgo y se administra por etapas, como en el protocolo BFM ALLIC 2009 (derivado del grupo alemán Berlin-Frankfurt-Münster). Las etapas son: inducción y posinducción, que incluye consolidación, reinducción y mantenimiento. Obtener la remisión completa es la base del tratamiento de la LLA y un requisito imprescindible para tener una supervivencia prolongada. Más de un 95% de los niños con LLA entran en remisión después de un mes de tratamiento de inducción (7,11,12).

Los protocolos de tratamiento del grupo alemán BFM, que han sido adaptados por varios países han contribuido evidentemente a mejorar los resultados obtenidos en los últimos años (5,6,10,13–15). En nuestro país se ha adoptado un protocolo modificado a partir del BFM original (“Protocolo de estudio y tratamiento de la leucemia linfoblástica infantil, LLA PINDA 2009, LLA IC BFM 2009”), diseñado para países de recursos limitados y con menor experiencia. Esta estrategia se usa en Argentina, Uruguay, Chile y Colombia, donde resalta el Hospital la Misericordia y el Instituto Nacional de Cancerología porque son centros de referencia (11,12).

La tasa de remisión completa alcanzada se aproxima al 96-99%, esto se ha logrado a través de una combinación de una mayor estratificación de riesgo, una mejor comprensión de la biología de la enfermedad y una mejor atención de apoyo. La tasa de supervivencia a cinco años ha mejorado sustancialmente en las últimas décadas; en los años 60 se calculaba un 15% de probabilidad de supervivencia; a fines de los 70, 50% y en la actualidad esta cifra es cercana al 80-90% en los países desarrollados. Aunque la cifra es menor en países de bajos a medianos ingresos (5,16).

A pesar de lo anterior, la toxicidad relacionada con el tratamiento sigue siendo alta, especialmente en países en vía de desarrollo. En la quimioterapia intensiva se reportan tasas de mortalidad general relacionada con el tratamiento (TRM) hasta del 15.6% (8). En un estudio realizado en centro América se describió una TRM del 9.3%, y 5.5% de mortalidad en inducción, lo que contrasta con las tasas

descritas en EEUU de menos del 1% de TRM (17,18). La toxicidad más frecuentemente reportada está relacionada con infecciones, sangrado, trombosis, afectación a diferentes órganos. Se estima que alrededor del 50% de todos los pacientes se verán afectados por al menos una de estas entidades durante su tratamiento (4).

Otros factores que afectan el desenlace tienen que ver con el acceso a la atención, abandono del tratamiento, enfermedad más avanzada en el momento del diagnóstico, protocolos de tratamiento con aumento en la toxicidad relacionada, experiencia médica, y otros (variables socioeconómicas, biológicas y geográficas)(19–22).

En la Clínica Blas de Lezo y Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, los dos centros de referencia de cáncer pediátrico en Cartagena, el protocolo BFM ALLIC 2009 se aplica desde hace más de 5 años. Su impacto terapéutico no ha sido evaluado y aún no se cuenta con datos epidemiológicos publicados sobre LLA en la edad pediátrica en la ciudad de Cartagena. Esto impide contrastar la situación local con las estadísticas a nivel nacional e internacional, con miras a disminuir complicaciones relacionadas con el tratamiento, y por tanto mejorar la sobrevida de esta población. Por eso nuestro objetivo fue estimar la mortalidad, sobrevida y complicaciones asociadas al tratamiento de pacientes pediátricos con LLA en la ciudad de Cartagena.

MATERIALES Y METODOS

Este se trata de un estudio observacional descriptivo de tipo cohorte retrospectiva, multicéntrico. Que incluyó pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda, atendidos en la Clínica Blas de Lezo y Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja de la ciudad de Cartagena, en quienes se aplicó el protocolo ALLIC BFM 2009 en el período comprendido entre julio de 2013 y diciembre de 2018.

Los criterios de inclusión fueron: edad menor a 18 años y más de 1 año al momento del diagnóstico, diagnóstico confirmado de LLA (B o T) según los criterios del protocolo BFM ALLIC 2009; recibir protocolo BFM ALLIC 2009.

En el Grupo de Estudio Internacional BFM (I-BFM-SG), el comité de estrategia para la leucemia linfoblástica ha desarrollado varios protocolos en los últimos 20 años derivados del BFM original, con muy buenos resultados clínicos. Los tratamientos de quimioterapia propuestos por el BFM para países de recursos limitados, con menos experiencia en protocolos de tratamiento más complejos e intensivos, tienen algunas variaciones dirigidas a las necesidades y condiciones locales, por lo que se definió una modificación al Protocolo Intercontinental BFM 2002. Este protocolo se adaptó y se aplicó durante aproximadamente 5 años en la Fundación Hospital La Misericordia, centro de referencia para atención de niños con LLA en Colombia. En 2012, se implementó una versión modificada: “Protocolo de estudio y tratamiento de la leucemia linfoblástica infantil, LLA PINDA 2009, LLA IC BFM 2009”. Esta propuesta de tratamiento es la misma que se hace actualmente en Argentina, Uruguay, Chile, entre otros.

Por su parte, los criterios de exclusión fueron: diagnóstico de LLA como segunda neoplasia, pacientes con diagnóstico realizado en otra institución y que llegasen a los centros del estudio para recibir tratamiento luego de la fase de consolidación y pacientes que hubiesen recibido corticoides como tratamiento de otras comorbilidades.

El estudio se basó en el registro activo que el servicio de Oncohematología de las instituciones del estudio, realiza de todos los pacientes que ingresan al servicio de consulta y hospitalización con diagnóstico de LLA, teniendo en cuenta que es una enfermedad de notificación obligatoria.

Para establecer el estado vital de los pacientes, a la fecha de recolección de los datos, se contactó telefónicamente a las familias, especialmente de pacientes cuyo su último control clínico tuviera un tiempo mayor a lo estipulado por el hematólogo tratante. Para aquellos en quienes no se pudo establecer el estado vital tras tres a cinco llamados telefónicos, se anotó la condición registrada en la historia clínica en la fecha de último control.

El diagnóstico de LLA se basa en las guías de tratamiento nacional (“Protocolo de estudio y tratamiento de la leucemia linfoblástica infantil, LLA PINDA 2009, LLA IC BFM 2009”)(23,24) y se clasificó el riesgo en estándar, intermedio y alto, siguiendo las recomendaciones de la misma guía.

La unidad de análisis y de información correspondió a las historia clínica de cada individuo. Se diseñó y aplicó un formato de recolección de datos sobre las unidades de análisis, para obtener información sobre las variables de interés. Finalmente se creó una base de datos en Microsoft Excel.

Para el análisis estadístico se usó el software SPSS versión 22. La estadística descriptiva de variables cualitativas se realizó mediante el cálculo de frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas se muestran los resultados como medidas de tendencia central y de dispersión según su distribución determinada por la prueba de normalidad de Shapiro Wilk.

El tiempo de evaluación fue desde el diagnóstico de LLA hasta los desenlaces primarios (estado vital, muerte, muerte relacionada con el tratamiento, recaída, abandono y traslado).

Muerte relacionada al tratamiento incluye muerte en inducción o muerte en remisión completa. Se analizaron las toxicidades por quimioterapia grado 3, 4 y 5 según Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) definiendo grado 3 como severo, grado 4 que amenace la vida, grado 5 que produzca la muerte. Muerte en inducción se definió como muerte en los primeros 33 días del tratamiento y muerte en remisión completa como muerte después de primeros 33 días de tratamiento sin evidencia clínica o paraclínica de actividad de enfermedad. Abandono se definió como interrupción del tratamiento igual o mayor a 4 semanas sin razón médica. La definición de recaída fue: reaparición de linfoblastos $\geq 25\%$ en

médula ósea (MO); en sistema nervioso central (SNC) por la aparición de células $>5/\mu\text{L}$ de líquido cefalorraquídeo (LCR) y linfoblastos indiscutibles identificados en citocentrifugado o masa intracerebral en TAC/RNM sin blastos en LCR, sangre periférica o MO; en testículo, aumento uni/bilateral firme no sensible, con volumen testicular > 2 desviaciones estándar (DE) para la edad, con orquidómetro de Prader con diagnóstico confirmado por biopsia; o recaída combinada dada por compromiso simultáneo de 2 o más compartimentos o localizaciones (MO se considera comprometida con $> 5\%$ linfoblastos).

Los desenlaces secundarios fueron tasa de complicaciones e incidencia de toxicidad (infecciosa, cardíaca, hepática y mucositis).

Con base en los desenlaces se calculó la supervivencia libre de evento (lo que ocurriera primero – muerte, recaída, abandono, traslado - y la sobrevida global, medida hasta 31 de diciembre de 2018 independiente del estado de la enfermedad. La sobrevida libre de evento y global se estimaron por el método de Kaplan Meier, y las curvas respectivas se muestran en los resultados de este trabajo.

La ejecución de este estudio recibió la aprobación del comité de ética de las instituciones involucradas, así como por el comité de ética de la Universidad de Cartagena. Resaltamos que al ser un estudio observacional de no intervención, es una investigación de riesgo mínimo (Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, título II, capítulo I).

RESULTADOS

Fueron 153 pacientes (80 atendidos en la Clínica Blas de Lezo y 73 en el Hospital Napoleón Franco Pareja), de los cuales se excluyeron 37 individuos por causas como el tratamiento previo con corticoides e inicio del seguimiento en la institución, posterior a la fase de consolidación. En la **Figura 1**, se observa el flujograma de lo descrito previamente.

- **Características generales y clínicas de la población**

Se incluyeron 116 pacientes, 55.2% de sexo masculino. Los grupos etarios representativos de la población fueron en orden de frecuencia, mayores de 12 años (31.9%), entre 4-8 años (30.2%), 1- 4 años (24.1%) y 8 a 12 años (13.8%).

El 84.5% de los casos recibió el diagnóstico de LLA de precursores B, con cariotipo normal en 63.8% y sin compromiso del sistema nervioso central en un 89.7%.

En cuanto a las traslocaciones predictoras de riesgo, 1.7% fue positivo para T 9;22, 0% para T 4;11. Mientras que el 8.6% fueron positivos para T12;21 y 1.7% para T1;19.

