



**COMPARACION DE DOS PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA PARA EL
TRATAMIENTO DE NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA
DE RIESGO ESTANDAR EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON
GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA – COLOMBIA**

VIOLETA MARGARITA KRAEV KADEMOVA

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
BUCARAMANGA
2006**



**COMPARACION DE DOS PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA PARA EL
TRATAMIENTO DE NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA
DE RIESGO ESTANDAR EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON
GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA – COLOMBIA**

VIOLETA MARGARITA KRAEV KADEMOVA

**Trabajo de grado para optar por el titulo de:
PEDIATRA**

**Director:
ERNESTO RUEDA ARENAS
Oncólogo pediatra**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
BUCARAMANGA
2006**

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Ernesto Rueda, por la dirección del presente trabajo.

Al Dr. José Fidel Latorre, por sus orientaciones metodológicas.

A la Dra. Lina María Vera, por su colaboración con la interpretación de los datos estadísticos.

A mis maestros médicos por sus enseñanzas.

A mis compañeros de estudios.

A todos que de alguna forma colaboraron con este estudio.

INDICE GENERAL

INTRODUCCION	12
1. JUSTIFICACION	14
2. PLANTEAMIENTO DE LA PREGUNTA DE INVESTIGACION	15
3. OBJETIVOS	16
4. MATERIALES Y METODOS	17
4.1. TIPO DE ESTUDIO	17
4.2. POBLACION Y MUESTRA	17
4.3. CRITERIOS DE INCLUSION	17
4.4. CRITERIOS DE EXCLUSION	17
4.5. METODOS	18
4.6. ANALISIS ESTADISTICO	22
4.7. CONSIDERACIONES ETICAS	28
4.8. PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO	29
5. MARCO TEORICO	33
5.1. DEFINICION	33
5.2. EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO	35
5.3. MANIFESTACIONES CLINICAS	37
5.4. HALLAZGOS DE LABORATORIO	44
5.5. DIAGNOSTICO DE LLA	44
5.6. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	47
5.7. CLASIFICACION SEGUN VARIABLES PRONOSTICAS	49
5.8. TRATAMIENTO	50
6. RESULTADOS	53
6.1. ANALISIS UNIVARIADO	54
6.2. ANALISIS BIVARIADO	58
6.3. ANALISIS DE SOBREVIVENCIA	60
7. DISCUSION	62
8. CONCLUSIONES	65
BIBLIOGRAFIA	66
ANEXOS	70

LISTA DE TABLAS

	Pag.
Tabla 01. Datos clínicos al momento del diagnóstico en niños con LLA.	71
Tabla 02. Hallazgos de laboratorio al diagnóstico en niños con LLA.	72
Tabla 03. Diferenciación morfológica y citoquímica entre LLA y LMA.	73
Tabla 04. Clasificación morfológica de LLA (FAB).	74
Tabla 05. Clasificación de LLA por inmunofenotipo.	75
Tabla 06. Anticuerpos monoclonales para clasificar leucemias agudas.	76
Tabla 07. Alteraciones citogenéticas y moleculares en niños con LLA.	77
Tabla 08. Diagnóstico diferencial de LLA.	78
Tabla 09. Clasificación según el género.	79
Tabla 10. Edad al momento del diagnóstico.	80
Tabla 11. Lugar de procedencia.	81
Tabla 12. Zona de procedencia.	82
Tabla 13. Cuadro clínico de presentación.	83
Tabla 14. Tiempo de evolución de la enfermedad.	84
Tabla 15. Paraclínicos al momento del diagnóstico.	85
Tabla 16. Clasificación según morfología FAB.	86
Tabla 17. Esquema de tratamiento administrado.	87
Tabla 18. Remisión completa al finalizar la inducción.	88
Tabla 19. Cumplimiento con el tratamiento asignado.	89
Tabla 20. Finalización del tratamiento.	90
Tabla 21. Perdidas al seguimiento.	91
Tabla 22. Abandono del tratamiento.	92

Tabla 23. Presencia de recaída tras lograr RC.	93
Tabla 24. Sitio de la primera recaída.	94
Tabla 25. Momento de presentación de la recaída.	95
Tabla 26. Tiempo transcurrido antes de la recaída.	96
Tabla 27. Mortalidad.	97
Tabla 28. Causa de muerte.	98
Tabla 29. Clasificación final de los pacientes.	99
Tabla 30. Género según tratamiento.	100
Tabla 31. Lugar de procedencia según tratamiento.	101
Tabla 32. Zona de procedencia según tratamiento.	102
Tabla 33. Edad y tiempo de evolución según tratamiento.	103
Tabla 34. Cuadro clínico inicial según tratamiento.	104
Tabla 35. Clasificación FAB según tratamiento.	105
Tabla 36. Paraclínicos al diagnóstico según tratamiento.	106
Tabla 37. Resultados obtenidos según tratamiento.	107
Tabla 38. Sitio de recaída según tratamiento.	108
Tabla 39. Tiempos de recaída según tratamiento.	109
Tabla 40. Causa de muerte según tratamiento.	110
Tabla 41. Clasificación final de los pacientes.	111
Tabla 42. Tiempos de supervivencia según tratamiento.	112
Tabla 43. ST acumulada según tratamiento.	113
Tabla 44. SLE acumulada según tratamiento.	114
Tabla 45. SLEnf acumulada según tratamiento.	115
Tabla 46. Comparación de riesgos relativos.	116
Tabla 47. Comparación de riesgos relativos ajustados.	117
Tabla 48. Modelo multivariado para explicar tasa de muerte o recaída.	118
Tabla 49. Modelo multivariado para explicar tasa de sólo recaída.	119

LISTA DE FIGURAS

	Pag.
Figura 01. Clasificación según el género	121
Figura 02. Edad al momento del diagnóstico	122
Figura 03. Lugar de procedencia	123
Figura 04. Zona de procedencia	124
Figura 05. Cuadro clínico de presentación	125
Figura 06. Tiempo de evolución de la enfermedad	126
Figura 07. Clasificación según morfología FAB	127
Figura 08. Esquema de tratamiento administrado	128
Figura 09. Remisión completa al finalizar la inducción	129
Figura 10. Características al seguimiento	130
Figura 11. Presencia de recaída tras lograr RC	131
Figura 12. Sitio de la primera recaída	132
Figura 13. Momento de presentación de la recaída	133
Figura 14. Mortalidad	134
Figura 15. Causa de muerte	135
Figura 16. Clasificación final de los pacientes	136
Figura 17. Género según grupo de tratamiento	137
Figura 18. Lugar de procedencia según grupo de tratamiento	138
Figura 19. Zona de procedencia según grupo de tratamiento	139
Figura 20. Edad al diagnóstico según grupo de tratamiento	140
Figura 21. Tiempo de evolución según grupo de tratamiento	141

Figura 22. Cuadro clínico inicial según grupo de tratamiento 1	142
Figura 23. Cuadro clínico inicial según grupo de tratamiento 2	143
Figura 24. Cuadro clínico inicial según grupo de tratamiento 3	144
Figura 25. Clasificación FAB según grupo de tratamiento	145
Figura 26. Remisión completa según grupo de tratamiento	146
Figura 27. Características al seguimiento según grupo de tratamiento	147
Figura 28. Recaídas según grupo de tratamiento	148
Figura 29. Sitio de recaída según grupo de tratamiento	149
Figura 30. Tiempos de recaída según grupo de tratamiento	150
Figura 31. Mortalidad según grupo de tratamiento	151
Figura 32. Causa de muerte según grupo de tratamiento	152
Figura 33. Clasificación final de los pacientes	153
Figura 34. Curvas de sobrevida total según grupo de tratamiento	154
Figura 35. Curvas de SLE según grupo de tratamiento	155
Figura 36. Curvas de SLEnf según grupo de tratamiento	156
Formato individual de recolección individual de datos	158

RESUMEN

TITULO:

COMPARACION DE DOS PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE RIESGO ESTANDAR EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA – COLOMBIA*

Autor:

Violeta Margarita Kraev Kademova.

Palabras Claves:

Leucemia linfoblástica aguda, riesgo estándar, niños, tratamiento.

Contenido:

En el Hospital Universitario Ramón Gonzalez Valencia, Bucaramanga - Colombia, entre 1993 y 2002 se manejaron 88 niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de riesgo estándar (RS). Los niños diagnosticados entre 1993 y 1998 fueron manejados con protocolos basados en BFM y los diagnosticados entre 1998 y 2002 con el protocolo TEXAS. La finalidad del presente estudio fue comparar los resultados obtenidos con ambos protocolos.

Se hizo un estudio de cohortes retrospectivo. Se definió Sobrevida total (ST) como el tiempo entre el diagnóstico y la fecha de muerte; Sobrevida Libre de Eventos como el tiempo entre el diagnóstico y la ocurrencia del primer evento (recaída ó muerte) y Sobrevida Libre de Enfermedad (SLEnf) como el tiempo entre la RC y la recaída. La fecha de corte fue Octubre 15, 2005. Las curvas de sobrevida se diseñaron según el método de Kaplan-Meier. Las diferencias se compararon con el test Log Rank. Se aplicó un modelo de regresión múltiple de Cox para estimar la asociación entre evento desfavorable y tratamiento recibido.

No hubo diferencias significativas en las características de ambas cohortes. La tasa de incidencia de recaídas fue menor para el grupo BFM (43.6% vs 47%). El sitio más frecuente de recaída para el grupo TEXAS fue el sistema nervioso central (SNC). La SLE a 4 años y la SLEnf a 4 años fueron mayores para el grupo BFM. Las recaídas fueron más frecuentes y más tempranas con el tratamiento TEXAS. La elevada tasa de recaídas al SNC entre los pacientes que recibieron protocolo TEXAS indica que este tratamiento no brinda una adecuada profilaxis al SNC.

* Tesis de Grado

SUMMARY

TITLE:

COMPARISON OF TWO CHEMOTHERAPY PROTOCOLS FOR TREATMENT OF CHILDREN WITH STANDARD RISK ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA AT THE HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA – COLOMBIA*

Author:

Violeta Margarita Kraev Kademova.

Key Words:

Childhood, Acute lymphoblastic leukemia, standard risk, treatment.

Summary:

88 children with standard risk (SR) acute lymphoblastic leukemia (ALL) were treated at the Hospital Universitario Ramón Gonzalez Valencia, Bucaramanga - Colombia, between 1993 and 2002. Children diagnosed between 1993 - 1998 received BFM based protocols and the ones diagnosed between 1998 - 2002 received TEXAS protocol. The purpose of this study was to compare the results obtained with both protocols.

A retrospective cohort study was conducted. Global Survival (GS) was defined as the time between date of diagnosis and date of death; Event free survival (EFS) as the time between diagnosis and occurrence of the first event (relapse or death) and Disease free survival (DFS) as the time between date of complete remission (CR) and relapse. Cut-off date was October 15, 2003. Survival curves were designed according to Kaplan-Meier method. Differences in survival rates were compared with the Log Rank test. A Cox multiple regression model was applied to estimate the association between presence of event and treatment received.

There were no significant differences between the characteristics of both cohorts. 89.5% patients of TEXAS cohort and 88,6% patients of BFM cohort obtained CR. Relapse incidence rate was lower in the BFM cohort (43,6% vs 47%; Adjusted HR: 0.29). The most frequent site of relapse for TEXAS cohort was the central nervous system (CNS) (56.2%). 4 year EFS and 4 year DFS were higher for BFM cohort. Relapses were more frequent and occurred earlier with TEXAS treatment. The elevated CNS relapse rate observed in the pacientes who received TEXAS protocol indicates that this treatment does not provide an effective CNS prophylaxis.

* Postgraduate degree thesis

INTRODUCCION

La leucemia linfocítica aguda (LLA) es la enfermedad maligna más frecuente entre la población pediátrica a nivel mundial. Constituye el 25% de los cánceres en la niñez y el 75% de todos los casos de leucemia que se presentan en menores de 15 años de edad. En Estados Unidos de América, cada año, entre 2.000 y 2.500 niños y adolescentes son diagnosticados con LLA. Durante los últimos 10 años, la incidencia anual global de LLA pediátrica en Estados Unidos se ha situado entre 3 y 4 casos por 100.000 niños/año. Estas cifras son similares a las reportadas en la mayoría de países del mundo, incluyendo a Colombia. ^[1]

El pronóstico de los niños con LLA ha mejorado sustancialmente en las últimas décadas. Hace 50 años, todos los niños con LLA morían a consecuencia de su enfermedad en los primeros meses después del diagnóstico. En la actualidad, en los países desarrollados, 75 a 80% de los niños con LLA logran curarse de su enfermedad. Este éxito se ha obtenido progresivamente a lo largo de las últimas tres décadas con el empleo de poliquimioterapia, la implementación de una adecuada profilaxis al SNC, la aplicación de tratamientos intensivos una vez obtenida la remisión completa, la estratificación de pacientes según factores pronósticos y la asignación del tratamiento según el riesgo, la mejoría en el tratamiento de soporte en sus diferentes aspectos tanto transfusional, como antiinfeccioso y nutricional y a los avances conseguidos en los últimos años en lo que respecta a la mejor definición de los grupos biológicos. ^[2]

Al establecer el tratamiento de una LLA se tienen en cuenta los factores de riesgo de recaída que presente el paciente. Así en un paciente con bajo riesgo de recaída, se le aplica un protocolo de menor intensidad que en el paciente de alto riesgo, intentando obviar la radioterapia. Se intenta con ello conseguir el máximo beneficio con el menor riesgo de secuelas, en lo que se llama tratamiento adaptado al riesgo. El tratamiento es más intensivo en los pacientes de alto riesgo y de muy alto riesgo que en los de riesgo estándar. ^[2]

Aunque en la actualidad en las naciones desarrolladas, como USA y los países europeos, los niños con diagnóstico nuevo de LLA de riesgo estándar tienen una supervivencia libre de eventos a los 5 años entre 70 y 80%, en los países en vía de desarrollo los resultados no son tan favorables. Se estima que la supervivencia libre de eventos a los 5 años en la mayoría de estos países no pasa del 40% y en algunos es tan pobre como del 20%. ^[3]

Esta diferencia en la sobrevida ha tratado de explicarse por muchos autores. Los niños en países subdesarrollados suelen consultar cuando la enfermedad está más avanzada. La presencia de desnutrición infantil es mucho más común en los países subdesarrollados y afecta la tolerancia del niño al tratamiento. El acceso a los servicios de salud y a las unidades especializadas en oncología pediátrica es limitado en los países subdesarrollados y los pacientes y sus familias deben viajar grandes distancias para llegar a sitios donde se pueda realizar un diagnóstico y tratamiento adecuados. La continuación del tratamiento y el seguimiento también se ven complicados por los factores socioeconómicos, la necesidad de los pacientes de viajar grandes distancias y la falta de entrenamiento de los médicos que trabajan en atención primaria en el manejo de estos niños. ^[3]

En Colombia hay varios centros en donde existen unidades de oncología pediátrica, en las cuales se realiza el diagnóstico y tratamiento de los niños con LLA. Los resultados más recientes publicados en la literatura corresponden al Hospital Universitario del Valle, reportando una sobrevida libre de eventos para los niños de LLA de riesgo estándar del 40% a los 6 años del diagnóstico. ^[1]

En nuestra institución, el Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga, Colombia, desde 1993, cuando empezó a funcionar el Servicio de Oncología Pediátrica, hasta el 2002 se han diagnosticado y manejado en total 245 niños con leucemia. 187 niños (76,4%) con leucemia linfoblástica aguda, 52 niños (21,2%) con leucemia mieloide aguda (21,2%), 4 niños (1,6%) con leucemia mieloide crónica y 2 niños (0,8%) con leucemia bifenotípica.

De los 187 niños con leucemia linfoblástica aguda, 99 fueron clasificados como de alto riesgo (52,9%) y 88 pacientes fueron clasificados como de riesgo estándar (47,1%).

En el presente estudio se analizarán los resultados obtenidos en el tratamiento de los niños con LLA de riesgo estándar en nuestra institución.

1. JUSTIFICACION

Desde el año 1993, cuando empezó a funcionar el servicio de oncología pediátrica del Hospital universitario Ramón Gonzalez Valencia, hasta el año 2002 se han diagnosticado y manejado 88 niños con leucemia linfoide aguda de riesgo estándar (RS). Los niños diagnosticados con LLA de RS entre 1993 y 1998 fueron manejados con protocolos de Quimioterapia (QT) basados en BFM y los diagnosticados entre 1998 y 2002 fueron manejados con el protocolo Texas para RS. (Los protocolos de QT están detallados en las páginas 29-32 del presente escrito).

