

# 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

Isabel Cristina Sarmiento-Urbina<sup>1</sup>, Adriana Linares-Ballesteros<sup>1</sup>, Agustín Contreras-Acosta<sup>1</sup>, Edgar Vladimir Cabrera-Bernal<sup>1</sup>, Carlos Alberto Pardo-González<sup>1</sup>, Gloria Inés Uribe-Botero<sup>2</sup>, Nelson Hernando Aponte-Barrios<sup>1</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** la leucemia aguda es la neoplasia más común en niños, constituye aproximadamente el 25 % de todos los tumores en la infancia. En Colombia la proporción de curación, alrededor del 50 %, es inferior a lo informado en países desarrollados.

**Objetivo:** el objetivo principal es determinar la supervivencia global y libre de eventos, la proporción de abandono y recaída de los niños con el diagnóstico de leucemia linfocítica aguda tratados con el Protocolo ACHOP 2006.

**Materiales y métodos:** estudio descriptivo de tipo cohorte de 183 pacientes menores de 18 años, con el diagnóstico confirmado de leucemia linfocítica aguda, que recibieron tratamiento en la Fundación HOMI desde el 2007 hasta el 2012. Los análisis de supervivencia se obtuvieron con curvas de Kaplan-Meier.

**Resultados:** se analizó la supervivencia global a 2, 3 y 5 años con resultados de 89 %, 87,3 % y 74,7 % (IC 95 % 67-80,9), respectivamente. A los 5 años la supervivencia para el grupo de riesgo estándar fue de 78,6 % (IC 95 % 68,3 - 85,1) y para el de riesgo alto 61,9 % (IC 95 % 50,7-73). La supervivencia libre de evento, al considerar el abandono y traslado a otra institución como evento, fue de 56,3 % (IC 95 % 45,5-65,8) a los 5 años. La mortalidad en inducción fue de 3,8 %, la mortalidad relacionada con el tratamiento fue 3,4 %. Treinta y dos pacientes (17 %) recayeron, el abandono fue de 16,4 % y los traslados de 10,4 %. La principal complicación del tratamiento fueron las infecciones.

---

<sup>1</sup> Oncohematólogo Pediatra, Fundación Hospital de la Misericordia. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Bacterióloga, Especialización en Bioética, Fundación Hospital de la Misericordia. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Nelson Hernando Aponte Barrios; drnelsonaponte@hotmail.com

Recibido: mayo 09 de 2018

Aprobado: julio 16 de 2018

Cómo citar: Sarmiento-Urbina IC, Linares-Ballesteros A, Contreras-Acosta A, Cabrera-Bernal EV, Pardo-González CA, Uribe-Botero GI, Aponte-Barrios NH. 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 Abr-Jun; 32(2):71-81. DOI 10.17533/udea.iatreia.07.

**Conclusiones:** la supervivencia global es aceptable para un país de recursos limitados. Los eventos de abandono y traslado son muy altos. Deben aunarse esfuerzos para disminuir estas situaciones que empeoran el pronóstico de la enfermedad.

## PALABRAS CLAVE

*Leucemia Linfoide Aguda; Niños; Supervivencia; Tratamiento*

## SUMMARY

**Results of the 2006 ACHOP protocol on children with acute lymphoblastic leukemia at the HOMI Hospital of Misericordia Foundation in Bogotá in the period 2007 to 2012**

**Introduction:** Acute leukemia is the most common neoplasm in children, accounting for approximately 25% of all tumors in childhood. In Colombia the cure proportion, around 50%, are lower than reported in developed countries.

**Objective:** The main objective is to determine the global and event-free survival of children with diagnosis of lymphoblastic leukemia, all treated with the ACHOP Protocol 2006, from 2007 to 2012. The secondary objectives are to describe mortality, abandonment, relapse and major complications related to treatment.

**Material and methods:** A descriptive cohort study of 183 patients under 18 years of age, with a confirmed diagnosis of acute lymphoblastic leukemia, who were treated at the Foundation of the Misericordia (HOMI) from 2007 to 2012, was performed. The survival dates were obtained by analysis with Kaplan-Meier curves.

**Results:** We analyzed overall survival at 2, 3 and 5 years with results of 89%, 87.3% and 74.7 % (95% CI 67 - 80.9) respectively. At 5 years survival for the standard risk group was 78.6 % (95 % CI 68.3-85.1) and 61.9 % (95 % CI 50.7-73) for the high risk group. The event-free survival, considering the abandonment and transfer to another institution as an event, was 56.3 % (95% CI 45.5 - 65.8) at 5 years. Mortality in induction was 3.8 %, mortality

related to treatment was 3.4 %, 32 patients (17 %) relapsed, abandonment was 16.4 % and transfers 10.4 %. The main complication of the treatment was infections.

**Conclusions:** Overall survival is acceptable for a country with limited resources, the events of abandonment and transfers are very high. Efforts should be made to reduce these situations that worsen the prognosis of the disease.