Con respecto a la clasificación del riesgo, 22 individuos fueron riesgo estándar, 62 intermedio y 30 alto riesgo.

El 80.2% logró buena respuesta a la prednisolona. En este estudio encontramos que la EMR fue positiva (>0.01%) al día 33 en 21.5% (n=25). Y negativos 59.4%.

Se logró remisión completa en 93.4% al final de la inducción.

En la **Tabla 1**, se observan estas variables discriminadas por grupo de riesgo.

- **Mortalidad general**

Murieron 40 individuos (34.48%). De estos, 10% fueron riesgo estándar, 47.5% intermedio y 37.5% alto riesgo. De este grupo de pacientes el 42.5% (17/40) murieron mientras se encontraban en la fase IA del protocolo de tratamiento y 37.5% (15/40) tenían más de 12 años en el momento de la muerte. En cuanto a la distribución por sexo, 55% fueron mujeres y 45% hombres. Un 60% tuvieron

procedencia urbana y 65% pertenecían al régimen subsidiado de seguridad social (**Tabla 2, Figura 2**).

Al analizar los datos con respecto a cada grupo de riesgo, en riesgo estándar, el 75% se encontraba en protocolo IA y 25% en IB. En riesgo intermedio, el 60% se encontraba en IA y IB, y sólo 5.3% se encontraba en fase de mantenimiento. En alto riesgo, el 40% se encontraba en IA, 33.3% en consolidación bloques HR y sólo 13.3% se encontraba en mantenimiento. Se documentó que tres individuos estaban en recaída, 2 de riesgo intermedio y 1 de riesgo alto.

En cuanto a edades, el 100% de los sujetos que murieron siendo riesgo estándar, estuvieron en el rango de edad de 1 a 3.9 años, mientras que la distribución en los otros grupos de riesgo fue más homogénea. Llama la atención que más del 50% de los pacientes de riesgo alto que murieron tenían más de 12 años de edad.

En la distribución por sexo, las mujeres murieron en mayor proporción que los hombres en los pacientes de riesgo estándar e intermedio, pero esto no se observó en los de alto riesgo, donde el 60% de los fallecidos fueron de sexo masculino.

La principal causa de muerte de manera general, fue la neutropenia febril y sepsis/choque séptico (riesgo estándar 75%, intermedio 31,6% y en alto riesgo 73.3%).

Se obtuvo buena respuesta a la prednisolona al día 8 en 84.2%, según lo establecido en el protocolo de manejo.

- **Mortalidad en inducción (Figura 3).**

Teniendo en cuenta que la muerte en inducción correspondió a 14.65% (17/116), se realizó un análisis por separado de estos pacientes.

Un 82.3% de los pacientes tenía diagnóstico de LLA de precursores B. Un 35% fue clasificado como riesgo intermedio y un porcentaje similar fue riesgo alto (35%).

Encontramos que 35.2% (n=6) murieron en la primera semana de tratamiento; Siete pacientes murieron entre los días 15 y 33 (41.1%). De manera general, un 47% tuvieron más de 12 años en el momento de la muerte y 70.5% eran de sexo femenino. De los sujetos fallecidos en inducción, un 52.9% (9/17) eran adolescentes.

La causa de muerte más frecuente fue neutropenia febril y sepsis/choque séptico (47%).

El régimen de seguridad social predominante fue subsidiado (70.5%).

- **Abandono**

La tasa de abandono global fue de 3.4% (4/116). De estos el 25% de los casos fue por causa administrativa y 75% por riesgo social.

Tres de los cuatro pacientes que abandonaron eran de alto riesgo y dos de ellos, se encontraban en inducción.

- **Recaída**

La frecuencia de recaídas en esta población fue de 9% (10/116), 60% de ellos en riesgo intermedio y 30% en alto riesgo. Y se trató de recaídas muy tempranas en el 60%.

La recaída hematológica fue la más frecuente (70%), seguida por la combinada (20%, principalmente ovario + médula ósea y testicular + SNC). El grupo etario más afectado es el de los mayores de 12 años, que correspondió al 40% de los casos.

- **Eventos adversos**

El 100% de los individuos incluidos en el estudio, presentaron algún efecto adverso durante el tratamiento en el tiempo de seguimiento. Se encontraron en

total 343 eventos adversos, de los cuales los menos frecuentes fueron en su orden: cardiotoxicidad (1.16%), hiperbilirrubinemia (1.16%), trombosis (1.45%), alergia (2%) y transaminitis (3.79%) (**Ver Tabla 4 y 5**).

Las reacciones alérgicas se presentaron en 1% en inducción, 2.5% en el protocolo IB, 4.3% en Mm, 4.5% en bloques HR, 0% en IIA y IIB, y 6.7% en mantenimiento. Se documentó alergia a hemocomponentes en 7 sujetos de la serie, dos de ellos en IB y 2 en fase de bloques; mientras que la alergia a asparaginasa, 4 de los 6 individuos que la presentaron, lo hicieron durante la fase IIA. Se registró cardiotoxicidad en 2.5% de los sujetos en protocolo IB. Y la transaminitis fue más frecuente en inducción, bloques HR y IIA.

Las fases en las que se presentaron más complicaciones fueron en los bloques (91.66%), inducción (89.65%) y protocolo IB (84.37%). Le siguen en frecuencia IIA (68.65%), IIB (57.81%), mantenimiento (52.63%) y Mm (38.98%) (**Ver Tabla 4**).

La necesidad de transfusión al ingreso a la institución fue 37.9%. En el momento del diagnóstico tuvieron requerimiento de ingreso a la unidad de cuidado intensivo, 33 pacientes (28.44%); y dentro de las causas resaltan: síndrome de lisis tumoral (n=14, 42.4%), riesgo de lisis (n=8, 24.2%), infecciones/neutropenia febril/choqueséptico (n=6, 18.1%), leucostasis cerebral (n=3, 9%), requerimiento transfusional (n=3, 9%) y riesgo de choque séptico (n=2, 6%). En inducción, el 97% de los pacientes tuvieron requerimiento transfusional, 80% neutropenia febril y 61% infección. El 53.5% de las reacciones transfusionales se presentaron en pacientes clasificados como riesgo intermedio. En protocolo IB se observó que los efectos adversos están distribuidos de forma similar, pero ocupa el primer lugar la neutropenia febril con 86.4%, seguida del uso de hemoderivados (80.2%). En Mm, toma mayor importancia la mucositis como fuente de eventos deletéreos (30.4%), sin embargo la neutropenia febril y la necesidad de transfusión, siguen siendo dominantes (60.9% y 56.5%, respectivamente). En los bloques HR, el 100% de los pacientes presentó neutropenia febril y transfusiones, con requerimiento de hospitalización en la unidad de cuidado intensivo en 54.5% de los casos. Este fue el porcentaje más elevado de necesidad de cuidado intensivo en todas las fases

de tratamiento. Finalmente, en las fases de protocolo II A y B, y mantenimiento, la neutropenia febril ocupó el primer lugar (78.3%, 73% y 80%).

Analizamos las causas de ingreso a la unidad de cuidado intensivo por fase, y encontramos que 15.7% (6/38) de los pacientes en inducción que requirieron UCI fue por riesgo de choque séptico, igual que el 23,07% en la fase bloques. La infección/neutropenia febril/choque séptico es la causa más frecuente (22/38) en inducción. Y en IB el 20% de los pacientes ingresaron debido a convulsiones. La alergia a la asparaginasa se configuró como motivo de ingreso a UCI en 2 individuos. Y para realización de quimioterapia, ingresaron 3 pacientes (1 inducción, 1 bloques, 1 IIA).

Dentro de la categoría de “otras complicaciones” están contempladas las siguientes: diabetes, convulsiones, síndrome hemofagocítico, hipertensión arterial, psicosis, neuropatía, toxicidad renal por metrotexate y pancreatitis. De estas, la diabetes y la toxicidad renal por metrotexate fueron las más frecuentes en general (4 sujetos cada una), y en fase IIA y mM respectivamente. De forma llamativa, un paciente desarrolló pancreatitis por asparaginasa y murió por esta causa.

- **Traslado**

El porcentaje de traslado en esta cohorte fue de 8.41% (9/116). Un 44.4% (4/9) durante protocolo IB y 33.3% (3/9) en la fase de mantenimiento largo.

- **Sobrevida**

La sobrevida global fue de 65.2% y la libre de evento fue de 55.2%. Se estimó un tiempo de seguimiento total de 1165.8 días (IC 95% 990.5-1341.08).

Se analizó la sobrevida por cada año de seguimiento y se encontró que la más alta fue en el 2018 con 78.8% y la menor en 2013 (50%).

Los individuos con más alta sobrevida fueron aquellos cuyo diagnóstico fue LLA de precursores B (66%), y los clasificados en riesgo estándar (81%) (**Ver Figura 4.**).

DISCUSIÓN

La leucemia linfocítica aguda es el tipo de cáncer pediátrico más frecuente en el mundo. El éxito del tratamiento ha sido uno de los grandes avances de los últimos tiempos, logrando sobrevividas cercanas al 90%, con menor índice de mortalidad relacionada con el tratamiento en países desarrollados(20).

En los países del tercer mundo, se deben tomar en cuenta otros factores que influyen de manera importante en la mortalidad infantil por esta causa.

Entonces, nuestro objetivo fue evaluar algunos de estos parámetros y cómo impactan en la mortalidad y sobrevivida de pacientes pediátricos con LLA tratados con el protocolo BFM-ALLIC 2009, en la ciudad de Cartagena.

En Estados Unidos la incidencia de LLA es de 30 casos por millón de personas menores de 20 años, con un pico entre los 3 y 5 años (2). Pero la epidemiología de la enfermedad varía al comparar los países de altos, medianos y bajos ingresos(20). En los países de bajos ingresos la incidencia es de 1 a 40 casos por millón, mientras que en los de medianos y altos ingresos, el rango es más estrecho 40-50 casos por millón. Resaltando que esta cifra se ve afectada porque un porcentaje importante de pacientes pueden morir incluso antes de ser diagnosticados (20).