La preocupación actual del grupo de Hemato-oncología Pediátrica del Hospital HURGV radica en la observación de un número elevado de casos de recaídas muy tempranas y tempranas al sistema nervioso central entre los niños con LLA de riesgo estándar manejados con el protocolo TEXAS para riesgo estándar.

Hasta el momento no hay estudios que evalúen los resultados obtenidos con la implementación de los dos tipos de tratamiento y se desconoce cuál de ellos ha sido más efectivo.

La finalidad del presente estudio es comparar los resultados obtenidos con la implementación de cada uno de los protocolos de tratamiento (protocolo TEXAS para RS y protocolos basados en BFM) en el tratamiento de los niños con LLA de riesgo estándar en nuestra institución.

2. PLANTEAMIENTO DE LA PREGUNTA DE INVESTIGACION

Cuáles fueron los resultados obtenidos en el tratamiento de niños con LLA de riesgo estándar en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga, Colombia, dignosticados entre 1993 y 1998, con el empleo de protocolos de tratamiento basados en BFM ?

Cuáles fueron los resultados obtenidos en el tratamiento de niños con LLA de riesgo estándar en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga, Colombia, diagnosticados entre 1998 y 2002, con el empleo del protocolo TEXAS para riesgo estándar ?

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Comparar los resultados de la aplicación del protocolo TEXAS RS y los resultados de la aplicación de protocolos basados en BFM en niños con LLA de RS, diagnosticados entre 1993 y 2002, en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Universitario Ramón González Valencia de la ciudad de Bucaramanga, Colombia.

3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

3.2.1. Describir las características clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico de los niños con LLA de riesgo estándar manejados en la institución.

3.2.2. Establecer el número, tipo y momento de presentación de las recaídas que ocurrieron en los niños con LLA de riesgo estándar manejados con el protocolo TEXAS para RS y de los niños manejados con protocolos basados en BFM.

3.2.3. Determinar la mortalidad en ambos grupos de pacientes, describiendo la causa de la misma.

3.2.4. Describir los resultados obtenidos con la implementación del protocolo TEXAS para Riesgo Estándar en el manejo de niños con diagnóstico de LLA de RS, en términos de curvas de Sobrevida Total (ST), Sobrevida Libre de Eventos (SLE) y Sobrevida Libre de Enfermedad (SLEnf).

3.2.5. Describir los resultados obtenidos con la implementación de protocolos basados en BFM en el manejo de niños con diagnóstico de LLA de RS, en términos de curvas de Sobrevida Total (ST), Sobrevida Libre de Eventos (SLE) y Sobrevida Libre de Enfermedad (SLEnf).

4. MATERIALES Y METODOS

4.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio de cohortes retrospectivo.

4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

El universo poblacional correspondió a los niños con diagnóstico de LLA de riesgo estándar diagnosticados en el servicio de Oncología Pediátrica del HURGV de Bucaramanga. La población de estudio correspondió a los niños, con diagnóstico de LLA, que cumplieron con los criterios para ser catalogados como de Riesgo Estándar (ver criterios para asignación del nivel de riesgo - pág 19), diagnosticados y manejados en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga, Colombia entre febrero de 1993 y noviembre del 2002.

4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron en el estudio a todos los niños, de ambos géneros, con diagnóstico de LLA, que cumplieron con los criterios para ser catalogados como de Riesgo Estándar, diagnosticados y manejados en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga, Colombia entre febrero de 1993 y noviembre del 2002.

4.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

4.4.1. Pacientes con LLA como segunda neoplasia.

4.4.2. Pacientes con LLA que recibieron manejo previo en otra institución.

4.4.3. Pacientes con enfermedad de base que impidió el tratamiento con quimioterapia.

4.4.4. Pacientes que cumplieron algún criterio para ser clasificados como de alto riesgo.

4.4.5. Pacientes cuya historia clínica no se encontró.

4.5. MÉTODOS

4.5.1. Obtención y registro de los datos

Para la realización del estudio, se obtuvieron los números de historia clínica de todos los niños a quienes se diagnosticó LLA de Riesgo Estándar entre febrero del 1993 y Noviembre del 2002, del Registro de Cáncer del Departamento de Oncología Pediátrica del HURGV.

Las historias clínicas fueron revisadas y se extrajeron los siguientes datos, los cuales fueron consignados en un formulario diseñado para tal fin. (anexo - pag 158)

4.5.1.1. Identificación:

- Nombre.
- Género.
- Fecha de nacimiento.
- Edad al momento del diagnóstico.
- Lugar de procedencia.
- Zona de procedencia.

4.5.1.2. Cuadro de presentación:

- Palidez.
- Dolor óseo.
- Hemorragia.
- Fiebre.
- Pérdida de peso.
- Tiempo de evolución de los síntomas.
- Adenopatías.
- Hepatomegalia.
- Esplenomegalia.
- Infección.

4.5.1.3. Hallazgos paraclínicos iniciales:

- Hemoglobina.
- Hematocrito.
- Recuento leucocitario.
- Recuento de plaquetas.
- Neutrófilos absolutos.
- porcentaje de blastos en sangre periférica.
- LDH sérica.

4.5.1.4. Aspirado de medula ósea (AMO) inicial:

- Fecha de realización (equivale a fecha de diagnóstico),
- Morfología FAB
- Porcentaje de blastos.

4.5.1.5. Tratamiento:

- Protocolo de quimioterapia aplicado (TEXAS ó BFM). (ver páginas 29-32)
- Presencia o no de remisión completa (RC) y fecha.
- Finalización del tratamiento y fecha.
- Fecha del último control médico.
- Cumplimiento con el tratamiento.
- Abandono del tratamiento.

4.5.1.6. Eventos desfavorables:

- Primera recaída: sitio de la recaída y fecha de diagnóstico
- Muerte: fecha y causa.

4.5.2. Diagnóstico inicial de LLA

En todos los casos el diagnóstico de LLA se realizó por medio del estudio morfológico y citoquímico del aspirado de medula ósea (AMO) y/o del estudio histopatológico de la biopsia de medula ósea (BMO) obtenidos por aspirado o biopsia.

El diagnóstico de LLA requiere que 25% ó más de la celularidad de la medula ósea (MO) esté conformada por linfoblastos. Los linfoblastos fueron clasificados morfológicamente en L1 ó L2 según los parámetros del grupo FAB.

4.5.3. Criterios para asignación del nivel de riesgo

Los niños con LLA que cumplieran todos los siguientes requisitos fueron clasificados como de riesgo estándar (RS):

4.5.3.1. Edad al diagnóstico: Entre 1 y 9 años

4.5.3.2. Recuento leucocitario en sangre periférica: Menor de 50.000/ml.

4.5.3.3. Ausencia de compromiso inicial del SNC: definido como un examen neurológico normal al momento del diagnóstico, ausencia de linfoblastos en el estudio citológico del LCR inicial y presencia de menos de 5 linfocitos/mm³ en el examen citoquímico del LCR inicial.

4.5.3.4. Ausencia de enfermedad extramedular significativa: Sin evidencia clínica de compromiso testicular, masa mediastinal en la radiografía de tórax o compromiso óseo generalizado al momento del diagnóstico.

4.5.3.5. Buena respuesta temprana a la prednisona: Recuento de blastos en sangre periférica medido el octavo día de la fase de inducción menor de 1000/ml, tras haber recibido 7 días de tratamiento con Prednisona y una dosis de metotrexate intratecal.

4.5.3.6. Remisión completa tras 4 semanas de Inducción: Se definió como remisión completa (RC) la presencia de menos del 5% de blastos en el aspirado de medula ósea, ausencia de infiltrados leucémicos localizados al examen físico y ausencia de blastos en el LCR en la punción lumbar del día 30

4.5.4. Tratamiento administrado

4.5.4.1. Protocolo TEXAS para Riesgo Estándar

4.5.4.2. Protocolos basados en BFM.

4.5.5. Seguimiento de los pacientes

Con el paciente hospitalizado se inició la quimioterapia. Al octavo día de inducción se les realizó extendido de sangre periférica, el cual fue leído por el hematooncólogo pediatra de la institución.

A los niños que evidenciaron respuesta adecuada, con menos de 1000 blastos/mm³ en dicho extendido, se les continuó con el manejo de inducción. Al finalizar la fase de inducción se les hizo nuevo aspirado de medula ósea y punción lumbar para verificar la presencia de RC. Posteriormente continuaron recibiendo las demás fases del tratamiento en forma ambulatoria y los datos se consignaron en la historia clínica en cada consulta de control realizada por el oncólogo pediatra, con una frecuencia aproximada de cada 4 semanas.

Se tomaron hemogramas antes de cada aplicación de quimioterapia parenteral. Se omitió la aplicación si el recuento absoluto de neutrófilos era menor de 500 μ L y/o el recuento plaquetario menor de 50,000/ μ L. En estos casos la quimioterapia se aplicó a la semana siguiente o cuando el recuento absoluto de neutrófilos era mayor de 500/ μ L.

Se tomaron muestras de LCR cada vez que se administró quimioterapia intratecal. El LCR fue enviado al laboratorio clínico de nuestra institución para su análisis citológico y al departamento de patología de la universidad para su lectura

citológica y los resultados fueron evaluados por el oncólogo pediatra y anexados a la historia clínica.

En aquellos pacientes que terminaron tratamiento, el seguimiento se hizo cada 2 meses por 6 meses; cada 3 meses por 6 meses, cada 4 meses por un año, cada 6 meses por un año y luego se controlaron cada año con hemograma y LDH sérica. Ante la menor sospecha de recaída se practicó nuevo aspirado de medula ósea. La información referente a las recaídas, muertes y cumplimiento también fue consignada en las historias clínicas de los pacientes.

4.5.6. Diagnóstico de Recaída

4.5.6.1. Según el sitio de presentación, las recaídas se clasificaron como:

- Medular aislada: medula ósea con más del 25% de linfoblastos, después de haber estado en remisión completa.
- SNC Aislada: Más de 5 células por mililitro en el citoquímico de LCR con hallazgo de linfoblastos en el examen citológico, en ausencia de punción lumbar traumática.
- Testicular aislada: tumefacción indolora testicular uni o bilateral de consistencia dura. Para su confirmación se requirió de biopsia confirmatoria.
- Combinada: compromiso simultáneo de 2 o más localizaciones. En los casos de recaída combinada, la MO se consideró involucrada cuando presentó más del 5% de linfoblastos.

4.5.6.2. Según el momento de presentación, las recaídas se clasificaron como:

- Muy tempranas: Las que se presentaron antes de transcurridos 18 meses del diagnóstico inicial de LLA.
- Tempranas: Las que se presentaron después de transcurridos 18 meses del diagnóstico inicial, pero antes de 6 meses de finalizado el tratamiento.
- Tardías: Las que se presentaron al cabo de 6 meses o más de finalizado el tratamiento.

4.5.7. Cumplimiento con el tratamiento

Tuvieron buen cumplimiento los pacientes que asistieron a todas las sesiones de quimioterapia en forma puntual o máximo 2 semanas después de la fecha acordada con administración de todos los medicamentos especificados.

4.5.8. Pérdidas al seguimiento

Se consideraron perdidos al seguimiento a los pacientes que abandonaron tratamiento y a los que finalizaron tratamiento pero dejaron de asistir a los controles de seguimiento

4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.6.1. Definición y operacionalización de variables

Variable	Definición	Tipo	Categoría	Valores
Edad	Número de años de vida cumplidos al momento del diagnóstico	Cuantitativa Continua	–	Número en años
Género	Sexo del niño	Categórica Dicotómica	0 1	Femenino Masculino
Procedencia	Sitio de residencia habitual del niño, al momento del diagnóstico	Categórica Nominal	0 1 2 3	Bga y AM Mpios Santander Dptos Colombia Otro país
Zona	Urbana o rural	Categórica Dicotómica	0 1	Urbana Rural
Palidez	Impresión subjetiva de tinte pálido en piel y mucosas referido por la madre o un familiar durante las últimas semanas antes del diagnóstico u observado por el médico durante el EF inicial del niño.	Categórica Dicotómica	0 1	No Si
Adenopatías	Hallazgo de ganglios aumentados de tamaño en ≥ 2 cadenas ganglionares no contiguas, durante el EF inicial. Se consideran ganglios aumentados de tamaño: > de 15 mm a nivel inguinal, > 5 mm a nivel epitrocleares y > 10 mm en otras localizaciones.	Categórica Dicotómica	0 1	No Si
Hepatomegalia	Hallazgo de hígado aumentado de tamaño, palpable > 1 cm debajo del reborde costal derecho, durante el EF inicial del niño	Categórica Dicotómica	0 1	No Si
Esplenomegalia	Presencia de bazo palpable debajo del reborde costal izquierdo durante el EF inicial del niño.	Categórica Dicotómica	0 1	No Si
Dolor óseo	Referido por el niño durante los días o semanas previos al diagnóstico, incluye dolor en las extremidades, espalda, reja costal y/o articulaciones.	Categórica Dicotómica	0 1	No Si
Hemorragia	Presencia de petequias, sangrado por mucosas y/o equimosis generalizadas durante las últimas semanas antes del diagnóstico u observadas durante el examen físico inicial del niño.	Categórica Dicotómica	0 1	No Si

Variable	Definición	Tipo	Categorías	Valores
Fiebre	Temperatura axilar medida con termómetro > 38° C en más de una ocasión durante las últimas semanas antes del diagnóstico y/o durante el examen físico inicial del niño.	Categórica Dicotómica	0 1	No Sí
Pérdida de peso	Reducción en el peso corporal del niño durante las semanas previas al diagnóstico, referida por los padres o acudientes.	Categórica Dicotómica	0 1	No Sí
Infección	Presencia de fiebre y hallazgo de foco infeccioso durante examen inicial del niño (FA bacteriana, lesiones en piel o en mucosas, diarrea bacteriana, IVU, OMA, signos y síntomas respiratorios + Rx de tórax compatible con neumonía)	Categórica Dicotómica	0 1	No Sí
Tiempo de Evolución	Tiempo antes del diagnóstico durante el cual el niño o su familia referían presencia de alguno de los síntomas	Cuantitativa Continua	--	Número de días
Hemoglobina	Valor (gr/dl) reportado en el CH inicial	Cuantitativa Continua	--	Número
Hematocrito	Valor (%) reportado en el CH inicial	Cuantitativa Continua	--	Número
Recuento de leucocitos	Total de leucocitos reportados en el CH inicial	Cuantitativa Continua	--	Número
Recuento de plaquetas	Reportadas en el CH inicial.	Cuantitativa Continua	--	Número
Neutrófilos Absolutos	Porcentaje de granulocitos reportado en el diferencial multiplicado por el número total de leucocitos.	Cuantitativa Continua	--	Número
Blastos en SP	Porcentaje de blastos reportados en extendido de sangre periférica inicial.	Cuantitativa Continua	--	Número
LDH sérica	Valor (U/L) reportado en el estudio tomado antes de iniciar el tratamiento.	Cuantitativa Continua	--	Número
% Blastos en AMO	Porcentaje de la celularidad de la MO constituida por linfoblastos, reportado en el AMO inicial.	Cuantitativa Continua	--	Número
Clasificación FAB	Clasificación morfológica de los blastos leucémicos según sus características visibles al microscopio de luz, según la definición del grupo FAB.	Categórica Dicotómica	0 1	L1 L2