## KEY WORDS

*Acute Lymphoid Leukemia; Child; Survival; Treatment*

## INTRODUCCIÓN

Cada año en Estados Unidos se diagnostican con cáncer aproximadamente 16.400 pacientes menores de 20 años, 12.000 entre 0-14 años y 4.400 entre 15-19 años. El cáncer es la principal causa de muerte relacionada con enfermedad en los niños entre 1-14 años y cerca de 1.300 muertes en menores de 15 años ocurrieron durante el 2010 en Estados Unidos (1, 2).

La leucemia es la neoplasia más común en niños, constituye el 25 % de todos los tumores y la leucemia linfóide aguda (LLA) corresponde al 72 % de las leucemias agudas. Anualmente se diagnostican de 3 a 4 casos nuevos por cada 100.000 habitantes, con un pico de incidencia entre los 2-5 años de edad (3, 4). El síndrome de Bloom, de Li Fraumeni, de Nijmegen y la anemia de Fanconi (1, 3, 4 5, 6), pueden predisponer a su aparición en asociación, posiblemente, con un factor desencadenante del medio ambiente. Esto lleva a la mutación en los puntos claves del control en la proliferación, diferenciación y apoptosis de los precursores linfoides que llevan al desarrollo de la enfermedad (5). Los resultados del tratamiento de esta enfermedad han pasado de una supervivencia de 0 en 1950 a una supervivencia libre de evento del 75 al 85 % en la actualidad, gracias al desarrollo de agentes de quimioterapia, a la optimización de dosis, combinaciones e intensidad en el tratamiento, profilaxis al sistema nervioso central con quimioterapia intratecal y terapia dirigida al riesgo de la enfermedad, entre otros. (1-3, 5, 7-11).

En Colombia se diagnostican cerca de 500 casos nuevos de LLA en menores de 18 años cada año, con una

incidencia aproximada de 2 a 5 casos por 100.000 por año, en menores de 15 años (12-14), con un pico de incidencia entre los 2 a 5 años. La supervivencia global y libre de la enfermedad es menor de 50 % por múltiples razones: altas tasas de abandono, toxicidad del tratamiento, falta de intensidad de quimioterapia y falla de tratamiento (2, 7, 14-17). Los resultados del tratamiento para LLA en Colombia, según el Registro Poblacional de Cáncer de Cali, mostraron supervivencia global entre 1992-1996, a 5 años, de 25 %, entre 1997 a 2001 de 38 % y entre 2002 a 2006 de 52 % (2). Otros desenlaces informados fueron la muerte en la inducción 7,8 %, recaída 44 % y abandono del tratamiento 35 % (8, 12, 13, 15). Como problema de salud pública la enfermedad ha tenido cambios en el país. Desde 2008 debe hacerse una notificación obligatoria de los casos de leucemia y esta es considerada una enfermedad trazadora de la calidad de atención del sistema de salud. Actualmente, dentro del plan decenal de cáncer del país 2012-2021, está como objetivo aumentar la supervivencia de los niños con LLA (18).

En el servicio de oncología de la Fundación HOMI Hospital de la Misericordia, centro de referencia para el tratamiento de cáncer infantil, se diagnostican en promedio 180 casos nuevos al año y el 25 % son casos de leucemia linfocítica aguda. Durante el periodo de marzo de 2007 a noviembre de 2012, los pacientes diagnosticados con LLA fueron tratados con la estrategia BFM-Intercontinental 2002, modificada para Colombia, llamado protocolo ACHOP 2006. El objetivo principal de este trabajo fue determinar la supervivencia global y libre de eventos de los pacientes pediátricos con el diagnóstico de LLA, tratados con el Protocolo ACHOP 2006 en la Fundación HOMI, durante el período de marzo de 2007 a noviembre de 2012. Los objetivos secundarios fueron describir la mortalidad en inducción

y en remisión completa, el abandono, la recaída y sus características y las complicaciones más frecuentes relacionadas con el tratamiento.

## METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo con seguimiento de una cohorte de pacientes que recibieron tratamiento en la Fundación HOMI desde el 2007 hasta el 2012.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes menores de 14 años con diagnóstico nuevo y confirmado de LLA en la Fundación HOMI.

Haber recibido, al menos, el primer mes de tratamiento en la Institución.

Tener la autorización de parte de los padres o cuidadores para iniciar el tratamiento.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

### Pacientes con LLA como segunda neoplasia

El protocolo de tratamiento ACHOP 2006, está basado en el protocolo BFM-Intercontinental 2002, fue adaptado para nuestro país con el acompañamiento de un grupo de expertos que integran el Comité del Protocolo BFM. En esta estrategia de tratamiento está considerada la estratificación de los pacientes según dos categorías de riesgo: estándar y alto. Esta estratificación de riesgo definió el tratamiento que recibió cada paciente (Tabla 1).