En Colombia hay información al respecto. Para 2017, se estimó una prevalencia de 113,5 casos por cada millón de habitantes menores de 18 años, con una media de diagnóstico de 9,46 años. (11)(12). En 2018 se estimó una incidencia de 1,5 casos por 100000 niños(25). En Bucaramanga, se documentó que la frecuencia de leucemias en el diagnóstico general de cáncer pediátrico entre 2003 y 2007, fue de 23%, siendo 56% LLA; se observó mayor frecuencia en niños menores de 10 años(26). Según el reporte del INS para 2018, se documentó una frecuencia de 32, 9%, con una prevalencia por grupo etario mayor en el grupo de 5 a 10 años seguida de 10 a 14 años con un porcentaje de 30,2 y 23, 8%, respectivamente (25). En Cartagena, no existe información sobre el comportamiento epidemiológico de la enfermedad.

En nuestro estudio encontramos que la distribución por sexo es similar (55.2% vs 44.8%, Hombres, mujeres respectivamente). Con un pico entre 4 y 8 años que vuelve a repuntar en los adolescentes, lo cual configura una población de mayor riesgo por definición (25), estos resultados concuerdan con la literatura publicada y citada previamente. En cuanto al inmunofenotipo, el más frecuente fue el de precursores B (84.5%), lo cual es acorde con la literatura(27,28). Se describe que 25-30% de los pacientes con LLA-B tienen células leucémicas con alta hiperploidia (> 50 cromosomas), lo cual se asocia a buen pronóstico; mientras que la hipoploidia (<40 cromosomas), se encuentra en 2-3% y es un factor de riesgo negativo fuerte(2). En esta población la mayoría tuvo cariotipo normal (63.8%).

Otro factor pronóstico importante es la presencia de traslocaciones cromosomales y rearrreglos intracromosómicos. Estos eventos pueden ser tan tempranos que se vinculan al fenómeno de la leucemogénesis. Por ejemplo, t(12;21) que codifica ETV6- RUNX1 se asocia con un pronóstico favorable, y el rearrreglo MLL [t(4;11)] , BCR-ABL1 [t(9;22)], Ph-like ALL, CRLF2, amplificación intracromosómica del 21, son de pobre pronóstico(2). En este trabajo, sólo 1.7% tuvo t(9;22) positiva y ninguno t(4;11); la t(12;21) fue positiva en 8.6%, pero no hubo reporte en 15.5% de la cohorte porque este era un estudio no realizado en el país hasta el 2015, lo cual pudo influenciar en el bajo hallazgo positivo de esta traslocación de buen pronóstico.

En cuanto a los parámetros de mortalidad y factores asociados a ella, nosotros encontramos que de manera general 34.48% de los sujetos incluidos en el estudio murieron en el tiempo de seguimiento; el mayor porcentaje correspondió al riesgo intermedio y alto, como era de esperarse.

De los individuos fallecidos, más del 40% lo hizo en inducción, cifra que dista de las encontradas a nivel mundial. En nuestro estudio se reporta una mortalidad inducción del 14, 65%, que contrasta con el 1- 2 % en EEU(6). Esto se relaciona con diagnóstico tardío, mayor carga de la enfermedad al momento del diagnóstico, retraso en la consulta debido a la similitud de síntomas a los presentados por enfermedades infecciosas propias de nuestra región; que se corresponde con nuestros resultados que muestran que el 50% de estas muertes se presentó

dentro de la primera semana de tratamiento. Otro factor a considerar en el análisis de mortalidad es la toxicidad del tratamiento quimioterápico. En este trabajo el 70% de las muertes fueron en individuos clasificados como riesgo alto e intermedio que reciben una quimioterapia más intensiva, con un mayor número de fármacos antineoplásicos. Por otro lado, como se ha reportado recientemente, los pacientes con hiperleucocitosis tienen también un mayor riesgo de morir tempranamente, y según nuestros resultados, la mayor causa de muerte en esta etapa tiene que ver con infecciones, sepsis, neutropenia febril; esto no difiere de las publicaciones de otros países, estimándose que cerca del 20% de los pacientes con LLA tienen infecciones microbiológicamente documentadas durante la inducción(29). En México se estima una mortalidad en inducción de 5.4% según un estudio de Aguilar y cols en 2016 (29). En Honduras se describe una mortalidad de 8%; mientras que en un trabajo multicéntrico que incluyó registros de 5 países centroamericanos, se describe una tasa del 7% (11). Y en otro estudio la muerte en inducción correspondió al 50% de toda la mortalidad relacionada con el tratamiento(30). En Colombia, la evidencia sobre este aspecto señala, según Suarez y cols. y Buendía y cols.(31), que la muerte en inducción está entre 3.5% y 7%. Mientras que Trujillo y cols. realizado en HOMI, encontrando un porcentaje similar (3.5%)(27).

En países subdesarrollados como Nicaragua el tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es el doble, comparado con países como Italia (29,5 vs 15 días)(32). En el informe para la cuenta de alto costo de 2017 en Colombia, informan que este tiempo fue en promedio 23.5 días (12); este análisis no se pudo establecer en nuestro estudio pues no se disponía de datos en todos los pacientes.

Entonces, proponemos que se deben fortalecer las estrategias de tamizaje e identificación temprana del cáncer infantil para lograr disminuir la mortalidad general en pacientes con LLA, apoyandonos en la normatividad existente en el país , principalmente la ley 1388 de 2010.

En Colombia, se calcula una mortalidad en los niños con diagnóstico de LLA de 5,5 por cada millón de habitantes menores de 18 años(25). Con relación a esto se debe considerar la experiencia de las unidades de oncohematología pediátrica, estandarización de laboratorios, manejo de toxicidad, así como infraestructura, (33). En el país los dos centros de referencia en el área son el Instituto Nacional de Cancerología y la Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia (HOMI). Suarez y cols(28), hicieron un estudio de evaluación del protocolo de tratamiento ACHOP 2006 en una población pediátrica con LLA atendida en el Instituto Nacional de Cancerología. Estos investigadores encontraron en los 133 pacientes atendidos entre 2007 y 2012, que la distribución por sexo era similar a la nuestra (54.1% masculino), los pacientes clasificados como riesgo estándar tenían una mayor frecuencia (18.9% vs 61.7%) y la LLA-B también fue el diagnóstico inmunofenotípico más observado (78.2%). Encontraron remisión completa de la enfermedad tras la inducción en 90.9%, con un porcentaje de muerte en inducción de 3.8%. Y en nuestro estudio, aunque la EMR fue negativa al día 33 en el 93.2%, la muerte en inducción fue 14.65%, quizá por los aspectos antes mencionados.

En una cohorte de 119 pacientes atendidos en HOMI(27), el 68.1% fueron de sexo masculino, 29.4% clasificado como alto riesgo, el grupo etario más afectado fue entre 1 y 6 años de edad, e inmunofenotipo B en 90.7%. La frecuencia de t(9;22) y t(4;11), fue igual que la nuestra. Así como una muy parecida EMR al día 33 (92.4%); pero con sólo 1.67% de mortalidad en inducción(27). Es de resaltar que los pacientes adolescentes corresponden al segundo grupo más frecuente en mortalidad y esto se encuentra bien descrito en otros trabajos, donde han establecido un vínculo con factores como mecanismos de resistencia, aumento de toxicidad por el tratamiento y pobre cumplimiento del tratamiento(2).

Nuestra apreciación es que una parte de la disparidad con los resultados del HOMI, se explica porque este es centro de referencia nacional, cuentan con más de 20 años de experiencia y personal más entrenado en el manejo de patología oncológica pediátrica; menos barreras en el acceso a los servicios de salud y mayor estructuración del programa. Dentro del grupo BFM se ha señalado que

tanto el tiempo de experiencia en el manejo de los protocolos como el número total de pacientes tratados por año, que nunca debe ser inferior a 10, estos parámetros influyen en la posibilidad de alcanzar mejores resultados iniciales (33).

Dentro de los factores que pueden influenciar en la mortalidad, resaltan los siguientes: barreras de acceso, oportunidad del diagnóstico, características individuales de la población (desnutrición), toxicidad y otras complicaciones relacionadas con el tratamiento, abandono del protocolo, recaída, personal insuficiente para la atención, entre otros.

La tasa de abandono en este estudio fue 3.4%, cifra que está por encima de la reportada para países desarrollados (menor a 2%)(34), pero similar a la descrita en la literatura para países en vías de desarrollo. Las diferencias se relacionan con factores sociales (falsa percepción de curación, barreras geográficas, económicas, etc). Dos de nuestros pacientes se encontraban en inducción, lo cual sumó al alto porcentaje de muerte en esta fase. De los 4 abandonos, en dos casos la causa fue decisión familiar, sin embargo regresarían meses después para reiniciar el tratamiento; un paciente abandonó definitivamente el tratamiento por decisión familiar argumentando que el motivo fue los efectos adversos del tratamiento y finalmente, un paciente tenía un alto riesgo social (habitante de la calle, ausencia de red de apoyo familiar). Si comparamos lo que ocurre en países de bajos a medianos ingresos similares al nuestro, un estudio transnacional reporta que en Panamá la tasa de abandono fue 2.3%; Nicaragua 15.5% y Honduras 16.4% (19). Trujillo y cols., en Colombia informan en su publicación una tasa de abandono de 5%(27). Se debe seguir fortaleciendo la adherencia al tratamiento, realizando un monitoreo permanente de la información disponible para los padres, del cumplimiento en la programación de citas, del requerimiento de apoyo económico para viajes y necesidades básicas. Algunos países han adoptado hacer una distinción de pacientes por grupos de riesgo social y administrativo como medidas para disminuir el abandono (34).

Con respecto a recaídas, nuestros resultados arrojaron una frecuencia de 9%, que es menor a la reportada a nivel mundial, por ejemplo Hunger y cols, describen una

entre 15-20%(2). Es importante señalar que los pacientes con LLA-T ,riesgo alto y los que presentan recaídas tempranas y muy tempranas, tienen peor pronóstico. En este trabajo, del total de recaídos, uno era leucemia T, y uno bifenotípica; 60% fueron recaídas muy tempranas y tempranas. En países latinoamericanos, Cuba reporta recaídas de 18.4%(35). En la publicación que incluyó 5 países centroamericanos, citada previamente, la cifra es de 15.8%(19). Algunos países como Perú muestran cifras más alarmantes de recaídas, como lo reportado por Castro y cols, quienes mencionan en su estudio una tasa de recaídas de 66%(36). En Colombia, nuevamente citamos a Trujillo y cols, que muestran un porcentaje de 5,9% (27), siendo la hematológica la más frecuente, igual a nuestros resultados. Aunque Mattos y cols., también en Bogotá reportan una tasa muy elevada (42.1%)(28). De forma similar a lo anotado en otros estudios, nuestra población de adolescentes concentró el mayor porcentaje de recaídas y el 50% de los pacientes se encontraba en mantenimiento largo.