Variable	Definición	Tipo	Categoría	Valores
Tipo de Tratamiento	Primer esquema o protocolo de quimioterapia aplicado al paciente después del diagnóstico de LLA y la asignación del nivel de riesgo.	Categórica Dicotómica	0 1	TEXAS BFM
Remisión Completa	Medula ósea con menos del 5% de su celularidad constituida por linfoblastos.	Categórica Dicotómica	0 1	No Si
Finalización del tratamiento	Culminación satisfactoria del tratamiento tras un total de 2,5 años de tratamiento en niñas y 3 años de tratamiento en niños, permaneciendo todo el tiempo después de la inducción en remisión completa.	Categórica Dicotómica	0 1	No Si
Cumplimiento	Tuvieron buen cumplimiento los pacientes que asistieron a todas las sesiones de QT en forma puntual o máximo 2 semanas después de la fecha acordada con administración de todos los medicamentos especificados.	Categórica Dicotómica	0 1	No Si
Perdido al seguimiento	Paciente que abandonó el tratamiento antes de concluirlo o que no asistió a las citas de control tras finalizar el tratamiento.	Categórica Dicotómica	0 1	No Si
Recaída	Primera reaparición de la enfermedad después de haber logrado RC.	Categórica Dicotómica	0 1	No Si
Sitio de recaída	Lugar en donde reaparece la enfermedad por primera vez. Se clasifica como: - Medular aislada: MO con > 25% de blastos, tras haber estado en remisión completa - SNC Aislada: > 5/ μ L células blancas en el citoquímico del LCR + Hallazgo de linfoblastos en el examen citológico, en ausencia de PL traumática. - Testicular aislada: tumefacción indolora testicular dura, uni o bilateral, con biopsia que informa infiltración leucémica - Combinadas: compromiso simultáneo de dos o más sitios. La medula ósea se considera comprometida si presenta un porcentaje de blastos > 5%.	Categórica Nominal	0 1 2 3	Medular SNC Testicular Mixta
Tiempo de recaída	Según el momento de presentación, las recaídas se clasifican como: - Muy tempranas: las que ocurren antes de transcurridos 18 meses del dx inicial de LLA. - Tempranas: las que ocurren después de transcurridos 18 meses del dx inicial y antes de 6 meses de finalizado el tratamiento. - Tardías: las que ocurren al cabo de 6 meses o más de finalizado el tratamiento.	Categórica Nominal	0 1 2	Muy temprana Temprana Tardía

Variable	Definición	Tipo	Categoría	Valores
Muerte	Registro en la HC o información obtenida de la familia del deceso del paciente, durante o después de finalizado el tratamiento.	Categórica Dicotómica	0 1	No Si
Dx de Muerte	Causa del deceso, registrada en la historia clínica del paciente.	Categórica Nominal	0 1 2 3	Sepsis Hemorragia Progresión Inducción
Sobrevida libre de eventos	Período de tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico de LLA, hasta la ocurrencia del primer evento (recaída ó muerte)	Cuantitativa Continua	--	Número de días
Sobrevida libre de enfermedad	Periodo de tiempo transcurrido desde la obtención de Remisión Completa hasta el diagnóstico de recaída.	Cuantitativa Continua	--	Número de meses
Sobrevida total	Período de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de LLA (fecha del AMO inicial) hasta el fallecimiento del paciente. Para los pacientes que no presentaron este evento la supervivencia total se calculó hasta la fecha del último control.	Cuantitativa Continua	--	Número de meses

Abreviaturas:

Bga:	Bucaramanga	SP:	sangre periférica
AM:	área metropolitana	MO:	medula ósea
Mpios:	municipios	AMO:	aspirado de medula ósea
Dptos:	departamentos	FAB:	clasificación franco-américo-británica
EF:	examen físico	QT:	quimioterapia
FA:	faringoamigdalitis	RC:	remisión completa
IVU:	infección de vías urinarias	SNC:	sistema nervioso central
OMA:	otitis media aguda	LCR:	líquido cefalorraquídeo
Rx:	radiografía	PL:	punción lumbar
CH:	cuadro hemático	HC:	historia clínica

4.6.2. Clasificación de las variables

4.6.2.1. Variables dependientes:

- Sobrevida libre de eventos (SLE): Período de tiempo transcurrido entre el diagnóstico de LLA y la aparición del primer evento desfavorable: recaída o muerte. Para los niños perdidos al seguimiento y para los que no presentaron eventos, la SLE se calculó hasta la fecha del último control médico.
- Sobrevida libre de Enfermedad (SLEnf): Se definió como el período de tiempo transcurrido desde la obtención de la remisión completa hasta la fecha de diagnóstico de la primera recaída. Para quienes fallecieron o abandonaron tratamiento durante la fase de inducción la SLEnf se consideró de cero.
- Sobrevida total (ST): Período de tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico de LLA hasta el fallecimiento o la fecha de último control.

4.6.2.2. Variables independientes:

➤ Sociodemográficas:

- Cuantitativa continua: edad.
- Categóricas dicotómicas: género, zona.
- Categórica nominal: procedencia.

➤ Cuadro clínico de presentación:

- Categóricas dicotómicas: palidez, adenopatías, hepatomegalia, fiebre, esplenomegalia, hemorragia, dolor óseo, pérdida de peso, infección.
- Cuantitativa continua: Tiempo de evolución.

➤ Exámenes paraclínicos iniciales: todas fueron variables cuantitativas continuas: hemoglobina, hematocrito, recuento de leucocitos, recuento de plaquetas, neutrófilos absolutos, porcentaje de blastos en sangre periférica, LDH sérica.

➤ Hallazgos en el Aspirado de medula ósea inicial:

- Cuantitativa continua: porcentaje de blastos en el AMO.
- Categórica dicotómica: clasificación FAB.

➤ Tratamiento: todas fueron categóricas dicotómicas: esquema de QT, presencia de RC, finalización del tratamiento, cumplimiento, abandono de tratamiento.

➤ Eventos desfavorables:

- Categóricas Dicotómicas: recaída y muerte
- Categóricas Nominales: sitio de recaída, tiempo de recaída, causa de muerte.

4.6.3. Calidad de los datos

Los datos, consignados en los formularios, fueron digitados por duplicado en una base de datos elaborada en Epiinfo 2002 y su validación se hizo en el programa validate de Epiinfo. Se compararon los dos sets. Las diferencias se corrigieron hasta dejar una sola base de datos, mediante revisión de los formularios originales y los datos de las historias clínicas.

4.6.4. Edición y resumen de variables

Se revisó la distribución de cada variable en la población estudiada y se hizo una descripción de la misma. Las variables numéricas continuas se expresaron como promedio \pm 1 DS o mediana si la variable no tenía una distribución normal. Las variables categóricas, dicotómicas y nominales, se resumieron mediante la presentación de tablas de frecuencia y porcentaje.

Posteriormente los pacientes se distribuyeron en dos grupos: pacientes que recibieron tratamiento con el protocolo TEXAS para riesgo estándar y pacientes que recibieron tratamiento con protocolos basados en BFM. La comparación entre los grupos se realizó mediante la distribución de T de student, en el caso de variables numéricas, mediante el test exacto de Fisher para las variables categóricas dicotómicas y mediante el test del Chi cuadrado para las variables categóricas nominales. Se consideró significativo un valor de p menor de 0.05 y se usaron intervalos de confianza del 95%.

4.6.5. Análisis de sobrevida

Con el fin de analizar los tiempos de sobrevida, los pacientes se distribuyeron en 2 grupos: pacientes que recibieron tratamiento con el protocolo TEXAS para riesgo estándar y pacientes que recibieron tratamiento con protocolos basados en BFM. Para el análisis comparativo de los tiempos de sobrevida se incluyeron todos los pacientes.

La sobrevida libre de eventos se calculó desde la fecha de diagnóstico de LLA hasta la ocurrencia del primer evento. Se consideraron eventos las recaídas y los fallecimientos (en remisión o en recaída). Para quienes no presentaron eventos, se calculó hasta la fecha del último control médico.

La sobrevida libre de enfermedad (SLEnf) se calculó desde la fecha de remisión completa hasta el diagnóstico de la primera recaída. Para quienes no presentaron recaídas se calculó hasta la fecha de muerte o del último control médico.

La sobrevida total se calculó desde la fecha del diagnóstico de LLA hasta la fecha de fallecimiento o fecha de último control médico.

Los pacientes perdidos del control fueron evaluados hasta la fecha del último control. Para los pacientes que no presentaron eventos y asisten a los controles médicos, los datos fueron actualizados hasta el 15 de octubre del 2005.

El cálculo de la probabilidad de supervivencia y de la sobrevida libre de eventos se hizo en base a las curvas actuariales de Kaplan-Meier. Una vez hechos los cálculos, las diferencias en la distribución de sobrevida se compararon con el test de log rank.

Se analizó el impacto de otras variables independientes sobre la sobrevida libre de eventos, la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida total. Estas variables independientes fueron: edad, género, recuento de leucocitos, porcentaje de blastos en sangre periférica al momento del diagnóstico, morfología de los blastos de acuerdo con la clasificación de la FAB y porcentaje de blastos en el AMO inicial.

Finalmente, se aplicó un modelo de regresión múltiple para estimar la asociación entre la presencia de evento desfavorable y el tipo de tratamiento recibido: protocolo TEXAS para RS o protocolos BFM.

La información se recogió y analizó con los programas Epi-Info™ versión 3.3.2 (CDC, Atlanta, Ga.) y Stata Intercooled.

4.7. CONSIDERACIONES ETICAS

Por tratarse de un estudio retrospectivo, para el cual toda la información fue recogida a partir de las historias clínicas existentes, el presente estudio es clasificado como Investigación sin riesgo, según el artículo 11 de las Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud (Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia).

La información obtenida de cada una de las historias clínicas se trató de manera estrictamente confidencial. Para garantizar dicha confidencialidad, a cada paciente se le asignó un código, con el cual figuró en la base de datos y en los informes de investigación. Solamente el investigador principal y su tutor tuvieron acceso a la identidad de los pacientes, la cual no será revelada bajo ninguna circunstancia.

Los informes de investigación se ciñeron estrictamente a la verdad.

4.8. PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

4.8.1. Protocolo BFM con radioterapia

INDUCCION	
VCR	1.5 mg/m ² semanal x 4 semanas
DNR	30 mg/m ² semanal x 4 semanas
L- ASP	10.000 U/m ² x 8 dosis
PRED	60 mg/m ² /día x 28 días
QTIT	5 dosis, una cada 15 días, desde inducción hasta intensificación

INTENSIFICACION – 2 bloques	
Cy	1 gr/m ² - Día 1
ARA-C	75 mg/m ² /día/4 días x 2 semanas
6-MP	60 mg/m ² /día x 15 días
Descansa 10 - 15 días y se repite un bloque igual	

PROFILAXIS AL SNC	
RADIOTERAPIA craneal – 1800 Cgy	
6-MP	60 mg/m ² /día
MTX	20 mg/m ² /semana

REINDUCCION	
VCR	1.5 mg/m ² , semanal x 3 semanas
ADR	30 mg/m ² , semanal x 3 semanas
L- ASP	10.000 U/m ² x 4 dosis
DEXA	10 mg/m ² /día x 21 días

REINTENSIFICACION – 1 bloque	
Cy	1 gr/m ² - Día 1
ARA-C	75 mg/m ² /día/4 días x 2 semanas
6-TG	60 mg/m ² /día x 15 días
QTIT	2 dosis

MANTENIMIENTO	
6-MP	60 mg/m ² /día
MTX	20 mg/m ² /semana
Refuerzos cada 12 semanas con:	
VCR:	1.5 mg/m ²
PRED:	60 mg/m ² /día x 8 días
QTIT:	1 dosis cada 12 semanas
Hasta completar 3 años en varones y 2,5 años en niñas	

4.8.2. Protocolo BFM-90 modificado con radioterapia

INDUCCION	
VCR	1.5 mg/m ² semanal x 4 semanas
DNR	30 mg/m ² semanal x 4 semanas
L- ASP	10.000 U/m ² x 8 dosis
PRED	60 mg/m ² /día x 28 días
QTIT	5 dosis, una cada 15 días, desde inducción hasta intensificación

INTENSIFICACION – 2 bloques	
Cy	1 gr/m ² - Día 1
ARA-C	75 mg/m ² /día/4 días x 2 semanas
6-MP	60 mg/m ² /día x 15 días
Descansa 10 - 15 días y se repite un bloque igual	

FASE M: 4 bloques, uno cada 15 días	
MTX	3 gr/m ² en infusión de 24 horas
LCV	15 mg/m ² c/6 horas x 8 dosis, iniciado a las 48 h del MTX
6-MP	25 mg/m ² /día
QTIT	1 por cada bloque

REINDUCCION	
VCR	1.5 mg/m ² , semanal x 3 semanas
ADR	30 mg/m ² , semanal x 3 semanas
L- ASP	10.000 U/m ² x 4 dosis
DEXA	10 mg/m ² /día x 21 días

REINTENSIFICACION – 1 bloque	
Cy	1 gr/m ² - Día 1
ARA-C	75 mg/m ² /día/4 días x 2 semanas
6-TG	60 mg/m ² /día x 15 días
QTIT	2 dosis

PROFILAXIS AL SNC	
RADIOTERAPIA craneal – 1800 cGy	
6-MP	60 mg/m ² /día
MTX	20 mg/m ² /semana

MANTENIMIENTO	
6-MP	60 mg/m ² /día
MTX	20 mg/m ² /semana
Refuerzos cada 12 semanas con:	
VCR:	1.5 mg/m ²
PRED:	60 mg/m ² /día x 8 días
QTIT:	1 dosis cada 12 semanas
Hasta completar 3 años en varones y 2,5 años en niñas	

4.8.3. Protocolo BFM-90 modificado

INDUCCION	
VCR	1.5 mg/m ² semanal x 4 semanas
DNR	30 mg/m ² semanal x 4 semanas
L- ASP	10.000 U/m ² x 8 dosis
PRED	60 mg/m ² /día x 28 días
QTIT	5 dosis, una cada 15 días, desde inducción hasta intensificación

INTENSIFICACION – 2 bloques	
Cy	1 gr/m ² - Día 1
ARA-C	75 mg/m ² /día/4 días x 2 semanas
6-MP	60 mg/m ² /día x 15 días
	Descansa 10 – 15 días y se repite un bloque igual

FASE M: 4 bloques, uno cada 15 días	
MTX	3 gr/m ² en infusión de 24 horas
LCV	15 mg/m ² c/6 horas x 8 dosis, iniciado a las 48 h del MTX
6-MP	25 mg/m ² /día
QTIT	1 por cada bloque

REINDUCCION	
VCR	1.5 mg/m ² , semanal x 3 semanas
ADR	30 mg/m ² , semanal x 3 semanas
L- ASP	10.000 U/m ² x 4 dosis
DEXA	10 mg/m ² /día x 21 días

REINTENSIFICACION – 1 bloque	
Cy	1 gr/m ² - Día 1
ARA-C	75 mg/m ² /día/4 días x 2 semanas
6-TG	60 mg/m ² /día x 15 días
QTIT	2 dosis

MANTENIMIENTO	
6-MP	60 mg/m ² /día
MTX	20 mg/m ² /semana
	Refuerzos cada 12 semanas con:
VCR:	1.5 mg/m ²
PRED:	60 mg/m ² /día x 8 días
QTIT:	1 dosis cada 12 semanas
	Hasta completar 3 años en varones y 2,5 años en niñas

4.8.4. Protocolo TEXAS para riesgo estándar

INDUCCION – semanas 1 a 4		
PRED	40 mg/m ² /día v.o.	Días 1 a 28
VCR	1.5 mg/m ² i.v.	Días 8, 15, 22, 29
DNR	30 mg/m ² i.v.	Días 15, 22, 29
L- ASP	6000 U/m ² i.m.	Días 8, 9, 15, 16, 22, 23
QTIT	MTX + ARA-C + DEXA	Días 8 y 22

CONSOLIDACION – semanas 5 a 24		
6-MP	75 mg/m ² /día v.o.	Semanas 5 a 24
MTX	100 mg/m ² v.o. dividido en 4 dosis	Semanas 7, 10, 13, 16, 19, 22
LCV	5 mg/m ² en 2 dosis	A las 48 horas del metotrexate
VCR	1,5 mg/m ² i.v.	Semanas 8, 9, 17, 18
PRED	40 mg/m ² /día v.o.	Semanas 8 y 17
QTIT	MTX + ARA-C + DEXA	Semanas 5, 6, 10, 13, 16, 18

REINDUCCION: semanas A - B - C - D		
PRED	40 mg/m ² /día v.o.	Días 1 a 22
VCR	1.5 mg/m ² i.v.	Días 1 - 8 - 15 - 22
DNR	30 mg/m ² i.v.	Días 1 - 8 - 15 - 22
L-ASP	6000 U/m ² i.m.	Días 1, 2, 8, 9, 15, 16
QTIT	MTX + ARA-C + DEXA	Día 1