**Tabla 1. Clasificación del riesgo**

Crterios	Riesgo Estándar	Riesgo Alto
<b>Edad</b>	< 16 años	≥ 16 años
Respuesta a la prednisona, día 8 (recuento absoluto de blastos en la sangre periférica)	Buena (< 1000 blastos absolutos en la sangre periférica)	Mala (> 1000 blastos absolutos en la sangre periférica)
Evaluación del día 15	M1 o M2	M3
Evaluación del día 33	M1	M2 o M3
Alteraciones citogenéticas	Traslocaciones negativas para t (9;22) o t (4;11)	Traslocaciones positivas para t (9;22) o t (4;11)

Evaluación del día 15 y 33, se hace con el recuento de blastos expresado en médula ósea en porcentaje: M1 menos de 5 %, M2 entre 5 % y menos del 25 % y, M3 como 25 % o más blastos. Fuente: elaboración propia.

Se definió el compromiso de sistema nervioso central (SNC) de la siguiente manera:

**SNC 1:** no hay evidencia clínica de enfermedad, ni compromiso de pares craneanos que pueda ser atribuible a leucemia, no hay imágenes (tomografía axial computarizada [TAC] o resonancia magnética [RNM]) con evidencia de anormalidad del SNC atribuible a la leucemia; fondo de ojo normal o líquido cefalorraquídeo (LCR) sin blastos y no hay otra evidencia de leucemia del SNC.

**SNC 2:** células blásticas claramente identificables en un centrifugado de LCR con recuento  $< 5/uL$  y una relación en el LCR de glóbulos rojos (GR): leucocitos (LEU)  $\leq 100:1$ ; con esta relación entre GR y LEU la punción lumbar (PL) se considera no traumática y el LCR no contaminado con sangre. Linfoblastos en un citocentrifugado de LCR y la relación GR: LEU  $> 100:1$ ; con esta relación entre eritrocitos y leucocitos la PL se considera traumática y el LCR contaminado con sangre o una PL traumática asociada con un recuento de leucocitos inicial  $> 50000/uL$ .

**SNC 3:** masa tumoral en el cerebro y/o meninges detectada por TAC o RNM. Parálisis del nervio craneal. Compromiso de la retina diagnosticado por la evaluación oftalmológica. Recuento de células blásticas en LCR  $> 5/uL$  en el citocentrifugado.

## DESENLACES

Muerte en la inducción: ocurre en la fase IA (33 primeros días) o hasta una semana después de finalizada.

Muerte relacionada con el tratamiento: sucede después de haber alcanzado una remisión completa (RC), sin evidencia de recaída de en la enfermedad.

Falla de la inducción: más del 5 % de los blastos en la médula ósea al final de la inducción.

## Recaída

Hematológica: aparición de blastos en la médula ósea (más del 25 %) después de haber alcanzado RC al final de la inducción (se tomó la fecha en que se realiza el aspirado de la médula ósea que confirma presencia de blastos).

En SNC: aparición de blastos en el LCR (se tomó la fecha en la que se confirman los blastos en el LCR), después de remisión.

Testicular: aparición de enfermedad testicular (se tomó la fecha de biopsia que confirma recaída testicular).

Traslado: cambio a otro centro de tratamiento por la decisión del asegurador (se tomó la fecha en la que el paciente sale del Hospital de La Misericordia hacia otra institución).

Abandono del tratamiento: inasistencia o incumplimiento del tratamiento por 8 semanas continuas a partir de la fecha de la última quimioterapia recibida.

Supervivencia libre de evento (SLE): tiempo transcurrido entre la fecha en que se realizó el diagnóstico y el inicio del tratamiento hasta la fecha de presentación de situaciones, como la falla de remisión (fecha del aspirado de la medula en el día 33 con persistencia de blastos), recaída, traslado, abandono de tratamiento, aparición de segunda neoplasia, muerte por cualquier causa o, del último control vivo.

Supervivencia global (SG): es el tiempo transcurrido desde la fecha en que se realizó el diagnóstico hasta la fecha de la muerte por cualquier causa o, del último control vivo.

En la Tabla 2 se describen las características del tratamiento del protocolo ACHOP 2006.

Análisis estadístico: en el estudio descriptivo las variables cualitativas se presentaron con frecuencias absolutas y relativas y las cuantitativas con medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo con la distribución de los datos. Se realizó un análisis de supervivencia utilizando curvas de Kaplan-Meier para evaluar SG y SLE.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional.