Otro de los desenlaces medidos es el traslado, que si bien no es mencionado en la mayoría de la literatura revisada, cobra mucha importancia en nuestro país. Según lo anotado por Castro en 2012(37), en Colombia hasta 25% de los pacientes son cambiados de institución por razones exclusivas del asegurador, sin tener en cuenta la necesidad de los pacientes, ubicación geográfica o disponibilidad de las tecnologías necesarias en los centros para su atención(37). La razón para estos traslados se relaciona con cambio en las relaciones contractuales de los aseguradores, con los centros de oncología, búsqueda de menores costos (37). En nuestro estudio se encontró 8.41%, mucho menor a la encontrada en el estudio referido; planteamos que esto es debido a que en la Costa Caribe Colombiana son pocos los centros que ofrecen el servicio de oncohematología pediátrica a diferencia de Bogotá. Es llamativo que el 90% de los pacientes pertenecían al régimen subsidiado, hecho que concuerda con la creciente crisis de las EPS subsidiadas , incumpliendo la ley 1388 de 2010 para los niños con cáncer (12). Y de ninguna forma se justifica la deficiencia administrativa en asegurar consultas, tratamientos y evitar traslados.

En nuestro estudio no se evaluó desnutrición, pero es evidente que sería una variable a considerar, especialmente teniendo en cuenta la población vulnerable que compone la muestra estudiada. Está descrito que la desnutrición conduce a disminución de la intensidad de tratamiento, y en consecuencia mayor riesgo de recaídas(38). La prevalencia de DNT en niños con cáncer en países de bajos a medianos ingresos como el nuestro, puede exceder en un 50%. Sumado al retraso diagnóstico aumenta riesgo de morir en un 20-50%(39).

Por otro lado, se estima que a nivel mundial 10-15% de los pacientes con LLA mueren por complicaciones relacionadas con el tratamiento (2) . En nuestro estudio de forma general se encontró una cifra de 25%, que como ya se ha mencionado puede obedecer a los mismos factores relacionados con la mortalidad en general y la muerte en inducción.

Las complicaciones más frecuentes fueron la neutropenia febril, infecciones y sepsis, similar a otras publicaciones. Nuestra hipótesis es que la causa es multifactorial pero incluye la consulta tardía y el manejo inoportuno durante la neutropenia febril. La evidencia indica que más de un tercio de las causas de muerte en pacientes con LLA se deben a complicaciones infecciosas (40,41).

Por lo anterior se han diseñado protocolos para actuar de forma anticipada. Precisamente en una de las instituciones vinculadas a este trabajo, se adoptó un protocolo de clasificación del riesgo de neutropenia, que ha impactado en la sobrevida de los pacientes (Coronell y Castro, datos no publicados).

Otras complicaciones menos son la anemia y la trombocitopenia que pueden ser secundarias a la LLA o a la toxicidad de la quimioterapia. Encontramos que la mayoría tuvo requerimiento transfusional durante algún momento de la quimioterapia, presentándose reacciones alérgicas en un 6%, y en 1.7 % registró muerte derivada de esta causa, lo que resalta la importancia de reducir el uso de hemoderivados a las indicaciones específicas. No se encontraron estudios que hayan analizado las reacciones a hemocomponentes.

Las reacciones a la asparaginasa fue del 5%, por debajo de la reportada a nivel mundial (2-18%)(42), sólo un paciente presentó pancreatitis por asparaginasa y tuvo un desenlace fatal. En Colombia, la muerte relacionada con el tratamiento, ha sido informada en estudios previos como el de Trujillo y cols (3, 6%)(27), Buendía (6, 17%)(31) y Suárez (7.7%)(28).

La proporción de niños con LLA curada con éxito ha aumentado progresivamente con el tiempo; el uso de la combinación de quimioterapia moderna ha dado como resultado una remisión a largo plazo en casi el 80-90% de los niños diagnosticados con LLA (2). Lo anterior se refiere a países de altos ingresos, porque en países de bajos a medianos ingresos como el nuestro, estas cifras todavía se mantienen por debajo de la mediana mundial. De hecho, el estudio CONCORD-2 resalta que la sobrevida a 5 años a nivel mundial es muy variable; durante 1995-1999, el rango va desde 10.6% en registros de China, hasta 86.8% en Austria; y entre 2005-2009, va desde 52.4% (Cali, Colombia) hasta 91.6 en Alemania (43). Navarrete y cols., llevaron a cabo un estudio para evaluar su protocolo de manejo en 5 países centroamericanos (Nicaragua, Costa Rica, El Salvador, Panamá y Honduras); ellos reportan una sobrevida global y libre de evento de 68.2% y 59.4%, respectivamente (19). En Cuba, se informa una sobrevida libre de eventos con el protocolo BFM de 68.7%(44). En el Instituto de Cáncer Dana-Farber de México, la global fue de 63.9% y la libre de eventos 52.3% luego de 3.9 años de seguimiento(45). En Guatemala, 64.1% y libre de eventos a 5 años 56.2%(46). Existe una publicación de Nicaragua donde se muestra incluso porcentajes más bajos (global 48% a 5 años y 39.6% a 10 años de seguimiento)(32). En Perú se observó el mismo fenómeno en una cohorte retrospectiva: global 32.5% a 5 años(36). Y en Venezuela, la sobrevida global se calculó en 57% y libre de enfermedad 18.8%(47).

Para el caso específico de Colombia, se estima una sobrevida de 53.8% (43.9-63.6)(6), aunque en algunas ciudades específicas como Bogotá se reportan tasas de sobrevida más altas (sobrevida global de 79.9%)(27), esta no es la realidad para todo el país. En nuestro trabajo encontramos una sobrevida global de 65.2% y libre de evento 55.2%, como es evidente, las cifras no son muy diferentes de los

datos obtenidos en países vecinos, pero si lo son al comparar con registros de otras latitudes. Sin embargo, resaltamos la tendencia al aumento de este parámetro desde el inicio del seguimiento en 2013 (conformación de las unidades de oncohematología en Cartagena), en donde observamos una sobrevida de 50%; hasta el 2018, cuando se obtuvo la tasa más alta (78.8%). Esto indica que los esfuerzos por la estandarización de protocolos de procedimientos y manejo, optimización de tiempos de tratamiento con disminución de barreras de acceso a nuestra población vulnerable, así como la creciente experiencia de las unidades de oncohematología en la ciudad, impactan fuertemente en el éxito de la terapia de estos pacientes.

CONCLUSIONES

- La mortalidad de los pacientes pediátricos con LLA, es elevada a expensas del alto porcentaje de muertes en inducción, especialmente en la primera semana de tratamiento. Este hallazgo sugiere que una intervención razonable para disminuir este indicador, es diseñar estrategias para fortalecer el tamizaje y diagnóstico oportuno.
- La educación a la población general, así como el énfasis en el estudio del cáncer durante la formación de los profesionales de la salud (especialmente en los primeros niveles de atención), deben ser objetivo de las políticas públicas en salud. Los resultados de este estudio están a disposición de las autoridades distritales para poner en marcha el plan de mejoras.
- Es necesaria la optimización de la atención de los pacientes con enfermedades oncológicas porque el éxito de la terapia depende de esto. La experiencia creciente en el tratamiento de pacientes con LLA en las dos unidades de oncohematología pediátrica de la ciudad, ha permitido la identificación temprana de falencias en la ruta de atención y su intervención oportuna. Sin embargo, sigue siendo un reto el manejo de complicaciones frecuentes derivadas de la quimioterapia, especialmente las de tipo infeccioso.

- La sobrevida viene en aumento sostenido, lo cual habla de la importancia de la estandarización de procesos, control de barreras al servicio de salud y la experiencia de los profesionales encargados de la atención de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Howard SC, Metzger ML, Wilimas JA, Quintana Y, Pui CH, Robison LL, et al. Childhood cancer epidemiology in low-income countries. *Cancer*. 2008;112(3):461–72.
2. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1541–52.
3. 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;32(3):174–84.
4. Gupta S, Antillon FA, Bonilla M, Fu L, Howard SC, Ribeiro RC, et al. Treatment-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia in Central America. *Cancer*. 2011;
5. Prucker C, Attarbaschi A, Peters C, Dworzak MN, Pötschger U, Urban C, et al. Induction death and treatment-related mortality in first remission of children with acute lymphoblastic leukemia: A population-based analysis of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster study group. *Leukemia*. 2009;
6. Pui CH, Yang JJ, Bhakta N, Rodriguez-Galindo C. Global efforts toward the cure of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2018;2(6):440–54.
7. Metzger M, Howard S, Fu L, Peña A, Stefan R, Hancock M, et al. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukaemia in resource-poor countries. *Lancet*. 2003;362(9385):706–8.
8. López-Hernández MA, Alvarado-Ibarra M, Jiménez-Alvarado RM, De Diego-Flores JE, González-Avante CM. Adolescentes con leucemia aguda linfoblástica de novo: Eficacia y seguridad de un protocolo pediátrico versus uno de adultos. *Gac Med Mex*. 2008;
9. Lassaletta Atienza A. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr Integr*. 2016;
10. Jaime-Pérez JC, Pinzón-Uresti MA, Jiménez-Castillo RA, Colunga-Pedraza JE, González-Llano Ó, Gómez-Almaguer D. Relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia and outcomes at a reference center in Latin America: organomegaly at diagnosis is a significant clinical predictor. *Hematology*. 2018;23(1):1–9.
11. Vizcaíno M, Lopera JE, Martínez L, Reyes ID los, Linares A. Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes. *Rev Colomb Cancerol*. 2016;20(1):17–27.
12. Acuña L, Soler A, Valderrama F, Daza MT, Ramírez P, Niño A, et al. Boletín de Información técnica especializada-Cuenta de alto costo. Bogotá, Colombia; 2018.
13. Jastaniah W, Elimam N, Abdalla K, Iqbal BAC, Khattab TM, Felimban S, et al. Identifying causes of variability in outcomes in children with acute lymphoblastic leukemia treated in a resource-rich developing country. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;
14. Güneş AM era., Oren H, Baytan B, Bengoa SY ilma., Evim MS ezgi.,