INTENSIFICACION TARDIA - semanas 25 - 52		
6-MP	75 mg/m ² /día v.o.	Semanas 25 a 52
MTX	100 mg/m ² v.o. dividido en 4 dosis	Semanas 25, 27, 29 ... 49, 51
LCV	5 mg/m ² en 2 dosis	A las 48 horas del MTX
VCR	1.5 mg/m ² i.v.	Semanas 25, 26, 41, 42
PRED	40 mg/m ² /día v.o.	Semanas 25, 41
QTIT	MTX + ARA-C + DEXA	Semanas 25, 33, 41, 49

MANTENIMIENTO - semanas 53 – 130		
6-MP	75 mg/m ² /día v.o.	Semanas 53 a 130
MTX	20 mg/m ² v.o. semanal	Semanas 53 a 130
VCR	1.5 mg/m ² i.v.	Semanas 57, 58, 73, 74, 89, 90, 105, 106
PRED	40 mg/m ² /día v.o.	Semanas 57, 73, 89, 105
QTIT	MTX + ARA-C + DEXA	Semanas 57, 65, 73, 81, 89, 97, 105

Dosis QTIT (todos los protocolos)			
EDAD	MTX	ARA - C	DEXA
> 9 años	15 mg	30 mg	8 mg
3 - 9 años	12 mg	30 mg	8 mg
2 - 3 años	10 mg	25 mg	8 mg
1 - 2 años	8 mg	20 mg	8 mg

ABREVIATURAS	
PRED: prednisona	6-MP: 6- mercaptopurina
DEXA: dexametasona	6-TG: 6- tioguanina
VCR: vincristina	MTX: metotrexate
DNR: daunorrubicina	LCV: ácido folínico (Leucovorín)
L-ASP: asparaginasa	QTIT: QT intratecal triple
Cy: ciclofosfamida	SNC: sistema nervioso central

5. MARCO TEORICO

5.1. DEFINICION

Las leucemias son un grupo heterogéneo de neoplasias linfohistiocitarias originadas en la médula ósea a partir de la expansión clonal de una célula progenitora hematopoyética que pierde la capacidad de diferenciarse y de proliferar en forma controlada. A partir de ella, se origina una población celular maligna, con capacidad de replicación indefinida pero incapaz de diferenciarse, madurar y morir normalmente. Este clon leucémico aumenta progresivamente en número y aventaja a las células hematopoyéticas normales de la médula ósea, suprimiendo su crecimiento y reemplazandolas en forma progresiva. En la inmensa mayoría de los casos, las células leucémicas salen de la médula ósea hacia la sangre, en donde pueden encontrarse en grandes números. Pueden también infiltrar el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y cualquier otro tejido del organismo. ^[6]

Desde el punto de vista morfológico, las leucemias se clasifican según la línea celular malignizada en dos grupos: linfoides y mieloides. También se clasifican según el estado de maduración de las células leucémicas en agudas y crónicas. Las leucemias agudas se caracterizan por tener en la médula ósea una gran cantidad de células muy inmaduras, llamadas blastos y por su evolución rápidamente mortal si no se tratan.

En términos generales el periodo de evolución de las forma agudas, en cualquiera de sus variedades, es de semanas a menos de seis meses antes de establecerse el diagnóstico. Las leucemias crónicas se caracterizan por presentar, al menos inicialmente, un predominio de células malignas bien diferenciadas y su evolución es relativamente lenta. ^[7]

Teniendo en cuenta estas características, las leucemias se han clasificado en cuatro grupos principales: ^[2]

5.1.1. Leucemia Linfoide Aguda (LLA): Es una neoplasia maligna resultado de la proliferación clonal incontrolada de un precursor linfoide de la médula ósea, que es incapaz de transmitir el programa genético de diferenciación a las células precursoras a las que da origen. Estas células malignas, llamadas linfoblastos, se dividen rápidamente, infiltrando la médula ósea y desplazando progresivamente a

los precursores hematopoyéticos normales. Esta situación lleva a una insuficiencia medular, con las consecuentes citopenias en sangre periférica. ^[2]

Con el tiempo, los linfoblastos salen de la médula ósea hacia la sangre y por esta vía tienen la capacidad de infiltrar cualquier tejido del organismo. La mayoría de las veces este compromiso es indetectable por los métodos convencionales de laboratorio y carece de significado clínico. Sin embargo, estas siembras extramedulares pueden repoblar la médula ósea y ser responsables de las recaídas medulares o extramedulares de los pacientes en aparente remisión clínica. Los sitios más frecuentes de compromiso extramedular son los órganos del sistema retículo endotelial (hígado, bazo y ganglios linfáticos), el sistema nervioso central (SNC), los testículos, y los riñones. ^[2]

El estudio de la médula ósea por aspirado o, en algunos casos, por biopsia, es el único método de certeza para hacer el diagnóstico de leucemia. ^[2]

La médula ósea normal contiene menos del 5% de blastos. Por definición, para hacer el diagnóstico de LLA, el 25% o más de la celularidad de la médula ósea debe estar conformada por linfoblastos. ^[2]

5.1.2. Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

5.1.3. Leucemia Mieloide Crónica (LMC)

5.1.1. Leucemia Linfóide Crónica (LLC)

Del total de leucemias que se presentan en niños, 80% de los casos corresponden a LLA, 17% a LMA y 3% a LMC. La LLC no se presenta en los niños, siendo exclusiva de la edad adulta. ^[2]

5.1.5. Leucemia Congénita y Neonatal: La leucemia se denomina congénita cuando se diagnostica en los primeros 28 días después del nacimiento y neonatal, cuando se manifiesta entre la cuarta y sexta semana de la vida. La leucemia congénita casi siempre es del tipo mieloide agudo. ^[5]

5.1.6. Leucemia Bifenotípica: Es aquella en la cual existe una sola población de blastos, que expresa tanto marcadores de la serie mieloide como marcadores de la serie linfóide en la misma célula. ^[6]

5.1.7. Leucemia Bilineal, biclonal, híbrida o mixta: en ella existen dos poblaciones diferentes de blastos. Una de las poblaciones expresa marcadores de la serie mieloide y la otra expresa marcadores de la serie linfóide. ^[6]

5.2. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La leucemia linfocítica aguda (LLA) es el cáncer mas común entre la población infantil a nivel mundial, representando alrededor del 25% de los diagnósticos de cáncer en niños, y 75% del total de leucemias que se presentan en la edad pediátrica. La incidencia de LLA varía con la edad, siendo una neoplasia casi exclusiva de la edad pediátrica.^[9]

Existen marcadas diferencias geográficas en la incidencia, distribución etárea y subtipos de la LLA de la niñez. Las más altas tasas de incidencia reportadas corresponden a China, Japón, Costa Rica, Estados Unidos de América (E.U.A), Australia y Alemania. Los demás países Europeos tienen, en general, tasas intermedias y las tasas de incidencia mas bajas corresponden a la India, Africa y el Lejano Oriente^[10]. En los últimos años, en Estados Unidos, la incidencia anual de LLA pediátrica se ha calculado en 3-4 casos por 100.000 niños, lo que equivale a 2.400 casos nuevos por año.^[11]

En Colombia, así como en la mayor parte de los países en vía de desarrollo, no existe un registro nacional confiable de cáncer, por lo cual su verdadera incidencia se desconoce. Sin embargo, en los centros de referencia y tratamiento de enfermedades neoplásicas de Colombia se reporta una incidencia similar de LLA pediátrica.^[1]

La LLA tiene un pico de máxima incidencia entre los 2 y 5 años de edad (mayor de 8 casos por 100.000 niños/año] con tasas que disminuyen a 2 casos por 100.000 niños/año entre los 8 y 10 años de edad, cayendo posteriormente en forma paulatina y llegando a un mínimo después de la tercera década de la vida. El patrón de presentación de LLA también muestra diferencias raciales importantes, siendo en promedio 1,8 veces más frecuente en los niños de raza blanca que en los de raza negra.^[12]

Respecto al género, la incidencia de LLA en varones es un 20% a 30% más elevada que en las niñas que en los niños. Esta diferencia se hace más acentuada después de los 15 años de edad, siendo la incidencia de LLA entre los varones adolescentes dos veces mas alta que entre las adolescentes de género femenino. Se ha observado una mayor frecuencia de LLA en los niños de estratos económicos más altos y en los que viven en las áreas urbanas.^[12-13]

En cuanto a la tendencia temporal, entre los años 70's y los 90's se observó un incremento del 30% en la incidencia anual de LLA pediátrica en Estados Unidos de América y en la mayoría de países Europeos. Después de ese periodo la incidencia ha permanecido estable en niveles entre 20 y 30% más altos que los observados antes de 1970. Este fenómeno aún no se ha podido explicar en forma satisfactoria.^[14]

Respecto a las causas de LLA, poco se ha podido demostrar. Aún es imposible establecer un agente etiológico preciso, pero algunos datos epidemiológicos sugieren que ciertos factores ambientales pueden ser la causa del aumento de frecuencia de LLA. ^[15]

Son factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de LLA la exposición prenatal y postnatal a radiación ionizante, ya sea por explosiones atómicas, accidentes en plantas nucleares o por radioterapia. ^[16] Entre los supervivientes expuestos a la radiación proveniente de las explosiones atómicas en Japón durante la segunda guerra mundial, el riesgo de desarrollo de leucemias agudas era 30 veces mayor al de la población no expuesta y mostró una relación directa con la cantidad de radiación recibida, siendo mayor en los que estuvieron más cerca de la explosión. ^[12,16] Respecto a la exposición prenatal, los niños que han sido expuestos a irradiación in útero tienen un mayor riesgo de desarrollar LLA antes de los 15 años de edad, siendo este riesgo mucho mayor si la exposición ocurrió en el primer trimestre del embarazo. ^[17]

La evidencia de una relación genética está dada por la asociación de algunas anomalías cromosómicas específicas con la presentación de LLA en la niñez, la demostración de alteraciones del cariotipo en las células leucémicas de niños con LLA y la mayor frecuencia de leucemias en ciertas familias. Se acepta que los hermanos de pacientes con LLA tienen un riesgo entre 2 y 4 veces mayor que la población general de desarrollar la enfermedad. En gemelos homocigóticos, la probabilidad de desarrollar la enfermedad del hermano sano se aproxima al 100% cuando el primer gemelo se diagnostica antes del primer año de vida. El riesgo disminuye a medida que aumenta la edad de presentación, haciéndose similar al de los demás hermanos cuando el primer gemelo es diagnosticado después de los 7 años de edad. ^[18] Algunos síndromes genéticos se asocian con un mayor riesgo de desarrollar LLA. Este riesgo es mayor en niños con síndrome de Down, aunque también se describe en niños con otras condiciones genéticas como la neurofibromatosis, el síndrome de Schwachman, el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi y el síndrome de Klinefelter. ^[19]

La LLA también es más frecuente en los niños inmunosuprimidos, ya sea a consecuencia de enfermedades genéticas (hipogamaglobulinemia congénita, ataxia-telangiectasia, Síndrome de Wiscott-Aldrich), o como resultado de condiciones adquiridas y tratamientos prolongados con inmunosupresores. ^[20]

Existen muchos otros factores cuya relación con el desarrollo de LLA se sospecha, pero no ha podido demostrarse: edad materna mayor de 35 años, el consumo materno de cigarrillo, alcohol y anticonceptivos orales durante la gestación, el peso al nacer mayor de 4000 gramos, los niños primogénitos, algunas infecciones en la vida postnatal, la residencia cercana a campos electromagnéticos de alto poder, las dietas con alto consumo de carne y la utilización de medicamentos como cloranfenicol y la vitamina K. ^[21-26]

5.3. MANIFESTACIONES CLINICAS

El espectro de manifestaciones clínicas originadas por la LLA es muy amplio. Puede manifestarse de manera insidiosa o como una enfermedad aguda, como hallazgo casual en el hemograma de un niño asintomático, o como un cuadro de severa hemorragia, anemia, infección o síndrome de dificultad respiratoria en el que peligra la vida del niño. [27]

En los niños, gran parte de los hallazgos clínicos al momento del diagnóstico de LLA se derivan del reemplazo de las células hematopoyéticas normales de la medula ósea por blastos leucémicos. Esto generalmente conlleva a importantes alteraciones en el cuadro hemático y a la presencia de síntomas atribuibles a la anemia, la neutropenia y la trombocitopenia. La triada característica es la de síndrome anémico (por deficiencia de glóbulos rojos), síndrome hemorrágico (por trombocitopenia) y síndrome febril (por infecciones debidas a neutropenia). [5]

La LLA es también una enfermedad diseminada y puede producir una amplia variedad de síntomas y signos derivados de la infiltración de diversos órganos extramedulares por los blastos leucémicos. Según el grado de diseminación extramedular, estos niños pueden presentar síndrome de organomegalias, compromiso testicular, ovárico, del SNC, etc. [7]

La sintomatología y signología de la LLA usualmente se establece de manera progresiva, en un periodo de tiempo que varía entre días y semanas. En la mayoría de los casos el periodo de evolución de estos pacientes es menor de dos meses. [2] A diferencia de lo que sucede en adultos, la LLA en los niños con frecuencia se confunde con otras enfermedades de la infancia, entre las cuales están la fiebre reumática, la púrpura trombocitopénica inmune, la artritis reumatoidea juvenil, la glomerulonefritis y el síndrome mononucleósico, entre otras. En ocasiones los episodios de artralgia conducen al diagnóstico erróneo de fiebre reumática y cuadros de sangrado por trombocitopenia pueden ser confundidos con púrpura trombocitopénica inmune, llevando a la administración de corticoides que van a enmascarar la leucemia, ocasionando un retraso en el diagnóstico de la misma. [4]

Algunas veces los niños con LLA se presentan con síntomas conductuales y son remitidos al psicólogo, retrasando considerablemente el diagnóstico y tratamiento de su enfermedad. [27]

La presencia de dolores osteomusculares es particularmente problemática, debido a la frecuencia de éste síntoma en niños sanos. Cuando son el único síntoma de presentación de la LLA suelen ser atribuidos a “dolores del crecimiento”, hasta que unos meses después, la presencia concomitante de alguna alteración del cuadro hemático lleva a la realización del aspirado de medula ósea y al diagnóstico de la LLA. [5-7]

En raras ocasiones la LLA en niños puede presentarse con síntomas y signos atípicos como anemia aplásica, hipereosinofilia, nódulos pulmonares, derrame pericárdico, hipoglicemia, necrosis medular, nódulos cutáneos, neutropenia cíclica, hiperparatiroidismo, etc. [5] La tabla 1 muestra los síntomas y signos más frecuentes al momento del diagnóstico en niños con LLA.

