



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

# **Quimioterapia intensiva en niños con leucemia linfoblástica aguda. Análisis ínterin en un centro de referencia en Colombia**

**Ángela María Trujillo Gaviria**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Departamento Pediatría  
Bogotá, Colombia

2015



# **Quimioterapia intensiva en niños con leucemia linfoblástica aguda. Análisis ínterin en un centro de referencia en Colombia**

**Ángela María Trujillo Gaviria**

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:  
**Especialista en Oncohematología Pediátrica**

Directora:

Médico Pediatra – Oncólogo: Adriana Linares Ballesteros

Línea de Investigación:

Leucemia linfocítica aguda, cáncer más frecuente en los niños.

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría  
Bogotá, Colombia  
2015







## Resumen

**Antecedentes:** La leucemia linfocítica aguda es el cáncer más frecuente en los niños. La supervivencia está alrededor de 80% en países desarrollados. En países de bajos ingresos hay menor curación, probablemente por altas tasas de recaída, abandono de tratamiento y muerte relacionada con el tratamiento. **Objetivo:** Hacer una evaluación ínterin de muerte en inducción y relacionada con el tratamiento, recaídas, abandonos de tratamiento, describir la toxicidad más frecuentemente observada y evaluar la supervivencia global y libre de evento. **Materiales y métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda, entre 1 y 18 años, entre noviembre de 2012 y diciembre de 2014 y que recibieron el protocolo LLA IC BFM 2009 en la Fundación Hospital La Misericordia. **Resultados:** se incluyeron 119 pacientes. Se presentaron 2 muertes en inducción (1.67%) y 9 (7.7%) muertes relacionadas con tratamiento, todos por infección/sepsis y en remisión completa. Se presentaron 6 abandonos (5%) y 7 recaídas (5,9%). Todos los pacientes presentaron algún tipo de efecto deletéreo durante el tratamiento, los más frecuentes neutropenia febril (41,2%) e infecciones grado 3-4 (15.8%). Al momento de evaluación las supervivencias global y libre de evento son de 79.9% y 73.3% respectivamente. **Conclusiones:** La evaluación de los efectos deletéreos del tratamiento y muerte durante tratamiento permiten tomar medidas para disminuir estas complicaciones.

**Palabras clave:** leucemia linfocítica, pediatría, toxicidad, supervivencia

## Abstract

**Background:** Acute lymphoblastic leukemia is the most common malignancy in children. Overall cure rates have improved and currently survival rates are around 80% in developed countries. In low-income countries, the possibility of cure is much lower, probably by high rates of relapse, treatment abandonment and high rates of toxicity related mortality. **Objectives:** to do an interim assessment of induction mortality, toxic death in remission, relapse, treatment abandonment, describe the most frequently observed toxicity and evaluating overall and event-free survival. **Material and methods:** A retrospective cohort study was conducted. Patients with acute lymphoblastic leukemia whom diagnosis was made in the Fundación Hospital La Misericordia, between 1 and 18 years and from November 2012 to December 2014 and who received IC BFM ALL 2009 protocol were included. **Results:** 119 patients were included. Two deaths occurred during induction (1.67%) and 9 (7.7%) toxic deaths, all for infection/sepsis and in complete remission. 6 abandonments (5%) and 7 relapses (5.9%) occurred. 100% of patients experienced some type of complications during treatment; the most frequent were febrile neutropenia (41.2%) and grade 3-4 infections (15.8%). At the time of this evaluation, overall survival was 79.9% and event-free survival was 73.3%. **Conclusion:** The evaluation of complications of therapy and death during treatment allowed us to take measures to reduce these complications.

**Keywords:** lymphoid leukemia, pediatrics, toxicity, survival.



# Contenido

	Pág.
<b>Resumen y abstract .....</b>	<b>I</b>
<b>Lista de figuras.....</b>	<b>IV</b>
<b>Lista de tablas .....</b>	<b>V</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>13</b>
<b>1. Objetivos.....</b>	<b>15</b>
1.1 Objetivo general.....	15
1.2 Objetivo específicos.....	15
<b>2. Materiales y método.....</b>	<b>21</b>
<b>3. Diagnóstico.....</b>	<b>22</b>
3.1 Clasificación .....	23
3.2 Desenlaces.....	23
3.3 Análisis estadístico .....	25
<b>4. Resultados y conclusión .....</b>	<b>29</b>
4.1 Moratidad.....	29
4.2 Abandono y recaída.....	30
4.3 Eventos deletéreos .....	31
4.4 Análisis de sobrevida en el corte ínterin.....	31
4.5 Discusión .....	31
<b>5. Conclusión.....</b>	<b>38</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>29</b>

## Lista de figuras

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1:</b> Curvas de sobrevida . . . . .	34

## Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1:</b> Protocolo ALL-IC 2009.....	21
<b>Tabla 2:</b> Clasificación del riesgo.....	24
<b>Tabla 3:</b> Características generales de los pacientes. ....	29
<b>Tabla 4:</b> Eventos deletéreos relacionados con el tratamiento por fase de tratamiento .....	31
<b>Tabla 5:</b> Eventos deletéreos relacionados con el tratamiento por fase de tratamiento y por grupo de riesgo.....	32
<b>Tabla 6:</b> Comparación de incidencia de complicaciones no hematológicas grados (3 y 4).....	37



## Introducción

La leucemia linfocítica aguda (LLA) es la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica 1. Las tasas de curación generales para la LLA infantil han mejorado con el paso de los años y las actuales tasas de supervivencia varían de 75% a 85% en pacientes tratados en países de altos ingresos 2. Con la mejora continua de las tasas de supervivencia, el objetivo de los protocolos clínicos ha comenzado a cambiar y se enfoca en la reducción de los efectos deletéreos agudos y tardíos del tratamiento 3. En países de bajos ingresos, la posibilidad de cura es mucho menor, probablemente por el estado de la enfermedad al diagnóstico, altas tasas de recaída, abandono del tratamiento y altas tasas de muerte por toxicidad o eventos deletéreos relacionados con el tratamiento 2. Existen barreras adicionales para garantizar adecuadas tasas de curación. En el artículo de Suarez et al, en niños con LLA en Bogotá, se confirma que los retrasos por razones no médicas en el tratamiento son comunes y predicen el fracaso del tratamiento 4.