- Gözmen S, et al. The long-term results of childhood acute lymphoblastic leukemia at two centers from Turkey: 15 years of experience with the ALL-BFM 95 protocol. *Ann Hematol.* 2014;93(10):1677–84.
15. Ribeiro RC, Pui C-H. Saving the Children — Improving Childhood Cancer Treatment in Developing Countries. *N Engl J Med.* 2005;
 16. Magrath I, Steliarova-Foucher E, Epelman S, Ribeiro RC, Harif M, Li CK, et al. Paediatric cancer in low-income and middle-income countries. *The Lancet Oncology.* 2013.
 17. Reyes-López A, Miranda-Lora AL, Ruíz-Cano J, Manuell-Lee G, Dorantes-Acosta E, Zapata-Tarrés M, et al. Factores pronósticos de supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular. (Spanish). Progn factors Surviv Pediatr patients with acute lymphoblastic Leuk Affil with Seguro Pop Insur program. 2012;69(3):197–204.
 18. Niñez D, Quero-hernández A, Montes-jiménez AD, Álvarez-solís RM, Reyes-gómez U, Olmo JCB, et al. Supervivencia de pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica en el Hospital de la Niñez Oaxaqueña. *Rev Mex Pediatría.* 2017;84(6):230–6.
 19. Navarrete M, E. R, Carrillo J, Bonilla M, Vasquez R, Peña A, et al. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Central America: A Lower-Middle Income Countries Experience. *J Clin Oncol.* 2014;61:803–9.
 20. Abboud MR, Ghanem K, Muwakkit S. Acute lymphoblastic leukemia in low and middleincome countries: Disease characteristics and treatment results. *Curr Opin Oncol.* 2014;26(6):650–5.
 21. Gupta S, Rivera-Luna R, Ribeiro RC, Howard SC. Pediatric Oncology as the Next Global Child Health Priority: The Need for National Childhood Cancer Strategies in Low- and Middle-Income Countries. *PLoS Med.* 2014;
 22. Ceppi F, Antillon F, Pacheco C, Sullivan CE, Lam CG, Howard SC, et al. Supportive medical care for children with acute lymphoblastic leukemia in low-and middle-income countries. *Expert Rev Hematol.* 2015;8(5):613–26.
 23. Campbell M, Castillo L, Riccheri C, Janic D, Jazbec J, Kaiseriva E, et al. A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood B Acute Lymphoblastic Leukemia- ALL IC-BFM 2009. 2015.
 24. Colombia M de S y protección social. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfoide aguda y leucemia mieloide aguda en niños , niñas y adolescentes. Colombia; 2013 p. 4–43.
 25. Rojas Díaz M. Cáncer en menores de 18 años- COLOMBIA, I Semestre-2018. Bogotá, Colombia; 2018.
 26. Uribe-Pérez CJ, Amado-Niño AM, Ramírez-Zambrano G, Alarcón-Amaya IC. Cáncer infantil en el Área Metropolitana de Bucaramanga ,. *MedUNAB.* 2011;14(2):86–93.
 27. Trujillo AM, Linares Ballesteros A, Sarmiento IC. Intensive chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Interim analysis in a referral center in Colombia. *Rev la Fac Med.* 2016;64(3):417.
 28. Mattos AS, Lagos Ibarra J, Rengifo Agudelo L, Piña M, Gamboa O. Evaluación del tratamiento ACHOP 2006 para leucemia linfoblástica aguda

- en niños del Instituto nacional de cancerología. Vol. 1. Instituto Nacional de Oncología Pediátrica; 2014.
29. Aguilar-Hernández M, Fernández-Castillo G, Núñez-Villegas NN, Pérez-Casillas RX, Núñez-Enríquez JC. [Leading causes of death during the induction therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017;55(3):286–91.
 30. Seif AE, Fisher BT, Li Y, Torp K, Rheam DP, Huang Y V, et al. Patients and hospital factors associated with induction mortality in ALL. 2015;61(5):846–52.
 31. Buendía MTA, Terselich G, Lozano JM, Viscaino MP. Acute lymphoblastic leukemia in children: Normalized comparison of conventional vs. intensive chemotherapy at the National Cancer Institute of Colombia. *Med Pediatr Oncol.* 1997;
 32. Pacheco C, Lucchini G, Valsecchi MG, Malta A, Conter V, Flores A, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Nicaragua: Long-Term Results in the Context of an International Cooperative Program Carlos. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(1):827–32.
 33. Mattos AS, Aguilera J, Salguero EA, Wiesner C. Pediatric oncology services in Colombia. *Colomb Med.* 2018;49(1):97–101.
 34. Suarez A, Piña M, Nichols-Vinuenza D, Lopera J, Rengifo L, Mesa M, et al. A Strategy to Improve Treatment-Related Mortality and Abandonment of Therapy for Childhood ALL in a Developing Country Reveals the Impact of Treatment Delays. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;27(1):4169.
 35. González Otero AI, Andrea Menéndez Veitía DI, Machín García SI, Eva Svarch DI, Mirta Campo Díaz DI, Raquel Fernández Nodarse III D, et al. Resultados del tratamiento de la Leucemia Linfocítica Aguda del niño en Cuba Results of the treatment of child Acute Lymphoid Leukemia in Cuba. 2014;30(1):36–46.
 36. Castro-Arechaga S, Ronceros-Salas L, Vega-Centeno S, Moreno M, Soto A. Global and disease-free survival in a peruvian cohort of patients with acute lymphoblastic leukemia. *Rev Perú Med Exp Salud Pública.* 2018;35(3):416–25.
 37. Castro Á. Evaluación del evento traslado durante el tratamiento para leucemia linfoblástica aguda en niños en un centro de referencia de oncología pediátrica en Bogotá. Universidad Nacional de Colombia; 2012.
 38. Martín-Trejo JA, Núñez-Enríquez JC, Fajardo-Gutiérrez A, Medina-Sansón A, Flores-Lujano J, Jiménez-Hernández E, et al. Early mortality in children with acute lymphoblastic leukemia in a developing country: the role of malnutrition at diagnosis. A multicenter cohort MIGICCL study. *Leuk Lymphoma.* 2017;58(4):898–908.
 39. Antillon F, Rossi E, Molina AL, Sala A, Pencharz P, Valsecchi MG, et al. Nutritional Status of Children During Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia in Guatemala. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(1):911–5.
 40. Zapata-Tarrés M, Klünder-Klünder M, Cicero-Oneto C, Rivera-Luna R, Ortega F, Velasco -Ríos, et al. Bol Med Hosp Infant Mex Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda artículo de investigación. *Bol Med Hosp Infant Mex.*

- 2012;69(3):218–25.
41. Graubner UB, Porzig S, Jorch N, Kolb R, Wessalowski R, Escherich G, et al. Impact of reduction of therapy on infectious complications in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;
 42. Schmiegelow K, Attarbaschi A, Barzilai S, Escherich G, Frandsen TL, Halsey C, et al. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus. *Lancet Oncol*. 2016;
 43. Bonaventure A, Harewood R, Stiller CA, Gatta G, Clavel J, Stefan DC, et al. Worldwide comparison of survival from childhood leukaemia for 1995–2009, by subtype, age, and sex (CONCORD-2): a population-based study of individual data for 89 828 children from 198 registries in 53 countries. *Lancet Haematol*. 2017;4(5):e202–17.
 44. García CL, Seivane FG, León VP, Martínez MA, García SP, Martin GC, et al. Evolución de la leucemia linfoblástica aguda en la edad pediátrica en 29 años (1972-2000). *An Pediatr*. 2006;64(1):52–8.
 45. Jiménez-Hernández E, Jaimes-Reyes EZ, Arellano-Galindo J, García-Jiménez X, Tiznado-García HM, Dueñas-González MT, et al. Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia under Treatment with the Protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1–9.
 46. Antillón FG, Blanco JG, Valverde PD, Castellanos M, Garrido CP, Girón V, et al. The treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in Guatemala: Biologic features, treatment hurdles, and results. *Cancer*. 2017;123(3):436–48.
 47. Zulay Nohemí Chona De Armas (*), Erika Francisca Montero Ávila (**), JJIL(***), Nohemí Chona De Armas Z, Francisca Montero Ávila E, José Inaty Lamillo J. Leucemia linfoblástica aguda: Evaluación clínico terapéutica del protocolo total XV modificado. *Hospital universitario de Caracas 2003-2007*. *Arch Venez Pueric Pediatr*. 2010;73(2):18–28.

TABLAS Y FIGURAS

TABLA 1. Características generales y clínicas de la población

		Total		Riesgo Estándar		Riesgo intermedio		Alto Riesgo		No clasificado por muerte	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
		116	100	22	100	62	100	30	100	2	100
Sexo	Masculino	64	55,2	14	63,6	33	53,2	16	53,3	1	50,0
	Femenino	52	44,8	8	36,4	29	46,8	14	46,7	1	50,0
Edad (años)	1-3.9	28	24,1	14	63,6	7	11,3	7	23,3	0	0,0
	4-7.9	35	30,2	5	22,7	22	35,5	8	26,7	0	0,0
	8-11.9	16	13,8	1	4,5	10	16,1	5	16,7	0	0,0
	>12	37	31,9	2	9,1	23	37,1	10	33,3	2	100,0
Inmunofenotipo	Precursores B	98	84,5	21	95,5	53	85,5	24	80,0	0	0,0
	Precursores T	15	12,9	1	4,5	8	12,9	4	13,3	2	100,0
	precursores B/T	2	1,7	0	0,0	0	0,0	2	6,7	0	0,0
	Indefinida	1	0,9	0	0,0	1	1,6	0	0,0	0	0,0
Cariotipo	Normal	74	63,8	19	86,4	38	61,3	16	53,3	1	50,0
	Anormal	10	8,6	1	4,5	6	9,7	3	10,0	0	0,0
	No Crecimiento o fallido	20	17,2	2	9,1	13	21,0	5	16,7	0	0,0
	Sin Datos	9	7,8	0	0,0	4	6,5	5	16,7	0	0,0
	No tomado	3	2,6	0	0,0	1	1,6	1	3,3	1	50,0
SNC	Positivo	8	6,9	0	0,0	4	6,5	3	10,0	1	50,0
	Negativo	104	89,7	21	95,5	57	91,9	25	83,3	1	50,0
	Sin Datos	2	1,7	1	4,5	1	1,6	0	0,0	0	0,0
	No evaluado	1	0,9	0	0,0	0	0,0	1	3,3	0	0,0
Prednisolona	No se realiza	1	0,9	0	0,0	0	0,0	1	3,3	0	0,0
	<1000 Blastos	93	80,2	22	100,0	57	91,9	14	46,7	0	0,0
	>1000 Blastos	15	12,9	0	0,0	1	1,6	14	46,7	0	0,0
	Sin Datos	2	1,7	0	0,0	1	1,6	1	3,3	0	0,0
	No Aplica	4	3,4	0	0,0	1	1,6	1	3,3	2	100,0
MO 15	No evaluado	2	1,7	0	0,0	2	3,2	0	0,0	0	0,0
	M1, Blastos < 5%	77	66,4	21	95,5	47	75,8	9	30,0	0	0,0
	M2, Blastos 5% - 25%	16	13,8	0	0,0	6	9,7	10	33,3	0	0,0
	M3, Blastos > 5%	8	6,9	0	0,0	1	1,6	7	23,3	0	0,0
	Sin Datos	6	5,2	0	0,0	4	6,5	2	6,7	0	0,0
	No Aplica	7	6,0	1	4,5	2	3,2	2	6,7	2	100,0
t(9;22)	Diluido	2	1,7	0	0,0	2	3,2	0	0,0	0	0,0
	Negativo	98	84,5	19	86,4	58	93,5	21	70,0	0	0,0
	Positivo	2	1,7	0	0,0	0	0,0	2	6,7	0	0,0
	Sin Datos	12	10,3	3	13,6	4	6,5	5	16,7	0	0,0
t(4;11)	No tomado	4	3,4	0	0,0	0	0,0	2	6,7	2	100,0
	Negativo	97	83,6	19	86,4	55	88,7	23	76,7	0	0,0
	Positivo	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Sin Datos	15	12,9	3	13,6	7	11,3	5	16,7	0	0,0
t(12;21)	No tomado	4	3,4	0	0,0	0	0,0	2	6,7	2	100,0
	Negativo	84	72,4	17	77,3	48	77,4	19	63,3	0	0,0
	Positivo	10	8,6	2	9,1	5	8,1	3	10,0	0	0,0
	Sin Datos	18	15,5	3	13,6	9	14,5	6	20,0	0	0,0
t(1;19)	No tomado	4	3,4	0	0,0	0	0,0	2	6,7	2	100,0
	Negativo	64	55,2	15	68,2	34	54,8	15	50,0	0	0,0
	Positivo	2	1,7	0	0,0	1	1,6	1	3,3	0	0,0
	Sin Datos	46	39,7	7	31,8	27	43,5	12	40,0	0	0,0
Leucocitos	No tomado	4	3,4	0	0,0	0	0,0	2	6,7	2	100,0
	Total	112	100,0	22	100,0	59	100,0	29	100,0	2	100,0
	< 20 000	76	67,9	21	95,5	42	71,2	13	44,8	0	0,0
	20 000 -50 000	15	13,4	0	0,0	8	13,6	7	24,1	0	0,0
	50 000 - 100 000	10	8,9	0	0,0	6	10,2	4	13,8	0	0,0
	100 000 - 200 000	5	4,5	1	4,5	1	1,7	1	3,4	2	100,0
EMR	>200 000	6	5,4	0	0,0	2	3,4	4	13,8	0	0,0
	Total	116	100	22	100	62	100	30	100	0	0,0
	Día 15									0	0,0
	<0,1%	48	41,3	16	72,7	30	48,3	3	10,0	0	0,0
	0,1-10%	37	31,8	5	22,7	23	37,0	9	30,0	0	0,0
	>10%:	19	16,3	0	0,0	2	3,2	16	53,3	0	0,0
	Sin datos	5	4,3	0	0,0	5	8,0	0	0,0	0	0,0
	No clasificados por muerte	7	6,0	1	4,5	2	3,2	2	6,6	0	0,0
	Día 33									0	0,0
	Negativo: < 0,01%	69	59,4	17	77,2	41	66,1	13	43,3	0	0,0
Positivo: >0,01%	25	21,5	2	9,0	10	16,1	11	36,6	0	0,0	
Sin datos	6	5,1	3	13,6	6	9,6	0	0	0	0,0	
No clasificados por muerte	16	13,7	0	0	5	8	6	20	0	0,0	

TABLA 2. Mortalidad por categoría de riesgo.

Total		n	Riesgo Estándar		Riesgo intermedio		Alto Riesgo		No clasificado por muerte	
		116	22	%	62	%	30	%	2	%
Muerte	Sin datos	1	1	4,5	0	0,0	0	0,0	0	0
	No	76	17	77,3	44	71,0	15	50,0	0	0
	Si	40	4	18,2	19	29,0	15	50,0	2	100
Causa	Infección	1	0	0,0	1	5,3	0	0,0	0	0,0
	Neutropenia Febril	5	2	50,0	3	15,8	0	0,0	0	0,0
	Sepsis/Choque séptico	15	1	25,0	3	15,8	11	73,3	0	0,0
	Hipofibrinogenemia	3	0	0,0	3	15,8	0	0,0	0	0,0
	Trombosis	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Síndrome de lisis tumoral	2	0	0,0	1	5,3	0	0,0	1	50,0
	Leucostasis cerebral	2	0	0,0	0	0,0	1	6,7	1	50,0
	Alergia a medicamentos	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Toxicidad por medicamento	4	0	0,0	2	10,5	2	13,3	0	0,0
	Reacción transfusional	2	0	0,0	2	10,5	0	0,0	0	0,0
	Progresión de la enfermedad	3	0	0,0	2	10,5	1	6,7	0	0,0
	Recaída	1	0	0,0	1	5,3	0	0,0	0	0,0
	Otras	2	1	25,0	1	5,3	0	0,0	0	0,0
Fase de quimioterapia al momento de la muerte	Protocolo IA	17	3	75,0	6	31,6	6	40,0	2	100,0
	Protocolo IB	7	1	25,0	6	31,6	0	0,0	0	0,0
	Consolidación MM	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Consolidación Bloques HR	5	0	0,0	0	0,0	5	33,3	0	0,0
	Protocolo II fase 1	2	0	0,0	2	10,5	0	0,0	0	0,0
	Protocolo II fase 2	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Mantenimiento largo	3	0	0,0	1	5,3	2	13,3	0	0,0
Estado de la enfermedad al momento de la muerte	PosTMO	2	0	0,0	2	10,5	0	0,0	0	0,0
	Recaída	3	0	0,0	2	10,5	1	6,7	0	0,0
	De alta	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	NA	1	0	0,0	0	0,0	1	6,7	0	0,0
	No inició TTO	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Edad (años)	1-3.9	7	4	100,0	1	5,3	2	13,3	0	0,0
	4-7.9	9	0	0,0	7	36,8	2	13,3	0	0,0
	8-11.9	9	0	0,0	6	31,6	3	20,0	0	0,0
	>12	15	0	0,0	5	26,3	8	53,3	2	100,0
Sexo	Hombre	18	1	25,0	7	36,8	9	60,0	1	50,0
	Mujer	22	3	75,0	12	63,2	6	40,0	1	50,0
Prednisolona	<1000 Blastos	26	4	100,0	16	84,2	6	40,0	0	0,0
	>1000 Blastos	9	0	0,0	1	5,3	8	53,3	0	0,0
	Sin Datos	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	No Aplica	4	0	0,0	1	5,3	1	6,7	2	100,0
	No evaluado	1	0	0,0	1	5,3	0	0,0	0	0,0
Leucocitos	< 20 000	21	4	100,0	12	63,2	5	33,3	0	0,0
	20 000 -50 000	9	0	0,0	5	26,3	4	26,7	0	0,0
	50 000 - 100 000	2	0	0,0	1	5,3	1	6,7	0	0,0
	100 000 - 200 000	4	0	0,0	1	5,3	1	6,7	2	100,0
	>200 000	4	0	0,0	0	0,0	4	26,7	0	0,0
Procedencia	Urbano	24	2	50,0	10	52,6	7	46,7	2	100,0
	Rural	16	2	50,0	9	47,4	8	53,3	0	0,0
Régimen	No tiene	1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	50,0
	Subsidiado	26	0	0,0	15	78,9	10	66,7	1	50,0
	Contributivo	12	3	75,0	4	21,1	5	33,3	0	0,0
	Especial	1	1	25,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

TABLA 3. Recaída discriminada por riesgo.

		Riesgo									
		Riesgo Estándar		Riesgo intermedio		Alto Riesgo		No clasificado por muerte			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	Total	116	100	22	100	62	100	30	100	2	100
Recaída	si	10	8,6	1	4,5	6	9,7	3	10	0	0
	no	106	91,4	21	95,5	56	90,3	27	90	2	100
Tipo de Recaída	1	6	5,2	1	4,5	2	3,2	3	10	2	100
	2	2	1,7	0	0	2	3,2	0	0	0	0
	3	2	1,7	0	0	2	3,2	0	0	0	0
	4	106	91,4	20	90,9	56	90,3	27	90	2	100
Sitio de Recaída	1	7	6,0	1	4,5	3	4,8	3	10	0	0
	2	1	0,9	0	0	1	1,6	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	2	1,7	0	0	2	3,2	0	0	0	0
	5	106	91,4	20	90,9	56	90,3	27	90	2	100
Edad	1	28	24,1	14	63,6	7	11,3	7	23,3	0	0
	2	35	30,2	5	22,7	22	35,5	8	26,7	0	0
	3	16	13,8	1	4,5	10	16,1	5	16,7	0	0
	4	37	31,9	2	9,1	23	37,1	10	33,3	2	100

TABLA 4. Complicaciones por riesgo

		n	Riesgo Estándar	Riesgo intermedio	Alto Riesgo	No clasificado por muerte
			22	62	30	2
Inducción	Si	104	20	56	26	2
	No	10	2	6	2	0
	N/A	0	0	0	0	0
	Sin datos	2	0	0	2	0
Protocolo IB	Si	81	14	45	22	0
	No	15	4	9	2	0
	N/A	20	4	8	6	2
Protocolo Mm	Si	23	5	18	0	0
	No	36	10	26	0	0
	N/A	57	7	18	30	2
Bloques	Si	22	0	0	22	0
	No	2	1	1	0	0
	N/A	92	21	61	8	2
Protocolo II FASE A	Si	46	6	30	10	0
	No	21	5	13	3	0
	N/A	49	11	19	17	2
Protocolo II FASE B	Si	37	6	20	11	0
	No	27	5	21	1	0
	N/A	52	11	21	18	2
Mantenimiento	Si	30	5	17	8	0
	No	27	3	20	4	0
	N/A	59	14	25	18	2

TABLA 5. Eventos deletéreos (A)

	Inducción										Protocolo IB										Protocolo Mm									
Sin Datos	2										20										57									
No	10										15										36									
Si	104										81										23									
	n	%	RE	%	RI	%	RA	%	ND	%	n	%	RE	%	RI	%	RA	%	ND	%	n	%	RE	%	RI	%	RA	%	ND	%
Infeccion	63	61	14	22,2	29	46,0	20	31,7	0	0,0	34	42,0	8	23,5	19	55,9	7	20,6	0	0,0	11	47,8	3	27,3	8	72,7	0	0,0	0	0,0
Transfusión	101	97	19	18,8	54	53,5	28	27,7	0	0,0	65	80,2	11	16,9	37	56,9	17	26,2	0	0,0	13	56,5	4	30,8	9	69,2	0	0,0	0	0,0
UCIp	35	34	4	11,4	21	60,0	8	22,9	2	5,7	18	22,2	3	16,7	14	77,8	1	5,6	0	0,0	2	8,7	0	0,0	2	100,0	0	0,0	0	0,0
Trombosis	2	2	0	0,0	0	0,0	2	100,0	0	0,0	3	3,7	1	33,3	2	66,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Alergia	1	1	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0	2	2,5	0	0,0	1	50,0	1	50,0	0	0,0	1	4,3	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0
Neutropenia Febril	83	80	16	19,3	42	50,6	25	30,1	0	0,0	70	86,4	12	17,1	38	54,3	20	28,6	0	0,0	14	60,9	3	21,4	11	78,6	0	0,0	0	0,0
Transaminitis	3	3	0	0,0	2	66,7	1	33,3	0	0,0	2	2,5	1	50,0	1	50,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Hiperbilirrubinemia	2	2	0	0,0	2	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	4,3	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0
Mucositis	16	15	4	25,0	6	37,5	6	37,5	0	0,0	7	8,6	1	14,3	3	42,9	3	42,9	0	0,0	7	30,4	1	14,3	6	85,7	0	0,0	0	0,0
Cardiotoxicidad	1	1	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0	2	2,5	0	0,0	0	0,0	2	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Otras	6	6	1	16,7	4	66,7	1	16,7	0	0,0	3	3,7	3	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	17,4	0	0,0	4	100,0	0	0,0	0	0,0
Muerte	38	37	4	10,5	19	50,0	13	34,2	2	5,3	21	25,9	1	4,8	11	52,4	9	42,9	0	0,0	4	17,4	0	0,0	4	100,0	0	0,0	0	0,0

TABLA 5. Eventos deletéreos (B)

	Bloques HR									Protocolo II Fase A									Protocolo II Fase B									Mantenimiento												
Sin Datos	92									49									52									59												
No	2									21									27									27												
Si	22									46									37									30												
	n	%	RE	%	RI	%	RA	%	ND	%	n	%	RE	%	RI	%	RA	%	ND	%	n	%	RE	%	RI	%	RA	%	ND	%	n	%	RE	%	RI	%	RA	%	ND	%
Infeccion	17	77,3	0	0,0	0	0,0	17	100,0	0	0,0	18	39,1	2	11,1	12	66,7	4	22,2	0	0,0	15	40,5	0	0,0	10	66,7	5	33,3	0	0,0	14	46,7	2	14,3	6	42,9	6	42,9	0	0,0
Transfusión	22	100,0	0	0,0	0	0,0	22	100,0	0	0,0	24	52,2	2	8,3	15	62,5	7	29,2	0	0,0	29	78,4	5	17,2	13	44,8	11	37,9	0	0,0	14	46,7	2	14,3	8	57,1	4	28,6	0	0,0
UCIp	12	54,5	0	0,0	0	0,0	12	100,0	0	0,0	5	10,9	2	40,0	2	40,0	1	20,0	0	0,0	3	8,1	0	0,0	2	66,7	1	33,3	0	0,0	2	6,7	0	0,0	0	0,0	2	100,0	0	0,0
Trombosis	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Alergia	1	4,5	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	6,7	0	0,0	1	50,0	1	50,0	0	0,0
Neutropenia Febril	22	100,0	0	0,0	0	0,0	22	100,0	0	0,0	36	78,3	4	11,1	26	72,2	6	16,7	0	0,0	27	73,0	4	14,8	16	59,3	7	25,9	0	0,0	24	80,0	5	20,8	13	54,2	6	25,0	0	0,0
Transaminitis	3	13,6	0	0,0	0	0,0	3	100,0	0	0,0	3	6,5	0	0,0	1	33,3	2	66,7	0	0,0	1	2,7	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0	1	3,3	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0
Hiperbilirrubinemia	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,2	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Mucositis	10	45,5	0	0,0	0	0,0	10	100,0	0	0,0	7	15,2	1	14,3	5	71,4	1	14,3	0	0,0	7	18,9	1	14,3	3	42,9	3	42,9	0	0,0	2	6,7	0	0,0	0	0,0	2	100,0	0	0,0
Cardiotoxicidad	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,2	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Otras	2	9,1	0	0,0	0	0,0	2	100,0	0	0,0	2	4,3	0	0,0	2	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	3,3	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0
Muerte	9	40,9	0	0,0	0	0,0	9	100,0	0	0,0	4	8,7	0	0,0	2	50,0	2	50,0	0	0,0	6	16,2	0	0,0	4	66,7	2	33,3	0	0,0	7	23,3	0	0,0	4	57,1	3	42,9	0	0,0

TABLA 6. Clasificación del riesgo

Características	Riesgo estándar (debe cumplir todos los criterios)	Riesgo intermedio	Riesgo alto (al menos uno de los criterios debe cumplirse)
Edad al diagnóstico	>1 año y/o <6 años	<1 año y/o ≥6 años	
Leucocitos al diagnóstico	<20.000/uL	>20.000/uL	
Respuesta esteroides al día 8	<1000 blastos/uL	<1000 blastos/uL	>1000 blastos/uL
EMR en médula ósea al día 15	<0.1%	<10%	>10%
Médula ósea al día 15	M1 (<5% de blastos por morfología) o M2 (>5 y <25% de blastos por morfología)	M1 o M2	M3
Médula ósea al día 33	M1 (< 5% de blastos por morfología)	M1	M2 o M3
Biología molecular	Negativo para t(9;22) (BCR/ABL) o t(4;11) (MLL/AF4)	Negativo para t(9;22) (BCR/ABL) o t(4;11) (MLL/AF4)	Positivo para t(9;22) (BCR/ABL) o t(4;11) (MLL/AF4) o hipodiploidía ≤45 cromosomas

TABLA 7. Protocolo de tratamiento BFM ALL-IC 2009

Inducción	Inducción	
	Prednisolona Vincristina Daunorrubicina L asparaginasa QT intratecal	60 mg/m2/d. Días 1-28 1.5 mg/m2/d. Días 8,15,22,29 30 mg/m2/d. Días 8,15 (22,29 riesgo intermedio y alto) 5000 UI/m2/d. Días 12,15,18,21,24,27,30,33 Metotrexate. Días 1,12,33
Fase IB	Fase IB	
	Mercaptopurina Ciclofosfamida Mesna Citarabina QT intratecal	60 mg/m2/d. Días 36-63 (28 días) 1000 mg/m2/d. Días 36 y 64 1:1 ciclofosfamida 75 mg/m2/d. Días 38-41, 45-48, 52-55, 59-62 Metotrexate. Días 45 y 59
Consolidación	Protocolo mM (LLA B y T RE-RI)	Bloque HR1 (x2) (LLA B y T RA)
	Mercaptopurina Metotrexate* Folinato Ca QT intratecal	25 mg/m2/d, días1-56 2 gr/m2/d c/14 días(x4). días8,22,36,50 15 mg/m2 (x3) 42, 48, 54 h después MTX Metotrexate. Día 2
	*5 gr/m2/día en LLA T RE-RI	Dexametasona Vincristina Metotrexate Folinato Ca Ciclofosfamida Mesna Citarabina L asparaginasa QT intratecal
		20 mg/m2/d. Días 1-5 1.5 mg/m2/d. Días 1 y 6 5 gr/m2/d. Día 1 15 mg/m2 (x3) 42, 48, 54 h después MTX 200 mg/m2/d. días2-4 c/12 horas. 5 dosis 1:1 ciclofosfamida 2000 mg/m2/d. Día 5 (2 dosis en total) 25.000 UI/m2/d. Día 6 MTX/Ara-C/Prednisona. Día 2
	Bloque HR2 (x2) (LLA B y T RA)	Bloque HR3 (x2) (LLA B y T RA)
Dexametasona Vincristina Metotrexate Folinato Ca Ifosfamida Mesna Daunorrubicina L asparaginasa QT intratecal	20 mg/m2/d. Días 1-5 1.5 mg/m2/d. Días 1 y 6 5 gr/m2/d. Día 1 15 mg/m2 (x3) 42, 48, 54 h después MTX 800 mg/m2/d. días2-4 c/12 horas. 5 dosis 1:1 ifosfamida 30 mg/m2/d. Día 5 25.000 UI/m2/d. Día 6 MTX/Ara-C/Prednisona. Día 2	Dexametasona Citarabina Etoposido L asparaginasa QT intratecal
		20 mg/m2/d. Días 1-5 2000 mg/m2/d. Días 1-2 c/12 horas. 4 dosis 100 mg/m2/d. Días 3-5 c/12 horas. 5 dosis 25.000 UI/m2/d. Día 6 MTX/Ara-C/Prednisona. Día 2
Reinducción	Protocolo II Fase A	
	Dexametasona Vincristina Doxorrubicina Lasparaginasa	10mg/m2/d.Días1-21 1.5mg/m2/d.Días 8,15,22,29 30mg/m2/d.Días 8,15,22,29 10.000UI/m2/d.Días 8,11,15,18
	Protocolo II Fase B	
	Tioguanina Ciclofosfamida Mesna Citarabina QT intratecal	60 mg/m2/d. Días 36-49 (14 días) 1000mg/m2/d.Día 36 1:1ciclofosfamida 75mg/m2/d.Días38-41,45-48 Metotrexate.Días 38y45(MTX/Ara-C/PrednisonaRA)
	Mantenimiento	
	Metotrexate Mercaptopurina QT intratecal	50mg/m2/d 20mg/m2/semana Metotrexate(RE-Rlx4)MTX/Ara-C/Prednisolona

FIGURA 1. Flujograma

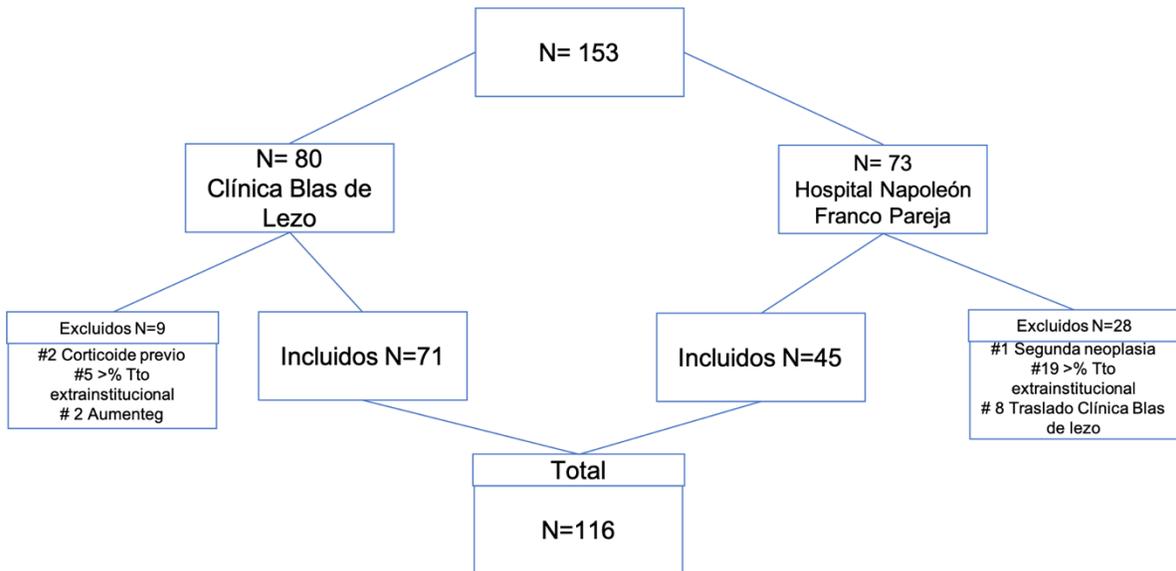


FIGURA 2. Mortalidad por riesgo

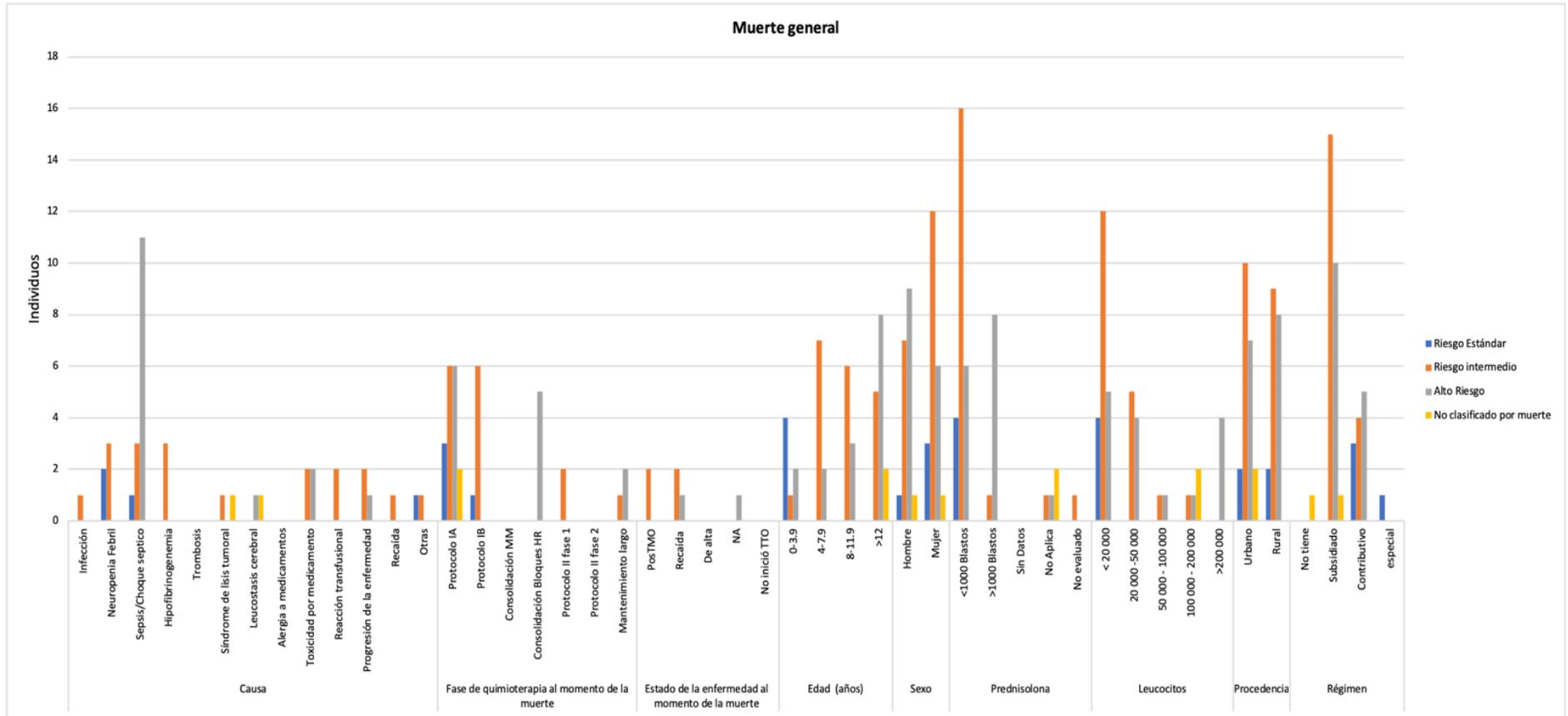


FIGURA 3. Mortalidad en inducción

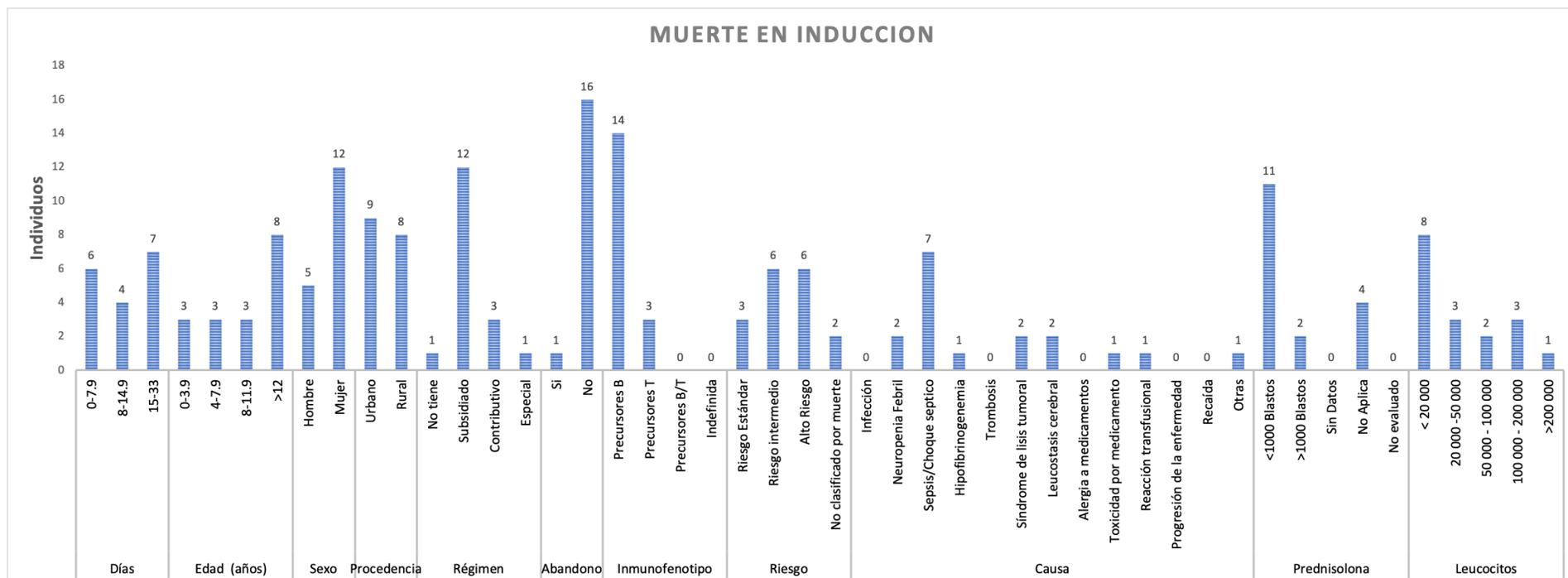


FIGURA 4. Curvas de sobrevida