5.3.1. Pancitopenia

El síndrome anémico es hipoproliferativo y es causado por la lesión medular infiltrativa. Su sintomatología consta de palidez, anorexia, astenia, adinamia, irritabilidad, fatigabilidad, disnea y en casos severos, insuficiencia cardiaca congestiva global. [7]

El síndrome hemorrágico es debido a la trombocitopenia por falta de producción, por infiltración medular. Consiste de petequias y equímosis en piel y mucosas y en hemorragias por estas mismas mucosas. En general, se presenta de manera más tardía. [7]

La fiebre puede o no estar relacionada con un proceso infeccioso subyacente, ya que las células de defensa normales, producidas en la médula ósea, son reemplazadas por células inmaduras incapaces de cumplir con la función de defensa del organismo. Un recuento de neutrófilos absolutos menor de $500/\text{mm}^3$ se asocia con un muy alto riesgo de presentar infecciones graves. Asimismo, la rápida e incontrolada proliferación del clon leucémico, condiciona un estado de hipermetabolismo que puede ser el causante del síndrome febril, cuando no se halla asociado a infecciones. [7,8]

5.3.2. Organomegalias

El síndrome de organomegalia de los niños con LLA, se produce por infiltración de ganglios linfáticos, bazo y/o hígado, con las células malignas de la médula ósea, por vía hematogena. El grado de infiltración de los órganos extramedulares se correlaciona con el número de blastos presentes en la sangre periférica y con la carga tumoral. [7]

Las adenomegalias pueden ser localizadas aunque más frecuentemente comprometen todas las cadenas ganglionares. Generalmente tienen entre 1 y 2 cm de diámetro, son cauchosas, móviles e indoloras. Si se localizan en el mediastino anterior de un niño con LLA, son indicativas de LLA de células T. [7]

Al momento del diagnóstico, 30-40% de los niños con LLA presentan hepatoesplenomegalia importante. La esplenomegalia suele ser dura y de más de cuatro centímetros debajo del reborde costal izquierdo en la línea claviclar media. La hepatomegalia también es dura, homogénea y casi siempre mayor de 4 cms debajo del reborde costal derecho con línea claviclar media. [7]

5.3.3. Compromiso osteoarticular

Los síntomas musculoesqueléticos aparecen como manifestación inicial entre el 20 y el 60 % de los casos de niños con LLA y en la cuarta parte de ellos constituye el síntoma principal. Las manifestaciones osteoarticulares más comunes en la LLA pediátrica son, en orden de frecuencia, el dolor en extremidades o en la espalda, las artralgias o poliartritis migratorias y las fracturas patológicas.^[5]

El dolor óseo es un síntoma de comienzo importante hasta en un 25% de los casos y a menudo precede a otras manifestaciones leucémicas. A veces es tan severo que impide la marcha, y hace pensar en una enfermedad reumática o en una osteomielitis. Los casos de LLA con dolor óseo como síntoma inicial suelen tener recuentos leucocitarios bajos, con pocos o ningún blasto en sangre periférica, anemia discreta y un recuento plaquetario casi normal, características que hacen que no se sospeche la enfermedad, retrasando su diagnóstico. En general, los niños que se presentan con dolor óseo como principal manifestación de la LLA, han tenido dicha clínica en promedio durante 4 meses antes de que les sea diagnosticada la leucemia.^[28]

Como causa del dolor óseo se han postulado varios mecanismos: el aumento de la presión intraósea por la infiltración medular, la necrosis del hueso y el levantamiento perióstico por hemorragias secundarias a la trombocitopenia. Los huesos que con mayor frecuencia se afectan son los huesos largos de las extremidades, el cráneo, la pelvis y las costillas, aunque puede aparecer en cualquier hueso.^[29]

Los cambios radiológicos no guardan relación con la sintomatología, ya que pueden ser de aparición tardía, a pesar que el niño se queje de dolores óseos severos ó pueden verse lesiones radiográficas muy extensas sin que el niño manifieste síntomas.^[29] Las alteraciones radiográficas pueden observarse hasta en el 50-70% de los niños con LLA, siendo más frecuente la afectación del esqueleto periférico, aunque también puede haber compromiso de la columna vertebral, con fracturas vertebrales hasta en el 2% de los casos. El hallazgo radiológico más frecuente son las lesiones osteolíticas, que suelen comprometer en forma difusa las metáfisis óseas. Otros hallazgos frecuentes en niños con LLA son desmineralización difusa de todos los huesos, reacción perióstica debida a la neoformación de hueso, bandas radiolúcidas en las metáfisis de huesos largos y osteoesclerosis. Las lesiones osteolíticas asociadas con adelgazamiento de la cortical pueden acompañarse de fracturas patológicas.^[29]

En algunos niños, sobre todo en edad escolar, la leucemia se puede manifestar inicialmente con dolores articulares migratorios, que generalmente comprometen rodillas y tobillos. El dolor articular es causado por la infiltración de las membranas sinoviales de las articulaciones por células leucémicas. Esta clínica, y el hecho de

que tanto el hemograma como la radiología pueden ser normales al inicio de la enfermedad, hace que en ocasiones se confunda el cuadro con procesos como la artritis reumatoidea juvenil o la fiebre reumática. Además, tanto el factor reumatoide como los anticuerpos antinucleares y anti-ADN pueden estar presentes en los casos de leucemia aguda, complicando aún más el diagnóstico diferencial del dolor articular en estos pacientes. ^[28]

5.3.4. Compromiso del Sistema Nervioso Central

El mecanismo por el cual las células leucémicas penetran al SNC es aún motivo de controversia. Las vías más aceptadas incluyen la diseminación hematológica (vascular directa o secundaria a hemorragias por trombocitopenia) y la diseminación directa a partir de la medula ósea de los huesos del cráneo adyacentes. Aunque el compromiso meníngeo puede hacer parte de la presentación inicial de la LLA, con mayor frecuencia se observa haciendo parte de una recaída. ^[5]

Al momento del diagnóstico, menos del 5% de los niños con LLA tienen evidencia de compromiso del SNC, demostrado por la existencia en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de más de 5 células/ μ L, con presencia de linfoblastos. Es más probable encontrar afección del SNC al momento del diagnóstico en los niños menores de 1 año de edad, en los que presentan hiperleucocitosis en sangre periférica y en los casos de LLA de células T. ^[30]

Según los resultados del análisis citoquímico y citológico del LCR, el compromiso leucémico del SNC se clasifica en tres estadios. SNC 0: citoquímico con menos de 5 células/ μ L, citología sin linfoblastos. SNC 2: citoquímico con menos de 5 células/ μ L, citología con linfoblastos. SNC 3: citoquímico con más de 5 células/ μ L y citología con presencia de linfoblastos, o la presencia de parálisis de nervios craneales. ^[7]

Alrededor del 90% de los pacientes con alteraciones en el LCR tienen manifestaciones clínicas del compromiso meníngeo por LLA. Dichas manifestaciones son, en orden de frecuencia: ^[30] Síndrome de hipertensión endocraneana (vómito, cefalea, papiledema, letargo, convulsiones, coma), alteraciones visuales (diplopía, visión borrosa, ceguera, fotofobia) y paresias o parálisis de pares craneales (VII, III, IV y VI). ^[7]

Hasta un 25% de los niños con LLA que tienen compromiso del SNC, pueden desarrollar una o más lesiones intraparenquimatosas a partir de la expansión y sobrecrecimiento de los depósitos leucémicos a nivel meníngeo ó por siembras de células leucémicas que llegan por vía hematológica. Por este motivo se recomienda la realización de una Tomografía Axial Computarizada con medio de contraste ó de una Resonancia Nuclear Magnética cerebral para descartar la presencia de

masas cerebrales en todos los pacientes en los que se sospeche compromiso meníngeo. En los estudios imaginológicos cerebrales, la presencia de lesiones periventriculares únicas ó múltiples son los hallazgos más frecuentes en casos de LLA con avanzado compromiso sistémico.^[30]

Ocasionalmente el compromiso meníngeo por LLA se manifiesta con mielopatía, vértigo, ataxia, alucinaciones o nistagmus. Manifestaciones mucho menos frecuentes son el síndrome hipotalámico (caracterizado por ganancia patológica de peso, alteraciones de la conducta e hirsutismo), la mielinólisis pónica central, el síndrome cerebeloso, la leucoencefalopatía multifocal y la diabetes insípida.^[27]

En caso de encontrarse signos de localización neurológica por compromiso del parénquima cerebral (hemiparesia, convulsiones), hay que descartar en primera instancia una hemorragia secundaria a la trombocitopenia, ya que esto es mucho más frecuente que el compromiso infiltrativo del tejido cerebral.^[30]

En los niños con hiperleucocitosis (recuento de leucocitos > 100.000/ μ L) puede presentarse la leucostasis cerebral. Este es un síndrome infrecuente, caracterizado por hemorragia o trombosis del SNC, con presencia de visión borrosa, confusión, agitación, delirio, estupor y coma. Se observa papiledema, distensión de vasos retinianos y ataxia. Es generalmente mortal.^[6]

5.3.5. Compromiso de la médula espinal

En los niños con LLA, es muy raro que existan manifestaciones clínicas debidas a infiltración leucémica de la médula espinal. Los síntomas de compromiso medular (dolor radicular, paresias e incontinencia de esfínteres) generalmente son debidos a la presencia de un infiltrado leucémico epidural que comprime la médula. En estos casos debe hacerse diagnóstico diferencial con un hematoma epidural (especialmente en un niño con trombocitopenia a quien se le practicó una punción lumbar), neurotoxicidad por Vincristina y colapso de cuerpos vertebrales. El diagnóstico definitivo requiere de la realización de una Resonancia Nuclear Magnética con gadolinio o de una mielografía.^[30]

5.3.6. Compromiso Testicular

La presentación clínica del compromiso testicular es el crecimiento indoloro de uno o ambos testículos. Es raro como manifestación inicial de la LLA pero se presenta entre el 10% y el 15% de los niños varones con LLA en QT y es un sitio frecuente de recaída en los que han terminado la quimioterapia.^[15]

El diagnóstico presuntivo se hace por examen físico y por ecografía testicular, pero su confirmación requiere biopsia testicular, que debe ser bilateral, por la alta frecuencia de compromiso del testículo contralateral.^[4]

5.3.7. Compromiso génitourinario

Aunque la infiltración renal por células leucémicas es frecuente al momento del diagnóstico de LLA, generalmente es asintomática y se evidencia únicamente por el hallazgo ecográfico de un aumento del tamaño renal. Con menos frecuencia, la infiltración leucémica del riñón se manifiesta como una glomerulonefritis aguda, con hematuria, hipertensión arterial e insuficiencia renal aguda. La confirmación de la infiltración renal se establece por medio de una biopsia del riñón, debiéndose diferenciar de otras causas de crecimiento renal como la pielonefritis aguda. La presencia de hematuria aislada en los niños con LLA generalmente es debida a trombocitopenia. Es muy rara la infiltración de la mucosa vesical como causa de hematuria. ^[2]

Cuando hay hiperleucocitosis puede presentarse priapismo, aunque es poco frecuente. Se debe a obliteración mecánica de los cuerpos cavernosos y venas dorsales del pene por infiltración leucémica o por leucostasis. También puede ser causada por compromiso de las raíces medulares sacras. La infiltración ovárica subclínica ocurre se encuentra presente hasta en un 30% de las niñas y adolescentes con LLA. ^[5]

5.3.8. Compromiso gastrointestinal

La infiltración leucémica del tracto gastrointestinal es un hallazgo frecuente en autopsias de niños con LLA, sin embargo raramente es causa de síntomas. La manifestación gastrointestinal más frecuente en niños con LLA es la hemorragia, secundaria a trombocitopenia. Esta puede manifestarse por melenas o como enterorragia. En casos menos severos puede hallarse sangre oculta en materia fecal, sin sangrado evidente. ^[7]

La mucositis es una complicación muy frecuente del uso de citostáticos y puede presentarse en cualquier parte del tracto digestivo. Cuando la mucositis se asocia a neutropenia es común la sobreinfección por cándida. Secundariamente a la quimioterapia se puede presentar la tiflitis, que es una forma de enterocolitis necrotizante localizada en el ciego. ^[4]

5.3.9. Compromiso ocular

Presente hasta en la tercera parte de los niños con LLA al momento del diagnóstico. Las manifestaciones más frecuentes son hemorragias por trombocitopenia y papiledema por compromiso meníngeo. Otros hallazgos comunes en el fondo de ojo de niños con LLA son dilatación y tortuosidad de los vasos, el envainamiento vascular, las hemorragias intrarretinianas redondas o en llama y los exudados algodonosos (esta última combinación compone lo que es llamado como retinopatía leucémica). Es mucho menos frecuente la infiltración leucémica del iris, asociado o no a glaucoma. ^[5]

5.3.10. Compromiso del timo

Cuando este órgano se halla infiltrado por linfoblastos, se presenta como una masa mediastinal anterior. Este hallazgo se encuentra en aproximadamente el 10% de los niños con diagnóstico de LLA de primera vez y en un 95% de los casos se trata de una leucemia de células T. ^[2]

El crecimiento del timo puede originar el síndrome de vena cava superior, al comprimir dicha vena y el síndrome mediastinal superior, al comprimir la tráquea. Ambas situaciones se consideran emergencias oncológicas. ^[2]

5.3.11. Compromiso cardíaco

La infiltración cardíaca por blastos es frecuente en la LLA, pero habitualmente es asintomática. La miocardiopatía es inducida más frecuentemente por el uso de antraciclinas, como la doxorubicina y la daunorubicina. ^[2] Este efecto indeseable del tratamiento quimioterápico usualmente se presenta años después de terminado el tratamiento y es dosis-dependiente. ^[7]

5.3.12. Compromiso pulmonar

Las complicaciones pulmonares en la LLA son casi siempre debidas a infecciones. También se han descrito casos de infiltración pulmonar leucémica por linfoblastos, generando una neumonitis intersticial difusa o una infiltración nodular. El diagnóstico de certeza se hace por medio de biopsia pulmonar. ^[7]

En niños con recuentos leucocitario muy elevados (mayores de 200,000), puede presentarse la leucostasis. En estos casos hay hiperviscosidad de la sangre, con formación de trombos a nivel de la microcirculación de diversos órganos, siendo los más afectados el cerebro y los pulmones. ^[4]

La leucostasis pulmonar se manifiesta inicialmente con taquipnea, frecuentemente acompañada por una disminución de la saturación arterial de oxígeno. Posteriormente aparece cianosis e hipoxia marcada con acidosis respiratoria, llevando a una insuficiencia respiratoria aguda. Los cambios radiológicos son tardíos. ^[5]

5.3.13. Compromiso cutáneo

La infiltración cutánea por células leucémicas (leucemia cutis) suele presentarse en niños con leucemia congénita o en niños con LLA menores de dos años de edad. Suele ser de células más inmaduras y asociar la translocación t (4,11), lo cual infiere mal pronóstico. Es infrecuente en otras edades. ^[5]

5.4. HALLAZGOS DE LABORATORIO

Al momento del diagnóstico inicial de LLA, con frecuencia el laboratorio clínico revela un amplio espectro de anormalidades. Son muy comunes la anemia, las alteraciones leucocitarias y la trombocitopenia. Sin embargo, hasta el 10% de los niños pueden presentarse con un hemograma normal. La tabla 2 muestra los hallazgos de laboratorio al momento del diagnóstico de LLA en niños. ^[5]

La anemia generalmente es normocítica normocrómica y se debe a la falla en la producción de los glóbulos rojos. El recuento de reticulocitos es bajo y hay hallazgos morfológicos de eritropoyesis inefectiva como dacriocitos y glóbulos rojos nucleados. ^[5]

El recuento leucocitario varía entre 100 y 1000.000 células/ml. Con mucha frecuencia hay neutropenia absoluta. Un 20% de los niños se presentan con un recuento leucocitario superior a 50.000. El recuento periférico de blastos no siempre refleja con exactitud lo que acontece en la médula ósea. Los blastos pueden no observarse en el ESP de niños con leucopenia. Además, la apariencia morfológica de los blastos en sangre periférica puede ser diferente a la de los blastos que están en la médula ósea. Pueden observarse mieloblastos en sangre periférica de un paciente con LLA, mientras que la médula ósea está totalmente invadida por linfoblastos. Este fenómeno se denomina respuesta leucoeritroblástica a la invasión medular y también se observa en otras enfermedades infiltrativas de la médula ósea (osteopetrosis, mielofibrosis, infecciones granulomatosas, sarcoidosis y tumor metastásico). ^[7]

El recuento plaquetario varía entre lo normal y recuentos muy bajos. La mayoría tienen menos de 100.000 plaquetas al momento del diagnóstico. El tamaño plaquetario es normal. La trombocitopenia casi siempre se acompaña de otras manifestaciones hematológicas o físicas de la leucemia. ^[6]

5.5. DIAGNOSTICO DE LLA

Si bien el cuadro hemático periférico generalmente es muy sugestivo, el diagnóstico de certeza de LLA se establece por medio del estudio de la médula ósea, obligatorio ante la sospecha de leucemia aguda o de cualquier citopenia no explicable por factores extramedulares, especialmente si afecta a varias series. En más del 90% de los casos el diagnóstico es fácil y es realizado sobre láminas de aspirado de médula ósea o improntas de biopsia de médula ósea. Para hacer el diagnóstico de leucemia linfocítica aguda se estableció un porcentaje mínimo de blastos en médula ósea del 25% de las células nucleadas. ^[5]

Una vez diagnosticada, la leucemia aguda debe ser clasificada. En el pasado, la clasificación más utilizada fue la propuesta en 1976 por el grupo FAB. Esta

clasificación es puramente morfológica y se basa en características citológicas y en el uso de tinciones citoquímicas. El primer paso era diferenciar las leucemias agudas mieloblásticas (LMA) con características citológicas y citoquímicas precisas y las linfoblásticas (LLA) que carecían de dichos marcadores (Tabla 3).^[5] Posteriormente se debía diferenciar entre tres subtipos de LLA (L1, L2 y L3) dependiendo de la morfología de los blastos (Tabla 4).^[5]

En los años 80 se desarrolló la tecnología de los anticuerpos monoclonales, que permitió una mejor diferenciación de los tipos celulares según su inmunofenotipo y se comenzó a apreciar la frecuente aparición de ciertas alteraciones citogenéticas en las leucemias agudas. A raíz de ello, se estableció una nueva y moderna clasificación, teniendo en cuenta criterios inmunológicos que determinan la naturaleza y maduración de la población blástica, entrando en desuso la clasificación morfológica. Esta nueva clasificación, denominada Clasificación MIC (Morfología, Inmunofenotipo, Citogenética), tiene como principal objetivo diferenciar de manera precisa entre los diferentes subgrupos de leucemia diversas entidades según características citológicas, inmunológicas y citogenéticas, que tuvieran diferente pronóstico.^[31]

Actualmente, La LLA pediátrica se clasifica en uno de tres grupos: precursores de células B (80% de los casos), células B maduras (2-3% de los casos) ó de células T (15% de los casos). Esta clasificación refleja el linaje y el estadio de diferenciación en el cual se halla bloqueado el clon leucémico. Mediante el empleo de estudios complementarios se podrá identificar el subtipo y las características genéticas de la enfermedad, paso fundamental para poder elegir un tratamiento óptimo para cada uno de los niños.^[31]

5.5.1. Morfología

El estudio morfológico permite clasificar las células leucémicas en base a las características físicas visibles mediante el microscopio de luz (tamaño, forma, cantidad de citoplasma, etc). En el año 1976, el grupo de trabajo cooperativo Franco–Americano-Británico (FAB)^[32] identificó tres subtipos morfológicos de LLA: L₁, L₂ y L₃.