En un estudio realizado en centro América, hecho en países de bajos ingresos, se describió una mortalidad general relacionada con el tratamiento del 9.3%, y 5.5% de mortalidad en inducción 2. En Colombia, según información suministrada por el INS, en 2013 se confirmaron 455 casos nuevos de LLA, con una mortalidad general relacionada con el tratamiento del 15.6% 5. Un estudio de resultados de una estrategia de tratamiento intensiva de LLA en Colombia informó mortalidad en inducción del 7%, en remisión completa del 3%, y tasa de abandono del 9% 4.

En el Grupo de Estudio Internacional BFM (I-BFM-SG), el comité de estrategia para la leucemia linfoblástica ha desarrollado varios protocolos en los últimos 20 años, la mayoría derivados del BFM original, con muy buenos resultados clínicos. Los tratamientos de quimioterapia propuestos por el BFM para países de recursos limitados, con menos experiencia en protocolos de tratamiento más complejos e intensivos, tienen algunas variaciones dirigidas a las necesidades y condiciones locales, por lo que se definió hace unos años que, teniendo en cuenta nuestras circunstancias poblacionales y

de salud, una modificación al Protocolo Intercontinental BFM 2002 era el más acorde para el diagnóstico y el tratamiento de los niños con LLA en Colombia 6. Este protocolo se adaptó y se aplicó durante aproximadamente 5 años en la Fundación Hospital La Misericordia, centro de referencia para atención de niños con LLA en Colombia. En el año 2012, teniendo en cuenta la experiencia adquirida de la implementación de casi 20 años en el hospital y en varias instituciones de la estrategia BFM, se decide la implementación de una versión modificada el “Protocolo de estudio y tratamiento de la leucemia linfoblástica infantil, LLA PINDA 2009, LLA IC BFM 2009”. Esta propuesta de tratamiento es la misma que se hace actualmente en Argentina, Uruguay, Chile y en Colombia se está llevando en el Instituto Nacional de Cancerología.

En el año 2014, el grupo BFM, publicó la experiencia con el Protocolo de tratamiento ALL IC BFM 2002, en el cual se incluyeron 15 países de 3 continentes: Argentina, Chile, Croacia, Cuba, Rep. Checa, Hong Kong, Hungría, Israel, Polonia, Serbia, Eslovaquia, Eslovenia, Ucrania, Uruguay y una ciudad de Rusia. Varios de estos países son de ingresos medios como Colombia. Los resultados de la implementación de este protocolo muestran una mejoría en los resultados de tratamiento para la LLA, con sobrevida libre de evento del 74% y sobrevida global del 82% 7.







# 1. Objetivos

## 1.1 Objetivo general

Describir la toxicidad asociada al tratamiento de la leucemia linfocítica aguda con el "Protocolo de estudio y tratamiento de la leucemia linfoblástica infantil, LLA PINDA 2009, LLA IC BFM 2009".

## 1.2 Objetivos específicos

- Describir la mortalidad secundaria al tratamiento en cada una de las fases de tratamiento.
- Describir la tasa de infecciones secundarias al tratamiento a nivel global y en cada una de las fases de tratamiento.
- Describir la tasa de requerimiento de ingreso a la unidad de cuidado intensivo por complicaciones secundarias al tratamiento de manera global y en cada una de las fases de tratamiento.
- Describir el requerimiento transfusional de glóbulos rojos, plaquetas, plasma fresco congelado y crioprecipitado global y en cada una de las fases de tratamiento.
- Describir la tasa de toxicidad hepática y renal secundaria al tratamiento global y en cada una de las fases de tratamiento.







## 2. Materiales y método

Se realizó un estudio de cohorte. Se recolectó la información a partir de los registros clínicos de pacientes con diagnóstico confirmado de leucemia linfoblástica aguda B y T realizado en la Fundación Hospital La Misericordia, entre 1 de noviembre de 2012 y 31 de diciembre de 2014, se incluyeron niños entre 1 y 18 años de edad y que recibieron el protocolo LLA IC BFM 2009 (Tabla 1). Se excluyeron los pacientes con diagnóstico en otras instituciones, pacientes que fueron remitidos a nuestra institución para continuar su tratamiento (habían iniciado tratamiento en otra institución). El protocolo está vigente a la fecha. El tiempo de seguimiento se tuvo en cuenta en meses y fue medido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta los desenlaces, los cuales se definieron como: muerte, muerte relacionada al tratamiento, recaída, abandono y traslado. Para el análisis descriptivo, las variables cualitativas se presentaron con frecuencias absolutas y relativas, y las cuantitativas con medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo a la distribución de los datos. Se realizó un análisis de sobrevida utilizando curvas de Kaplan-Meier y el test de Log Rank para la comparación de curvas.

Tabla 1: Protocolo ALL-IC 2009

Inducción	Inducción			
		Prednisolona	60 mg/m <sup>2</sup> /d. Días 1-28	
		Vincristina	1.5 mg/m <sup>2</sup> /d. Días 8,15,22,29	
		Daunorrubicina	30 mg/m <sup>2</sup> /d. Días 8,15 (22,29 riesgo intermedio y alto)	
		L asparaginasa	5000 UI/m <sup>2</sup> /d. Días 12,15,18,21,24,27,30,33	
		QT intratecal	Metotrexate. Días 1,12,33	
		Fase IB		
		Mercaptopurina	60 mg/m <sup>2</sup> /d. Días 36-63 (28 días)	
		Ciclofosfamida	1000 mg/m <sup>2</sup> /d. Días 36 y 64	
		Mesna	1:1 ciclofosfamida	
	Citarabina	75 mg/m <sup>2</sup> /d. Días 38-41, 45-48, 52-55, 59-62		
	QT intratecal	Metotrexate. Días 45 y 59		
Consolidación	Protocolo mM (LLA B y T RE-RI)		Bloque HR1 (x2) (LLA B y T RA)	
	Mercaptopurina	25 mg/m <sup>2</sup> /d, Días 1-56	Dexametasona	20 mg/m <sup>2</sup> /d. Días 1-5
	Metotrexate*	2 gr/m <sup>2</sup> /d c/14 días (x4). Días 8,22,36,50	Vincristina	1.5 mg/m <sup>2</sup> /d. Días 1 y 6
	Folinato Ca	15 mg/m <sup>2</sup> (x3) 42, 48, 54 h después MTX	Metotrexate	5 gr/m <sup>2</sup> /d. Día 1
	QT intratecal	Metotrexate. Día 2	Folinato Ca	15 mg/m <sup>2</sup> (x3) 42, 48, 54 h después MTX
	*5 gr/m <sup>2</sup> /día en LLA T RE-RI		Ciclofosfamida	200 mg/m <sup>2</sup> /d. Días 2-4 c/12 horas. 5 dosis

		Mesna	1:1 ciclofosfamida	
		Citarabina	2000 mg/m <sup>2</sup> /d. Día 5 (2 dosis en total)	
		L asparaginasa	25.000 UI/m <sup>2</sup> /d. Día 6	
		QT intratecal	MTX/Ara-C/Prednisona. Día 2	
	<b>Bloque HR2 (x2) (LLA B y T RA)</b>		<b>Bloque HR3 (x2) (LLA B y T RA)</b>	
	Dexametasona	20 mg/m <sup>2</sup> /d. Días 1-5	Dexametasona	20 mg/m <sup>2</sup> /d. Días 1-5
	Vincristina	1.5 mg/m <sup>2</sup> /d. Días 1 y 6	Citarabina	2000 mg/m <sup>2</sup> /d. Días 1-2 c/12 horas. 4 dosis
	Metotrexate	5 gr/m <sup>2</sup> /d. Día 1	Etoposido	100 mg/m <sup>2</sup> /d. Días 3-5 c//12 horas. 5 dosis
	Folinato Ca	15 mg/m <sup>2</sup> (x3) 42, 48, 54 h después MTX	L asparaginasa	25.000 UI/m <sup>2</sup> /d. Día 6
	Ifosfamida	800 mg/m <sup>2</sup> /d. Días 2-4 c/12 horas. 5 dosis	QT intratecal	MTX/Ara-C/Prednisona. Día 2
	Mesna	1:1 ifosfamida		
	Daunorrubicina	30 mg/m <sup>2</sup> /d. Día 5		
	L asparaginasa	25.000 UI/m <sup>2</sup> /d. Día 6		
	QT intratecal	MTX/Ara-C/Prednisona. Día 2		
<b>Reinducción</b>	<b>Protocolo II Fase A</b>			
		Dexametasona	10 mg/m <sup>2</sup> /d. Días 1-21	
		Vincristina	1.5 mg/m <sup>2</sup> /d. Días 8,15,22,29	
		Doxorrubicina	30 mg/m <sup>2</sup> /d. Días 8,15,22,29	
		L asparaginasa	10.000 UI/m <sup>2</sup> /d. Días 8,11,15,18	
	<b>Protocolo II Fase B</b>			
		Tioguanina	60 mg/m <sup>2</sup> /d. Días 36-49 (14 días)	
		Ciclofosfamida	1000 mg/m <sup>2</sup> /d. Día 36	
		Mesna	1:1 ciclofosfamida	
		Citarabina	75 mg/m <sup>2</sup> /d. Días 38-41, 45-48	
	QT intratecal	Metotrexate. Días 38 y 45 (MTX/Ara-C/Prednisona RA)		
	<b>Mantenimiento</b>			
		Metotrexate	50 mg/m <sup>2</sup> /d	
		Mercaptopurina	20 mg/m <sup>2</sup> /semana	
		QT intratecal	Metotrexate (RE-RI x4) MTX/Ara-C/Prednisona (RA x6)	

RE: riesgo estándar, RI: riesgo intermedio, RA: riesgo alto.  
Fuente: Elaboración propia

## 3. Diagnóstico

El diagnóstico de LLA se realizó con la presencia de igual o más de 25% de linfoblastos en médula ósea. Para la clasificación inmunológica de las células tumorales se utilizó la citometría de flujo con los criterios del panel EuroFlow<sup>8</sup>. Para la evaluación citogenética se realizó cariotipo e identificación de las translocaciones t(12:21), t(4;11) y t(9;22). El estatus de sistema nervioso central (SNC) se hizo por el método de cytopspin. Se clasificó como estatus 1: No hay evidencia clínica de enfermedad de SNC, incluyendo parálisis facial que pueda ser atribuible a leucemia. No hay imágenes (TAC/RNM tomados por sospecha) con evidencia de anormalidad de SNC atribuible a leucemia, fondo de ojo normal, o LCR sin blastos y sin otra evidencia de leucemia de SNC. Estatus 2: blastos claramente identificables en un citocentrifugado de LCR con recuento celular < 5/uL y con una relación en LCR de Glóbulos Rojos (GR): Leucocitos (LEU)  $\leq$  100:1. Con esta relación entre GR y LEU la PL se considera no traumática y el LCR no contaminado con sangre, se identifican linfoblastos en un citocentrifugado de LCR y la relación GR: LEU > 100:1 Con esta relación entre eritrocitos y leucocitos la punción lumbar se considera traumática y el LCR contaminado con sangre o una punción lumbar traumática (LCR contaminado con sangre) asociado con un recuento de leucocitos inicial > 50000/uL. Estatus 3: una masa tumoral en cerebro y/o meninges detectada por TC/RNM, parálisis de nervio craneal, sin importar el origen, aunque el LCR esté sin blastos y no se demuestre masa tumoral en imágenes, compromiso aislado de retina pero con LCR sin blastos y sin masa en TAC/RNM, o una punción lumbar no traumática con un recuento de células en LCR > 5/uL y mayoría de blastos en el citocentrifugado.

### 3.1 Clasificación de riesgo

Los pacientes fueron clasificados por riesgo así: riesgo estándar, riesgo intermedio y riesgo alto (Tabla 2)

**Tabla 2:** Clasificación del riesgo

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

Fuente: Elaboración propia

### 3.2 Desenlaces

Muerte relacionada al tratamiento, definida como muerte en inducción o muerte en remisión completa. Muerte en inducción se definió como muerte en los primeros 33 días del tratamiento y muerte en remisión completa como muerte después de primeros 33 días de tratamiento sin evidencia clínica o paraclínica de actividad de enfermedad.

Los desenlaces secundarios fueron incidencia de abandono (interrupción del tratamiento igual o mayor a 4 semanas sin razón médica), recaída (en médula ósea se define por la reaparición de linfoblastos ≥25% en MO; en SNC por la aparición de células >5/μL LCR y linfoblastos indiscutibles identificados en citocentrifugado o masa intracerebral en TAC/RNM sin blastos en LCR, SP o MO, biopsia puede ser necesaria para establecer el diagnóstico; en testículo aumento uni/bilateral firme no sensible de testículo(s), con volumen testicular > 2 desviaciones con orquidómetro de Prader, el diagnóstico debe confirmarse con biopsia; combinada se define por compromiso simultáneo de 2 o más



compartimentos o localizaciones, MO se considera comprometida con > 5% linfoblastos) y traslado a otra institución (se define como el cambio de centro de tratamiento a otra institución definido por su aseguradora).

Otros desenlaces fueron la descripción de los eventos deletéreos, ésta se evaluó con base a los criterios del Instituto Nacional de Cáncer (NCI CTC v2.0): incidencia de infecciones (definidas como aquellas con patógeno identificado y manejo antibiótico y sepsis), la incidencia de toxicidad cardíaca, hepática y mucositis grados 3 y 4 con los criterios NCI CTC v2.0, requerimiento de ingreso a la unidad de cuidado intensivo y requerimiento transfusional (incluye transfusiones de glóbulos rojos, plaquetas, plasma fresco congelado y crioprecipitado).

### **3.3 Análisis estadístico**

Se calculó la sobrevida libre de evento, definida como el tiempo transcurrido entre el inicio de tratamiento y la presentación de un evento (lo primero que suceda: muerte, recaída, segunda malignidad, traslado o abandono), para aquellos que no han tenido evento el último control. La sobrevida global se define como el tiempo transcurrido entre el inicio de tratamiento y el último control vivo, sin importar la condición de la enfermedad. La sobrevida libre de evento y global fueron estimadas de acuerdo al método de Kaplan Meier.







## 4. Resultados y conclusión

La muestra incluye 119 pacientes que cumplen los criterios de inclusión en el periodo especificado. Las características demográficas se observan en la Tabla 3.

**Tabla 3:** Características generales de los pacientes

	Total		Riesgo Estándar		Riesgo Intermedio		Riesgo Alto	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
<b>Género</b>	<b>119</b>	<b>100</b>	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>73</b>	<b>100</b>	<b>35</b>	<b>100</b>
Femenino	38	31,9	5	45,4	34	46,6	13	37,1
Masculino	81	68,1	6	54,6	39	53,4	22	62,9
<b>Edad</b>	<b>119</b>	<b>100</b>	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>73</b>	<b>100</b>	<b>35</b>	<b>100</b>
1 a <6 años	49	41,2	11	100	31	42,5	7	20,0
6 <10 años	29	24,4	0	0	21	28,7	8	22,9
10 <15 años	29	24,4	0	0	15	20,5	14	40,0
>15 años	12	10	0	0	6	8,3	6	17,1
<b>Recuento inicial leucocitos</b>	<b>119</b>	<b>100</b>	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>73</b>	<b>100</b>	<b>35</b>	<b>100</b>
<10.000	68	57,1	9	81,8	42	57,5	18	51,4
10.000 a <20.000	15	12,6	2	18,2	11	15,1	2	5,7
20.000 a <50.000	13	10,9	0	0	9	12,3	3	8,6
50.000 a <100.000	11	9,2	0	0	6	8,2	5	14,3
>100.000	12	10	0	0	5	6,8	7	20
<b>Estatus de SNC</b>	<b>119</b>	<b>100</b>	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>73</b>	<b>100</b>	<b>35</b>	<b>100</b>
1	118	99,1	11	100	73	100	34	97,0
2	0	0	0	0	0	0	0	0
3	1	0,9	0	0	0	0	1	3,0
<b>Inmunofenotipo</b>	<b>119</b>	<b>100</b>	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>73</b>	<b>100</b>	<b>35</b>	<b>100</b>
B	108	90,7	11	100	68	93,1	29	82,9
T	11	9,3	0	0	5	6,9	6	17,1
	<b>Total</b>		<b>Riesgo Estándar</b>		<b>Riesgo Intermedio</b>		<b>Riesgo Alto</b>	
	<b>N°</b>	<b>%</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>
<b>Translocación 9:22</b>	<b>119</b>	<b>100</b>	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>73</b>	<b>100</b>	<b>35</b>	<b>100</b>
Negativo	87	73,1	8	72,7	51	69,8	28	80

	Total		Riesgo Estándar		Riesgo Intermedio		Riesgo Alto	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Positiva	2	1,7	0	0	0	0	2	5,7
No se tomo	30	25,2	3	27,3	22	30,2	5	14,3
<b>Translocación 4:11</b>	<b>119</b>	<b>100</b>	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>73</b>	<b>100</b>	<b>35</b>	<b>100</b>
Negativo	80	67,2	7	63,6	46	63	27	77,1
Positiva	0	0	0	0	0	0	0	0
No se tomo	39	32,8	4	36,4	27	37	8	22,9
<b>Translocación 12:21</b>	<b>119</b>	<b>100</b>	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>73</b>	<b>100</b>	<b>35</b>	<b>100</b>
Negativo	63	52,9	6	54,5	35	47,9	22	62,8
Positiva	13	10,9	2	18,2	8	10,9	3	8,6
No se tomo	43	36,2	3	27,3	30	41,2	10	28,6
<b>Cariotipo</b>	<b>119</b>	<b>100</b>	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>73</b>	<b>100</b>	<b>35</b>	<b>100</b>
Normal	74	62,2	8	72,7	47	63,4	19	54,3
Hiperdiploide	8	6,7	0	0	5	6,8	3	8,6
Complejo	9	7,6	0	0	5	6,8	4	11,4
No se tomo	28	23,5	3	27,3	16	23	9	25,7
<b>Respuesta a prednisona</b>	<b>119</b>	<b>100</b>	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>73</b>	<b>100</b>	<b>35</b>	<b>100</b>
Buena	107	89,9	11	100	73	100	23	65,7
Mala	8	6,7	0	0	0	0	8	22,9
No evaluable (citorreduccion)	4	3,4	0	0	0	0	4	11,4
	Total		Riesgo Estándar		Riesgo Intermedio		Riesgo Alto	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
<b>MO día 15 (EMR)</b>	<b>119</b>	<b>100</b>	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>73</b>	<b>100</b>	<b>35</b>	<b>100</b>
<1%	47	39,5	11	100	36	49,3	0	0
1 a <10%	38	31,9	0	0	36	49,3	2	5,7
>10%	32	26,8	0	0	0	0	32	91,4
No se tomo	2	1,8	0	0	1	1,4	1	2,9
<b>Remisión día 33</b>	<b>118</b>	<b>100</b>	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>73</b>	<b>100</b>	<b>34</b>	<b>100</b>
No	9	7,6	0	0	1	1,4	8	23,5
Si	109	92,4	11	100	72	98,6	26	76,5

## 4.1 Mortalidad

De los 119 pacientes, 2 pacientes murieron en inducción (1.67% mortalidad inducción), 9 (7.7%) tuvieron muerte relacionada con el tratamiento, todos por infección/sepsis y en remisión completa: 2 (18%) ocurrieron en fase IB (ambos pacientes de alto riesgo), 2

(18%) en bloque HR1#1, 2 (18%) en bloque HR 3#1, 1 (10%) en bloque HR3#2 y 2 (18%) en protocolo II fase A (ambos de riesgo intermedio).

## 4.2 Abandono y recaída

Se presentaron 6 abandonos (5%) y 7 recaídas (5,9%) de las cuales fueron 5 en médula ósea aislada (71,4%), 1 en SNC aislado (14,3%) y 1 testicular aislada (14,3%). Las recaídas fueron 2 de riesgo alto y 5 de riesgo intermedio; dos de las recaídas se presentaron después de haber finalizado el tratamiento, a los 30 y 26 meses del diagnóstico (uno de riesgo alto y uno de intermedio). Las 5 restantes se presentaron dentro del primer año de tratamiento. De los pacientes de riesgo intermedio, todos habían entrado en remisión morfológica y tenían EMR negativa al final de la inducción. Los 2 de riesgo alto, uno de ellos sin remisión morfológica al final de la inducción, ambos con EMR positiva al final de la inducción.

## 4.3 Eventos deletéreos

La descripción de los eventos deletéreos relacionados con el tratamiento, generales y por cada fase de tratamiento y por grupo de riesgo se puede observar en las tablas 4 y 5.

**Tabla 4:** Eventos deletéreos relacionados con el tratamiento por fase de tratamiento

	Fases de tratamiento											
	IA		IB		mM		Bloques		II Fase A		II Fase B	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<b>Número pacientes</b>	<b>119</b>	<b>100</b>	<b>116</b>	<b>100</b>	<b>74</b>	<b>100</b>	<b>26</b>	<b>100</b>	<b>94</b>	<b>100</b>	<b>89</b>	<b>100</b>
<b>Requerimiento transfusional</b>	111	93,3	113	97,4	4	5,4	25	96,1	29	31	60	67,4
<b>Trombosis</b>	11	9,2	1	0,9	0	0	4	15,4	1	1,1	0	0
<b>Alergia*</b>	0	0	3	2,6	0	0	14	53,8	2	2,1	0	0
<b>Neutropenia febril</b>	72	60,5	98	84,5	7	9,4	26	100	61	65,1	32	35,9
<b>Infecciones grado 3-4</b>	26	21,8	38	32,7	3	4	20	76,9	20	21,3	8	9
<b>UCIP^</b>	11	9,2	18	15,5	0	0	13	50	12	12,8	2	2,2
<b>Otras infecciones**</b>	43	36,1	52	44,8	6	8,1	18	69,2	33	35,1	15	16,8
<b>Transaminitis grado 3-4</b>	33	27,7	29	25	4	5,4	26	100	20	21,3	15	16,8
<b>Hiperbilirrubinemia grado 3-4</b>	3	2,5	4	3,4	1	1,3	5	19,2	1	1,1	0	0
<b>Cardiotoxicidad grado 3-4</b>	0	0	2	1,7	0	0	7	26,9	5	5,3	0	0
<b>Mucositis grado 3-4</b>	1	0,8	4	3,4	2	2,7	5	19,2	7	7,4	0	0
<b>Infección fúngica</b>	16	13,4	43	37,1	0	0	3	11,5	14	15,1	4	4,5

<b>Galactomanano positivo</b>	2	1,7	6	5,2	0	0	1	3,8	1	1,1	0	0
<b>Muerte</b>	2	1,7	2	1,7	0	0	5	19,2	2	2,1	0	0

**Tabla 5:** Eventos deletéreos relacionados con el tratamiento por fase de tratamiento y por grupo de riesgo

	Inducción			IB			Protocolo mM		Bloques	II Fase A			II Fase B		
	RE	RI	RA	RE	RI	RA	RE	RI	RA	RE	RI	RA	RE	RI	RA
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
<b>Requerimiento transfusional</b>	81,8	93,1	97,1	100	98,6	96,9	9	4,8	96,1	45,5	23,8	40	63,6	63,3	83,3
<b>Trombosis</b>	0	12,3	5,7	0	1,4	0	0	0,0	15,4	0	1,6	0	0	0	0
<b>Alergia</b>	0	0,0	0	0	1,4	6,2	0	0,0	53,8	18,2	0	0	0	0	0
<b>Neutropenia febril</b>	63,6	57,5	65,7	100	82,2	84,4	18,2	7,9	100	72,7	58,7	75	54,5	26,6	50
<b>Infecciones grado 3-4</b>	9	20,5	28,6	18,2	35,6	31,2	0	1,6	76,9	27,3	20,6	20	18,2	3,3	16,7
<b>UCIP<sup>^</sup></b>	0	5,5	20	0	15,1	21,9	0	0,0	50	9,1	7,9	25	0	0	11,1
<b>Otras infecciones<sup>**</sup></b>	18,2	31,5	51,4	54,5	41,1	93,7	18,2	3,2	73,1	63,6	22,2	50	18,2	8,3	38,9
<b>Transaminitis grado 3-4</b>	9,1	32,9	22,8	54,5	21,9	31,2	9,1	4,8	100	45,5	41,3	30	45,5	25	22,2
<b>Hiperbilirrubinemia grado 3-4</b>	0	0,0	8,6	0	4,1	3,1	9,1	0	19,2	0	1,6	0	0	0	0
<b>Cardiotoxicidad grado 3-4</b>	0	0,0	0	0	1,4	3,1	0	0	26,9	0	0	5	0	0	0
<b>Mucositis grado 3-4</b>	0	0,0	2,8	9,1	2,7	3,1	9,1	1,6	19,2	9,1	6,2	10	0	0	0
<b>Infección fúngica</b>	9,1	16,4	8,6	63,6	30,1	43,7	0	0	11,5	18,2	7,9	30	0	3,3	11,1
<b>Galactomanano positivo</b>	0	1,4	2,8	27,3	2,7	3,1	0	0	3,8	9,1	0	0	0	0	0
<b>Muerte</b>	0	0,0	5,7	0	1,4	3,1	0	0	19,2	0	3,1	0	0	0	0

RE: riesgo estándar, RI: riesgo intermedio, RA: riesgo alto. Alergia: en protocolo IB, a citarabina; en bloques a L-Asparaginasa E. Coli. <sup>^</sup>UCIP: Unidad de cuidado intensivo pediátrico, <sup>\*\*</sup> infecciones con diagnóstico clínico, sin germen patógeno identificado y con tratamiento antibiótico.

Fuente: Elaboración propia

El 100% de los pacientes presentaron algún tipo de evento deletéreo durante el tratamiento: en fase de inducción, todos los pacientes tuvieron algún tipo de toxicidad, la más frecuente neutropenia febril. En la fase IB solo 1 paciente no presentó ningún evento. De los 84 pacientes que recibieron protocolo mM (riesgo estándar + riesgo intermedio), 34 no presentaron ningún tipo de evento; 5 eran de riesgo estándar (45,4%) y 29 de riesgo intermedio (39.7%). Todos los pacientes de alto riesgo tuvieron algún evento durante los bloques de la fase de consolidación, todos tuvieron neutropenia febril.

La incidencia de neutropenia febril, sepsis e ingreso a UCIP fue mayor en la fase IB que en la fase de inducción; el 60.5% de los pacientes en fase de inducción y el 84,5%



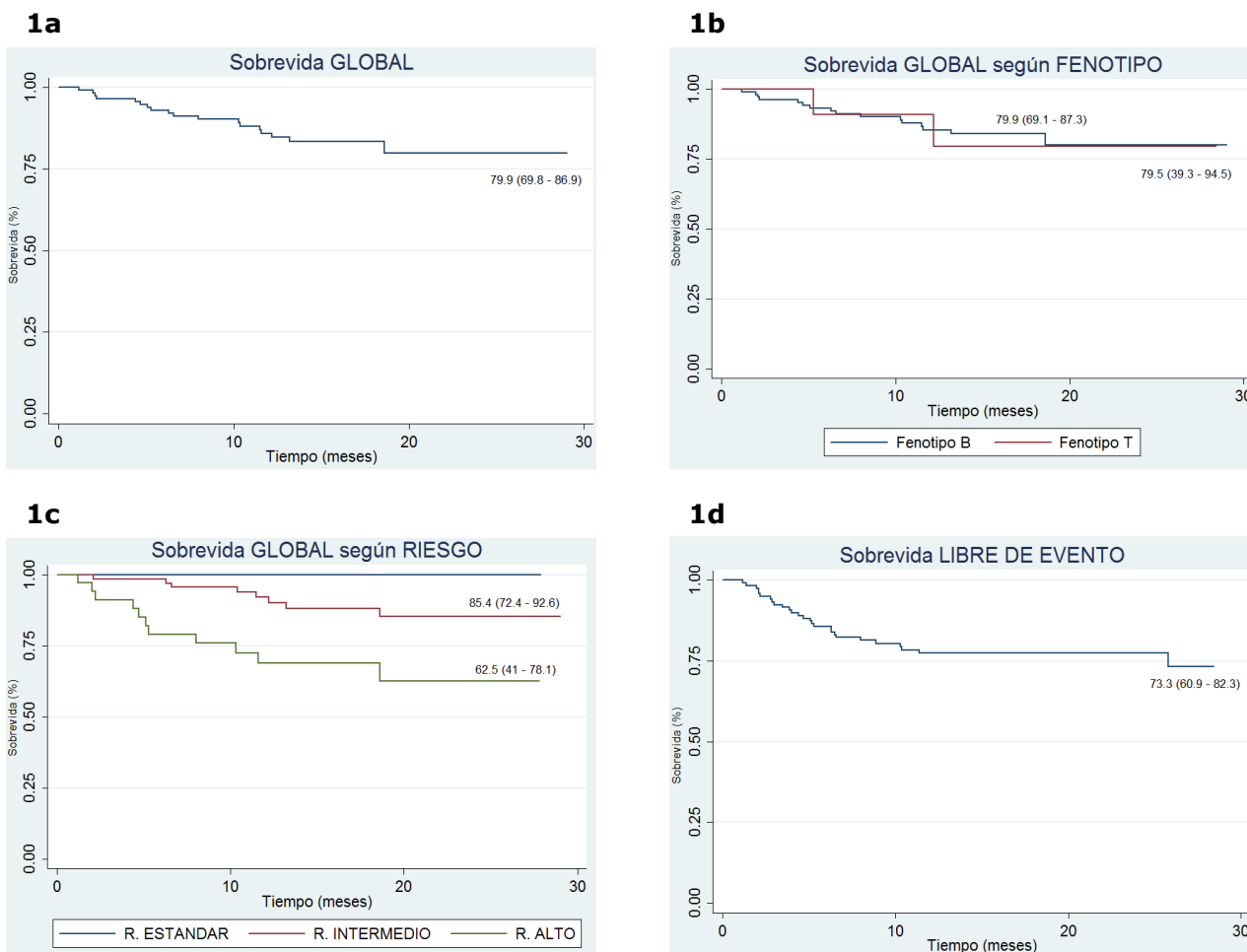
durante la fase IB presentó neutropenia febril. El 21.8% de los pacientes en fase de inducción y el 32.7% durante la fase IB presentaron infecciones grado 3-4. El 9.2% de los pacientes en fase de inducción y el 15.5% durante la fase IB ingresaron a UCIP. En el protocolo mM se presentó la menor incidencia de complicaciones en general, hubo menos neutropenia febril, infecciones grado 3-4 e ingreso a UCIP con 90.6%, 96% y 100% de pacientes que no presentaron ninguna respectivamente. Por el contrario, en los bloques que recibieron en la consolidación los pacientes de alto riesgo, se presentó la mayor incidencia de neutropenia febril, todos la presentaron. La incidencia de infecciones grado 3-4 e ingreso a UCIP también fue la mayor de todas las fases de tratamiento (76,9% y 50% respectivamente). El requerimiento transfusional fue alto en todos los grupos de pacientes. En la fase de inducción, 111/119 pacientes (93,3%) requirieron al menos una transfusión, en la fase IB solo 3 pacientes (2.6%) no tuvieron transfusiones. En el protocolo mM disminuye el requerimiento transfusional, con 70 pacientes (94.6%) que no requieren ningún tipo de soporte transfusional. De los pacientes de alto riesgo solo 1 paciente (3.9%) no requirió transfusiones.

Las alteraciones hepáticas fueron similares en las fases de inducción y IB pero fue menor en el protocolo mM donde el 94.6% de los pacientes no presentaron transaminitis grado 3 y 4. Por el contrario, fue mayor en los bloques, fase en la cual el 100% de los pacientes presentaron transaminitis grado 3 y 4. Los hallazgos fueron similares para los pacientes con hiperbilirrubinemia grado 3 y 4.

#### **4.4 Análisis de sobrevida en el corte ínterin**

La sobrevida global al momento de esta evaluación es de 79.9% (figura 1a). Esta fue similar para los pacientes con fenotipo B y T, 79.9% y 79.5% respectivamente (figura 1b). La sobrevida global según el riesgo fue del 100% para riesgo estándar, 85.4% para riesgo intermedio y 62.5% para riesgo alto (figura 1c). La sobrevida libre de evento es de 73.3% (figura 1d)

Figuras (1a, 1b, 1c, 1d): Curvas de sobrevida



## 4.5 Discusión

La leucemia linfocítica aguda es la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica <sup>1</sup>. A pesar de que las tasas de curación generales han mejorado en países de altos ingresos, la mayoría de los pacientes viven en países de bajos ingresos donde la posibilidad de cura es mucho menor <sup>2</sup>.

En nuestro país, el Registro Poblacional de Cáncer de Cali (RPCC) reporta sobrevida de niños con leucemia de 41% entre 1994 y 2003 <sup>9</sup>; en el Protocolo de Vigilancia de salud pública de cáncer infantil se informa que la mortalidad elevada en niños con leucemia se da por muertes en el primer año de tratamiento, posiblemente por pobre acceso a

tratamiento, tratamientos de baja intensidad y toxicidad del mismo, pero también menciona que no se han podido identificar las causas de estos resultados de sobrevida tan bajos y de esta manera no ha sido posible intervenir sobre ellas <sup>10</sup>.

Comparando los resultados de mortalidad de éste estudio con lo reportado en países similares de bajos ingresos <sup>2</sup>, se observa menor incidencia de muerte en inducción (5.5% vs 1.67%), una posible explicación es que los pacientes de éste protocolo permanecen hospitalizados durante el primer mes de tratamiento, para recibir la fase de inducción, es posible que la detección y tratamiento de las complicaciones puede ser más oportuna. Evaluaciones de muerte en inducción en LLA en Colombia, como el estudio de Suarez, et al <sup>4</sup> y Buendía et al <sup>11</sup>, encontraron muerte en inducción de 7% y 3.5% respectivamente, en una población similar de pacientes. En el servicio de Oncohematología de la Fundación Hospital la Misericordia, se ha evaluado la muerte en inducción a lo largo de diferentes protocolos de LLA basados en estrategia BFM, inicialmente fue de 9,6%, posteriormente 6,5% y de 3,5% para el protocolo anterior a ALL IC BFM 2009 (comunicación no publicada, Linares A, cols). Cuando se compara la incidencia de muerte en inducción y muerte en remisión completa con el estudio intercontinental del BFM 2002 <sup>7</sup>, no se observan diferencias importantes con la mortalidad en inducción de ésta evaluación (2.77% vs 1.67%), el protocolo BFM 2002 intercontinental incluye varios países latinoamericanos, con características de población y cobertura en salud similares.

Se presentaron 7 recaídas lo que corresponde al 5,9%. Dos de las recaídas se presentaron después de haber finalizado el tratamiento, a los 30 y 26 meses del diagnóstico y 5 se presentaron recibiendo tratamiento. Dentro de los factores que se evaluaron que pudieran haber contribuido a que se presentara este evento se encontró que 2 de ellos tenían EMR positiva al final de la inducción, la cual se ha demostrado en múltiples estudios que aumenta de manera importante el riesgo de recaída <sup>12,13</sup>. Cuatro de los 7 pacientes que recayeron, tuvieron intensidad de tratamiento y no presentaron retrasos injustificados; en 3 pacientes se presentaron retrasos: uno por razones médicas y 2 por razones no médicas.

La incidencia de abandono fue menor a la reportada por estudios previos en la misma ciudad (9% vs 5%) <sup>4</sup>. Esto pudiera ser secundario al esfuerzo que se ha realizado dentro de la institución por parte de un equipo multidisciplinario para asegurarse de que los

pacientes entiendan la importancia del tratamiento y para asegurar un manejo integral en una sola institución siguiendo los lineamientos de la ley de cancer.

En este estudio se identifican los efectos deletéreos relacionados con el tratamiento con detalle, hasta donde llega nuestro conocimiento, no hay publicaciones previas en Colombia describiendo en detalle las complicaciones relacionadas con el tratamiento de LLA en niños. Las muertes tanto en inducción como en remisión completa fueron debidas a sepsis en su totalidad y se dieron más en los pacientes de alto riesgo.

La incidencia de muerte relacionada con el tratamiento, en pacientes en remisión completa fue mayor en nuestro estudio comparado con el estudio de Centroamérica <sup>2</sup> (7.7% vs 3.8%) probablemente asociado a una consulta tardía ante eventos como fiebre o el manejo no oportuno de éstos pacientes en los episodios de neutropenia febril. La muerte relacionada con el tratamiento, sin descripción detallada de las causas, ha sido informada en evaluaciones previas publicadas de tratamiento de LLA en Colombia muestran 6.17% en el estudio de Buendía et al <sup>11</sup>, 3% en el estudio de Suarez et al <sup>4</sup> y 7.7% en ésta evaluación ínterin, debe aclararse que los protocolos de los dos estudios de Buendía y Suárez tuvieron menor intensidad de tratamiento, la mayoría de las muertes en remisión de ésta evaluación se dieron especialmente en los pacientes de alto riesgo en las etapas de los bloques de consolidación.

Una de las complicaciones más frecuentes es la neutropenia febril, ésta se encontró en todos los pacientes de alto riesgo durante la consolidación, en la gran mayoría de los pacientes durante el protocolo IB de la inducción, sin importar la estratificación de riesgo y en la fase A del Protocolo II, esto ha permitido anticipar las recomendaciones sobre fiebre y la consulta y atención en urgencias para estos pacientes, así como el inicio de antibióticos antes de 2 horas. Actualmente hay una estrategia de atención prioritaria para los niños en tratamiento de LLA que tengan fiebre.

Comparando la toxicidad en nuestro estudio con la reportada en el estudio intercontinental BFM 2002 <sup>7</sup> (tabla 6), observamos que la incidencia de infecciones definida como infección con patógeno identificado que requirió inicio de antibióticos IV o choque séptico fue menor para todos los riesgos, la explicación posiblemente sea que en nuestro medio tenemos porcentaje de identificación de agente microbiano, la incidencia

de toxicidad hepática y mucositis fue mayor en el estudio intercontinental BFM 2002, no tenemos una explicación clara para este hallazgo.

**Tabla 6:** Comparación de incidencia de complicaciones no hematológicas grados 3 y 4

	Riesgo estándar		Riesgo intermedio		Riesgo alto	
	ALL-IC 2009 (%)	BFM 2002 (%)	ALL-IC 2009 (%)	BFM 2002 (%)	ALL-IC 2009 (%)	BFM 2002 (%)
<b>Infecciones</b>	9,0	22,8	11,4	19,2	26,9	40,3
<b>Transaminitis</b>	11,3	13,8	11,8	11,6	21,9	25
<b>Hiperbilirrubinemia</b>	0,0	0	0,8	1,9	3,4	6,5
<b>Cardiotoxicidad</b>	0,0	0,5	0	0,9	3,4	0
<b>Mucositis</b>	3,4	3,6	1,5	7,3	3,4	27,9

Fuente: Elaboración propia

Una de las limitaciones del estudio al momento de evaluar la sobrevida global y libre de evento, es que nuestro estudio es una evaluación intermedia de la implementación de un protocolo, estos datos son a 2 años de seguimiento.

Los hallazgos de esta evaluación han permitido hacer tomar acciones, para disminuir las muertes en remisión completa: educación sobre fiebre y signos para consultar tempranamente a urgencias, implementación de un protocolo de neutropenia febril con atención prioritaria e inicio de antibióticos antes de 2 horas de la consulta en urgencias y de aparición de fiebre en el paciente hospitalizado. Los abandonos son seguidos estrictamente desde la institución y se informan a la entidad aseguradora del paciente para su búsqueda activa. De los 6 abandonos que se presentaron, 2 se dieron por decisión de la familia pero posteriormente regresan meses después para reiniciar el tratamiento; 2 pacientes abandonan definitivamente el tratamiento por decisión familiar ante los efectos deletéreos del tratamiento y 2 pacientes fueron trasladados a otra institución pero solo asistieron a consulta después de 4 semanas de la fecha programada. Actualmente la ley de cáncer infantil, no permite los traslados de institución sin razones justificadas (cambio de ciudad del paciente, cierre de institución).



## **5. Conclusión**

Con nuestro estudio podemos concluir que los cambios que se han hecho para disminuir la mortalidad en inducción hay sido satisfactorios con lo que hemos logrado disminuir su incidencia. Sin embargo, quedan esfuerzos por hacer para lograr disminuir además la mortalidad en remisión completa para así impactar en la sobrevida global.





## Bibliografía

1. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott–Williams & Wilkins; 2011
2. Gupta S, Antillon FA, Bonilla M, Fu L, Howard SC, Ribeiro RC, et al. Treatment-Related Mortality in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia in Central America. *Cancer* 2011;117:4788–95
3. Pui CH, Evans WE. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2006;354:166-78.
4. 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;62:1395–1402