**Tabla 2. Protocolo del tratamiento ACHOP 2006, adaptado para Colombia**

<b>Medicamentos</b>	<b>Vía</b>	<b>Dosis por día</b>	<b>Días de administración</b>
<b>Inducción IA</b>			
Prednisolona	Oral	60 mg/m <sup>2</sup>	1-28
Vincristina	IV	1,5 mg/m <sup>2</sup>	8, 15, 22, 29
Daunorrubicina	IV	30 mg/m <sup>2</sup>	8, 15, 22, 29
L-asparaginasa*	IM	5000 UI/m <sup>2</sup>	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33
Metotrexate	IT	12 mg <sup>^</sup>	1, 15, 33
<b>Inducción IB</b>			
Mercaptopurina	VO	60 mg/m <sup>2</sup>	36-63
Ciclofosfamida	IV	1000 mg/m <sup>2</sup>	36 y 64
Citarabina	IV	75 mg/m <sup>2</sup>	38-41, 45-48, 52-55, 59-62
Metotrexate	IT	12 mg	45 y 59
<b>Fases M (1 – 4)</b>			
Mercaptopurina	VO	25 mg/m <sup>2</sup>	1-56
Metotrexate	IV	2000 mg/m <sup>2</sup>	8, 22, 36, 50
Metotrexate	IT	12 mg <sup>^</sup>	8, 22, 36, 50
<b>Reinducción 1</b>			
<b>Fase A</b>			
Dexametasona	Oral	10 mg/m <sup>2</sup>	1-14
Vincristina	IV	1,5 mg/m <sup>2</sup>	1 y 8
Daunorrubicina	IV	30 mg/m <sup>2</sup>	1 y 8
L-asparaginasa*	IM	5000 UI/m <sup>2</sup>	1, 4, 9, 11
<b>Fase B</b>			
6-tioguanina	VO	60 mg/m <sup>2</sup>	15-28
Ciclofosfamida	IV	1000 mg/m <sup>2</sup>	15
Citarabina	IV	75 mg/m <sup>2</sup>	17-20 y 24-27
Metotrexate	IT	12 mg	17 y 24
<b>Mantenimiento Intermedio</b>			
Metotrexate	VO	20mg/m <sup>2</sup>	Semanal por 10 semanas
Mercaptopurina	VO	50mg/m <sup>2</sup>	Diario por 10 semanas
<b>Reinducción 2</b>			
<b>Fase A</b>			
Dexametasona	Oral	10 mg/m <sup>2</sup>	1-14
Vincristina	IV	1,5 mg/m <sup>2</sup>	1 y 8
Daunorrubicina	IV	30 mg/m <sup>2</sup>	1 y 8
L-asparaginasa*	IM	5000 UI/m <sup>2</sup>	1, 4, 9, 11
<b>Fase B</b>			
6-tioguanina	VO	60 mg/m <sup>2</sup>	15-28
Ciclofosfamida	IV	1000 mg/m <sup>2</sup>	15
Citarabina	IV	75 mg/m <sup>2</sup>	17-20 y 24-27
Metotrexate	IT	12 mg <sup>^</sup>	17 y 24 (si el paciente fue irradiado se omite esta IT)

Los pacientes de Riesgo Estándar reciben 2 reinducciones, los de Riesgo Alto reciben tres reinducciones y el mantenimiento intermedio se divide en dos fases cada una de 4 semanas entre las reinducciones

**Tabla 2. Protocolo del tratamiento ACHOP 2006, adaptado para Colombia (Continuación)**

<b>Reinducción 3</b>			
<b>Fase A</b>			
Dexametasona	Oral	10 mg/m <sup>2</sup>	1-14
Vincristina	IV	1,5 mg/m <sup>2</sup>	1 y 8
Daunorrubicina	IV	30 mg/m <sup>2</sup>	1 y 8
L-asparaginasa*	IM	5000 UI/m <sup>2</sup>	1,4,9,11
<b>Fase B</b>			
6-tioguanina	VO	60 mg/m <sup>2</sup>	15-28
Ciclofosfamida	IV	1000 mg/m <sup>2</sup>	15
Citarabina	IV	75 mg/m <sup>2</sup>	17-20 y 24-27
<b>Mantenimiento Largo</b>			
Metotrexate	VO	20 mg/m <sup>2</sup>	Semanal hasta completar las 104 semanas del tratamiento
Mercaptopurina	VO	50 mg/m <sup>2</sup>	Diario hasta completar las 104 semanas del tratamiento

\* L-asparaginasa de E. coli. ^La dosis de metotrexate IT varía según los grupos de edad: menores de 2 años 8 mg, 2-3 años 10 mg y mayores de 3 años 12 mg. VO Vía Oral, IV Vía endovenosa, IT Terapia Intratecal, IM Intramuscular. Fuente: elaboración propia

## RESULTADOS

Del total de los 206 pacientes con diagnóstico de LLA en el periodo del estudio, se incluyeron 183 para análisis. De los 23 excluidos, 14 no recibieron la inducción en la Institución y 9 recibieron un protocolo diferente a ACHOP 2006.

En las tablas 3, 4 y 5 se presentan las características demográficas, clínicas, de laboratorio y desenlaces de los pacientes que recibieron tratamiento con el protocolo ACHOP 2006.

**Tabla 3. Características demográficas de los pacientes**

Variables	Todos		RE		RA	
	n	%	n	%	n	%
	183	100	120	66	63	34
<b>Género</b>						
Hombres	104	57	64	35	40	22
Mujeres	79	43	56	31	23	12
<b>Edad (años)</b>						
1 a 10 años	145	79	96	52	49	27
> 10 años	38	21	24	13	14	8
<b>Régimen de aseguramiento</b>						
Régimen contributivo	113	62	77	42	36	20
Régimen subsidiado	70	38	43	23	27	15

RE: riesgo estándar, RA: riesgo alto

**Tabla 4. Resultados paraclínicos de los pacientes**

Variable	Todos		RE		RA	
	n	%	n	%	n	%
SNC 1	176	96	115	63	61	33
SNC 3	7	4	5	3	2	1
<b>Inmunofenotipo</b>						
Pro B	1	0,5	0	0	1	0,5
Pre B común	165	90,5	116	63,5	49	27
T	17	9	4	2	13	7
<b>Número de leucocitos al Dx</b>						
< 10.000	99	54	77	42	22	12
10.000-20.000	33	18	24	13	9	5
20.000-50.000	22	12	10	5	12	7
50.000-100.000	13	7	6	3%	7	4
Más de 100.000	16	9	3	2	13	7
<b>Traslocaciones</b>						
t (9;22)	4	2	0	0	4	2
t (4;11)	2	1	0	0	2	1
<b>Respuesta a la prednisona, día 8 en la sangre periférica</b>						
Buena	155	85	120	66	35	19
Mala	22	12	0	0	22	12
No evaluada por citorreducción/leucoaféresis	6	3	0	0	6	3
<b>Evaluación del día 15</b>						
M1	112	61	93	50	19	10
M2	42	23	26	14	16	9
M3	26	14	0	0	26	14
No evaluada	3	2				

RE: riesgo estándar, RA: riesgo alto. SNC 1: no identificación de células blásticas en LCR, SNC 3: Más de 5 células/uL, la mayoría blastos, compromiso de retina, compromiso de pares craneanos, masa en parénquima cerebral. M1, M2, M3: ver Tabla 1

La SG a 2, 3 y 5 años fue de 89 %, 87,3 % y 74,7 % (IC 95 % 67 - 80,9), respectivamente. En el grupo de riesgo estándar (RE) fue de 78,6 % (95 % IC 68,3-85,1) y, para el riesgo alto (RA), de 61,9 % (IC 95 % 50,7 - 73). La SLE fue de 56,3 % (IC 95 % 45,5 - 65,8) a 5 años para toda la población evaluada (Figuras 1 y 2).

Siete pacientes murieron durante la fase de inducción, tres presentaron colitis neutropénica, tres choque séptico por una infección con bacilos gram negativos con los siguientes microorganismos: *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, y uno falleció por varicela complicada.

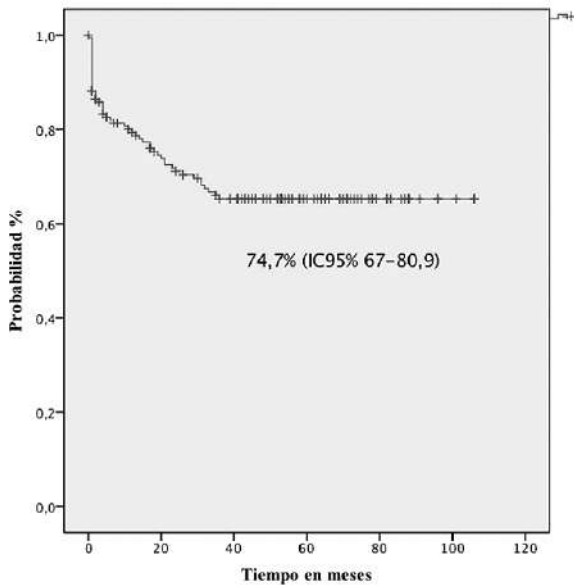
Los 6 pacientes que fallecieron posterior a la inducción y que estaban en remisión completa, todos lo hicieron por infecciones graves: dos al finalizar la fase IB, uno durante la fase M, después del primer ciclo de dosis de metotrexate, y tres durante las fases de re-inducción. Dos pacientes con enfermedad refractaria fallecieron por progresión de la enfermedad.

Se presentaron 30 abandonos (16,4 %) y 20 sucedieron al terminar la inducción IA, 3 durante la fase M, 2 durante las reinducciones y 5 durante el mantenimiento largo. Todos se encontraban en remisión completa, 50 % pertenecían al grupo de riesgo estándar y 60 % estaban asegurados en el régimen subsidiado.

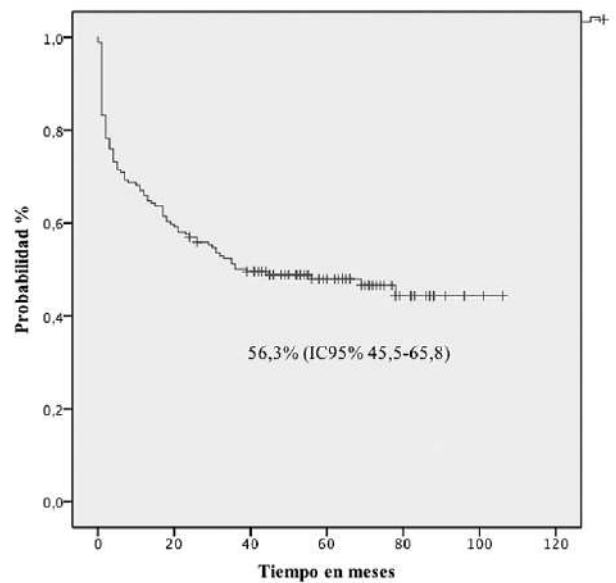
**Tabla 5. Resultados clínicos de los pacientes**

Evaluación final de la inducción, día 33	Todos		RE		RA	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
Remisión completa	170	93	117	64	53	29
Sin remisión completa	6	3	0	0	6	3
No aplica (muerte)	6	3	3	1,5	3	1,5
No evaluada (traslado)	1	1	1	0,5		
Recaídas	32	17	18	10	14	7
MO	20	63	10		10	
SNC	3	9,3	3		0	
Testículo	3	9,3	1		2	
MO y SNC	2	6	2		0	
MO y testículo	3	9,3	1		2	
SNC y testículo	1	3	1			
Recaídas durante el tratamiento	18	56	8	24	10	32
Recaídas fuera de tratamiento	14	44	10	31	4	13
Abandonos	30	16	21	11	9	5
Traslados	19	10	13	7	6	3
Muerte en la inducción	7	3,8	3	1,6	4	2,2
Muerte en la remisión completa (relacionada con el tratamiento).	6	3,4	5	2,8	1	0,6
Falla de remisión y progresión de la enfermedad	2	1	0	0	2	1

RE: riesgo estándar, RA: riesgo alto. MO: médula ósea. SNC: sistema nervioso central



**Figura 1. Supervivencia Global a 5 años**



**Figura 2. Supervivencia libre de evento a 5 años**



De los 19 pacientes trasladados, 15 lo hicieron durante la inducción, uno iniciada la fase M y tres durante las reinducciones. Se trasladaron más pacientes del régimen subsidiado (61 %).

Treinta y dos pacientes presentaron recaída: 20 fueron recaída hematológica y 56 % de las recaídas fueron durante el tratamiento.

Las complicaciones se presentaron con mayor frecuencia durante el período de inducción, neutropenia febril en el 51 % de los pacientes, el 25 % de ellos con soporte en la unidad de cuidado intensivo. Los procesos infecciosos fueron las complicaciones más importantes durante todo el tratamiento, principalmente durante la fase de inducción y durante las reinducciones. De los 10 pacientes con complicaciones hemorrágicas, 8 fueron en el período de inducción IA: una hemorragia intraparenquimatosa, dos hemorragias de vías digestivas altas, una metrorragia y cuatro epistaxis de difícil control. De los 7 pacientes que presentaron episodios trombóticos, cuatro fueron de seno venoso cerebral, uno intraparenquimatoso, uno de vena iliaca externa y femoral común y uno de trombosis de vena axilar, todas durante la fase de inducción. Las complicaciones cardiovasculares se presentaron durante la inducción en protocolo IB, en 11 pacientes relacionadas con medicamentos como la ciclofosfamida, antraciclinas e infecciones principalmente. Las infecciones más frecuentes fueron de la piel y de los tejidos blandos.

El período donde se requirió mayor soporte transfusional fue el de la inducción, en el 93 % de los pacientes. El soporte transfusional con crioprecipitados para manejo de la hipofibrinogenemia (menor de 100 mg/dL) relacionada con el uso de L-asparaginasa, fue necesario en el 51 % de los pacientes. Los otros períodos de mayor requerimiento del soporte transfusional fueron la fase IB de la inducción y las reinducciones 1 y 2.

## DISCUSIÓN

En la Fundación HOMI, centro de referencia para el manejo de cáncer pediátrico, se diagnostican aproximadamente de 60 a 70 casos de LLA cada año. Durante el período de 2007 a 2012 se usó la estrategia de tratamiento ACHOP 2006, basado en el BFM-Intercontinental 2002 y modificado para Colombia. Tres especialistas integrantes del panel central del protocolo BFM

(Giusseppe Massera, George Mann y Helmut Gardner) estuvieron en Colombia en 2006 para acompañar la decisión de cuáles modificaciones hacer al protocolo original, estas estaban dirigidas a disminuir su toxicidad e implementarlo a nivel nacional.

La probabilidad de SG a los 5 años fue del 74,7 %, para el riesgo estándar 78,6 % y para el riesgo alto 61,9 %. La SLE a los 5 años, incluyendo el abandono y traslado como evento, fue del 56,3 %. Al excluir el abandono la supervivencia libre de evento fue del 70 %. El Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (INC) publicó los resultados de los tratamientos con este mismo protocolo en el 2015, con supervivencia global y libre de evento a 2 años de 80 % y 65 %, respectivamente. Las diferencias de tiempo de seguimiento, 2 años para el INC y 5 para HOMI, deben tenerse en cuenta (7, 19).

Resultados previos de SG a 3 años de pacientes con LLA en Colombia (70,7 %) fueron publicados por el Registro Poblacional de Cáncer de Cali, del 2007 al 2011(2), y no hay datos de seguimiento a los 5 años de este grupo de pacientes.

La muerte en la inducción disminuyó en este protocolo de tratamiento. La estrategia de tratamiento derivada del BFM es el tratamiento de LLA en la Fundación HOMI desde 1996. En la primera cohorte evaluada se evidenció el 9 % por muerte en inducción, en el protocolo ACHOP 2006 fue de 3,8 % y la última evaluación en el 2015 mostró el 1,7 % (20). Los resultados del INC muestran muerte en la inducción del 7 % para el protocolo ACHOP 2006 (7) y 7,3 % para un protocolo previo basado en BFM (19). Los 7 pacientes que fallecieron en la inducción fue debido a una infección. Dos pacientes no entraron en remisión y fallecieron por progresión de la enfermedad.

La muerte relacionada con el tratamiento fue del 3,4 %, en todos la causa fue infecciosa en etapas intensivas. La muerte en remisión completa para el protocolo ACHOP en INC fue del 3 % y previamente con una estrategia basada en BFM había sido del 14 % (7, 19). Los resultados de esta cohorte son similares a los de la última publicación del INC.

Igualmente, al revisar los datos de muerte en la inducción y en la remisión completa en Latinoamérica, se hallaron similitudes con la evaluación del tratamiento de AHOPCA (21), la cual tuvo el 3 % de muerte en la inducción y 3,3 % en la remisión completa.

Este protocolo de tratamiento muestra mejores resultados comparado con el primer protocolo basado en BFM que se llevó a cabo en la Fundación HOMI del 1996 al 2000. La muerte en la inducción se redujo de 9 % a 3,8 % y la muerte relacionada con el tratamiento del 10 % a 3,7 %.

Atribuimos que la mejoría de algunos desenlaces con este protocolo se debe al uso de un solo tratamiento institucional para los pacientes con leucemia; a la posibilidad de administrar quimioterapia intensiva, especialmente para quienes se consideren están en alto riesgo. Esta institución presta, además, servicios de consulta ambulatoria y de urgencias, cuenta un área hospitalaria dedicada a la oncología pediátrica y tiene un mayor número de especialistas, enfermeras y personal auxiliar entrenado, tanto en complicaciones como en el manejo de profilaxis contra enfermedades oportunistas.

Eventos como el abandono y los traslados son factores que hacen que los resultados no sean mejores, esta es una situación única en Colombia. En otros países latinoamericanos está centralizada la atención de los niños con cáncer en pocos centros de tratamiento y el traslado entre centros por razones contractuales o administrativas no se presenta. El abandono es una situación que se presenta en Latinoamérica que, sin embargo, viene en descenso a lo largo de la región; en la evaluación del tratamiento de pacientes con LLA en Centroamérica en el 2014, se encontró una tasa de abandono de 9,6 % (21-23), inferior a nuestra evaluación que fue de 16,4 %. Dentro de la Institución se han tomado medidas para disminuir estos eventos, soporte a las familias con psicología y trabajo social (7, 14, 16). Al interior de la Fundación HOMI se implementó un gestor interno para acompañar a los pacientes con diagnóstico de cáncer, para de esta manera contribuir a disminuir el abandono y el aplazamiento del tratamiento.

La principal fortaleza del estudio es que fue realizado en un hospital exclusivamente pediátrico con una población cautiva, lo que facilita el seguimiento a pesar de los traslados y abandonos que se presentaron. Además, tenemos un tiempo adecuado de seguimiento e incluso los oncólogos del servicio manejaban la información tanto en medios físicos como magnéticos, lo cual permitió confirmar los datos obtenidos. Como limitante, se trató de un estudio retrospectivo, pero podría servir de base para aquellos de tipo prospectivos.

## CONCLUSIÓN

El protocolo ACHOP 2006 se constituyó en Colombia como el primero de índole colaborativo nacional para el tratamiento de los niños con LLA. Estratificar según el riesgo lleva a disminuir los efectos secundarios de la quimioterapia para el subgrupo estándar e intensificar la terapia en el grupo de alto riesgo, lo cual conlleva mejores resultados. Se debe continuar con la mejora de las medidas de soporte al paciente para disminuir la muerte en RC y reducir las tasas de abandono, a fin de seguir el trabajo de fortalecer las condiciones del sistema de salud que favorezca al niño con cáncer y lograr en el futuro resultados similares a los de los países desarrollados.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno por declarar.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015.
2. Bravo LE, García LS, Collazos P, Aristizabal P, Ramirez O. Descriptive epidemiology of childhood cancer in Cali: Colombia 1977-2011. *Colomb Med (Cali)*. 2013 Sep;44(3):155-64.
3. Hutter JJ. Childhood leukemia. *Pediatr Rev*. 2010 Jun;31(6):234-41. DOI 10.1542/pir.31-6-234.
4. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 2015 Oct;373(16):1541-52. DOI 10.1056/NEJMra1400972.
5. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux S. Nathan and Orkin's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. Amsterdam: Elsevier Health Sciences; 2014.
6. Brisson GD, Alves LR, Pombo-de-Oliveira MS. Genetic susceptibility in childhood acute leukaemias: a systematic review. *Ecancermedicalscience*. 2015 May;9:539. DOI 10.3332/ecancer.2015.539.
7. 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 Aug;62(8):1395-402. DOI 10.1002/pbc.25510.
8. Linares A, Vizcaino M, Martínez L. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes. Bogotá: CINET; 2013.
  9. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood*. 2008 May;111(9):4477-89. DOI 10.1182/blood-2007-09-112920.
  10. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol*. 2011 Feb;29(5):551-65. DOI 10.1200/JCO.2010.30.7405. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2011 Dec;29(36):4847.
  11. Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Feb;62(1):61-73. DOI 10.1016/j.pcl.2014.09.006.
  12. Piñeros M, Pardo C, Otero J, Suarez A, Vizcaino M, García S, et al. Protocolo de vigilancia centinela en salud pública de las leucemias agudas pediátricas [Internet]. Bogotá: Instituto Nacional de Salud, Instituto Nacional de Cancerología, Ministerio de Protección Social [consultado 2016 Oct 17]. Disponible en: <http://www.saludcapital.gov.co/sitios/VigilanciaSaludPublica/Todo%20Cronicas/Leucemias%20Agudas%201.pdf>
  13. Vera AM, Pardo C, Duarte MC, Suárez A. Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomedica*. 2012 Sep;32(3):355-64. DOI 10.1590/S0120-41572012000300006.
  14. Ospina-Romero M, Portilla CA, Bravo LE, Ramirez O; VIGICANCER working group. Caregivers' Self-Reported Absence of Social Support Networks is Related to Treatment Abandonment in Children With Cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 May;63(5):825-31. DOI 10.1002/pbc.25919.
  15. Pardo Ramos C, Cendales Duarte R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011 [Internet]. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2015 [consultado 2016 Oct 17]. Disponible en: <http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/incidencia1.pdf>
  16. Suarez A, Lagos Ibarra JJ, Rengifo L, Piña M. Evaluación del tratamiento ACHOP 2006 para leucemia linfoblástica aguda en niño del Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2014 [consultado 2015 Ago 3]. Disponible en: <http://repository.unimilitar.edu.co/handle/10654/12232>
  17. de la Hoz F, Martínez Duran ME, Pacheco García OE, Quijada Bonilla H. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública [Internet]. [consultado 2016 Oct 18]. Disponible en: <https://cuentadealcosto.org/site/images/Publicaciones/guias%20cancer/INS%20Protocolo%20Vigilancia%20Cancer%20Infantil.pdf>
  18. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan decenal para el control del cáncer en Colombia 2012-2021 [Internet]. Bogotá: MinSalud [consultado 2016 Oct 17]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INCA/plan-nacional-control-cancer.pdf>
  19. Buendia MT, Lozano JM, Suarez GE, Saavedra C, Guevara G. The impact of acute lymphoblastic leukemia treatment on central nervous system results in Bogota, Colombia. *JPediatr Hematol Oncol*. 2008 Sep;30(9):643-50. DOI 10.1097/MPH.0b013e31817e4a7d.
  20. Trujillo AM, Linares A, Sarmiento IC. Intensive chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Interim analysis in a referral center in Colombia. *Rev Fac Med*. 2016 Jul;64(3):417-25. DOI 10.15446/revfacmed.v64n3.53961.
  21. Navarrete M, Rossi E, Brivio E, Carrillo JM, Bonilla M, Vasquez R, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in central America: a lower-middle income countries experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 May;61(5):803-9. DOI 10.1002/pbc.24911.
  22. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2012 Oct;120(14):2807-16. DOI 10.1182/blood-2012-02-265884.
  23. Ko RH, Ji L, Barnette P, Bostrom B, Hutchinson R, Raetz E, et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol*. 2010 Feb;28(4):648-54. DOI 10.1200/JCO.2009.22.