La clasificación FAB (tabla 4) se ha aceptado como estándar en todos los países del mundo para la diferenciación morfológica de los linfoblastos. En los niños, aproximadamente el 80-85% de los casos de LLA tienen la morfología L₁, caracterizada por células pequeñas, uniformes, con escaso citoplasma y ausencia de nucleolos. La morfología L₂ se observa en 14-17% de los niños con LLA, y se caracteriza por presentar células de mayor tamaño, pleomórficas, con mayor cantidad de citoplasma y nucleolos más visibles. 1-3% de los niños con LLA tienen la morfología L₃, que corresponde a la leucemia de células B maduras. Estas células son grandes, homogéneas, con nucleolos prominentes, y un citoplasma intensamente azul y vacuolado.^[32]

5.5.2. Citoquímica:

Las tinciones bioquímicas se emplean fundamentalmente para diferenciar la leucemia linfocítica aguda (LLA) de la mielocítica aguda (LMA). La mieloperoxidasa, enzima presente en los gránulos de los precursores de monocitos, neutrófilos y eosinófilos, generalmente sólo es positiva en las leucemias de linaje mielocítico. El Sudan Negro también es relativamente específico de las leucemias mielocíticas, pero puede ser débilmente positivo en algunos raros casos de LLA. La cloroacetato esterasa da positivo con blastos de la serie mielocítica y monocítica. Las esterases inespecíficas generalmente dan reacciones positivas con blastos de la serie mielocítica, especialmente si se trata de la serie monocítica. El PAS (ácido periódico de Schiff), permite evidenciar el glucógeno en los elementos maduros de la serie linfocítica. Los linfocitos normales son negativos y se vuelven positivos cuando aumenta su proliferación. Los linfoblastos L1 y L2 y los mieloblastos M6 dan reacciones positivas. [2]

5.5.3. Inmunofenotipo

La inmunotipificación contribuye a definir el linaje de las células malignas, el estado de diferenciación y, algunas veces, su clonalidad. Para el procedimiento de inmunotipificación, también denominado citometría de flujo, se emplean anticuerpos monoclonales y policlonales que identifican antígenos de superficie celular y antígenos citoplasmáticos relacionados con la diferenciación celular (CD). Algunos de los antígenos CD se expresan ampliamente en muchos subtipos de células hematopoyéticas, mientras que otros son específicos de un subtipo.

Empleando los anticuerpos adecuados, se logra la identificación precisa de los diferentes subtipos de leucemia y una aproximación al pronóstico de la misma. La LLA se clasifica según su inmunofenotipo en LLA de linaje B y LLA de linaje T. La LLA de linaje B se subdivide en: precursores B (pre-B temprana y pre-B), Pre-B transicional y B madura. [5] (tabla 5)

En la primera conferencia latinoamericana de consenso en la tipificación inmunológica de las leucemias se determinó el empleo de un panel mínimo de anticuerpos para definir a la LLA de linaje B, la LLA de linaje T y la leucemia aguda mieloblástica (Tabla 6). [6]

La asignación de linaje también es de gran utilidad para el diagnóstico diferencial entre neoplasias primarias de la médula ósea como LLA o los linfomas, siendo estos últimos CD45 (+), CD56 (-), y neoplasias metastásicas a médula ósea como el neuroblastoma, que son CD45 (-), CD56 (+). El antígeno CD10, también conocido como antígeno común [cALLa], es positivo en el 80% de los niños con LLA. No es específico para un linaje celular, pero su positividad parece conferir un pronóstico más favorable. [2,7]

5.5.4. Citogenética

El análisis citogenético de las células blásticas en niños con LLA ha permitido reconocer alteraciones cromosómicas específicas de gran importancia pronóstica. La mayoría de los casos de LLA tienen cariotipos alterados, bien en el número de cromosomas (ploidía), bien como cambios estructurales (translocaciones, deleciones o inversiones). La clasificación citogenética de la LLA permite subclasificar la entidad según su respuesta clínica y pronóstico de acuerdo a la ploidía y a la presencia o ausencia de translocaciones cromosómicas específicas (tabla 7).^[5]

Dentro de las alteraciones con buen pronóstico están: la hiperploidia con más de 50 cromosomas, las trisomías 4 y 10 y la translocación t(12;21). Las alteraciones de mal pronóstico son: la hipoploidía menor de 45 cromosomas, monosomías 5 y 7, la presencia del cromosoma filadelfia y otras translocaciones como t(4;11), t(8;14), t(1;19) y t(11;19).^[5,33]

5.6. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Aunque en la mayoría de los casos el diagnóstico de LLA se establece sin dificultad por medio del estudio de la médula ósea, en algunos casos son necesarios estudios adicionales para descartar otras posibilidades diagnósticas que pueden simular una leucemia aguda.^[7]

5.6.1. Infecciones que cursan con reacción leucemioide linfocitaria

Algunas enfermedades infecciosas que cursan con reacción leucemioide linfocitaria son: tos ferina, mononucleosis infecciosa, parotiditis viral, algunas infecciones por adenovirus, etc.^[7]

La mononucleosis infecciosa puede ser confundida con una LLA ya que suele cursar con leucocitosis o leucopenia inicial con presencia linfocitos atípicos. Sin embargo, en la mononucleosis no se presenta anemia ni trombocitopenia, la médula ósea es normal y la prueba de anticuerpos heterófilos de Paul Bunell es positiva. En los demás casos, aunque puede haber un número elevado de linfocitos circulantes, estos son maduros y tienen una morfología normal.^[7]

5.6.2. Sepsis bacteriana severa

En la sangre de lactantes y niños pequeños con infecciones bacterianas muy graves pueden encontrarse células inmaduras e incluso blastos. Con frecuencia hay anemia y trombocitopenia asociadas. La médula ósea puede ser hiper celular y mostrar un número importante de blastos. La evolución ayuda a definir el

diagnóstico: a medida que se controle la infección, los hallazgos anormales disminuirán hasta desaparecer por completo. ^[7]

5.6.3. Leucemia mieloide aguda:

La diferenciación entre LLA y LMA generalmente puede hacerse por medio del estudio morfológico y citoquímico de las células tumorales. Cuando estos hallazgos no son concluyentes, la diferenciación se establece mediante el estudio inmunofenotípico. ^[7]

5.6.4. Tumores de células redondas, pequeñas y azules que invaden la MO

Linfomas no Hodgkin, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Ewing, retinoblastoma, carcinoma pulmonar de células pequeñas. En estos casos son útiles la realización de inmunofenotipo y estudios citogenéticos, al igual que tinciones especiales de improntas de médula ósea y el uso de anticuerpos monoclonales. ^[5]

5.6.5. Púrpura trombocitopénica inmune ^[5]

5.6.6. Histiocitosis de células de Langerhans (HCL)

Principalmente con la variante antiguamente conocida como enfermedad de Letterer Siewe, que corresponde a una HCL sistémica más frecuente en menores de 2 años. ^[7]

5.6.7. Enfermedades que cursan con citopenias uni o multilineares

En las médulas óseas hipoplásicas muchas veces es difícil diferenciar entre leucemia aguda, anemia aplásica, síndromes mielodisplásicos y otras causas infecciosas, tóxicas o iatrogénicas de agranulocitosis, requiriendo usualmente la realización de una biopsia de médula ósea. El estudio histopatológico, la determinación del inmunofenotipo y la realización de estudios citogenéticos y de genética molecular son necesarios para llegar al diagnóstico de certeza en estos casos. ^[7]

5.6.8. Enfermedades autoinmunes

Ciertas entidades autoinmunes como la artritis reumatoidea juvenil y el lupus eritematoso sistémico pueden simular una LLA, debiéndose hacer el diagnóstico diferencial con ellas. ^[4]

En la tabla 8 se presentan los principales diagnósticos diferenciales de la LLA.

5.7. CLASIFICACIÓN SEGÚN VARIABLES PRONOSTICAS

Los tratamientos con base en el nivel de riesgo requieren de la disponibilidad de factores pronósticos que predigan los resultados de una manera confiable. En los niños que padecen de LLA, existen indicadores clínicos y de laboratorio que han demostrado tener valor pronóstico. Los factores descritos están agrupados en tres categorías: Indicadores clínicos y de laboratorio al momento del diagnóstico, características moleculares de las células leucémicas al momento del diagnóstico y la respuesta al tratamiento inicial. ^[31]

5.7.1. Riesgo Estandar

En la actualidad se clasifican en el grupo de riesgo estándar los niños con diagnóstico de LLA que cumplen todas las siguientes características:

- 5.7.1.1. Edad al diagnóstico entre mayor de un año y menor de 10 años. ^[4,31]
- 5.7.1.2. Recuento leucocitario inicial menor de 50.000 /mm³. ^[31]
- 5.7.1.3. Sin compromiso del SNC o testicular por la enfermedad. ^[31]
- 5.7.1.4. Sin enfermedad extramedular significativa. ^[31]
- 5.7.1.5. Morfología FAB L1 ó L2. ^[31]
- 5.7.1.6. Inmunofenotipo de precursores B. ^[31]
- 5.7.1.7. Estudios citogenéticos mostrando hiperdiploidía, Trisomías 4 y 10 ó translocaciones cromosómicas favorables como TEL-AML1 - translocación t(12;21). ^[31]
- 5.7.1.8. Buena respuesta inicial al tratamiento con reducción del conteo de blastos en sangre periférica a menos de 1000/mm³ después de una inducción de 7 días con prednisona y una dosis de metotrexate intratecal. ^[31]

5.7.2. Riesgo Alto

La presencia de una o más de las siguientes características al momento del diagnóstico los clasifica en el grupo de Riesgo Alto:

- 5.7.2.1. Edad menor de año o mayor de 9 años. ^[4, 31]
- 5.7.2.2. Recuento leucocitario en sangre periférica mayor de 50.000 /mm³. ^[31]
- 5.7.2.3. Compromiso inicial del SNC, testicular ó extramedular significativo. ^[31]

5.7.2.4. Presencia de masa mediastinal. ^[31]

5.7.2.5. Morfología FAB L3. ^[31]

5.7.2.6. Inmunofenotipo de células T ó de células B maduras. ^[31]

5.7.2.7. Estudios citogenéticos mostrando hipodiploidía o translocaciones desfavorables como t(9;22) (Cromosoma Filadelfia), t(4;11), t(8;14), t(1;19) ó t(11;19). ^[31]

5.7.2.8. Mala respuesta inicial al tratamiento con recuento de blastos en sangre periférica mayor de 1000/mm³ despues de una inducción de 7 días con prednisona y una dosis de metotrexate intratecal. ^[31]

5.8. TRATAMIENTO

El manejo de la LLA del niño se basa fundamentalmente en dos pilares: un tratamiento antileucémico específico, cuyo objetivo es la desaparición de las células leucémicas, y el tratamiento de soporte con el propósito de resolver problemas colaterales de la enfermedad y los efectos secundarios del tratamiento específico. Es muy importante lograr un control adecuado de las hemorragias y las infecciones, que pueden llegar a ser fatales. El tratamiento de un niño con diagnóstico de LLA de primera vez consta de cuatro fases empleadas universalmente: inducción de la remisión, profilaxis del SNC, consolidación ó intensificación y mantenimiento. ^[2,5]

5.8.1. Fase de Inducción

El objetivo inicial del tratamiento de la LLA es inducir una remisión completa de la enfermedad, permitiendo la restauración de una hematopoyesis normal y logrando una citorreducción de la carga tumoral hasta niveles indetectables morfológicamente. Bajo esta premisa, la remisión completa se define como una recuperación de la hematopoyesis normal (recuento plaquetario > 100.000/ μ L y neutrófilos absolutos > 1.000/ μ L con una médula ósea que tenga una celularidad > 20% con < 5% de blastos). Esto implica una reducción de la carga tumoral de 10¹¹⁻¹² a 10⁹ células. Este elevado número de células leucémicas residuales explica porque todos los niños que alcanzan una remisión completa van a recaer si no se les da tratamiento adicional. El esquema de inducción consta de glucocorticoide (prednisona o dexametasona), vincristina, antraciclinas y asparaginasa. ^[2]

Con los avances en la quimioterapia y en los tratamientos de sostén, la remisión completa se logra en alrededor del 97-99% de los casos. En general todos los

pacientes lograrán una remisión completa durante las 4 primeras semanas de inducción.^[5] Los niños que requieren más de 4 semanas para entrar en remisión tienen un pronóstico desfavorable.^[34] El pronóstico es igualmente desfavorable para los niños que tengan más del 25% de blastos en la médula ósea ó muestren más de 1.000 blastos absolutos en sangre periférica después de 1 semana de inducción con esteroides y una dosis de quimioterapia intratecal.^[5]

5.8.2. Fases de Consolidación e intensificación

El tratamiento postremisión se inicia una vez que se logra reestablecer una hematopoyesis normal y generalmente incluye una fase de consolidación con una intensidad similar a la inducción y/o una fase de intensificación con dosis mayores que la inducción. El objetivo de estas dos fases es incluir los fármacos más efectivos tempranamente en el curso del tratamiento para eliminar rápidamente la población de células leucémicas y reducir la aparición de resistencia a estos medicamentos.^[4,7]

La fase de consolidación generalmente consiste en altas dosis de metotrexate administrados con o sin mercaptopurina; L-asparaginasa en altas dosis por un largo periodo de tiempo; una epipodofilotoxina más citarabina; o una combinación de vincristina, dexametasona, doxorubicina, L-asparaginasa y tioguanina administrados con o sin ciclofosfamida. En adición a la terapia sistémica se de un tratamiento específico al SNC para prevenir la recurrencia en este sitio. Los avances hechos en esta fase del tratamiento han permitido mejorar el pronóstico tanto de pacientes de alto riesgo como en los de riesgo estándar. El empleo de dosis muy altas de metotrexate (5 gr/m² de superficie corporal) mejoran el pronóstico en niños con LLA de células T. Al parecer, las dosis convencionales de metotrexate (1 gramo/m²) pueden ser demasiado bajas para muchos niños con LLA de precursores B.^[4,7,34]

5.8.3. Tratamiento presintomático dirigido al sistema nervioso central

El descubrimiento de que el sistema nervioso central puede actuar como santuario para las células leucémicas ha llevado al desarrollo de terapia presintomática dirigida al SNC para los pacientes con LLA. Inicialmente esta profilaxis se basaba en la irradiación craneal.^[7] Sin embargo, debido a su asociación con importante neurotoxicidad y con el desarrollo de tumores cerebrales, ha sido reemplazada por la administración temprana de quimioterapia intratecal intensiva ó quimioterapia sistémica a altas dosis, principalmente en los niños con LLA de riesgo estandar. Los resultados han sido muy buenos: en varios estudios se reportan tasas de recaída al sistema nervioso central de menos del 2%.^[35]

Aún no hay consenso acerca de si los niños con LLA de alto riesgo deban o no recibir radioterapia craneal. Sin embargo la dosis de radiación que debe emplearse en estos casos, se ha reducido de 2.400 a 1.800 cGy.^[7]

5.8.4. Fase de Mantenimiento o de continuación

Finalmente se administra una prolongada fase de mantenimiento usando fármacos a bajas dosis, en un intento de eliminar las células leucémicas residuales que sobrevivieron a las fases de inducción y consolidación. Exceptuando a los niños con LLA de células B maduras, los niños con LLA requieren de una fase de continuación prolongada por razones que aún no se comprenden en su totalidad. Algunas hipótesis al respecto indican que una exposición prolongada a los medicamentos o el propio sistema inmune del huésped son necesarios para matar las células leucémicas residuales que se replican lentamente ó para suprimir su crecimiento, permitiendo que ocurra la muerte celular programada. Los intentos hechos por acortar esta fase a 18 meses o menos resultaron en tasas de recaída muy altas tras la finalización del tratamiento. Sin embargo, según un metaanálisis que incluyó 42 estudios, no hay ventajas en prolongar el tiempo de tratamiento más allá de tres años. ^[36]

El consenso general es suspender toda medicación en niños cuya enfermedad permanece en remisión completa dos y medio a tres años después del inicio del tratamiento. ^[7,36]

El régimen de continuación habitual en niños con LLA consta de una combinación de metotrexate administrado de manera semanal en conjunto con 6-mercaptopurina administrado en forma diaria. ^[7,36]

5.8.5. Medidas de sosten

A la vez que se han desarrollado nuevos esquemas terapéuticos y procedimientos más agresivos para el tratamiento de los pacientes oncohematológicos, han mejorado ostensiblemente una serie de medidas de soporte generales, sin las cuales hubiera sido imposible llevar a cabo estos tratamientos. El tratamiento de soporte comprende todas aquellas medidas dirigidas a la prevención y tratamiento de las complicaciones inherentes al tratamiento específico de estas enfermedades, y de la propia enfermedad. ^[5]

Estas medidas van dirigidas a disminuir la toxicidad del tratamiento, dar soporte transfusional apropiado, optimizar vías venosas, manejar el vómito y el dolor, y dar apoyo nutricional y psicológico a los pacientes. ^[7]

6. RESULTADOS

Se consultó la base de datos del Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Universitario Ramón González Valencia de la ciudad de Bucaramanga, Colombia, encontrando un total de 88 números de historia clínica correspondientes a pacientes con diagnóstico de LLA de riesgo estándar realizado entre 1993 y 2002.

Posteriormente se revisaron las historias clínicas y se extrajeron los datos necesarios, que fueron consignados en un formulario diseñado para este fin. (anexos - pag 168)

6 pacientes, cuya historia clínica no se encontró, fueron excluidos del estudio.

La población de estudio consistió de 82 pacientes pediátricos con diagnóstico nuevo de LLA, realizado por medio del estudio morfológico y citoquímico del aspirado de medula ósea, diagnosticados entre Febrero de 1993 y Septiembre del 2002 y manejados en el Servicio de Oncología pediátrica del Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga, Colombia.

Estos 82 pacientes llenaban todos los requisitos para ser clasificados como de riesgo estándar: edad al momento del diagnóstico entre 1 y 9 años, recuento de leucocitos en sangre periférica menor de 50.000/ μ L, ausencia de compromiso leucémico inicial del LCR, ausencia de infiltración de los testículos, ausencia de masa mediastinal y buena respuesta a la prednisona, con recuento de blastos en sangre periférica < 1000/ μ L al día 8 de la fase de inducción.

Es de anotar que en el momento de hacer la clasificación del riesgo, el oncólogo pediatra de la institución contaba con la información acerca del recuento leucocitario inicial en todos los casos. Sin embargo, al recoger la información para el presente estudio hubo datos faltantes, correspondientes a características clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico. Esto se debió a que los pacientes tenían varios tomos de historia clínica y en algunos casos no se encontraron los primeros tomos.

6.1. ANALISIS UNIVARIADO

6.1.1. Características sociodemográficas de la población estudiada

6.1.1.1. Género: 50 pacientes (61%) eran de género masculino y 32 pacientes (39%) eran de género femenino. (Tabla 9)

6.1.1.2. Edad al momento del diagnóstico: La información acerca de la edad al momento del diagnóstico estuvo disponible para los 82 pacientes. La edad mínima fue 1 año y la máxima fue 9 años, con una mediana de 4 años. 14 pacientes (17,1%) tenían menos de 3 años, 55 pacientes (67%) tenían entre 3 y 6 años y 13 pacientes (15,9%) tenían entre 7 y 9 años al momento del diagnóstico de LLA. (Tabla 10)

6.1.1.3. Lugar de procedencia: La información acerca del lugar de procedencia estuvo disponible para 72 pacientes. 25 pacientes (34,8%) provenían de Bucaramanga y su área metropolitana, 32 pacientes (44,4%) provenían de otros municipios de Santander, 14 pacientes (19,4%) provenían de otros departamentos de Colombia y un paciente (1,4%) provenía de otro país. (Tabla 11)

6.1.1.4. Zona de procedencia: La información acerca de la zona de procedencia estuvo disponible para 71 pacientes. 28 pacientes (39,4%) provenían de zona urbana y 43 pacientes (60,6%) provenían de zona rural. (Tabla 12)

6.1.2. Cuadro clínico de presentación

La información acerca de los signos y síntomas presentes al momento del diagnóstico de LLA estuvo disponible para 47 pacientes.

El síntoma reportado con mayor frecuencia fue palidez (97,9%), seguido por fiebre (74,5%), hepatomegalia (68,1%), pérdida de peso (57,4%), esplenomegalia (55,3%), adenopatías (53,2%), dolor óseo (51,1%), hemorragia (44,7%), e infección (34%). (Tabla 13)

6.1.3. Tiempo de evolución de los síntomas

La información acerca del tiempo de evolución de los síntomas, antes del diagnóstico de LLA, estuvo disponible para 58 pacientes.

Su valor mínimo fue de 2 días y su valor máximo fue de 120 días, con una mediana de 30 días. 17 pacientes (29,3%) tuvieron un tiempo de evolución menor a 30 días, 20 pacientes (34,5%) tuvieron un tiempo de evolución entre 30 y 59 días y 21 pacientes (36,2%) tuvieron \geq 60 días de evolución de los síntomas previos al diagnóstico de LLA. (Tabla 14)

6.1.4. Paraclínicos al momento del diagnóstico de LLA: (Tabla 15)

6.1.4.1. Hemoglobina: La información acerca del nivel de hemoglobina al momento del diagnóstico estuvo disponible para 50 pacientes. Su valor promedio fue de 6,78 g/dl (DS: \pm 2,76 g/dl). El valor mínimo fue de 1,6 g/dl y el máximo fue de 14 g/dl con una mediana de 6,7 g/dl.

6.1.4.2. Hematocrito: La información acerca del hematocrito al momento del diagnóstico estuvo disponible para 47 pacientes. Su valor promedio fue 20,6% (DS: \pm 9,1%). El valor mínimo fue del 4% y el máximo fue de 52% con una mediana de 19%.

6.1.4.3. Recuento de leucocitos en sangre periférica: La información acerca del recuento de leucocitos al momento del diagnóstico estuvo disponible para 69 pacientes. El rango de valores varió entre 600 y 45.900, con una mediana de 4500 leucocitos.

6.1.4.4. Neutrófilos absolutos: La información acerca del número de neutrófilos absolutos al momento del diagnóstico estuvo disponible para 62 pacientes. El rango de valores varió entre 0 y 13.650, con una mediana de 590 neutrófilos absolutos.

6.1.4.5. Recuento de plaquetas: La información acerca del recuento de plaquetas al diagnóstico estuvo disponible para 50 pacientes. El rango de valores varió entre 2.000 y 475.000, con una mediana de 63.500 plaquetas.

6.1.4.6. Porcentaje de blastos en sangre periférica: La información acerca del porcentaje de blastos en el extendido de sangre periférica inicial estuvo disponible para 69 pacientes. La mediana fue 14%, con un rango de valores que varió entre 0 y 90% de blastos.

6.1.4.7. LDH sérica: La información acerca del nivel de LDH sérica al momento del diagnóstico estuvo disponible para 27 pacientes. El promedio fue 628.7 mg/dl (DS: 443.5 u/L). El rango de valores varió entre 42 u/L y 1880 u/L, con una mediana de 475 u/L.

6.1.5. Hallazgos en el Aspirado de medula ósea inicial

6.1.5.1. Porcentaje de blastos en el aspirado medular: La información acerca del porcentaje de blastos en el aspirado de medula ósea inicial estuvo disponible para los 82 pacientes. El valor promedio fue 81,53% (DS: \pm 15,68%). Su valor mínimo fue del 30% y su valor máximo fue del 100%, con una mediana de 85% de blastos. (Tabla 15)

6.1.5.2. Clasificación FAB: 56 pacientes (68,3%) presentaron morfología L1 y 26 pacientes (31,7%) presentaron morfología L2. (Tabla 16)

6.1.6. Características del tratamiento:

6.1.6.1. Protocolo de quimioterapia administrado: 44 pacientes (53,7%), diagnosticados entre febrero de 1993 y diciembre de 1998, recibieron tratamiento con protocolos de quimioterapia basados en BFM y 38 pacientes (46,3%), diagnosticados entre abril de 1999 y septiembre del 2002, recibieron el protocolo TEXAS para riesgo estándar. (Tabla 17)

6.1.6.2. Remisión completa (RC) al final de la inducción: 73 de los 82 pacientes (89%) lograron RC. En los restantes 9 pacientes no se pudo documentar RC puesto que fallecieron (4 pacientes) o abandonaron tratamiento (5 pacientes) antes de terminar la fase de inducción. (Tabla 18).

6.1.6.3. Cumplimiento: 54 pacientes (65,9%) cumplieron adecuadamente con el tratamiento asignado. (Tabla 19)

6.1.6.4. Finalización del tratamiento: 34 de los 82 pacientes (41,5%) finalizaron el tratamiento. (Tabla 20)

6.1.6.5. Pérdidas al seguimiento: 20 de los 82 pacientes (24,4%) se perdieron al seguimiento. (tabla 21). 15 pacientes (18,3% del total de pacientes) abandonaron su tratamiento en diferentes fases del mismo: (Tabla 22)

- Antes de finalizar la fase de inducción: 5 pacientes
- Antes de iniciar consolidación: 5 pacientes
- Durante la fase de consolidación: 3 pacientes
- Durante la fase de reintensificación: 1 paciente
- Durante la fase de mantenimiento 1 paciente

Los restantes 5 pacientes perdidos finalizaron su tratamiento pero dejaron de asistir a los controles de seguimiento.

6.1.7. Recaídas

De los 73 pacientes que lograron remisión completa, 33 presentaron recaída (45,2%). (Tabla 23)

15 de los 73 pacientes que lograron remisión completa (20,5%) presentaron recaída aislada al SNC, 12 de los 73 pacientes (16,4%) presentaron recaída medular, 4 de los 73 pacientes (5,5%) presentaron recaída combinada y 2 de los 73 pacientes (2,8%) presentaron recaída testicular. (Tabla 24)

17 de las 33 recaídas (51,5%) ocurrieron en los primeros 18 meses del tratamiento (muy tempranas), 15 de las 33 recaídas (45,5%) ocurrieron después de 18 meses de iniciado el tratamiento pero antes de 6 meses de su finalización (tempranas) y sólo una recaída (3%) ocurrió después de 6 meses de finalizado el tratamiento (tardía). (Tabla 25)

El promedio del tiempo transcurrido desde la RC hasta la recaída, de los 33 pacientes que desarrollaron este evento, fue de 18,4 meses con DS de 13,38 meses. El tiempo mínimo fue 0,93 meses y el máximo 55,1 meses, con una mediana de 16,6 meses. La distribución de la sobrevida libre de enfermedad en los pacientes que recayeron se detalla en la tabla 26.

6.1.8. Muertes

Este evento se presentó en 23 de los 82 pacientes (28%). 4 pacientes fallecieron durante la fase de inducción del tratamiento, 18 pacientes fallecieron después de haber recaído y un paciente falleció estando en RC y sin haber recaído. (Tabla 27) En orden de frecuencia, las causas de muerte fueron: sepsis en 9 de 23 pacientes (39,1%), progresión de la enfermedad en 8 de 23 pacientes (34,8%) muertes en fase de inducción en 4 de 23 pacientes (17,4%) y hemorragia en 2 de 23 pacientes (8,7%). (Tabla 28)

6.1.9. Tiempos de Sobrevida

El promedio del tiempo de sobrevida total de los 82 pacientes fue de 51,3 meses (IC95%: 42,03 - 60,58 meses). El valor mínimo fue de 0,43 meses y el valor máximo fue de 153,3 meses, con una mediana de 44,7 meses.

El promedio del tiempo de sobrevida libre de eventos de los 82 pacientes fue 39,82 meses (IC 95%: 30,61- 49,04 meses). El valor máximo fue de 153,36 meses y el valor mínimo fue de 0,43 meses con una mediana de 27,15 meses.

El promedio de sobrevida libre de enfermedad de los 73 pacientes que hicieron RC, fue de 43,11 meses (IC 95%: 33,4 - 52,9 meses). La mediana fue de 31,3 meses, el valor máximo fue 150,76 meses y el mínimo fue 0 meses (para quienes se perdieron desde la fecha en que se verificó la RC).

6.1.10. Clasificación de los pacientes al finalizar el estudio

Al final del estudio la clasificación de los 82 pacientes fue la siguiente: (tabla 29)
26 pacientes vivos en su primera remisión completa (31.7%)
13 pacientes vivos con recaída (15.9%)
23 pacientes muertos (28%)
20 pacientes perdidos (24,4%)

6.2. ANALISIS BIVARIADO

Para este estudio los 82 pacientes fueron divididos en dos grupos, según el tratamiento recibido. 44 pacientes (53,7%), recibieron tratamiento con esquemas basados en BFM (grupo BFM) y 38 pacientes (46,3%) recibieron tratamiento TEXAS para riesgo estándar (grupo TEXAS). Las características de base de los pacientes del grupo BFM y de los pacientes del grupo TEXAS se compararon para determinar si hubo diferencias significativas entre los dos grupos al momento de iniciar el respectivo tratamiento.

Se encontró que no hubo diferencias estadísticamente significativas en las características previas al inicio del tratamiento (Edad, género, procedencia, zona, cuadro clínico inicial, tiempo de evolución, hemoglobina, hematocrito, recuento de leucocitos, recuento de plaquetas, neutrófilos absolutos, porcentaje de blastos en sangre periférica, LDH sérica, clasificación FAB y porcentaje de blastos en el AMO). (Tablas 30 a 36).

6.2.1. Remisión Completa

Lograron remisión completa: 39 de los 44 pacientes del grupo BFM (88,6%) y 34 de los 38 pacientes del grupo TEXAS (89,5%). La diferencia no fue estadísticamente significativa ($p: 0,9$). (tabla 37)

6.1.1. Cumplimiento

Cumplieron con el tratamiento asignado: 26/44 pacientes (59,1%) del grupo BFM y 28/38 pacientes (73,3%) del grupo TEXAS ($p: 0,24$). (tabla 37)

6.1.2. Finalización de tratamiento

Finalizaron tratamiento 17 pacientes (38,6%) del grupo BFM y 17 pacientes (44,7%) del grupo TEXAS ($p: 0,65$). (tabla 37)

6.1.3. Pérdidas al seguimiento

Se perdieron al seguimiento 12 pacientes (27,3%) del grupo BFM y 8 pacientes (21,1%) del grupo TEXAS ($p: 0,6$). (tabla 37)

6.1.4. Recaídas

En el grupo BFM presentaron recaída 17 de los 39 pacientes que lograron RC (43,6%) y en el grupo TEXAS presentaron recaída 16 de los 34 pacientes que lograron RC (47%). La diferencia no fue estadísticamente significativa ($p: 0,8$). (tablas 37-39)

En el grupo BFM: 7 de 17 pacientes (41,2%) presentaron recaída medular, 6 de 17 pacientes (35,4%) presentaron recaída aislada al SNC, 3 de 17 pacientes (17,5%) presentaron recaída combinada y uno de 17 pacientes (5,8%) presentó recaída testicular. En el grupo TEXAS: 9 de 16 pacientes (56,2%) presentaron recaída aislada al SNC, 5 de 16 pacientes (31,2%) presentaron recaída medular, uno de 16 pacientes (6,3%) presentó recaída combinada y uno de 16 pacientes (6,3%) presentó recaída testicular. La diferencia en la distribución de los sitios de recaída entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa (p: 0,59).

En el grupo BFM: 8 de las 17 recaídas (47,1%) fueron muy tempranas, 8 de las 17 recaídas (47,1%) fueron tempranas y una de las 17 recaídas (5,8%) fue tardía. En el grupo TEXAS: 9 de las 16 recaídas (56,2%) fueron muy tempranas y 7 de las 16 recaídas (43,8%) fueron tempranas. La diferencia en la distribución de los tiempos de recaída entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa (p: 0,57).

El tiempo promedio transcurrido antes de la recaída fue de 22,83 meses (IC95%: 15,43 - 30,24 meses) para los pacientes del grupo BFM y de 16,93 meses (IC95%: 9,97 - 23,89 meses) para los pacientes del grupo TEXAS. La diferencia no fue estadísticamente significativa (p: 0,22).

6.1.5. Mortalidad

En el grupo BFM fallecieron 15 de 44 pacientes (34,1%) y en el grupo TEXAS fallecieron 8 de 38 pacientes (21,1%). La diferencia no fue estadísticamente significativa (p: 0,2). (Tabla 37)

Las causas de muerte para el grupo BFM fueron: sepsis severa en 6 pacientes (40%), progresión de la LLA en 6 pacientes (40%), muertes en fase de inducción en 2 pacientes (13,3%) y hemorragia en un paciente (6,7%). Las causas de muerte para el grupo TEXAS fueron: sepsis severa en 3 pacientes (37,5%), progresión de la LLA en 2 pacientes (25%), muertes ocurridas en fase de inducción en 2 pacientes (25%) y hemorragia en un paciente (12,5%). Las diferencias en la distribución de las causas de muerte entre los dos grupos no fueron estadísticamente significativas (p: 0,6). (Tabla 40)

6.1.6. Clasificación final de los pacientes

Al final del estudio la clasificación de los pacientes fue la siguiente: En el grupo BFM: 13 pacientes vivos en su primera remisión completa (29,5%), 4 pacientes con recaída que sobrevivieron (9,1%), 15 pacientes fallecidos (34,1%) y 12 pacientes perdidos (27,3%). En el grupo TEXAS: 13 pacientes vivos en su primera remisión completa (34,2%), 9 pacientes vivos que recayeron (23,6%), 8 pacientes fallecidos (21,1%) y 8 pacientes perdidos (21,1%). (Tabla 41)

6.3. ANALISIS DE SOBREVIDA

Para el análisis comparativo de los tiempos de supervivencia se incluyeron todos los 82 pacientes. (38 pacientes tratados con el protocolo TEXAS y 44 pacientes tratados con protocolos basados en BFM).

La fecha de corte para los pacientes que sobrevivieron y no se perdieron fue el 15 de octubre del 2005.

Los pacientes del grupo BFM que sobrevivieron tuvieron un tiempo de seguimiento promedio de 120,1 meses (IC95%: 110,5 – 129,8 meses), significativamente mayor que los pacientes del grupo TEXAS que sobrevivieron, quienes tuvieron un tiempo de seguimiento promedio de 54,1 meses (IC95%: 48,8 – 59,5 meses). ($p < 0,0001$).

6.3.1. Supervivencia Total (ST)

La proporción de ST para los 82 pacientes fue del 59,8% (DS: 7,1%) al final del periodo de estudio. La ST acumulada a los 1, 2, 3 y 4 años para el grupo BFM vs TEXAS fue: 95% vs 91,6%; 89,4% vs 85,4%; 78,1% vs 82,2%; 68,6% vs 78,9%, respectivamente (Tabla 43). La diferencia no fue estadísticamente significativa (Log rank: $p = 0,51$). (Figura 34)

6.3.2. Supervivencia Libre de eventos (SLE)

La proporción de SLE para los 82 pacientes fue del 43,1% (DS: 6,3%) al final del periodo de estudio. La SLE media para el grupo BFM fue de 44,9 meses mientras que para el grupo TEXAS fue de 36,3 meses. La SLE acumulada a los 1, 2, 3 y 4 años para el grupo BFM vs TEXAS fue: 86,6% vs 68,1%; 67,1% vs 58,8%; 52,6% vs 52,5%; 46,1 vs 45,4%, respectivamente (Tabla 44). La diferencia no fue estadísticamente significativa (Log rank: $p = 0,77$). (Figura 35)

6.3.3. Supervivencia libre de Enfermedad (SLEnf)

La proporción de SLEnf para los 82 pacientes fue del 47,5% (DS: 6,5%) al final del periodo de estudio. La SLEnf media para el grupo BFM fue de 55,1 meses mientras que para el grupo TEXAS fue de 42,86 meses. La SLEnf acumulada a los 1, 2, 3 y 4 años para el grupo BFM vs TEXAS fue: 85,3% vs 72,1%; 70,6% vs 62,3%; 55,6% vs 52%; 52,1% vs 48% respectivamente (Tabla 45). La diferencia no fue estadísticamente significativa (Log rank: $p = 0,71$). (Figura 36)

6.3.4. Tasas de incidencia de los eventos

Se usó la Regresión de Cox para construir los modelos para calcular las tasas de incidencia (Hazard Ratio: HR) de cada uno de los eventos: solo muerte, muerte y

recaída y solo recaída (Tabla 46). Cuando se incluyó en los modelos el tratamiento como única variable explicatoria, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos:

Sólo muerte:	HR: 1,31	IC (95%): 0,56 – 3,11	p= 0,515
Muerte y recaída:	HR: 0,91	IC (95%): 0,47 – 1,72	p= 0,774
Sólo recaída:	HR: 0,88	IC (95%): 0,44 – 1,75	p= 0,718

6.3.5. Tasas de incidencia ajustadas

Al ajustar los modelos por otras variables si se observaron diferencias significativas para la tasa de muerte y recaída (sobrevida libre de eventos) y la tasa de solo recaídas (sobrevida libre de enfermedad), mostrando una tasa de incidencia significativamente menor para el tratamiento BFM comparado al tratamiento TEXAS. (Tabla 47)

Muerte y recaída:	HR: 0,29	IC (95%): 0,09 – 0,93	p: 0,039
Sólo recaída:	HR: 0,29	IC (95%): 0,08 – 0,94	p: 0,040

Los modelos multivariados que explican la tasa de incidencia de muerte y recaída y sólo recaída se presentan en las tablas 48 y 49.

7. DISCUSION

El objetivo principal de este estudio fue comparar los resultados obtenidos en el tratamiento de dos cohortes históricas de niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de riesgo estándar (RS) en nuestra institución, el Hospital Universitario Ramón González Valencia de la ciudad de Bucaramanga, Colombia. Una de las cohortes fue tratada con protocolos de quimioterapia basados en BFM (grupo BFM) y la otra cohorte fue tratada con el protocolo TEXAS (grupo TEXAS).

La mayor parte de los niños con LLA de RS tratados en nuestra institución eran varones, tenían entre 3 y 6 años al momento del diagnóstico, vivían en municipios de Santander diferentes a Bucaramanga y provenían de área rural. El síntoma de presentación más frecuente fue palidez. El hemograma al momento del diagnóstico mostró una mediana de hemoglobina de 6,7 g/dL, una mediana de leucocitos de 4.500/ μ L, una mediana de plaquetas de 63.000 y una mediana de blastos en sangre de 14%. Predominó la clasificación morfológica FAB L1.

Las frecuencias de pérdidas al seguimiento y de abandono de tratamiento fueron elevadas (24,4% y 18,3% respectivamente). Este hallazgo concuerda con la información disponible en la literatura respecto de las elevadas tasas de abandono de tratamiento de los niños con enfermedades neoplásicas en países en vía de desarrollo. En un estudio epidemiológico de niños con enfermedades neoplásicas realizado en 8 países caribeños, 6 de ellos presentaban tasas de abandono de tratamiento entre 12% y 33%.^[34]

La tasa de remisión completa (RC) fue similar para ambas cohortes (88,6% vs 89,5% para el grupo BFM y TEXAS respectivamente). Todos los pacientes que completaron 4 semanas de tratamiento de inducción lograron RC. En 9 pacientes no se logró documentar RC puesto que fallecieron durante la inducción (4 pacientes) y abandonaron tratamiento (5 pacientes).

En la actualidad alrededor del 95% de los niños con LLA logran remisión completa después de recibir 4 semanas de tratamiento de inducción. Alrededor del 3% presenta remisión parcial o no respuesta tras 4 semanas de inducción y alrededor del 2% fallecen durante la fase de inducción.^[35]

Si excluimos los 5 pacientes que abandonaron el tratamiento antes de completar la fase de inducción, la tasa de remisión completa en nuestro estudio fue de 94.8% (94,4% para el grupo TEXAS y 95,1% para el grupo BFM). Esta tasa de remisión completa es similar a la obtenida a nivel internacional. ^[35]

La tasa de incidencia de recaídas fue más baja en el grupo BFM comparado al grupo TEXAS (43,6% vs 47%; HR ajustado: 0,29; IC 95%: 0,08 – 0,94). En los países en vía de desarrollo, como es Colombia, la correcta asignación del tratamiento según el riesgo del paciente de recaer se ve obstaculizada por la falta de infraestructura y recursos económicos adecuados. Hoy en día, en las naciones desarrolladas, se emplean de manera rutinaria las técnicas de inmunofenotipo y citogenética para la clasificación en grupos de riesgo. Así, para que un niño con LLA sea considerado de riesgo estándar, además de la edad mayor de 12 meses y menor de 10 años, el recuento de leucocitos en sangre periférica < 50.000 μL , la ausencia de masa mediastinal, la ausencia de compromiso testicular y la ausencia de compromiso leucémico del LCR, deben tener un inmunofenotipo de precursores B, un índice de DNA 1.16 y ausencia de translocaciones cromosómicas t(4;11), t(1;19), y t(9;22). Los niños que cumplen todas estas características reciben los protocolos de riesgo estándar. Los demás niños son tratados con protocolos para alto riesgo, que son mucho más intensivos, especialmente en el tipo de tratamiento que se da al SNC. ^[5,6]

En nuestra institución no es posible determinar en forma rutinaria el inmunofenotipo, pues no existe un laboratorio local con la infraestructura y las condiciones técnicas para realizarlo, debiendo ser enviadas las muestras a la Fundación Santa Fé o al Instituto Nacional de Cancerología en la ciudad de Bogotá, con el inconveniente de que el seguro médico del niño generalmente no asume el costo. En nuestra institución son considerados de riesgo estándar los niños con diagnóstico de LLA que cumplen con los criterios de edad entre 1 y 9 años, recuento de leucocitos en sangre periférica menores de 50.000/ μL , ausencia de compromiso leucémico del LCR, ausencia de infiltración clínicamente evidente de los testículos y buena respuesta a la prednisona, con recuento de blastos en sangre periférica menor a 1000/ μL al día 8 de la fase de inducción. En muy contados casos se tiene el inmunofenotipo y en ningún caso se cuenta con la caracterización citogenética de los blastos leucémicos. Esta dificultad limita las posibilidades de estratificar en forma adecuada a niños con características inmunofenotípicas y citogenéticas desfavorables, con la consecuente asignación al tratamiento menos intensivo y el desarrollo posterior de recaídas.

Aunque las diferencias en la distribución de los sitios de recaída entre las dos cohortes no fueron estadísticamente significativas, vale la pena resaltar que el sitio más frecuente de recaída para el grupo BFM fue la médula ósea (41,2%), mientras que el sitio más frecuente de recaída para el grupo TEXAS fue el sistema nervioso central (56,2%). La tasa global de recaídas al SNC fue del 20,5% (26,5% para el grupo TEXAS y 15,4% para el grupo BFM). Estas tasas son más altas que las

reportadas actualmente en la literatura, que nos informa de tasas de recaída al SNC de menos del 10% para los niños con LLA de riesgo estándar ^[36-39]. Las elevadas tasas de recaída al SNC, particularmente con el tratamiento TEXAS sugieren un deficiente control de la enfermedad subclínica presente en el SNC al momento del diagnóstico.

La principal diferencia entre los tipos de esquemas de quimioterapia es que los protocolos basados en BFM incluyen la fase M, durante la cual se aplican un total de 4 dosis intermedias de metotrexate (3 gramos/m², endovenoso, en infusión de 24 horas cada 15 días), con el paciente hospitalizado. En el protocolo TEXAS, se administran 6 dosis bajas de metotrexate por vía oral (100 mg/m², cada 3 semanas), durante la fase de consolidación. Revisando la literatura, en un estudio clínico publicado en 1998 por el POG, se demostró que el empleo de dosis intermedias de metotrexate por vía venosa tiene mejores resultados que el empleo de dosis bajas de metotrexate por vía oral en el tratamiento de los niños con LLA de precursores B de más bajo riesgo. ^[40]

El tiempo promedio transcurrido antes de la recaída fue menor para los pacientes del grupo TEXAS comparado con los del grupo BFM (16,93 meses vs 22,83 meses), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

La mortalidad fue mayor para el grupo BFM que para el grupo TEXAS (34,1% vs 21,1%, respectivamente), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (p= 0,2). El tiempo de seguimiento, significativamente mayor en el grupo BFM puede ser la razón por la cual se observa esta diferencia en la mortalidad entre ambas cohortes.

La proporción de sobrevida libre de eventos a 4 años fue ligeramente mayor para el grupo BFM (46,1%), comparado con el grupo TEXAS (45,4%), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. La proporción de sobrevida libre de enfermedad a 4 años fue mayor para el grupo BFM (52,1%), comparado con el grupo TEXAS (48%), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. La proporción de sobrevida total a 4 años fue mayor para el grupo TEXAS (78,9%), que para el grupo BFM (68,6%), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

8. CONCLUSIONES

8.1. Conclusión 1

La mayor parte de los niños con LLA de RS tratados en nuestra institución eran de género masculino, tenían entre 3 y 6 años al momento del diagnóstico, vivían en municipios de Santander diferentes a Bucaramanga y provenían de área rural. El síntoma de presentación más frecuente fue palidez. Predominó la clasificación morfológica FAB L1.

8.2. Conclusión 2

18,3% de los pacientes abandonaron el tratamiento.

8.3. Conclusión 3

La tasa de incidencia de recaídas fue más baja en el grupo BFM.

8.4. Conclusión 4

La mortalidad global fue del 28%. La causa más frecuente de muerte fue sepsis, seguida por progresión de LLA.

8.5. Conclusión 5

La proporción de sobrevida libre de eventos a 4 años fue mayor para el grupo BFM (46,1%), comparado con el grupo TEXAS (45,4%).

8.6. Conclusión 6

La proporción de sobrevida libre de enfermedad a 4 años fue mayor para el grupo BFM (52,1%), comparado con el grupo TEXAS (48%).

8.7. Conclusión 7

La elevada frecuencia de recaídas aisladas al SNC de presentación muy temprana y temprana, observada en los pacientes que recibieron el protocolo TEXAS, indica que este tratamiento no brinda un adecuado control de la enfermedad subclínica presente en el SNC al momento del diagnóstico.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Quintero M: Resultados del tratamiento de leucemia linfoblástica aguda en niños. Colombia Med 1999; 30: 148-156.
- 2) Leventhal B. Neoplasias y estructuras afines a las neoplasias. En: Nelson W, Behrman R, Kliegman R (eds). Tratado de Pediatría. 14 edición. McGraw-Hill: Madrid, 1992: 1572-1578.
- 3) Greenberg P, Gordeuk V, Issaragrisil S, Siritanaratkul N, Fucharoen S, Ribeiro R: Major Hematologic Diseases in the Developing World— New Aspects of Diagnosis and Management of Thalassemia, Malarial Anemia, and Acute Leukemia. Hematology, 2001; 2001: 479 – 498.
- 4) Margolin JF, Stenber CP, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2002; pp: 489-544.
- 5) Niemeyer C, Sallan S. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Nathan D, Oski F (eds). Hematology of infancy and childhood. 4 edition. WB Saunders Company: Mexico 1993: 1249-1287.
- 6) Posada A, Leucemias. En: Correa J, Gómez J, Posada R. (eds). Fundamentos de Pediatría. Hematología, Oncología, Nefrología, Oftalmología y Genética Tomo IV. Segunda edición. Corporación para Investigaciones Biológicas. Medellín 1999; pp: 1743-1755.
- 7) Zipf T, