



Sobrevida y factores asociados en niños con Leucemia Linfoide Aguda en un centro de referencia de Bogotá

Autora

Lizeth Johana Castelblanco Coy

**Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de Pediatra**

Tutores o director de tesis

Dra. Sandra Patricia Garcés Sterling

Dr. Alberto Vélez-Van-Meerbeke

Escuela De Medicina y Ciencias de la Salud

Pediatría

Universidad del Rosario

Bogotá D.C. - Colombia

2020

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencia de la Salud

Título de la investigación: Sobrevida y factores asociados en niños con Leucemia Linfocítica Aguda en un centro de referencia de Bogotá

Instituciones participantes: Fundación Cardioinfantil

Tipo de investigación: Estudio descriptivo de serie de casos en el cual se va a evaluar la sobrevida de pacientes con LLA. Posteriormente, se hará un análisis con un modelo de cohortes para establecer cómo diferentes factores ponen en riesgo la sobrevida.

Investigador principal: Lizeth Johana Castelblanco Coy

Asesor clínico o temático: Dra. Sandra Patricia Garcés Sterling

Asesor metodológico: Dr. Alberto-Vélez-Van-Meerbeke

Tabla de Contenido

1. Título	4
2. Resumen	5
Abstract	6
3. Planteamiento de problema	7
4. Justificación	8
5. Marco Teórico	8
6. <i>Objetivo general</i>	18
6. <i>Objetivos específicos</i>	18
7. Formulación de hipótesis	19
8. Metodología	19
8.1 <i>Tipo y diseño de estudio</i>	19
8.2 <i>Población y muestra (universo, marco muestral, Muestra)</i>	19
8.3 <i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	20
8.4 <i>Definición y operacionalización de variables</i>	20
8.5 <i>Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos</i>	254
8.6 <i>Plan de procesamiento de análisis de datos (procesamiento y análisis)</i>	255
8.7 <i>Alcances y límites de la investigación</i>	25
8.8 <i>Aspectos éticos</i>	26
8.9 <i>Presupuesto</i>	28
8.10 <i>Cronograma</i>	29
9. Resultados	30
10. Discusión	44
11. Conclusión & recomendaciones	50
12. Referencias	52

1. Título

Sobrevida y factores asociados en niños con Leucemia Linfocítica Aguda en un centro de referencia de Bogotá.

2. Resumen

Introducción: La Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) es el cáncer más común en niños. Existen estudios de supervivencia y sus factores asociados en países de altos ingresos, pero pocos en países de ingreso mediano-alto, como Colombia.

Objetivo: Establecer la supervivencia global y analizar los factores que inciden en la misma.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo de serie de casos de niños con LLA tratados en la Fundación Cardioinfantil 2007-2017. Se obtuvieron datos de 72 pacientes. Se obtuvo información demográfica, paraclínica, del tratamiento recibido y desenlace en una base de datos. Se estableció la supervivencia global y posteriormente se realizó un análisis con modelo de cohortes para establecer las diferentes variables que la afectaban. Las curvas de supervivencia fueron estimadas con el método Kaplan-Meier. Los factores encontrados se evaluaron mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se obtuvo aprobación del comité de ética.

Resultados: La supervivencia a 10 años fue de 73,9%. La LDH al diagnóstico ($P=0,012$), clasificación del riesgo ($P=0,013$), tratamiento recibido ($P=0,009$), no adherencia al tratamiento ($P=0,000$), necesidad de segundo esquema de tratamiento por recaída ($P=0,000$) y en el análisis multivariado, la procedencia ($P=0,037$) la impactaron negativamente.

Conclusiones: La supervivencia global es equiparable con centros de referencia nacionales en cáncer infantil. Se requiere la realización de estudios prospectivos en donde se identifiquen nuevos factores de riesgo que expliquen la falla al tratamiento de la LLA pediátrica y que permitan diseñar protocolos de tratamiento cada vez más específicos y tendientes a mejorar la supervivencia de los pacientes.

Palabras clave: Leucemia Linfocítica Aguda; Niños; Supervivencia; Mortalidad

Abstract

Introduction: Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is the most common type of cancer in children. There are several studies in high-income countries regarding survival rate and its associated factors, but studies are lacking in upper-middle income countries, like Colombia.

Objective: To establish the overall survival rate and to analyze its associated factors that negatively impact it.

Methods: A descriptive case study of children with Acute Lymphoblastic Leukemia who were treated at Fundación Cardioinfantil from 2007-2017 was carried out. Data obtained from case records of 72 patients was analyzed. Information regarding demographic profile, labs on diagnosis, treatment, and outcome were recorded on a database. Overall survival rate was determined and a cohort analysis was used to establish which factors affected it. Survival curves were estimated using the Kaplan–Meier method. Associated factors were assessed using Cox Proportional Hazards Regression Analysis. The study was approved by the ethics committee.

Results: Overall 10-year survival rate was 73.9%. LDH on diagnosis ($P= 0,012$), risk stratification ($P= 0,013$), treatment administered ($P= 0,009$), non adherence to treatment ($P=0,000$), second course of treatment due to relapse ($P=0,000$) and on multivariate analysis urban areas of origin ($P=0,037$) negatively impacted survival rate.

Conclusions: Overall survival rate is comparable to national pediatric cancer reference centers. Future prospective studies that recognize other associated factors that potentially explain treatment failure are needed. This will enable new randomized controlled trials that may evaluate different and more targeted treatment protocols that Will improve overall survival rates in children with ALL.

Key words: Acute Lymphoblastic Leukemia; Children; Survival rate; Mortality

3. Planteamiento de problema

La Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) es el cáncer más común en niños, constituyendo el 30% del total de neoplasias y el 82.5% de todas las leucemias en pediatría (1–3). Es más frecuente en población hispana y se describe una ligera predominancia por el sexo masculino (4,5). Si bien no se logra establecer un agente causal para la aparición de esta enfermedad, existen factores de riesgo asociados, siendo los genéticos uno de los primeros en describirse y medioambientales, tales como el estar en contacto con radiación ionizante durante la gestación o en el periodo postnatal (6,7). También se ha descrito la exposición preconcepcional del padre a la irradiación (8,9). La exposición del paciente a pesticidas, solventes y a hidrocarburos como la gasolina y el tricloroetileno durante su vida genera mayor riesgo de sufrir de esta enfermedad (10,11). En Colombia se diagnostican aproximadamente 777 casos nuevos anuales, estando presente en 5.2 por cada 100.000 habitantes y se estima que la mortalidad en niños con leucemia no clasificada es de 2.2 por cada 100.000 habitantes (12–15).

En países desarrollados la sobrevida ha aumentado en la última década, pero la incidencia no ha cambiado (3,16–18). La mejora en las cifras puede deberse al uso de protocolos efectivos de quimioterapia múltiple, la introducción de mayores medidas de soporte para disminuir la toxicidad medicamentosa, el aumento de disponibilidad de tratamientos más especializados, al trasplante de médula ósea y a la mejoría en técnicas diagnósticas (19–21).

Se han descrito características clínicas y paraclínicas que influyen en el desenlace de la enfermedad, las cuales tienen el potencial de cambiar drásticamente el pronóstico (21–24). Hasta la fecha se han descrito pocos estudios en el país que analizan la mortalidad por LLA en niños (2,13,25,26). El no contar con datos ni estadísticas en nuestra población puede limitar el potencial benéfico de un tratamiento, disminuyendo así la sobrevida y aumentando adicionalmente la morbilidad.

Al establecer la pregunta de investigación, se usará la estrategia PICO: ¿Cuál es la sobrevida posterior al inicio de tratamiento y sus factores asociados en niños con diagnóstico de LLA atendidos en la FCI durante el periodo 2007 a 2017?

4. Justificación

La Leucemia Linfocítica Aguda es la neoplasia más frecuente en niños; su prevalencia es de 81 por cada millón de habitantes y la incidencia, de 14 por cada millón de niños (27). Se define como la expansión clonal y detención secundaria de un estadio de hematopoyesis linfocítica normal, resultando en transformación maligna de precursores de células B y T en la médula ósea en linfoblastos (28–30). El tratamiento consta de diferentes fases según el protocolo utilizado y dura en promedio 104 semanas (31,32). El pilar del tratamiento depende de la estratificación del riesgo del paciente, siendo las categorías estándar, intermedio y alto riesgo (31).

El cáncer en general representa una enfermedad con alto impacto económico sobre el sistema de salud, perteneciendo así a la lista de patologías del Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo (1,27). Esta enfermedad constituye un problema importante de salud pública dada la morbilidad generada, destacándose la irrupción del entorno psicosocial y familiar del paciente, los efectos reversibles e irreversibles secundarios al tratamiento, la necesidad de cambio de tratamiento por recaída, la probabilidad incrementada de sufrir una segunda neoplasia posteriormente, sin dejar a un lado el alto riesgo de mortalidad que estos pacientes sufren (13,33–40).

Llama la atención que la sobrevida en países de ingresos altos es de hasta el 85% (22,41). En Cali, Colombia, Bravo y colaboradores describen la sobrevida del 41% a cinco años medida entre 1994 y 2003 (42). Existe una evidente disparidad entre las estadísticas en países con altos ingresos económicos en comparación con países con ingresos mediano-alto, mediano bajo o bajos (18,41,43). Si bien pueden existir varias explicaciones para esta diferencia, un elemento clave en el desenlace de la enfermedad es el tratamiento recibido. En Colombia el tratamiento suministrado se rige por protocolos internacionales, siendo el Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) 2000 el utilizado

antes del 2009 y el ALL IC 2009 posteriormente (44–46). Un aspecto importante que ha demostrado influir en la sobrevida es el estrato socioeconómico (18,23,47). Otro factor que se ha evaluado como determinante en el desenlace de esta enfermedad es el biológico, el cual hace referencia a las características del individuo durante enfermedad (21,24,48).

Mediante este estudio descriptivo de serie de casos, se logrará establecer la sobrevida y posteriormente, se hará un análisis con un modelo de cohortes, cuyo objetivo es evaluar qué factores biológicos influyeron en la sobrevida de los niños con LLA. Al contar con los resultados, se podrá ampliar la pregunta de investigación a otros centros de la ciudad y posteriormente a varias ciudades del país, fomentando así la investigación en conjunto a fin de mejorar la atención y desenlaces de los niños con LLA.

5. Marco teórico

La Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) es la expansión clonal y detención secundaria de un estadio de hematopoyesis linfocítica normal, resultando en transformación maligna de precursores de células B y T en la médula ósea en células leucémicas (21–23). Se diagnostican aproximadamente 497 casos anualmente y se estima que la mortalidad en niños con leucemia no clasificada es de 2.2 por cada 100.000 habitantes (12–14). Es la neoplasia más frecuente en niños, constituyendo el 25% del total de neoplasias y el 72% de todas las leucemias en pediatría (1,2,49,50). El 80% de casos diagnosticados de LLA ocurre en pacientes menores de 18 años (51). En Colombia, la prevalencia es de 81 por cada millón de habitantes y la incidencia, de 14 por cada millón de niños (27). Presenta un pico de presentación en menores entre los dos y cinco años y entre los cinco y nueve años de edad es más frecuente en varones (2,52,53).

Existe mayor incidencia de la LLA en condiciones con alteraciones genéticas somáticas. Se describen 3 grupos de síndromes con alta predisposición para desarrollar la enfermedad; síndromes de inmunodeficiencia, síndromes de genes de reparación de DNA y síndromes de genes supresores de

tumores. Dentro del primer grupo se encuentra la Agammaglobulinemia congénita y el Síndrome de Wiskott-Aldrich, hallando mutaciones en el gen BTK, localizado en el locus Xq22.1 y gen WASP en el locus Xp11.23, respectivamente (54–56). En el segundo grupo se menciona Ataxia telangiectasia, Síndrome de rotura de Nijmegen, Síndrome de Bloom y Anemia de Fanconi (30,52,57–62). Sus respectivas mutaciones se encuentran en los genes ATM, NBS1, BLM ubicados en los locus 11q22.3, 8q21.3 y 15q26.1 (56). La anemia de Fanconi se ha relacionado con mutación en distintos genes, tales como FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCI, FANCL, FANCM, FANCN (63). En el tercer grupo se describe el Síndrome de Li-Fraumeni, cuya mutación se localiza en el gen TP53 ubicado en el locus 17p13.1 y el Síndrome Down, cuya alteración se localiza en el cromosoma 21 (30,52,56,64,65).

Se ha descrito variantes alélicas comunes que aumentan la susceptibilidad de adquirir la enfermedad, estando los genes identificados relacionados con proliferación y diferenciación de células hematopoyéticas (66). Al estar alterados estos procesos, se incrementa la probabilidad de inducir tumorigénesis tanto pre como postnatalmente (67). Sin embargo, no todos los pacientes que presentan las variantes alélicas desarrollan la enfermedad, sugiriendo un efecto aditivo medioambiental adicional (66).

La edad de inicio de la enfermedad en algunos pacientes y la alta tasa de concordancia en gemelos monocigotos sugiere altamente que algunas de las mutaciones iniciales son adquiridas in útero (49). Existe evidencia creciente de estudios epidemiológicos que sugieren aumento de riesgo de LLA ligado a una respuesta inmune anormal secundario a exposición a diferentes infecciones durante la infancia temprana (68–71). Se ha propuesto que algunos virus juegan un papel en la fisiopatología de la LLA al integrarse en el genoma de las células B precursoras, irrumpiendo la diferenciación y control de la proliferación en pacientes susceptibles (68,69,72,73).

Las manifestaciones clínicas iniciales son inespecíficas. Se presenta hepatoesplenomegalia en el 68%, fiebre en el 60%, astenia y adinamia en el 50%, sangrado en el 48% y palidez en el 40% de los

pacientes (49,74,75). El hemograma evidencia en gran parte casos de pancitopenia o bicitopenia, estando la línea blanca más frecuentemente comprometida; por otra parte también se puede presentar leucocitosis o hiperleucocitosis (30). Si existe infiltración del sistema linfoide los pacientes presentarán hepatomegalia, esplenomegalia con o sin linfadenopatías mediastinales, que podrían ocasionar síndrome de vena cava superior (75–77).

Puede existir compromiso extramedular, principalmente en el sistema nervioso central y testículos (30). Menos del 5% de los niños al momento del diagnóstico tienen afección del sistema nervioso central. Pueden presentarse con signos de hipertensión endocraneana, focalización, signos de compromiso cerebeloso y alteraciones hipotalámicas e hipofisarias, entre otros. Los varones pueden tener compromiso testicular en cualquier fase de la enfermedad en aproximadamente 10-23% de los casos (78). Se ha descrito adicionalmente afección renal, gastrointestinal, dérmica, cardíaca, pulmonar, ósea y ovárica, sin embargo ocurren muy infrecuentemente (30,31,79–81).

El diagnóstico de la enfermedad se realiza al identificar linfoblastos en el frotis de sangre periférica y en médula ósea, el cual debe mostrar más del 25% de linfoblastos en las células nucleadas totales, haciendo la salvedad que se debe completar el estudio mediante citometría de flujo con el fin de esclarecer la línea celular comprometida, el inmunofenotipo y la genética (45). Los linfoblastos se caracterizan por ser células indiferenciadas con cromatina nuclear difusamente distribuida, uno o más nucléolos y citoplasma basófilo (30). Ya que la identificación de alteraciones genéticas influye en el pronóstico, se debe reconocer mediante estudio citogenético molecular y convencional con Bando-G de alta resolución. Esto con el fin de identificar los genes más importantes para definir el pronóstico, los cuales son BCR/ABL, MLL/AF4 y TEL/AML1 (45,46). En la LLA se ha descrito la presencia de múltiples alteraciones cromosómicas, tanto aneuploidías o rearrreglos cromosómicos que conllevan a la regulación positiva de genes que codifican para factores de transcripción, receptores de citocinas, receptores de tirosin-kinasa o modificadores epigenéticos (67). La identificación de estas anomalías cromosómicas es fundamental para la estratificación del riesgo del paciente (67). Siempre que sea

posible se sugiere utilizar técnicas de citogenética molecular como reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o hibridación inmunofluorescente in situ (FISH) para tamizar algunas irregularidades citogenéticas que pueden no detectarse con los métodos ya mencionados (82,83). Las más estudiadas son t(12;21), t(9;22), t(4;11), t(1;19) y t(10;14) (29).

Con el fin de descartar invasión extramedular se debe realizar un examen físico completo y exhaustivo, haciendo énfasis en sitios sospechosos buscando adenomegalias; la palpación testicular buscando aumento de tamaño sin dolor, etc. (46). Si se encuentra alguna anormalidad, se debe solicitar ecografía testicular. Adicionalmente, se debe solicitar punción lumbar previo al inicio del tratamiento, radiografía de tórax en proyecciones AP y lateral con el fin de evaluar el diámetro máximo del mediastino a nivel de T5, radiografía dorsolumbar en proyección lateral y radiografía de muñeca izquierda en proyección dorsopalmar, ecografía de cuello, mediastino y abdomen según criterio médico, examen neurológico completo. En caso tal que se detecte alguna anomalía, tanto en la radiografía de tórax o en el examen neurológico, se debe complementar con tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) (45). Ya que los quimioterapéuticos utilizados tienen efectos secundarios, se debe evaluar el estado basal del paciente. Se debe solicitar pruebas de coagulación tales como protrombina, fibrinógeno, dímero D, proteína C, proteína S, antitrombina III, función renal, hepática, electrolitos, electrocardiograma, ecocardiograma y electroencefalograma (46,84).

Para evaluar el compromiso del sistema nervioso central (SNC) se describen los siguientes términos: SNC 1, negativo, líquido cefalorraquídeo (LCR) sin blastos, sin compromiso ni evidencia clínica de enfermedad del SNC; SNC 2, se identifican menos de 5 blastos por microlitro en citocentrifugado de LCR, la relación de eritrocitos en LCR a leucocitos es de 100 a 1 o menor. Con esta relación se define que la punción lumbar (PL) fue no traumática. Si presenta una relación de eritrocitos a leucocitos mayor a 100 a 1, se considera PL traumática (85–87). También dentro de esta categoría se identifica presencia de punción lumbar traumática con recuento leucocitario mayor a 50.000 por microlitro. El

SNC 3 se define por masa tumoral en cerebro o meninges detectada por TC o RM, PL no traumática con recuento en citocentrifugado de más de 5 blastos por microlitro, paresia de pares craneales, compromiso retiniano aislado; estos dos últimos sin importar que el citocentrifugado de LCR sea negativo y que no se demuestre masa tumoral en las imágenes (46,88–91).

En SNC 1, los pacientes con LLA inmunofenotipo T con más de 100.000 leucocitos por microlitro a diagnóstico y de 1 año o mayores deben recibir radioterapia profiláctica 12 Gy, al igual que los pacientes de alto riesgo (45). En SNC3, todos los pacientes deben recibir radioterapia terapéutica; en los pacientes de 1 año hasta menores de 2 años reciben 12 Gy, en los pacientes de dos años o mayores deben recibir 18 Gy (45,92).

Existen estratificaciones de riesgo para clasificar la LLA y esto depende del protocolo de tratamiento usado. Se describe el riesgo estándar, intermedio y alto, representando el 14%, 38% y 48% de falla al tratamiento, respectivamente. Se mencionan a continuación los criterios para el protocolo BFM ALLIC 2009; todos se deben cumplir para clasificar al paciente en riesgo estándar (RE) y se mencionan a continuación:

- Recuento inicial de leucocitos al diagnóstico menor a 20.000 por microlitro.
- Presencia de menos de 1000 blastos por microlitro en la evaluación de frotis de sangre periférica el día 8.
- Edad entre 1 año y 5 años, 11 meses y 29 días.
- Enfermedad mínima residual por citometría de flujo menor a 0,1% o médula ósea en M1 o M2 en el día 15.
- Médula ósea M1 el día 33 (45,46).

En el grupo de riesgo alto (RA) se describen los siguientes criterios:

- Presencia de más de 1000 blastos por microlitro en la evaluación de frotis de sangre periférica el día 8.

- Todos los pacientes con riesgo intermedio y médula ósea en M3 el día 15.
- Todos los pacientes con RE o RI y enfermedad mínima residual al día 15 >10%.
- Médula ósea en M2 o M3 en el día 33.
- Translocación t(9;22) [BCR/ABL] o t(4;11) [MLL/AF4].
- Hipodiploidía ≤ 44 .

Sólo se requiere un criterio para catalogarlo en este grupo (45,46).

En el grupo de riesgo intermedio (RI) ingresan todos los pacientes que no fueron estratificados ni en RE ni en RA (45,46).

Para el protocolo BFM 2000 (44), se mencionan los criterios de RE, RI, RA y MAR a continuación:

Riesgo estándar=

- Buena respuesta a prednisona tras 7 días de tratamiento (menos de 1000 blastos por microlitro en la evaluación de frotis de sangre periférica al día 8).
- Ausencia de translocaciones de alto riesgo t(9;22) [BCR/ABL] o t(4;11) [MLL/AF4].
- Médula ósea M1 el día 33.
- Enfermedad mínima residual (EMR) negativa al día 33 (momento de evaluación #1) y al día 79 (momento de evaluación #2, corresponde al día 1 del protocolo M) medidos con marcadores moleculares cuya sensibilidad es $\leq 10^{-4}$.
- Inmunofenotipo pre-B o T.

Riesgo intermedio=

- Criterios de EMR para RE o RA ausentes.
- EMR puede estar positivo en uno de los dos momentos de evaluación, pero en el segundo momento debe estar $< 10^{-3}$.

Riesgo alto=

- Mala respuesta a prednisona tras 7 días de tratamiento (más de 1000 blastos por microlitro en la evaluación de frotis de sangre periférica al día 8).
- Menos de 100.000 leucocitos por microlitro al diagnóstico, inmunofenotipo diferente a pro-B o T y negativo para traslocaciones de alto riesgo.
- Médula ósea M1 al día 15.
- Médula ósea M1 al día 33.
- EMR al segundo momento de evaluación $< 10^{-3}$ o desconocido.

Muy alto riesgo=

- EMR al segundo momento de evaluación $> 10^{-3}$.
- Mala respuesta a prednisona al día 8 e inmunofenotipo T, pro B o más de 100.000 leucocitos al diagnóstico.
- t(9;22) [BCR/ABL] positiva.
- t(4;11) [MLL/AF4] positiva.
- Médula ósea M3 al día 15 en un paciente ya clasificado como RA.

La definición del estado de médula ósea M1 se define como menos de 5% de blastos, M2 como 5 al 24% de blastos y M3 como presencia de 25 o mayor porcentaje de blastos en médula ósea, que se basa en un conteo de 200 células (30,45,46).

Otra clasificación de características citológicas de los tipos morfológicos de la LLA según la clasificación Francesa-Americana-Británica (FAB), que tiene en cuenta el tamaño celular, la cromatina nuclear, la forma del núcleo, el nucléolo, la cantidad de citoplasma, la basofilia y la vacuolación citoplasmática (30). Dependiendo de los hallazgos se clasifica en L1, L2 o L3 (93,94). La LLA inmunofenotípicamente se distribuye en precursores B, de células B maduras y de células T; corresponden al 80%, 1-2% y el 15-20%, respectivamente (30).

En Colombia el tratamiento suministrado se rige por protocolos internacionales, antes del 2009 se usó

el Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) 2000 (44) y posteriormente el BFM ALLIC 2009 (45,46).

El tratamiento consta de las siguientes fases; inducción a la remisión, intensificación precoz, consolidación, reinducción tardía, radioterapia holocránea según la clasificación del riesgo y mantenimiento (46,95,96). El paciente debe ser valorado según protocolos institucionales si presenta alguna indicación para trasplante de células hematopoyéticas (46).

Se requiere realizar seguimiento durante y al finalizar el tratamiento con el fin de detectar secuelas tanto tempranas como tardías e identificar recaídas (14,97,98). Se recomienda realizar seguimiento con hematooncología pediátrica cada dos meses durante el primer año, trimestral durante el segundo año, semestral durante el tercer año y anual desde el cuarto año en adelante. El hemograma y frotis de sangre periférica se solicitarán únicamente durante el primer año de seguimiento (14).

Existen complicaciones cardiacas, endocrinológicas, neurológicas y pulmonares asociadas al uso de quimioterapéuticos (34,98–100). Se describen anomalías electrocardiográficas, ecocardiográficas, disnea de esfuerzo, anomalías en las pruebas de función pulmonar, anomalías endocrinológicas dadas por pubertad retrasada, talla baja, anomalías menstruales, alteraciones en pruebas de función tiroidea, androgénica y estrogénica, neurológicas como convulsiones, hipoacusia, retraso en el lenguaje y alteraciones neurocognitivas (98,99,101–108).

Existen características biológicas que modifican el pronóstico de la enfermedad tales como la clasificación del riesgo de la enfermedad, inmunofenotipo, cariotipo, presencia de variantes genéticas y respuesta temprana al tratamiento (24,109). La LLA inmunofenotipo T tiene peor desenlace que los otros inmunofenotipos y se ha relacionado con aumento del riesgo de falla al tratamiento durante la fase de inducción, recaída temprana y recaída aislada tardía al sistema nervioso central (24,110). La presencia de hiperdiploidía con ganancia de al menos cinco cromosomas se asocia con pronóstico favorable (111). Por el contrario, la hipodiploidía se ha asociado a peor desenlace (112). Los pacientes con reordenamientos del gen MLL rara vez presentan mutaciones adicionales, lo que sugiere que su

presencia aislada es suficiente para desencadenar la enfermedad y asociarse adicionalmente a pobre pronóstico (113). Así mismo, la presencia de cromosoma filadelfia t(9;22)(q34;q11) se relaciona con peor resultado, el cual ha mejorado posterior a la terapia molecular dirigida contra inhibidores de tirosin-kinasa (114). En Colombia se ha descrito una sobrevida a cinco años de 78.6% y de 61.9% en pacientes de riesgo estándar y alto riesgo, respectivamente (26).

En Brazil, Lustosa de Sousa et al. llevaron a cabo un estudio prospectivo multicéntrico con 76 pacientes pediátricos tratados entre el 2007 y 2009 en el Hospital Infantil Albert Sabin, Hospital do Câncer Haroldo Juaçaba y el Hospital Luis França (24). Concluyeron que la edad menor a un año, recuento leucocitario mayor a 50.000×10^9 células/litro e inmunofenotipo pro B fueron factores pronóstico desfavorables (24). La sobrevida global a 5 años fue de 72% (24).

No sólo los factores biológicos tienen el potencial de cambiar el desenlace de la LLA. La sobrevida en lugares como Norteamérica, Europa occidental, Oceanía y algunos países de Asia oscila entre el 85-90% (4,5,22,23,53,115). Sin embargo se conoce que estas estadísticas nunca han sido equiparables en Latinoamérica, describiéndose tasas de sobrevida a cinco años de 30 al 75% (2,13,18,116). Si bien esto puede ser explicado por una diferencia racial, la cual sí cambia el pronóstico de la enfermedad, pudiera simplemente reflejar la desigualdad de ingresos económicos en los diferentes países y su repercusión concomitante en la salud poblacional (18,67,116). A raíz de este hallazgo, diferentes instituciones en Europa y Norteamérica han establecido programas de acompañamiento a centros de atención de pacientes con cáncer infantil en Latinoamérica, con el objetivo de cerrar la brecha de desigualdad de sobrevida entre países de altos ingresos con aquellos de medios y bajos ingresos logrando tras 15 años de acompañamiento disminución en la tasa de mortalidad (116,117).

Como ya se mencionó, son pocos los estudios en Colombia que mencionan estadísticas de sobrevida en LLA. Bravo y colaboradores realizaron una investigación llevada a cabo en Cali donde mediante un análisis retrospectivo llevado a cabo desde 1977 hasta 2011 de cáncer infantil hallaron para el caso de leucemia una sobrevida global a cinco años de $24.9\% \pm 4.3\%$, $37.9\% \pm 4.0$ y $51.8\% \pm 4.6$ durante

los años 1992-1996, 1007-2001 y 2002-2006, respectivamente (2). Suárez et al., en representación del Instituto Nacional de Cancerología y en colaboración internacional con el Dana-Farber / Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center describieron un estudio de cohortes con el fin de evaluar el impacto de la modificación del protocolo utilizado institucionalmente para el tratamiento de la LLA. Incluyeron 99 pacientes diagnosticados entre el 2007 y 2010 y los compararon con 181 pacientes tratados durante 1995 a 2004, antes del cambio de protocolo. Hallaron mejoría significativa en las tasas de mortalidad y la sobrevida global a 2 años fue del 88% y 64% para pacientes con riesgo estándar y alto riesgo, respectivamente. Evidenciaron adicionalmente que el único factor que reducía la sobrevida global era el abandono al tratamiento (117). Por último el estudio descriptivo de Sarmiento-Urbina y colaboradores el cual se realizó con 183 pacientes atendidos en la Fundación Hospital de la Misericordia en Bogotá durante 2007-2012 evidenció que la sobrevida global a cinco años fue de 74,7%, 78.6% para los pacientes de riesgo estándar y 61.9% para pacientes de alto riesgo (26).

6. Objetivos

Objetivo general

Establecer la sobrevida global y posteriormente realizar un análisis de los factores que inciden en la sobrevida de niños con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda atendidos en la Fundación Cardioinfantil durante el periodo 2007-2017.

Objetivos específicos

1. Identificar y caracterizar las variables clínicas de los pacientes con LLA en el periodo de estudio.
2. Determinar la sobrevida posterior al inicio de tratamiento de los pacientes durante el periodo de estudio.
3. Identificar las causas de mortalidad en los pacientes con LLA en la FCI.

4. Analizar cómo estas causas impactan la sobrevida de los pacientes posterior al inicio del tratamiento.

7. Formulación de hipótesis

- 1) Verdadera (H1a): La sobrevida global será similar a la descrita en nuestro país (70-80%).
- 2) Verdadera (H1b): Los pacientes evaluados con las siguientes características al momento del diagnóstico tendrán menor sobrevida: mayores de 10 años o menores de 1 año, más de 50.000 leucocitos, mayor nivel de LDH al diagnóstico, inmunofenotipo T, cariotipo anormal.
- 3) Nula (H0a): La sobrevida global será diferente a la descrita en nuestro país (<70% ó >80%).
- 4) Nula (H0b): Los pacientes evaluados con las siguientes características al momento del diagnóstico no tendrán menor sobrevida: mayores de 10 años o menores de 1 año, más de 50.000 leucocitos, mayor nivel de LDH al diagnóstico, inmunofenotipo T, cariotipo anormal.

8. Metodología

8.1 Tipo y diseño de estudio:

Estudio descriptivo de serie de casos, en el cual se va a evaluar la sobrevida de una cohorte de pacientes con LLA. Posteriormente, se hará un análisis con un modelo de cohortes para analizar como diferentes factores ponen en riesgo la sobrevida.

8.2 Población y muestra (universo, marco muestral, muestra)

Población: niños con diagnóstico de LLA atendidos en la FCI entre el 2007 al 2017. Se contaron los días de seguimiento desde la fecha del inicio del tratamiento hasta el momento de la muerte, en el caso de presentarse, o hasta la fecha de la última nota en la historia clínica.

Muestra: se tomará toda la población de pacientes con diagnóstico de LLA tratados en la FCI en los años 2007-2017. Para el análisis de los factores que inciden en la sobrevida, se calculó el tamaño de muestra según el método del modelo de regresión establecido por Freeman (118) en el cual se consideran las variables que conformarán el modelo final en conjunto, donde por cada variable se

esperan mínimo 10 desenlaces más un ajuste. Tomando los 5 factores estudiados se espera que mínimo una variable significativa de cada factor conforme el modelo final. Se espera un total de 60 desenlaces y teniendo en cuenta una proporción de sobrevida de 85% (22) se debe tener un tamaño de muestra final de 71 pacientes con un ajuste por pérdidas del 10% para un total de 79 pacientes.

$$n1 = 10 * (k + 1)$$

k: número de variables del modelo

$$n1 = 10 * (5 + 1) = 60$$

$$n0 = \frac{n1 * q}{p} = \frac{60 * 0.15}{0.85} = 11$$

$$n = n1 + n0 = 60 + 11 = 71$$

Con ajuste por pérdidas del 10%

$$n(\text{ajustado}) = \frac{71}{(1 - 0.10)} = 79$$

8.3 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión: Pacientes de 0-18 años diagnosticados con LLA y atendidos en la FCI entre el 2007-2017.

Criterios de exclusión:

- Síndrome Down
- Leucemia Burkitt
- Anemia de Fanconi
- Síndrome Wiskott—Aldrich
- Síndrome de rotura de Nijmegen
- Síndrome de Bloom
- Síndrome Li-Fraumeni
- Agammaglobulinemia congénita
- Ataxia telangiectasia

8.4 Definición y operacionalización de variables

Tabla 1. Variables primarias

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Inmunofenotipo	Tipo predominante de células cancerígenas	Cualitativa	Nominal	0: Pre B 1: Pre B común (CD10+) 2: B maduro (Burkitt) 3: Pre T 4: T intermedio 5: T maduro/cortical
Cariotipo	Cromosomas del cuerpo humano que pueden predisponer a LLA	Cualitativa	Nominal	1: Hiperdiploidía 2: Hipodiploidía 3: t(12;21) 4: t(9;22) 5: t(4;11) 6: t(1;19) 7: t(10;14) 8: Normal 9: Anormal, no relacionado con LLA 999999999: Sin datos
Leucocitos al diagnóstico	Recuento leucocitario al momento del diagnóstico	Cuantitativo	Discreto	500-20.000 20.001-100.000 >100.000 999999999: Sin datos
Clasificación del riesgo de la enfermedad	Riesgo de falla al tratamiento	Cualitativa	Nominal	0: Riesgo estándar 1: Riesgo intermedio

	<p>El bajo riesgo se define por cumplir todas las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad ≥ 1 año a < 6 años - Leucocitos al diagnóstico $< 20.000/\mu\text{L}$ - Blastos al día 8 $< 1000/\mu\text{L}$ - Enfermedad mínima residual por citometría de flujo $< 0,1\%$ o médula ósea en M1 o M2 en el día 15 - Médula ósea en M1 el día 33 (45) <p>El riesgo intermedio se define por ausencia de criterios para riesgo estándar o alto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frotis de sangre periférica en el día 8: $< 1,000$ blastos/μL - Edad < 1 año y ≥ 6 años - Recuento inicial de leucocitos $\geq 20,000/\mu\text{L}$ - Enfermedad mínima residual por citometría de flujo $< 10 \%$ o médula ósea en M1 o M2 en el día 15 - Todos los pacientes con riesgo bajo y enfermedad mínima residual al día 15 $\geq 0.1\%$ - Todos los pacientes en riesgo bajo (estándar) con médula ósea en M3 al día 15 - Médula ósea en M1 el día 33 (45) <p>El riesgo alto se define por la presencia de cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frotis de sangre periférica en el día 8: $\geq 1,000$ blastos/μL - Todos los pacientes con riesgo intermedio y 			2: Riesgo alto
--	---	--	--	----------------

	<p>médula ósea en M3 el día 15</p> <ul style="list-style-type: none"> - Todos los pacientes con riesgo bajo (estándar) o riesgo intermedio y enfermedad mínima residual al día 15 >10% - Medula ósea en M2 o M3 en el día 33 - Translocación t(9;22) [BCR/ABL] o t(4;11) [MLL/AF4] - Hipodiploidía ≤ 44 (45) 			
Nivel LDH	Resultado de lactato deshidrogenasa en sangre	Cuantitativo	Discreto	U/L 999999999: Sin datos

Tabla 2. Variables exploratorias

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Edad	Tiempo que transcurre entre el nacimiento y la fecha de recolección de datos	Cuantitativa	Continua, de razón	Años
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina (119)	Cualitativo	Nominal	0: Femenino 1: Masculino
Raza	Grupo étnico al que pertenece	Cualitativo	Ordinal	0: Indígena 1: Raizal 2: Negro 3: Otro
Presencia de complicaciones	Aparición de condiciones a raíz de la LLA o de su tratamiento,	Cualitativo	Nominal	0: Infecciosas 1: Neurológicas 2: Órganos de los sentidos

	excluyendo enfermedad extramedular			3: Cardiovasculares 4: Pulmonares 5: Gastrointestinales 6: Renales 7: Osteoarticulares 8: Dermatológicas 9: Vasculares 10: Otras 999999999: Sin datos
Invasión extramedular	Presencia de células cancerígenas fuera de la médula ósea	Cualitativa	Nominal	0: Sistema nervioso central 1: Testicular 2: No 3: Ovárica 4: Pulmonar 5: Otros 999999999: Sin datos
Procedencia	Lugar de residencia	Cualitativa	Nominal	0: zona urbana 1: zona rural
Tratamiento	Esquema de medicación dada según el riesgo de falla al tratamiento	Cualitativo	Nominal	0: Protocolo riesgo estándar BFM 2000 1: Protocolo riesgo intermedio BFM 2000 2: Protocolo riesgo alto BFM 2000 3: Protocolo riesgo estándar ALLIC 2009 4: Protocolo riesgo intermedio ALLIC 2009 5: Protocolo riesgo alto ALLIC 2009 6: Otros 7: Ninguno

Adherencia al tratamiento	Recibió esquema de quimioterapia en las fechas estipuladas	Cualitativo	Nominal	0: Sí 1: No 999999999: Sin datos
---------------------------	--	-------------	---------	--

8.5 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos

Se van a recolectar los datos una vez se obtenga la aprobación del comité de ética en una base de datos de Excel y se utilizará en SPSS 24 y Stata 15.0 para el análisis de las variables.

8.6 Plan de procesamiento de análisis de datos (procesamiento y análisis)

Se realizará un estudio descriptivo completo y se analizarán los datos obtenidos. Para las variables cualitativas, se va a hacer una descripción en términos de frecuencias absolutas y relativas, al igual que porcentajes y frecuencias. Para las variables continuas, se usarán medidas de tendencia central (promedio, mediana o moda) y medidas de dispersión (desviación estándar).

Se determinará la normalidad de la muestra a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se realizarán las curvas de supervivencia a través del método Kaplan Meier y se analizará las diferencias entre las distribuciones de supervivencia de los factores de estudio con la prueba Log Rank para identificar factores asociados.

En el análisis multivariado para identificar los factores en conjunto explicativos de la supervivencia, se utilizará modelo de riesgos proporcionales de Cox y se evaluará el supuesto de los riesgos proporcionales con el test del supuesto de riesgos proporcionales basado en residuos de Schoenfeld (phtest). En caso de no cumplirse el supuesto, se utilizará el modelo de Frailty models para supervivencia.

Se evaluarán los niveles de significancia con $p < 0.05$.

8.7 Alcances y límites de la investigación

El alcance del estudio es identificar la supervivencia en niños con LLA y los factores que la explican. El tipo de estudio usado en esta investigación es descriptivo, serie de casos, aunque se realizará un

análisis con un modelo de cohortes para evaluar cómo diferentes factores ponen en riesgo la sobrevida.

Al ser un estudio descriptivo con enfoque analítico, tiene limitaciones, dentro de las que se describen los sesgos de selección, de memoria y en menor medida de confusión, así como la muestra no representativa en algunos grupos de estudio.

El sesgo de selección se da principalmente porque los eventos ocurridos previo al evento va a influir en la probabilidad de ser seleccionado en el estudio. Así mismo, cabe mencionar que se incurre en este mismo sesgo dado que varios pacientes fueron descartados del estudio por datos faltantes en la historia clínica.

Se podría incurrir en el sesgo de memoria, donde el paciente o la familia no recuerde de forma exacta hechos o eventos previos que pudieran influir en el resultado, o que no estén consignados de manera completa en la historia clínica.

El sesgo de confusión puede ocurrir cuando asociado a un factor existe una variable de confusión que influye sobre la evolución del resultado del estudio.

El tiempo necesario para realmente identificar una variable como causante de un desenlace puede no ser el suficiente, ya que puede ser necesario mayor tiempo de seguimiento.

También se puede describir las limitaciones en la adquisición de la información; se presume que estará disponible en la historia clínica, sin embargo, habrá registros que no estarán completos, por lo que se deberá descartar esa historia clínica.

8.8 Aspectos éticos

El estudio se realizará dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008 (120). Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”

(121). Las características mismas de los pacientes hacen que sean vulnerables en cualquier escenario de investigación. Sin embargo, dado el tipo de estudio, no se generará ningún daño.

La investigación es clasificada dentro de la categoría sin riesgo, puesto que es un estudio documental de historias clínicas. De acuerdo con el párrafo primero del artículo 16 del capítulo I de la Resolución 8430 se establece que en las “investigaciones sin riesgo se podrá dispensar al investigador de la obtención” del consentimiento informado (121). Dada la clasificación de riesgo de la investigación, se exonera la realización del consentimiento informado.

Se limitó el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de la misma reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 8430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Se obtuvo permiso de autoridades la Fundación Cardioinfantil para obtener la información de las historias clínicas. Se codificaron los datos obtenidos con el fin de guardar la confidencialidad de los pacientes, de acuerdo al principio de confidencialidad estipulado en la ley estatutaria 1581 de 2012 (122). No habrá manera de identificar los datos de los pacientes una vez se proceda a realizar este paso. Una vez el estudio culmine, se destruirá la base de datos.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional. El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable. No existe ningún conflicto de interés por mi parte que deba declararse.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica

y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable.

Se obtuvo consentimiento del Comité de Ética en Investigación Clínica de la FCI consignado en el Acta No. 02-2019 del 30 de enero de 2019.

8.9 Presupuesto

RUBROS	FUENTE DE FINANCIACIÓN	TOTAL
	INVESTIGADOR	
Personal	\$80.000/hora	190 horas= \$15.200.000
Asesor temático	\$100.000/hora	190 horas= \$19.000.000
Asesor metodológico	\$100.000/hora	190 horas= \$19.000.000
Computadores	\$1.500.000	\$1.500.000
Material Bibliográfico	\$4.500.000	\$4.500.000
Servicios Técnicos	\$ 500.000	\$500.000
TOTAL	\$ 59.700.000	\$ 59.700,000

8.10 Cronograma

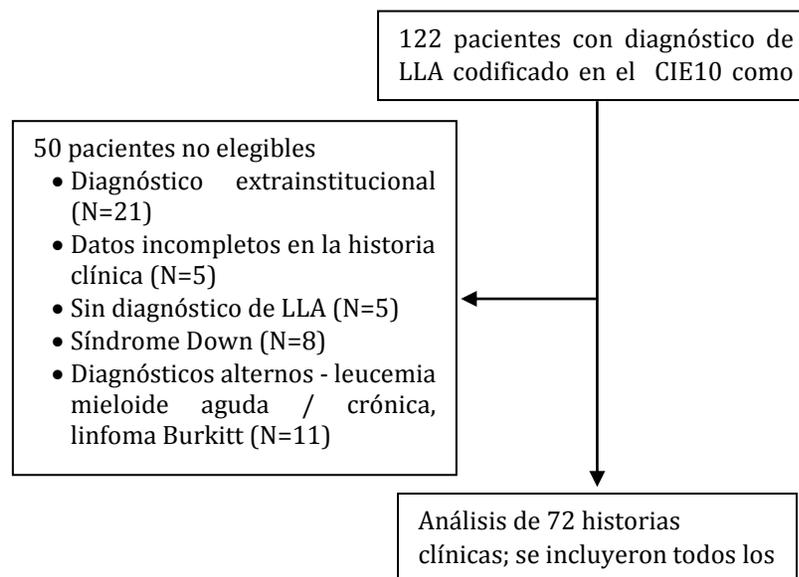
Mes	2018		2019												2020												
	09-11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1
Búsqueda de la literatura	█	█																									
Planteamiento del problema	█																										
Planteamiento pregunta de investigación	█																										
Elaboración protocolo	█																										
Corrección protocolo	█																										
Elaboración base de datos			█	█	█																						
Presentación al comité de ética		█																									
Recolección de la muestra						█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█							
Análisis de resultados																				█	█	█	█				
Redacción documento final																						█	█				
Corrección documento final																							█	█			
Sometimiento del artículo a la revista																									█		
Corrección del artículo																									█		
Publicación artículo																									█	█	█

9. Resultados

Caracterización de la población estudiada

Se identificaron 122 pacientes cuyo diagnóstico codificado según el CIE10 fue Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), sin embargo, se descartaron 50 tras la revisión de las historias clínicas, por hallarse criterios de exclusión, diagnósticos alternos o datos incompletos (**Figura 1**).

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de pacientes



Los pacientes se estratificaron en riesgo estándar, intermedio, alto y, para el BFM 2000, en muy alto riesgo. Se tuvo en consideración que previo al 2009 se usó el protocolo de tratamiento BFM 2000 y posterior a esta fecha el BFM ALLIC 2009. La **Tabla 2** muestra los criterios de clasificación del riesgo según los protocolos usados.

Tabla 2. Clasificación del riesgo según el protocolo de tratamiento usado

<i>Protocolo</i>	BFM 2000	BFM ALLIC 2009
<i>Clasificación del riesgo</i>	<i>Criterios</i>	
Riesgo estándar (RE) - debe cumplir todos los criterios	<ul style="list-style-type: none"> • Buena respuesta a prednisona tras 7 días de tratamiento (menos de 1000 blastos por microlitro en la evaluación de frotis de sangre periférica al día 8). • Ausencia de translocaciones de alto riesgo t(9;22) [BCR/ABL] o t(4;11) [MLL/AF4]. • Médula ósea M1 el día 33. • Enfermedad mínima residual (EMR) negativa al día 33 (momento de evaluación #1) y al día 79 (momento de evaluación #2, corresponde al día 1 del protocolo M) medidos con marcadores moleculares cuya sensibilidad es $\leq 10^{-4}$. • Inmunofenotipo pre-B o T. 	<ul style="list-style-type: none"> • Recuento inicial de leucocitos al diagnóstico menor a 20.000 por microlitro. • Menos de 1000 blastos por microlitro en la evaluación de frotis de sangre periférica al día 8. • Edad entre 1 año y 5 años, 11 meses y 29 días. • Enfermedad mínima residual por citometría de flujo menor a 0,1% o médula ósea en M1 o M2 al día 15. • Médula ósea M1 al día 33.
Riesgo intermedio (RI) - debe cumplir un criterio	<ul style="list-style-type: none"> • Criterios de EMR para RE o RA ausentes. • EMR puede estar positivo en uno de los dos momentos de evaluación, pero en el segundo momento debe estar $< 10^{-3}$. 	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los pacientes que no fueron estratificados ni en RE ni en RA.
Riesgo alto (RA) - debe cumplir un criterio	<ul style="list-style-type: none"> • Mala respuesta a prednisona tras 7 días de tratamiento (más de 1000 blastos por microlitro en la evaluación de frotis de sangre periférica al día 8). • Menos de 100.000 leucocitos por microlitro al diagnóstico, inmunofenotipo diferente a pro-B o T y negativo para traslocaciones de alto riesgo • Médula ósea M1 al día 15. • Médula ósea M1 al día 33. • EMR al segundo momento de evaluación $< 10^{-3}$ o desconocido. 	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de más de 1000 blastos por microlitro en la evaluación de frotis de sangre periférica el día 8. • Todos los pacientes con riesgo intermedio y médula ósea en M3 el día 15. • Todos los pacientes con RE o RI y enfermedad mínima residual al día 15 $>10\%$. • Médula ósea en M2 o M3 en el día 33. • Translocación t(9;22) [BCR/ABL] o t(4;11) [MLL/AF4]. • Hipodiploidía ≤ 44.

<p>Muy alto riesgo (MAR) – debe cumplir un criterio</p>	<ul style="list-style-type: none"> • EMR al segundo momento de evaluación $> 10^{-3}$ • Mala respuesta a prednisona al día 8 e inmunofenotipo T, pro B o más de 100.000 leucocitos al diagnóstico. • t(9;22) [BCR/ABL] positiva. • t(4;11) [MLL/AF4] positiva. • Médula ósea M3 al día 15 en un paciente ya clasificado como RA. 	<ul style="list-style-type: none"> • No aplica.
--	---	--

La edad de los pacientes osciló entre los 4 días y 16 años, con un promedio de $6,60 \pm 4,36$ años; el sexo más frecuente fue el masculino 56,9% (n=41). Todos los pacientes estudiados fueron mestizos, a excepción de un paciente proveniente de una etnia indígena.

Al momento del diagnóstico el promedio de recuento leucocitario osciló entre 22.000 y 30.000. La neutropenia febril fue la complicación más frecuente, presentándose en el 99% (n=68) de los pacientes. El 33,3% (n=23) presentó un episodio; 42,0% (n=29) 2-3 episodios y el 23,2% (n=16) presentaron más de tres episodios. El 43,1% (n=31) fueron clasificados con riesgo estándar; 16,7% (n=12) riesgo intermedio y 40,2% (n=29) riesgo alto.

En cuanto al tratamiento recibido, el 20,8% (n=15) recibió protocolo para BFM 2000 para RE; 2,8% (n=2) recibió protocolo BFM 2000 para RA; 16,7% (n=12) protocolo BFM ALLIC 2009 para RE; 15,3% (n=11) protocolo BFM ALLIC 2009 para RI; 31,9% (n= 23) protocolo BFM ALLIC 2009 para RA y 12,5% (n=9) recibió otros tratamientos. Se obtuvo una adherencia del 72,6% (n=45) y en el 11,1% (n=8) de los casos, no se logró establecer esta información en la historia clínica.

El 75,7% (n=50) no presentó invasión extramedular; el 13,6% (n=9) presentó invasión al sistema nervioso central; 1,5% (n=1) cursó con invasión testicular; 1,5% (n=1) en SNC, 1,5% (n=1) en ovario, 1,5% (n=1) en pulmón; 4,5% (n=3) presentó invasión en otros sitios, pero no se obtuvo datos en la historia clínica en el 9,0% (n=6) de los pacientes. El 5,6% (n=4) fueron receptores de trasplante de células hematopoyéticas. La **Tabla 3** muestra las características demográficas en función de la estratificación del riesgo de la enfermedad.

Tabla 3. Características demográficas de niños con Leucemia Linfoide Aguda en la Fundación Cardioinfantil 2007-2017

Clasificación del riesgo	Estándar		Intermedio		Alto		Total	
	n	%	n	%	N	%	n	%
Sexo (n=72)								
Mujer	14	19,4%	6	8,3%	11	15,4%	31	43,1%
Hombre	15	20,8%	7	9,7%	19	26,4%	41	56,9%
Grupo etario (n=72)								
1 año o menores	2	2,8%	1	1,4%	2	2,8%	5	7,0%
1.1-6 años	25	34,7%	7	9,7%	7	9,7%	39	54,1%
6.1 en adelante	2	2,8%	5	6,9%	21	29,2%	28	38,9%
Inmunofenotipo (n=72)								
Pre B	2	2,8%	3	4,1%	2	2,8%	7	9,8%
Pre B común	26	36%	10	14%	23	31,9%	59	81,9%
B maduro – Burkitt	1	1,4%	-	-	-	-	1	1,4%
Pre T	-	-	-	-	1	1,4%	1	1,4%
T intermedio	-	-	-	-	1	1,4%	1	1,4%
T tardío	-	-	-	-	3	4,1%	3	4,1%
Leucocitos al diagnóstico (n=69)								
<20.000	25	36,2%	10	14,4%	12	17,4%	47	65,3%
20.001-100.000	2	2,9%	3	4,3%	10	14,5%	15	21,7%
>100.000	2	2,9%	-	-	5	7,2%	7	10,1%
Episodios de neutropenia febril (n=69)								
0-1	11	15,9%	2	2,9%	11	15,9%	24	34,7%
2-3	11	15,9%	8	11,6%	10	14,5%	29	42,1%
4 o más	6	8,7%	2	2,9%	8	11,6%	16	23,2%
Nivel LDH (n=66)								
≤500	15	22,7%	8	12,1%	9	13,6%	32	48,4%
>500	13	19,7%	4	6,0%	17	25,9%	34	51,6%
Procedencia (n=69)								
Área urbana	15	20,8%	7	9,7%	17	23,6%	39	54,2%
Área rural	14	19,4%	6	8,3%	13	18%	33	45,8%
Afiliación en salud (n=72)								
POS	20	27,8%	8	11,1%	22	30,6%	50	69,5%
Sisbén	1	1,4%	1	1,4%	3	4,2%	5	6,9%
Prepagada	7	9,7%	4	5,6%	3	4,2%	14	19,4%
Régimen especial	1	1,4%	-	-	2	2,8%	3	4,2%

Tratamiento recibido (n=72)								
BFM 2000	16	22,2%	-	-	3	4,2%	19	26,4%
BFM ALLIC 2009	13	18,0%	11	15,3%	23	31,9%	47	65,2%
Otros	-	-	2	2,8%	4	5,6%	6	8,4%
Adherencia al tratamiento (n=64)								
Sí	20	27,8%	8	11,1%	19	26,3%	47	65,2%
No	5	6,9%	4	5,5%	8	11,1%	17	23,6%
Invasión extramedular (n=66)								
SNC	2	3,0%	3	4,5%	4	6,0%	9	13,6%
Testicular	-	-	-	-	1	1,5%	1	1,5%
SNC y testicular	-	-	-	-	1	1,5%	1	1,5%
Ovárica	1	1,5%	-	-	-	-	1	1,5%
Pulmonar	-	-	1	1,5%	-	-	1	1,5%
Otros	-	-	-	-	3	4,5%	3	4,5%
Necesidad de segundo esquema de tratamiento por recaída (n=19)								
Sí	4	5,6%	3	4,2%	12	16,7%	19	26,5%
Trasplante células hematopoyéticas (n=4)								
Sí	1	1,4%	-	-	3	4,2%	4	5,6%

Sobrevida global

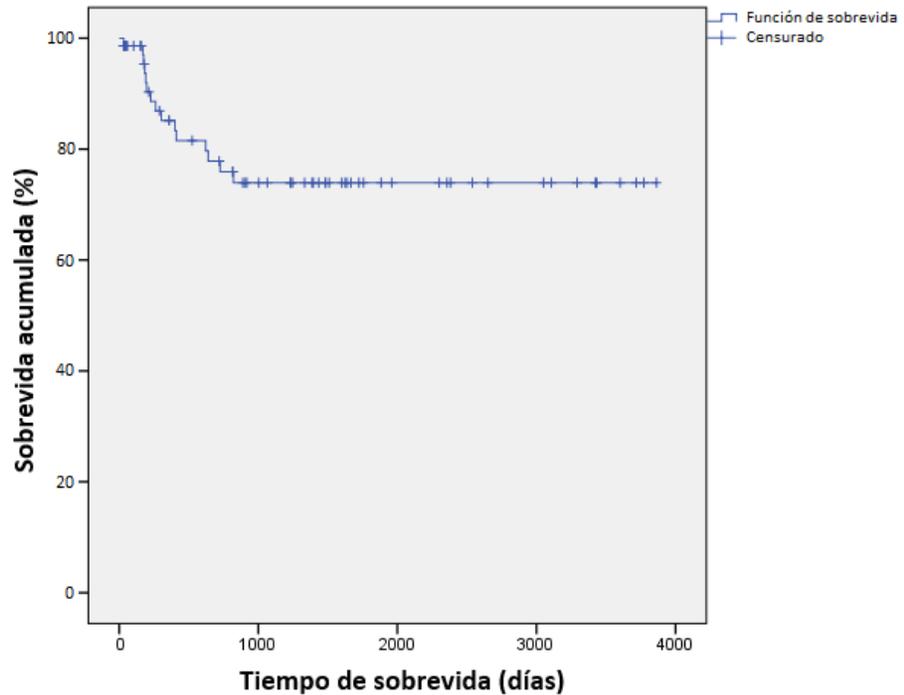
En la cohorte de estudio, la mortalidad fue de 26,1%, presentándose el desenlace fatal más frecuentemente en los 2,24 años a partir del diagnóstico (**Figura 1**).

De los pacientes evaluados, se perdió el seguimiento de 2 por remisión a otra institución para valoración por el programa de trasplante de células hematopoyéticas; 10 no continuaron su atención debido a cambio de convenio con su aseguradora y en 6 hubo pérdida de seguimiento sin causa documentada en la historia clínica.

La probabilidad de que los pacientes sobrevivieran a 10 años fue del 73,9%. El tiempo de sobrevida promedio fue de $8,1 \pm 0,6$ años (IC 95% 7,00 - 9,18 años). No se encontraron diferencias significativas en la probabilidad de sobrevida en función del recuento leucocitario al diagnóstico ($P= 0,511$), episodios de neutropenia febril ($P= 0,848$), inmunofenotipo ($P=0,563$), sexo ($P=0,961$), tipo de afiliación en salud ($P= 0,943$) ni procedencia ($P=0,155$). Hubo valores estadísticamente significativos de la sobrevida en función del valor de LDH al diagnóstico ($P= 0,012$) en el análisis bivariado, pero

sin valor estadístico en el multivariado ($P= 0,609$), edad de un año o menos ($P= 0,006$) edad mayor a 6,10 años ($P= 0,000$), sin significancia en el multivariado ($P= 0,08$; $P=0,211$) clasificación del riesgo ($P= 0,013$), tratamiento recibido ($P= 0,009$), adherencia al tratamiento ($P=0,000$), necesidad de segundo esquema de tratamiento por recaída ($P=0,000$).

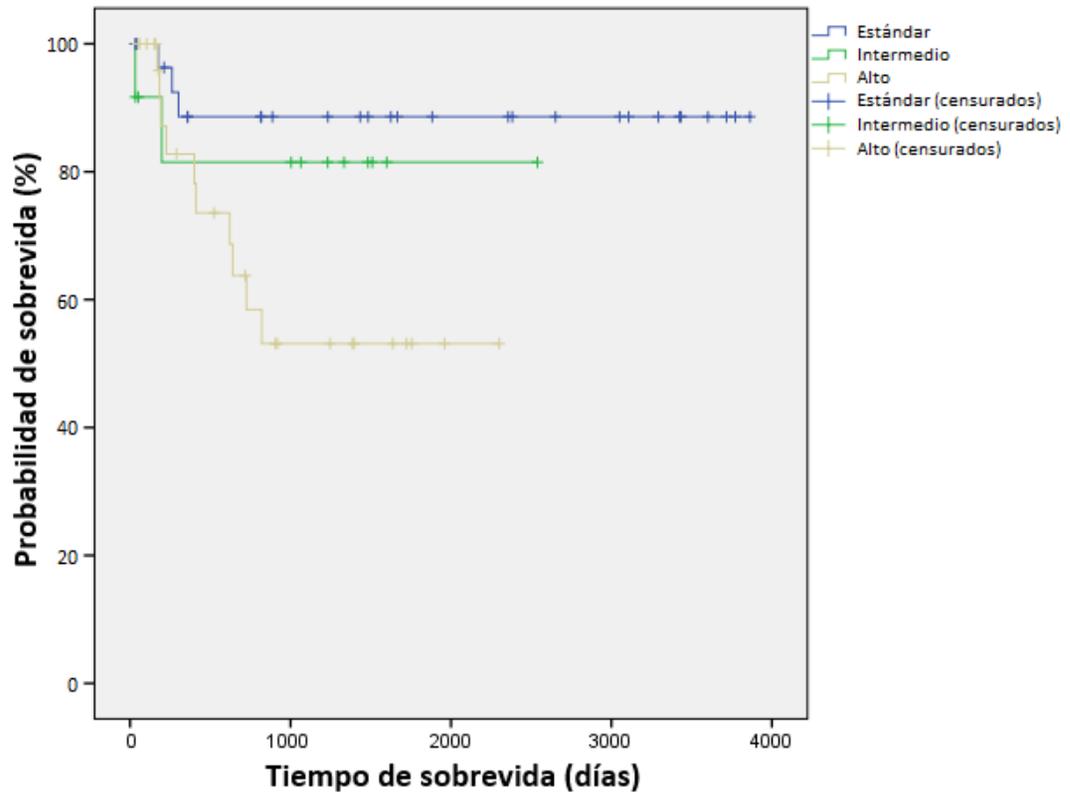
Gráfica 1. Sobrevida acumulativa global de niños con Leucemia Linfocítica Aguda en la Fundación Cardioinfantil 2007-2017



Sobrevida en función de la clasificación del riesgo

El tiempo de sobrevida promedio fue de 9,45 años \pm 0,61 (IC 95% 8,24 – 10,65 años) para el grupo de RE; 5,73 años \pm 0,78 (IC 95% 4,18 – 7,27 años) para el grupo de RI y de 3,93 años \pm 0,55 (IC 95% 2,84 – 5,02 años) para el grupo de RA. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($P= 0,013$) entre los pacientes en RE y los de RA. Es así como, la probabilidad de que los pacientes de RE sobrevivan a 10 años es del 88.6% mientras que los del RA es del 53,1%.

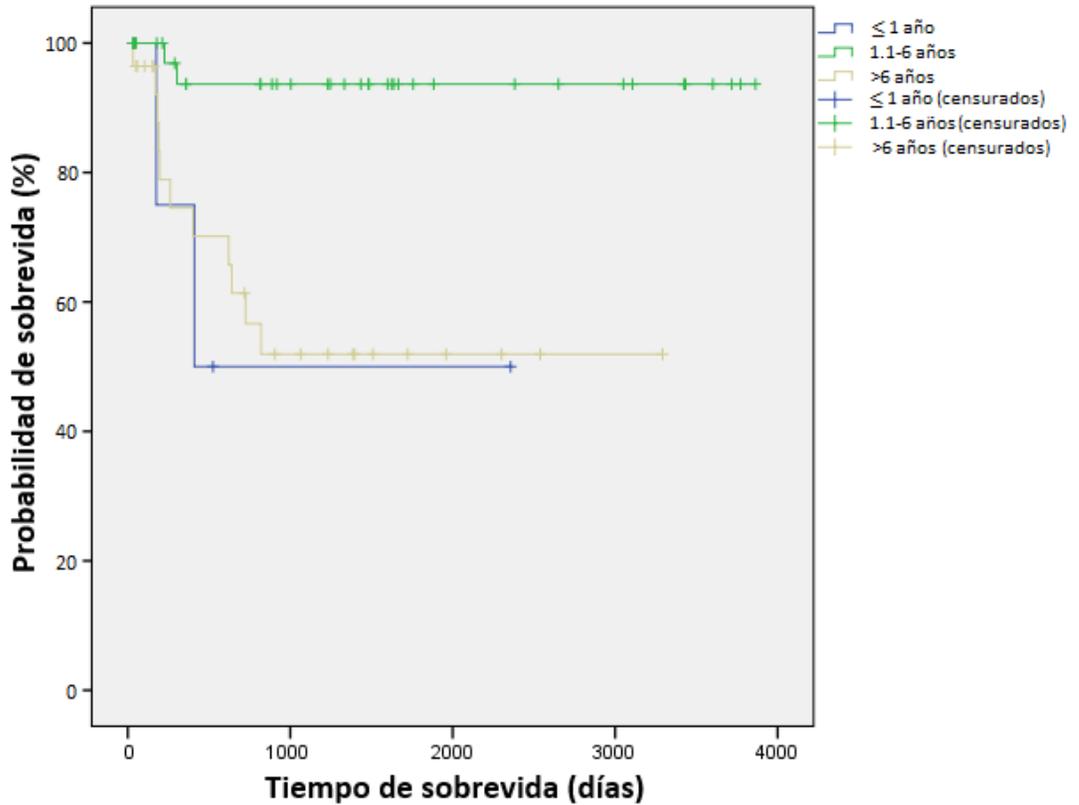
Gráfica 2. Sobrevida en función de la clasificación del riesgo de la enfermedad en niños con Leucemia Linfoide Aguda en la Fundación Cardioinfantil 2007-2017



Sobrevida en función de la edad

El tiempo de sobrevida promedio fue de 3,62 años \pm 1,41 (IC 95% 0,84 – 6,40) para los pacientes de un año de edad o menos (primer grupo); 9,95 años \pm 0,42 (IC 95% 9,11 – 10,79 años) para los de 1,1 a 6 años (segundo grupo) y de 5,20 años \pm 0,83 (IC 95% 3,56 - 6,85 años) para los mayores de 6 años (tercer grupo). No hubo diferencia estadísticamente significativa en la probabilidad de sobrevida entre el primero (50%) y el tercer grupo (51.9%) pero sí la hubo entre el primero y el segundo ($P=0,006$) y entre el tercero y el segundo ($P= 0,000$). De tal forma que, la probabilidad de sobrevida a los 10 años en los pacientes entre 1,1 a 6 años fue mucho mayor que en los otros grupos etarios (93,6%).

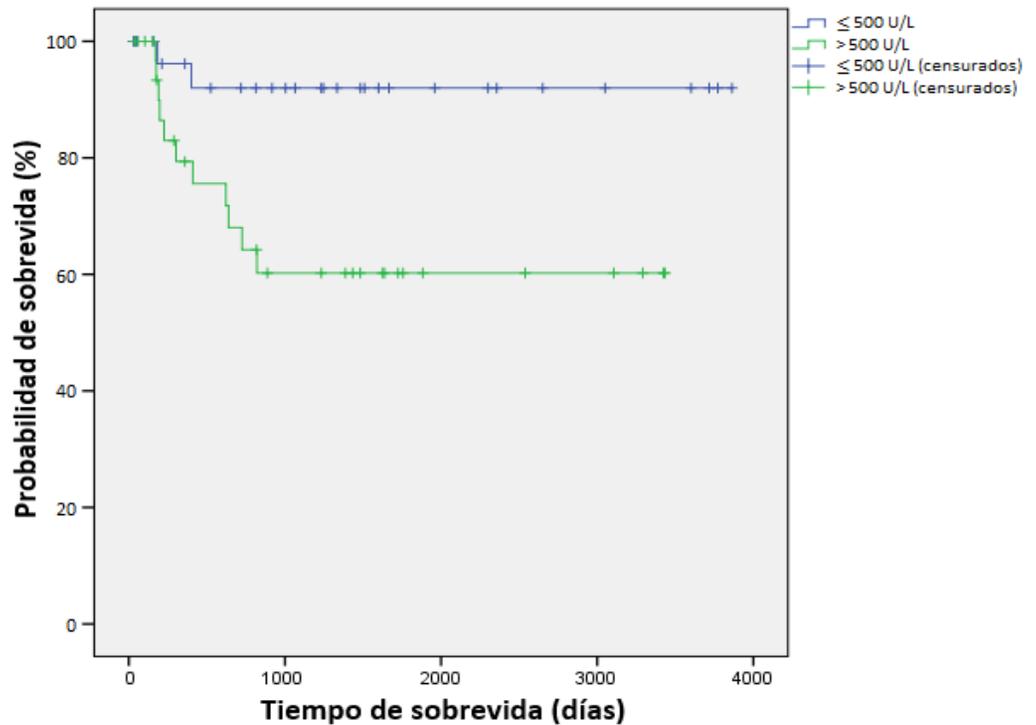
Gráfica 3. Sobrevida en función de grupos etarios de niños con Leucemia Linfoide Aguda en la Fundación Cardioinfantil 2007-2017



Sobrevida en función del nivel de LDH

El tiempo de sobrevida promedio fue de 9,79 años \pm 0,53 (IC 95% 8,75 – 10,84 años) para los pacientes con valor de 500 U/L o menos al momento del diagnóstico, mientras que fue de 6,12 \pm 0,77 (IC 95% 4,60 – 7,64 años). La probabilidad de que un paciente sobreviviera a los 10 años cuando los niveles de LDH son menores a 500 U/L al momento del diagnóstico fue mucho mayor (92,0%) que cuando dichos niveles son mayores a 500 U/L (60,2%), con significancia estadística ($P= 0,012$). Existe el riesgo de que el 25% de los pacientes con niveles mayores a 500 U/L mueran en los primeros 1,7 años.

Gráfica 4. Sobrevida en función de los niveles de LDH de niños con Leucemia Linfoide Aguda en la Fundación Cardioinfantil 2007-2017



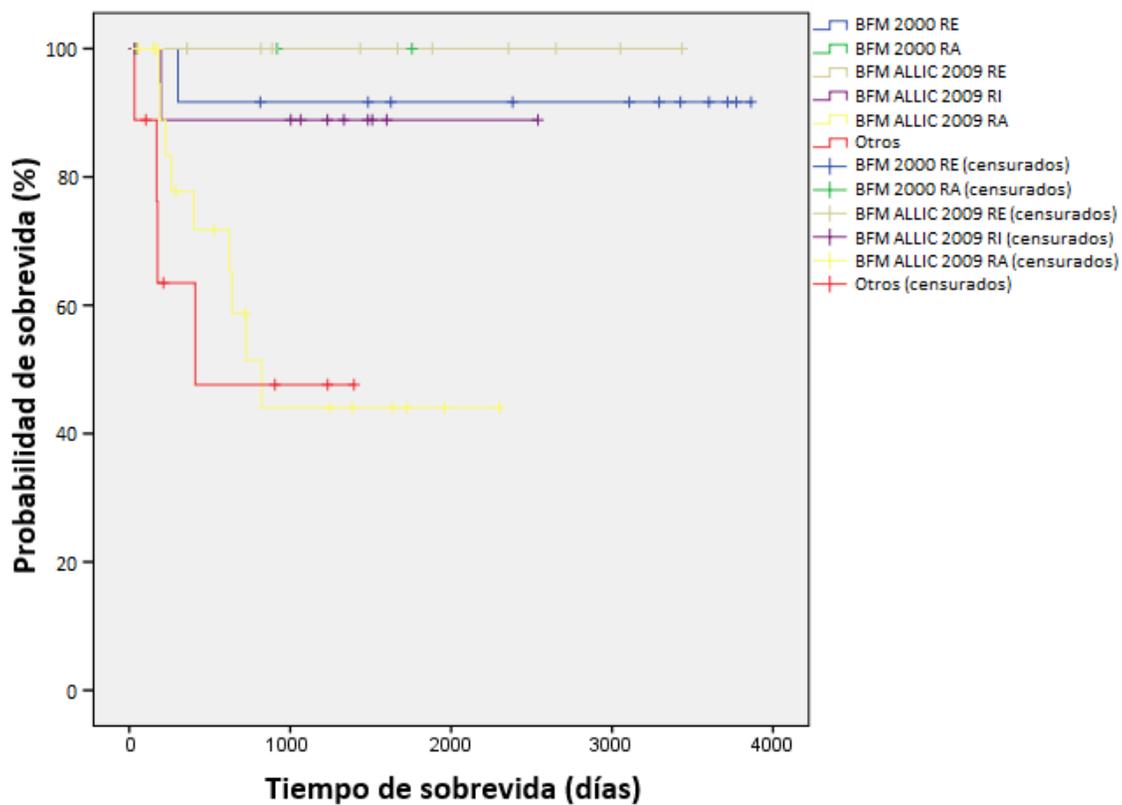
Sobrevida en función del protocolo de tratamiento

No se clasificó ningún paciente en MAR según el protocolo BFM 2000 ni hubo pacientes tratados con protocolo RI BFM 2000. La probabilidad de sobrevida a 10 años para los pacientes tratados con el protocolo BFM 2000 de RE fue de 91,7% y de 100% para los de RA. Para los tratados según el protocolo BFM ALLIC 2009, la probabilidad de sobrevida en el grupo de RE fue del 100%; RI del 88,9% y RA del 44,1%, siendo las diferencias entre los grupos RI y RA estadísticamente significativas ($P= 0,050$).

Los pacientes que recibieron otros tratamientos presentaron sobrevida del 47,6%. Hubo significancia estadística en los valores de sobrevida entre el grupo de tratamiento BFM ALLIC 2009 RA ($P= 0,015$) y entre BFM 2000 RE vs. otros tratamientos ($P=0,002$). De la misma forma, hubo diferencias entre BFM ALLIC 2009 RA ($P= 0,007$) y entre BFM ALLIC 2009 RE vs. otros tratamientos ($P=0,009$).

El 50% de los pacientes que recibieron tratamiento BFM ALLIC 2009 de alto riesgo sobrevivirán al menos 2,24 años (821 días) en comparación a los pacientes que recibieron otros tratamientos los cuales sobrevivieron sólo 1,12 años (410 días).

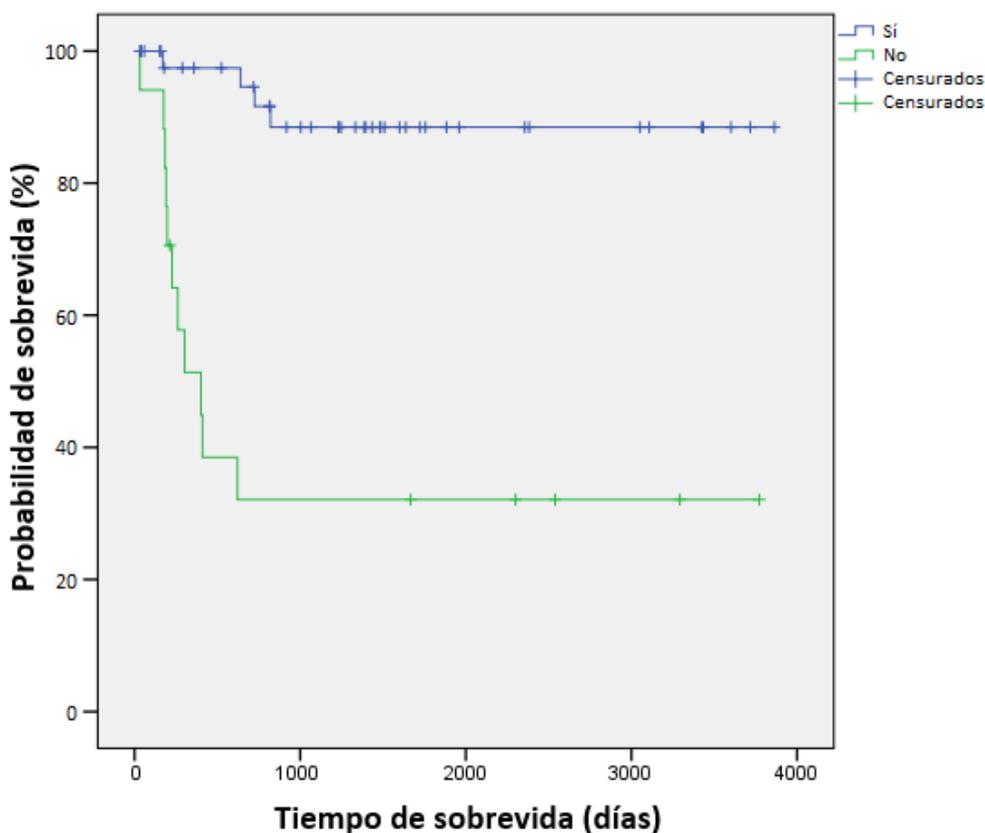
Gráfica 5. Sobrevida en función del protocolo de tratamiento de niños con Leucemia Linfoide Aguda en la Fundación Cardioinfantil 2007-2017



Sobrevida en función de la adherencia al tratamiento

La adherencia al tratamiento fue definida como haber terminado el tratamiento establecido al momento de la fecha de corte de revisión de historias clínicas y por ende no se postergó durante un periodo mayor a seis semanas. El tiempo de sobrevida promedio fue de 9,55 años \pm 0,48 (IC 95% 8,60 – 10,50 años) para los que tuvieron correcta adherencia al tratamiento vs. 3,83 años \pm 1,12 (IC 95% 1,62 – 6,03 años) para los que no, con significancia estadística tanto en el análisis bivariado ($P=0,000$) como en el multivariado ($P=0,003$).

Gráfica 6. Sobrevida en función de la adherencia al tratamiento en niños con Leucemia Linfocítica Aguda en la Fundación Cardioinfantil 2007-2017



Sobrevida en función de un segundo esquema de tratamiento por recaída

El tiempo de sobrevida promedio fue de 9,64 años \pm 0,45 (IC 95% 8,75 – 10,52 años) para los que no presentaron recaída en comparación con 4,44 años \pm 1,07 (IC 95% 2,33 – 6,56 años) en el grupo que sí la presentaron. El 50% de los pacientes que recayeron sobrevivieron 1,98 años (725 días) o más.

La probabilidad de sobrevida en el primer grupo fue de 90,4% vs. 36,7% en el segundo grupo, con un valor estadísticamente significativo ($P=0,000$). La **Tabla 4** resume los desenlaces.

Tabla 4. Desenlaces en función de la sobrevida de niños con Leucemia Linfocítica Aguda en la Fundación Cardioinfantil 2007-2017

Variable	Número de pacientes	Número de muertes	Tiempo de sobrevida en días (IC 95%)	Probabilidad de sobrevida	P
Sexo					0,961
Hombre	31	7	2952,96 ± 279,95 (2404,26 – 3501,67)	74,4%	
Mujer	41	8	2881,12 ± 289,66 (2313,38 – 3448,87)	73,2%	
Edad ^o					
1	5	2	1324,75 ± 517,79 (309,87 – 2339,62)	50%	0,006** (1 vs. 2)
2					
3	39	2	3634,35 ± 156,50 (3327,61 – 3941,09)	93,6%	0,000** (2 vs. 3)
	28	11	1900,18 ± 306,19 (1300,04 – 2500,32)	51,9%	0,718 (3 vs. 1)
Inmunofenotipo ⁺					
0	7	2	N/A	66,7%	0,563 (0 vs. 1); 0,545 (0 vs. 4)
1					
2	59	13		71,6%	0,566 (1 vs. 2); 0,320 (1 vs. 5)
3					0,545 (2 vs. 0)
4	1	0		-	0,566 (3 vs. 1)
5	1	0		-	0,566 (4 vs. 1)
	1	0		-	0,295 (5 vs. 0)
	3	0			
Clasificación del riesgo					
RE	29	3	3450,49 ± 224,28 (3010,90 – 3890,09)	88,6%	0,459 (RE vs. RI)
RI					

RA	13	2	2091,63 ± 287,54 (1528,03 – 2655,22)	81,5%	0,237 (RI vs. RA)
	30	10	1436,51 ± 202,87 (1038,87 – 1834,15)	53,1%	0,013** (RE vs. RA)
Episodios de neutropenia febril ^o					
Grupo 1	24	4	3021,49 ± 373,60 (2289,23 – 3753,75)	75,7%	0,840 (1 vs. 2)
Grupo 2	29	7	2797,53 ± 298,51 (2212,44 – 3382,63)	72,7%	0,848 (2 vs. 3)
Grupo 3	16	4	2882,47 ± 382,76 (2132,26 – 3632,68)	73,7%	0,969 (1 vs. 3)
Leucocitos al diagnóstico ^Δ					0,511
1	47	8	3099,10 ± 241,02 (2626,69 – 3571,52)	78,7%	
2	15	5	1695,94 ± 292,55 (1122,54 – 2269,34)	57,9%	
3	7	1	2829,20 ± 540,95 (1768,93 – 3889,46)	80,0%	
LDH ^o					0,012**
1	32	2	3576,76 ± 194,28 (3195,97 – 3957,56)	92%	
2	34	11	2235,19 ± 283,20 (1680,12 – 2790,26)	60,2%	
Procedencia [☆]					0,155
1	39	11	2701,71 ± 288,19 (2136,84 – 3266,58)	66,7%	
2	33	4	3220,05 ± 253,43 (2723,32 – 3716,78)	83,9%	
Afiliación en salud [•]					
1	50	11	2884,80 ± 251,47 (2391,91 – 3377,69)	72,0%	0,943 (1 vs. 2)
2	5	1		75,0%	0,665 (2 vs. 3)

4	14	2	1168,00 ± 271,93 (635,01 – 1700,98)	85,7%	0,385 (3 vs. 1); 0,223 (3 vs. 4)
	3	1	2964,42 ± 307,62 (2361,48 – 3567,36)	0,0%	0,269 (4 vs. 1); 0,450 (4 vs. 2)
Tratamiento [□]					
0	15	1	N/A	91,7%	0,683 (2 vs. 0)
2	2	0		-	0,637 (2 vs. 4); 0,212 (2 vs. 5)
3	2	0		-	
4	12	0		88,9%	0,338 (3 vs. 0); 0,269 (3 vs. 4)
5	11	1		44,1%	0,806 (4 vs. 0); 0,0050** (4 vs. 5); 0,063 (4 vs. 6)
6	23	9		47,6%	0,015** (5 vs. 0); 0,007** (5 vs. 3); 0,581 (5 vs. 6)
	9	4			0,020** (6 vs. 0); 0,248 (6 vs. 2); 0,009** (6 vs. 3)
Adherencia al tratamiento					0,000**
Sí	45	4	3487,07 ± 177,24 (3139,67 – 3834,47)	88,5%	
No	17	11	1398,61 ± 410,26 (594,50 – 2202,72)	32,1%	
Necesidad de segundo esquema de tratamiento por recaída					0,000**
Sí	19	11	1623,96 ± 393,62 (852,46 – 2395,46)	36,7%	
No	53	4	3519,14 ± 164,66 (3196,39 – 3841,89)	90,4%	

**Significancia estadística. ^oEdad: 1: de un año o menores, 2: 1.1 a 6 años, 3: mayores de 6 años. ^oInmunofenotipo: 0: Pre B, 1: Pre B común, 2: B maduro – Burkitt, 3: Pre T, 4: T intermedio, 5: T maduro. ^oEpisodios de neutropenia febril: Grupo 1: 0-1, Grupo 2: 2-3, Grupo 3: \geq 4. ^oLeucocitos al diagnóstico: 1: \leq 20.000, 2: 20.001-100.000, 3: $>$ 100.000. ^oLDH: 1: \leq 500 U/L, 2: $>$ 500 U/L. ^oProcedencia: 1: área urbana, 2: área rural. ^oAfiliación en salud: 1: POS, 2: SISBEN, 3: Medicina prepagada, 4: régimen especial. ^oTratamiento: 0: BFM 2000 RE, 2: BFM 2000 RA, 3: BFM ALLIC 2009 RE, 4: BFM ALLIC 2009 RI, 5: BFM ALLIC 2009 RA, 6: otros tratamientos. N/A: No aplica; se censuraron todos los datos.

Tabla 5. Análisis multivariado del riesgo de mortalidad en niños con Leucemia Linfocítica Aguda en la Fundación Cardioinfantil 2007-2017

Variable	β	ET ¹	HR ²	95% IC	P
Clasificación del riesgo de la enfermedad					
Intermedio	-1,67	1,81	0,18	0,00 – 6,60	0,357
Alto	2,68	1,59	14,71	0,64 – 337,89	0,093
Edad					
\leq 1 años	-3,62	2,06	0,02	0,00 – 1,54	0,080
$>$ 6 años	1,49	1,19	4,45	0,42 – 46,27	0,211
Procedencia	2,83	1,36	17,07	1,18 – 246,81	0,037
Tratamiento ^o					
4	-1,52	1,72	0,21	0,00 – 6,38	0,376
5	-0,61	1,29	0,94	0,07 – 11,89	0,962
6	6,03	1,94	419,51	9,29 – 18926,16	0,002
Adherencia al tratamiento	3,91	1,31	50,37	3,81 – 665,64	0,003
Necesidad de segundo esquema de tratamiento por recaída	5,02	1,81	152,40	4,33 – 5355,73	0,006

¹Error típico. ²Hazard ratio. ^o4: BFM ALLIC 2009 riesgo intermedio, 5: BFM ALLIC 2009 riesgo alto, 6: otros tratamientos.

10. Discusión

Se revisaron las historias clínicas durante los años 2018 a 2020. Para garantizar la validez interna del estudio se tomaron en cuenta los posibles sesgos encontrados. El sesgo de información se controló mediante una revisión de historias clínicas acucioso y tabulación codificada de la información encontrada. El sesgo de selección fue controlado mediante la verificación que el diagnóstico fuera hecho con biopsia y aspirado de médula ósea, excluyendo así mismo otros diagnósticos diferenciales. La validez externa se garantizó asegurando el control de los errores aleatorios, mediante el cálculo de

tamaño de muestra con el modelo de regresión de Freeman. La muestra obtenida en el estudio fue representativa.

Las variables que están relacionadas con mayor mortalidad en la LLA pediátrica están descritas en la **Tabla 5**. Aquellas que tuvieron significancia estadística fueron procedencia urbana, haber recibido tratamientos distintos a los protocolos establecidos BFM 2000 y BFM ALLIC 2009, no adherencia al tratamiento y necesidad de segundo esquema de tratamiento por recaída.

El presente estudio confirmó que la edad y la clasificación del riesgo empeoran la sobrevida. Se describe una supervivencia global acumulada a 10 años de 73,9%. Sarmiento-Urbina y colaboradores reportan sobrevida global de 74,7% a 5 años, estudio que fue realizado en un hospital pediátrico en la ciudad de Bogotá (26). Bravo describe en la ciudad de Cali, Colombia una probabilidad de sobrevida de 41% a cinco años (2). La diferencia encontrada puede estar relacionada con los esquemas de tratamiento usados durante los años 1994 a 2003, momento donde fue llevado a cabo dicha investigación. Lustosa de Sousa describe una sobrevida global a 5 años de 72% (24). Estos datos y los de Sarmiento-Urbina son equiparables con este estudio.

La sobrevida global de la leucemia linfocítica aguda en niños oscila entre el 85-90% en Norteamérica, Europa occidental, Oceanía y algunos países de Asia (4,5,22,23,115). Es esperable que este porcentaje no se pueda extrapolar a países de bajo y mediano ingreso como lo demuestran algunos estudios realizados en Brasil y en Colombia, quienes reportan una sobrevida a cinco años del 30% - 75% (2,18,116).

Una diferencia que podría explicar la sobrevida diferente entre los países de ingreso alto en comparación con los de bajo y mediano es que reciben diferentes esquemas de tratamiento, presentan una cobertura inadecuada por parte de las aseguradoras, la raza, entre otros.

Se sabe que la estratificación del riesgo en los pacientes con LLA se realiza para definir el esquema de tratamiento adecuado para cada paciente. Es así como los clasificados en alto riesgo presentan mayores tasas de falla al tratamiento y complicaciones relacionadas con el mismo (31). Sarmiento-

Urbina establece en su investigación una sobrevida a cinco años de 78.6% y de 61.9% en pacientes de riesgo estándar y alto riesgo, respectivamente (26). Nuestro estudio demostró una clara diferencia en la sobrevida de los pacientes estratificados según el riesgo siendo de 88,6% en RE y 53,1% en RA (ver **Gráfica 2**).

Aún cuando el desenlace de sobrevida en relación con el tratamiento recibido depende directamente de la clasificación del riesgo inicial, en los resultados obtenidos en este estudio se observó que los pacientes tratados con BFM 2000 RA tuvieron mayor sobrevida que los RE BFM 2000. Esto puede explicarse por el tamaño de muestra insuficiente (n=3) en el grupo RA.

Al igual que lo que reporta Cooper en su artículo de revisión, los pacientes de RA presentaron mayores tasas de complicación relacionadas no sólo con el riesgo *per se* sino con el tratamiento. Es así como en este estudio se encontraron complicaciones gastrointestinales tales como hepatitis colestásica, hemorragia de vías digestivas altas y colitis; cardiovasculares como hipertensión pulmonar y cardiotoxicidad; pulmonares como síndrome de distrés respiratorio agudo; renales como lesión renal aguda y requerimiento de terapia de reemplazo renal; neurológicas como neuropatía axonal periférica; hematológicas como hemorragia alveolar, hemorragia del sistema nervioso central, trombosis venosa y vasculitis; y oftalmológicas como retinopatía leucémica.

El protocolo de tratamiento para los pacientes con LLA fue propuesto por el grupo BFM en el año 2000 (123). Posteriormente este grupo evidenció con su estudio ALLIC 2009 que al reclasificar el riesgo de los pacientes, y por ende reasignar el tratamiento según esta estratificación aumentaba la sobrevida (124). Nuestro estudio confirmó que la sobrevida es mayor siguiendo el protocolo de tratamiento BFM ALLIC 2009 con respecto al BFM 2000 y a otros tratamientos. La mitad de los pacientes que recibieron tratamiento BFM ALLIC 2009 de alto riesgo sobrevivirán el doble de tiempo que los pacientes que recibieron otros tratamientos.

En el presente estudio se observó que el 26% de los pacientes presentaron recaída, siendo este porcentaje un poco mayor que el descrito por Kato (21), quien menciona que del 10-15% de los

pacientes presentarán recaídas independientemente del adecuado esquema de quimioterapia recibido. La probabilidad de sobrevida de los pacientes que recayeron fue de 36,1% en comparación con 90,4% en quienes no recayeron.

El promedio de edad al momento del diagnóstico de la LLA fue de 6 años, presentándose el pico de incidencia máximo de 1 a 6 años, similar a lo que reporta la literatura mundial quienes indican un pico de incidencia de los 3 a los 5 años (5,53). Esta pequeña diferencia en cuanto a los menores de 3 años podría relacionarse a la continua exposición a agentes infecciosos durante la primera infancia, tal como lo refleja la distribución etaria de casos durante el pico respiratorio semestral (125) en nuestro país y que se ha postulado como una de las teorías desencadenantes para el desarrollo de la enfermedad (70,126).

La probabilidad de sobrevida encontrada en este estudio fue mayor en los niños de 1.1 a 6 años (93,6%), mientras que el grupo de 6 a 10 años y los menores de un año presentaron la menor probabilidad de sobrevida, con un 50% y 51,9%, respectivamente. Lightfoot describe que los pacientes menores de 1 año y los mayores de 10 años presentan mayor probabilidad de mortalidad, con una probabilidad de sobrevida de 62% para el primer grupo y del 41% para el segundo grupo (127). Esta diferencia encontrada podría explicarse por la estratificación realizada al procesar estadísticamente los datos.

Este estudio evidenció que el valor de LDH mayor a 500 U/L es un factor que aumenta la probabilidad de morir por LLA en el análisis univariado ($P=0,012$), pero no en el multivariado ($P=0,609$). Varios estudios dan cuenta que valores elevados de LDH se correlacionan con mayores tasas de falla al tratamiento (128), reflejando la presencia de mayor carga tumoral en el contexto de neoplasias hematolinfoides (129), y por ende mayor probabilidad de presentar complicaciones fatales como el síndrome de lisis tumoral (130), que a su vez podría explicar el peor desenlace de estos pacientes.

De los factores descritos en la literatura que más inciden en la reducción de la sobrevida global, el abandono o la falta de adherencia al tratamiento es de los más relevantes (13,117). Esto se ve reflejado

en traslados entre una y otra IPS debido a cambios en convenios administrativos, ausencia de cobertura por parte de las aseguradoras, negligencia por parte de padres y cuidadores y episodios infecciosos activos.

Este estudio consideró que todos aquellos casos en los que se había cumplido el tratamiento sin ser postergados durante un periodo mayor a seis semanas tuvieron adecuada adherencia al tratamiento. Es así como este grupo presentó una sobrevida de 88,5% en comparación con 32,1% en quienes no hubo adherencia (ver **Gráfica 6**).

Así mismo, las infecciones son causantes de no adherencia al tratamiento. Es así como los episodios de neutropenia febril se han relacionado con mayores días de estancia hospitalaria y muerte en niños con cáncer, según Basu y colaboradores (131). Este estudio no demostró una relación directa entre episodios de neutropenia febril y peor desenlace.

Otro factor relacionado con la no adherencia al tratamiento es la falta de cubrimiento en salud por parte de las aseguradoras, como lo indica Suarez y colaboradores (117). Así mismo, Vera demuestra que los pacientes con cobertura en salud del régimen subsidiado presentaron mayor mortalidad (13). El presente estudio no demostró significancia estadística de la probabilidad de sobrevida en los pacientes según el régimen de afiliación, pero también pudo deberse al tamaño de muestra insuficiente y el número heterogéneo de pacientes en cada grupo de estudio.

Los resultados de este estudio son similares a los obtenidos por Vera y colaboradores, quienes indican que es mayor la mortalidad de los pacientes provenientes de la cabecera municipal con respecto a los del área rural dispersa (13). Entre los pacientes del área urbana (n=39), 11 cursaron con desenlace fatal en comparación con aquellos del área rural (n=33) en quienes se presentó en 4 casos. Este dato se evidenció en el análisis multivariado ($P= 0,037$), (ver **Tabla 5**).

Esto puede deberse a mayor exposición a agentes infecciosos durante la infancia (68), la mayoría de ellos adquiridos en jardines o colegios, lo cual es más frecuente encontrar a edades más tempranas en la ciudad. Magrath expone que con el desarrollo socioeconómico visto predominantemente en la ciudad, las personas se exponen con mayor facilidad a mayor cantidad de químicos, contaminación, estrés,

entre otros, que podrían tener impacto directo sobre el aumento de la incidencia de esta enfermedad en la zona urbana (18,132,133). Adicionalmente, es más frecuente la exposición a radiación ionizante en la ciudad dado el acceso más fácil a exámenes e imágenes diagnósticas en comparación a la zona rural, y se ha visto que esta exposición se asocia directamente a mayor presentación de tumores sólidos y leucemias en los niños (134,135).

Lightfoot describió en un grupo de 1559 niños con LLA que el 90% presentaron inmunofenotipo preB y el 10% restante inmunofenotipo T (23). Por el contrario, Cooper indica que los pacientes con inmunofenotipo T corresponden al 10-15% (31). Los resultados obtenidos en el presente estudio, son similares a los evidenciados por Lightfoot y Cooper al encontrarse que el 7% de los pacientes presentaban inmunofenotipo T.

Se conoce que los pacientes con hiperdiploidía en LLA inmunofenotipo B cursan con desenlace muy favorable, en comparación con aquellos que presenta hipodiploidía, quienes presentan mayores tasas de mortalidad (53,111). Es por esto que es indispensable la toma del cariotipo con el fin de estratificar a los pacientes según su riesgo y definir así mismo el pronóstico y posibles medicamentos adicionales (67,114). Desafortunadamente en el presente estudio se encontró que no se tomó cariotipo a todos los pacientes, debido principalmente a la ausencia de cobertura por parte de las aseguradoras. Por tanto, el número de cariotipos realizados no fue suficiente para lograr establecer una asociación con un mejor o peor desenlace.

A nivel global se ha visto siempre mayor mortalidad en el sexo masculino (4,5). Esto no se demostró en el presente estudio, ya que la probabilidad de sobrevida entre niñas y niños fue equiparable (73,2 vs. 74,4%).

Ventajas y limitantes del estudio

Este estudio descriptivo tiene como ventajas el método de recolección de datos, proporcionando una base para desarrollar futuras hipótesis con el fin de permitir el desarrollo de nuevos trabajos de investigación. Adicionalmente, este tipo de estudio permite recopilar la información de una manera fehaciente, dado que se lleva en el entorno habitual del paciente posterior al inicio de la enfermedad,

garantizando así que la recolección de información sea confiable. La última ventaja a destacar es el bajo costo para la realización del estudio.

Algunas limitantes del proceso de recolección de datos del estudio fue que aunque el tamaño de muestra fue significativo en general, se excluyeron 50 pacientes por datos faltantes debido principalmente a inconvenientes a la hora de archivar las historias clínicas que se encontraban en registro manual. Así mismo, algunos datos no estaban disponibles al momento de la recolección de éstos, como es el caso del cariotipo, factor que se conoce que es determinante en el pronóstico y desenlace de la enfermedad. El análisis multivariado no arrojó significancia estadística en variables que ya se conocían que cambiaban el pronóstico de la LLA, debido a la heterogeneidad de número de integrantes en algunos grupos de estudio.

La continuidad de consulta de algunos pacientes fue limitado dada la remisión a otra institución y cambio de convenio entre la IPS y la aseguradora. Dado que se trataba de un estudio descriptivo, no se realizó seguimiento telefónico con el fin de verificar el estado de bienestar de los pacientes posterior al inicio de tratamiento, en el caso de aquellos que perdieron seguimiento. En algunos grupos de estudios se obtuvo resultados contrarios a aquellos encontrados en la literatura mundial, debido a la poca cantidad de pacientes en algunos grupos de estudio no era significativa; esta es una limitante propia del tipo de estudio descriptivo. Esto limitó en gran medida la interpretación de estos resultados.

Un factor no evaluado fue el tiempo de latencia hasta el inicio del tratamiento, que podría ser un factor determinante en la sobrevida.

11. Conclusión & recomendaciones

La sobrevida global acumulada posterior al inicio de tratamiento de los niños con LLA atendidos en la FCI durante los años 2007 a 2017 fue de 73,9% y los factores identificados que impactaron negativamente la probabilidad de sobrevida fueron: edad menor a un año y mayor a 6 años; según la

estratificación del protocolo establecido ser clasificado de alto riesgo; nivel de LDH mayor a 500 U/L al diagnóstico; falta de adherencia al tratamiento y la necesidad de segundo esquema de tratamiento por recaída.

Se requiere la realización de estudios prospectivos en donde se identifiquen nuevos factores de riesgo que expliquen la falla al tratamiento de la LLA pediátrica y que permitan diseñar protocolos de tratamiento cada vez más específicos y tendientes a mejorar la sobrevida. Así mismo, realizar investigaciones de orden interinstitucional que cubra un gran número de pacientes y se alcance un mayor poder de asociación con los factores a estudiar.

12. Referencias

1. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Generalidades Cáncer Pediátrico. In: Situación del Cáncer en Colombia 2015. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo; 2015. p. 73–90.
2. Bravo LE, García LS, Collazos P, Aristizabal P, Ramírez O. Descriptive epidemiology of childhood cancer in Cali, Colombia 1977-2011. *Colomb Med.* 2013;44(3):155–64.
3. Coebergh JWW, Reedijk AMJ, de Vries E, Martos C, Jakab Z, Steliarova-Foucher E, et al. Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer.* 2006;42(13):2019–36.
4. Horibe K, Saito AM, Takimoto T, Tsuchida M, Manabe A, Shima M, et al. Incidence and survival rates of hematological malignancies in Japanese children and adolescents (2006-2010): Based on registry data from the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Int J Hematol.* 2013;98(1):74–88.
5. Ries L, Smith M, Gurney J, Linet M, Tamra T, Young J, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. NIH Pub. No. 99-4649. 1999. p. 1–182.
6. Miller R. Persons with exceptionally high risk of leukemia. *Cancer Res.* 1967;27:2420–2423.
7. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk Factors for Acute Leukemia in Children: A Review. *Environ Health Perspect.* 2007;115(1):138–45.
8. Gardner MJ. Father's occupational exposure to radiation and the raised level of childhood leukemia near the Sellafield nuclear plant. *Environ Health Perspect.* 1991;94:5–7.
9. McKinney PA, Alexander FE, Cartwright RA, Parker L. Parental Occupations Of Children With Leukaemia In West Cumbria, North Humberside, And Gateshead. Vol. 302, *BMJ: British Medical Journal.* *BMJ;* 1991. p. 681–7.
10. Shu XO, Stewart P, Wen W, Han D, Potter JD, Buckley JD, et al. Parental Occupational Exposure to Hydrocarbons and Risk of Acute Lymphocytic Leukemia in Offspring Parental Occupational Exposure to Hydrocarbons and Risk of Acute Lymphocytic Leukemia in Offspring 1. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev.* 1999;8:783–91.
11. Freedman DM, Stewart P, Kleinerman RA, Wacholder S, Hatch EE, Tarone RE, et al. Household solvent exposures and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am J Public Health.* 2001;91(4):564–7.
12. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de Cáncer en Colombia 2007-2011. 1st ed. Pardo C, Cendales R, editors. Vol. 1, Instituto Nacional De Cancerología. Bogotá D.C.; 2015. 13–147 p.
13. Vera AM, Pardo C, Duarte MC, Suárez A. Experiencia en el análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomédica.* 2012;32(3):355–64.

14. Linares Ballesteros A, Torres Amaya AM, Molina León HF, Vizcaíno Valderrama MP, Martínez Beltrán L, de Los Reyes Valencia I del C, et al. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes. Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias; 2013. p. 4–83.
15. World Health Organization. Global Cancer Observatory [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2020 [cited 2021 Feb 4]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
16. Bosetti C, Bertuccio P, Chatenoud L, Negri E, Levi F, La Vecchia C. Childhood cancer mortality in Europe, 1970-2007. *Eur J Cancer*. 2010;46(2):384–94.
17. Hunger SP, Winick NJ, Sather HN, Carroll WL. Therapy of low-risk subsets of childhood acute lymphoblastic leukemia: When do we say enough? *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45(7):876–80.
18. Magrath I, Steliarova-foucher E, Epelman S, Ribeiro RC, Harif M, Li C, et al. Paediatric cancer in low-income and middle-income countries. *Lancet Oncol*. 2013;14:e104–16.
19. Wayne AS, Reaman GH, Helman LJ. Progress in the curative treatment of childhood hematologic malignancies. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(18):1271–3.
20. Pui C-H, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, Risk Stratification, and Therapy of Pediatric Acute Leukemias: An Update. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):551–65.
21. Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int*. 2018;60(1):4–12.
22. Gatta G, Zigon G, Capocaccia R, Coebergh JW, Desandes E, Kaatsch P, et al. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002. *Eur J Cancer*. 2009;45(6):992–1005.
23. Lightfoot TJ, Johnston WT, Simpson J, Smith AG, Ansell P, Crouch S, et al. Survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia: The impact of social inequality in the United Kingdom. *Eur J Cancer*. 2012;48(2):263–9.
24. Lustosa de Sousa DW, de Almeida Ferreira FV, Cavalcante Félix FH, de Oliveira Lopes MV. Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: Prognostic factors and analysis of survival. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015;37(4):223–9.
25. Piñeros M, Pardo C, Otero J, Suárez A, Vizcaíno M, Alvarez VH, et al. Protocolo de vigilancia en salud pública de las leucemias agudas pediátricas. Instituto Nacional de Salud Instituto Nacional de Cancerología Ministerio de la Protección social. 2007. p. 1–13.
26. Sarmiento-Urbina IC, Linares-Ballesteros A, Contreras-Acosta A, Cabrera-Bernal EV, Pardo-González CA, Uribe-Botero GI, et al. Resultados del Protocolo ACHOP 2006 en los niños con leucemia linfoblástica aguda en la Fundación HOMI Hospital de la Misericordia de Bogotá, en el periodo 2007 - 2012. *IATREIA*. 2019;32(2):71–81.
27. Cuenta de Alto Costo. Situación del cáncer de la población atendida en el SGSSS en Colombia 2015. Cuenta Alto Costo. 2016;1(1):35–330.

28. Nordlund J, Syvänen AC. Epigenetics in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Semin Cancer Biol.* 2018;51:129–38.
29. Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2017;35(9):975–83.
30. Lanzkowsky P. Leukemias. In: Lanzkowsky P, editor. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology.* 5th ed. San Diego, California: Elsevier; 2011. p. 518–66.
31. Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(1):61–73.
32. Instituto Nacional de Cancerología. Protocolo de tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda LLA - INC 2012 basado en LLA - PINDA IC 2009. 2012. p. 1–42.
33. Erker C, Yan K, Zhang L, Bingen K, Flynn KE, Panepinto J. Impact of pediatric cancer on family relationships. *Cancer Med.* 2018;7(5):1680–8.
34. Ruggiero A, Ferrara P, Attinà G, Rizzo D, Riccardi R. Renal toxicity and chemotherapy in children with cancer. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(12):2605–14.
35. Pui C-H, Jeha S. New therapeutic strategies for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6(2):149–65.
36. Turcotte LM, Liu Q, Yasui Y, Arnold MA, Hammond S, Howell RM, et al. Temporal trends in treatment and subsequent neoplasm risk among 5-year survivors of childhood cancer, 1970-2015. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;317(8):814–24.
37. Gaudichon J, Jakobczyk H, Debaize L, Cousin E. Mechanisms of extramedullary relapse in acute lymphoblastic leukemia: Reconciling biological concepts and clinical issues. *Blood Rev.* 2019;36:40–56.
38. Irestorm E, Olsson IT, Johansson B, Øra I. Cognitive fatigue in relation to depressive symptoms after treatment for childhood cancer. *BMC Psychol.* 2020;8(31):1–9.
39. Steur LMH, Grootenhuis MA, Van Someren EJW, Van Eijkelenburg NKA, Van der Sluis IM, Dors N, et al. High prevalence of parent-reported sleep problems in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia after induction therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(4):e28165.
40. Mody R, Li S, Dover DC, Sallan S, Leisenring W, Oeffinger KC, et al. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood.* 2008;111(12):5515–23.
41. The World Bank. World Bank Country and Lending Groups [Internet]. Working for a World Free of Poverty. 2020 [cited 2021 Feb 4]. Available from: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519>
42. Bravo L, Collazos T, García L, Gutiérrez A, Carrascal E. Cáncer infantil en Cali, Colombia, 1994-2003. Registro Poblacional de Cáncer en Cali. Cali: Camilo Torres Serna y Cia S.C.S; 2009.

43. Abboud MR, Ghanem K, Muwakkit S. Acute lymphoblastic leukemia in low and middle-income countries: disease characteristics and treatment results. *Curr Opin Oncol*. 2014;26(6):650–5.
44. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Möricke A, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: Results in 3184 patients of the AIEOP-BFMALL 2000 study. *Blood*. 2010;115(16):1–24.
45. Rengifo LA, Suárez A. Protocolo de tratamiento de leucemia linfoblástica aguda LLA-INC 2012. Basado en LLA-PINDA 2009. *Inst Nac Cancerol*. 2012;1–42.
46. Campbell M, Luis C, Riccheri C, Janic D, Jazbec J, Kaiserova E, et al. Protocolo de estudio y tratamiento de la leucemia linfoblástica infantil. ALL IC-BFM 2009. Santiago de Chile: Ministerio de Salud de Chile; 2009. p. 1–174.
47. Ospina-Romero M, Portilla CA, Bravo LE, Ramirez O. Caregivers' self-reported absence of social support networks is related to treatment abandonment in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63:825–31.
48. Shen S, Cai J, Chen J, Xue H, Pan C, Gao Y, et al. Long-term results of the risk-stratified treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in China. *Hematol Oncol*. 2018;36(July):679–88.
49. Downing JR, Shannon KM. Acute leukemia: A pediatric perspective. *Cancer Cell*. 2002;2(6):437–45.
50. Linet MS, Ries LAG, Smith MA, Robert E, Devesa SS. Cancer Surveillance Series: Recent Trends in Childhood Cancer Incidence and Mortality in the United States. *J Natl Cancer Institute*. 1999;91(12):1051–8.
51. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J*. 2017;7(6):e577.
52. Hutter JJ. Childhood Leukemia. *Pediatr Rev*. 2010;31(6):234–41.
53. Hunger S, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1541–52.
54. Hoshino A, Okuno Y, Migita M, Ban H, Yang X, Kiyokawa N, et al. X-Linked Agammaglobulinemia Associated with B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Immunol*. 2015;35(2):108–11.
55. Buchbinder D, Nugent DJ, Phillipovich AH. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments. *Appl Clin Genet*. 2014;7:55–66.
56. Stieglitz E, Loh ML. Genetic predispositions to childhood leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2013;4(4):270–90.
57. Ratnaparkhe M, Hlevnjak M, Kolb T, Jauch A, Maass KK, Devens F, et al. Genomic profiling of Acute lymphoblastic leukemia in ataxia telangiectasia patients reveals tight link between ATM mutations and chromothripsis. *Leukemia*. 2017;31(10):2048–56.

58. Varon R, Reis A, Henze G, Einsiedel HG V., Sperling K, Seeger K. Mutations in the Nijmegen Breakage Syndrome gene (NBS1) in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer Res.* 2001;61(9):3570–2.
59. Adams M, Jenney M, Lazarou L, White R, Birdsall S, Staab T, et al. Acute Myeloid Leukaemia after Treatment for Acute Lymphoblastic Leukaemia in Girl with Bloom Syndrome. *J Genet Syndr Gene Ther.* 2014;4(8):1–12.
60. Werner-Favre C, Wyss M, Cabrol C, Felix F, Guenin R, Laufer D. Cytogenetic study in a mentally retarded child with Bloom syndrome and acute lymphoblastic leukemia. *Am J Med Genet.* 1984;18(2):215–221.
61. Wang Y, Sun Z, Xu Y. Carriage of NBN polymorphisms and acute leukemia risk. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(3):3769–76.
62. Alter BP. Fanconi anemia and the development of leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2014;27(3–4):214–21.
63. Online Mendelian Inheritance in Man. Fanconi Anemia [Internet]. OMIM. 2019 [cited 2020 Feb 24]. Available from: https://omim.org/search/?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&search=Fanconi+anemia
64. Qian M, Cao X, Devidas M, Yang W, Cheng C, Dai Y, et al. TP53 germline variations influence the predisposition and prognosis of b-cell acute lymphoblastic leukemia in children. *J Clin Oncol.* 2018;36(6):591–9.
65. Zawitkowska J, Odoj T, Drabko K, Zaucha-Prazmo A, Rudnicka J, Romiszewski M, et al. Outcome of acute lymphoblastic leukemia in children with down syndrome–Polish pediatric leukemia and lymphoma study group report. *Pediatr Hematol Oncol.* 2017;34(4):1–8.
66. Xu H, Yang W, Perez-Andreu V, Devidas M, Fan Y, Cheng C, et al. Novel susceptibility variants at 10p12.31-12.2 for childhood acute lymphoblastic leukemia in ethnically diverse populations. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(10):733–42.
67. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2020;395(10230):1146–62.
68. Kinlen L. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *Br J Cancer.* 1995;71:1–5.
69. Bartenhagen C, Fischer U, Korn K, Pfister SM, Gombert M, Chen C, et al. Infection as a cause of childhood leukemia: virus detection employing whole genome sequencing. *Haematologica.* 2017;102(5):e179–83.
70. Martín-Lorenzo A, Hauer J, Vicente-Dueñas C, Auer F, González-Herrero I, García-Ramírez I, et al. Infection exposure is a causal factor in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia as a result of Pax5-inherited susceptibility. *Cancer Discov.* 2015;5(12):1328–43.
71. Greaves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(3):193–203.
72. Greaves MF, Alexander FE. An infectious etiology for common acute lymphoblastic

leukemia in childhood? *Leukemia*. 1993 Mar;7(3):349–60.

73. Swaminathan S, Klemm L, Park E, Papaemmanuil E, Ford A, Kweon S-M, et al. Mechanisms of clonal evolution in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Immunol*. 2015;16(7):766–74.
74. Baljevic M, Jabbour E, O'Brien S, Kantarjian H. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Kantarjian H, Wolff R, editors. *The MD Anderson Manual of Medical Oncology*. 3rd ed. New York City: McGraw-Hill; 2016.
75. Margolin JF, Steuber P, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins; 2006.
76. Robazzi TCMV, Silva LR, Mendonça N, Barreto JHS. Gastrointestinal manifestations as initial presentation of acute leukemias in children and adolescents. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2008;38(2):126–32.
77. Stephanos K, Picard L. Pediatric Oncologic Emergencies. *Emerg Med Clin N Am*. 2018;36(3):527–35.
78. Margolin J, Rabin K, Steuber P, Poplack D. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo P, Poplack D, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2011. p. 518–65.
79. Hangai M, Watanabe K, Shiozawa R, Hiwatari M, Ida K, Takita J. Relapsed acute lymphoblastic leukemia with unusual multiple bone invasions: A case report. *Oncol Lett*. 2014;7(4):991–3.
80. Sherief LM, Azab SF, Zakaria MM, Kamal M, Aly MAE, Ali A, et al. Renal presentation in pediatric acute leukemia: Report of 2 cases. *Med (United States)*. 2015;94(37):37–40.
81. Cho-Vega JH, Medeiros LJ, Prieto VG, Vega F. Leukemia cutis. *Am J Clin Pathol*. 2008;129(1):130–42.
82. Jarošová M, Holzerová M, Jedličková K, Mihál V, Zuna J, Starý J, et al. Importance of using comparative genomic hybridization to improve detection of chromosomal changes in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 2000;123(2):114–22.
83. Mrózek K, Harper DP, Aplan PD. Cytogenetics and Molecular Genetics of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(5):991–1010.
84. Sutor A, Mall V, Thomas K. Bleeding and thrombosis in children with acute lymphoblastic leukaemia, treated according to the ALL-BFM-90 protocol. *Klin Pädiatrie*. 1999 Jul 13;211(04):201–4.
85. Lauer S, Kirchner P, Camitta B. Identification of leukemic cells in the cerebrospinal fluid from children with acute lymphoblastic leukemia: advances and dilemmas. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1989;11(1):64–73.
86. Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML, Krance RA, Kun LE, Behm FG, et al. Low leucocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed

- acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 1993;329(5):314–9.
87. McIntosh S, Ritchey A. Diagnostic problems in cerebrospinal fluid of children with lymphoid malignancies. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1986;8(1):28–31.
 88. Ingram LC, Fairclough DL, Furman WL, Sandlund JT, Kun LE, Rivera GK, et al. Cranial nerve palsy in childhood acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer.* 1991;67(9):2262–8.
 89. 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;14(1):18–24.
 90. Gilchrist GS, Tubergen DG, Sather HN, Coccia PF, O'Brien RT, Waskerwitz MJ, et al. Low numbers of CSF blasts at diagnosis do not predict for the development of CNS leukemia in children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: a Childrens Cancer Group report. *J Clin Oncol.* 1994;12(12):2594–600.
 91. Tubergen DG, Cullen JW, Boyett JM, Gilchrist GS, O'Brien RT, Coccia PF, et al. Blasts in CSF with a normal cell count do not justify alteration of therapy for acute lymphoblastic leukemia in remission: a Childrens Cancer Group study. *J Clin Oncol.* 1994;12(2):273–8.
 92. Clarke M, Gaynon P, Hann I, Harrison G, Masera G, Peto R, et al. CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2003 May 1;21(9):1798–809.
 93. Bennett J, Catovsky D, Daniel M-T, Flandrin G, Galton D, Gralnick H, et al. (FAB Co-operative Group): Proposals for the classification of the acute leukaemias. *Br J Haematol.* 1976;33:451.
 94. Bennett J, Catovsky D, Daniel M-T, Flandrin G, Galton D, Gralnick H, et al. (FAB Co-operative Group): The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia: Concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol.* 1981;47:553.
 95. Linares-Ballesteros A. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas ya adolescentes. Ministerio de Salud y Protección Social; 2013.
 96. Vizcaino M, Lopera J, Martínez L, De los Reyes I, Linares A. Clinical practice guidelines for early detection, diagnosis, treatment and monitoring of acute lymphocytic leukemia in children and teenagers in a developing country. *Pediatr Infect Dis Open Access.* 2016;1(4):25.
 97. Langebrake C, Reinhardt D, Ritter J. Minimising the long-term adverse effects of childhood leukaemia therapy. *Drug Saf.* 2002;25(15):1057–77.
 98. Leung W, Hudson M, Zhu Y, Rivera GK, Ribeiro RC, Sandlund JT, et al. Late effects in survivors of infant leukemia. *Leukemia.* 2000;14(7):1185–90.
 99. Zawitkowska J, Lejman M, Zaucha-Prazmo A, Drabko K, Plonowski M, Bulsa J, et al. Grade 3 and 4 Toxicity Profiles During Therapy of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *In Vivo (Brooklyn).* 2019;33:1333–9.

100. Krull KR. Dexamethasone and neurocognitive outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(3):e28118.
101. Mulhern R, Kovnar E, Langston J, Carter M, Fairclough D, Leigh L, et al. Long-term survivors of leukemia treated in infancy: factors associated with neuropsychologic status. *J Clin Oncol*. 1992;(10):1095–1102.
102. Mulhern R, Fairclough D, Ochs J. A prospective comparison of neuropsychologic performance of children surviving leukemia who received 18-Gy, 24-Gy, or no cranial irradiation. *J Clin Oncol*. 1991;(9):1348–1356.
103. Tanner J, Davies P. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr*. 1985;107:317–329.
104. Marshall W, Tanner J. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;13–23.
105. Marshall W, Tanner J. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;291–303.
106. Schmiegelow K, Müller K, Mogensen SS, Mogensen PR, Wolthers BO, Stoltze UK, et al. Non-infectious chemotherapy-associated acute toxicities during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy. *F1000Research*. 2017;6(444):1–14.
107. Halsey C, Buck G, Richards S, Vargha-khadem F, Hill F, Gibson B. The impact of therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia on intelligence quotients; results of the risk-stratified randomized central nervous system treatment trial MRC UKALL XI. *J Hematol Oncol*. 2011;4(1):42.
108. Waber DP, McCabe M, Sebree M, Forbes PW, Adams H, Alyman C, et al. Neuropsychological Outcomes of a Randomized Trial of Prednisone Versus Dexamethasone in Acute Lymphoblastic Leukemia: Findings From Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1785–91.
109. Sun Y, Long S, Liu W. Observation of the molecular genetics among children with acute lymphoblastic leukemia: A retrospective study based on the SEER database. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(21):e20009.
110. Lund B, Asberg A, Heyman M, Kanerva J, Harila-Saari A, Hasle H, et al. Risk factors for treatment related mortality in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56:551–9.
111. Paulsson K, Lilljebjörn H, Biloglav A, Olsson L, Rissler M, Castor A, et al. The genomic landscape of high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2015;47(6):672–6.
112. Pui C, Rebora P, Schrappe M, Attarbaschi A, Baruchel A. Outcome of Children With Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Multinational Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(10):770–9.
113. Andersson AK, Ma J, Wang J, Chen X, Gedman AL, Dang J, et al. The landscape of somatic mutations in infant MLL -rearranged acute lymphoblastic leukemias. *Nat Genet*.

2015;47(4):330–7.

114. Schultz K, Carroll A, Heerema N, Bowman W, Slayton W, Sather H, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Study AALL0031. *Leukemia*. 2014;28(7):1467–71.
115. Johnston WT, Lightfoot TJ, Simpson J, Roman E. Childhood cancer survival: A report from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Cancer Epidemiol*. 2010;34(6):659–66.
116. Barr RD, Klussman FA, Baez F, Bonilla M, Moreno B, Navarrete M, et al. Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centro América (AHOPCA): A Model for Sustainable Development in Pediatric Oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:345–54.
117. Suarez A, Piña M, Nichols-Vinueza DX, 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;62(March):1395–402.
118. Freeman D. *Applied categorical data analysis*. New York: Dekker, Inc; 1987.
119. RAE. Real Academia Española [Internet]. 2018 [cited 2018 Sep 21]. Available from: <http://dle.rae.es/?id=X1Apmpe>
120. De la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Declaración de Helsinki. 59ª Asamblea General. 2008.
121. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. Colombia; 1993 p. 1–19.
122. Congreso de Colombia. Ley estatutaria No. 1581. 17 Octubre 2012. Colombia; 2012 p. 1–301.
123. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Möricke A, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: Results in 3184 patients of the AIEOP-BFMALL 2000 study. *Blood*. 2010;115(16):3206–14.
124. Campbell M. ALL IC-BFM 2009 A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia. 2009. 178 p.
125. Malo D, Pulido A. Infección Respiratoria Aguda, Colombia 2017. Instituto Nacional de Salud. 2017. p. 1–31.
126. Bartenhagen C, Fischer U, Korn K, Pfister S, Gombert M, Chen C, et al. Infection as a cause of childhood leukemia: virus detection employing whole genome sequencing. *Haematologica*. 2017;102:e179.
127. Lightfoot TJ, Johnston WT, Simpson J, Smith AG, Ansell P, Crouch S, et al. Survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia: The impact of social inequality in the United Kingdom. *Eur J Cancer*. 2012;48(2):263–9.
128. Pui C-H, Dodge RK, Dahl G V, Rivera G, Look AT, Kalwinsky D, et al. Serum Lactic Dehydrogenase Level Has Prognostic Value in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia.

- Blood. 1985;66(4):778–82.
129. Murali N, Swamy M, Prasad H, Saha D, Kini J, Kumar N. Significance of serum lactate dehydrogenase in childhood acute Lymphoblastic Leukaemia. *J Clin Diagnostic Res.* 2017;11(11):XC01–2.
 130. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: An expert TLS panel consensus. *Br J Haematol.* 2010;149(4):578–86.
 131. Basu SK, Fernandez ID, Fisher SG, Asselin BL, Lyman GH. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):7958–66.
 132. Ramot B, Magrath I. Hypothesis: the environment is a major determinant of the immunological sub-type of lymphoma and acute lymphoblastic leukaemia in children. *Br J Haematol.* 1982;50(2):183–9.
 133. Filippini T, Hatch EE, Rothman KJ, Heck JE, Park AS, Crippa A, et al. Association between Outdoor Air Pollution and Childhood Leukemia: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Environ Health Perspect.* 2019;127(4):46002.
 134. Wakeford R. Childhood leukemia following medical diagnostic exposure to ionizing radiation in utero or after birth. *Radiat Prot Dosimetry.* 2008;132(2):166–74.
 135. Cangerana F, Mirra A, Dias de Oliveira M do R, de Assunção JV. Environmental Risk Factors and Acute Lymphoblastic Leukaemia in Childhood. *Rev Cienc Salud.* 2017;15(1):129–44.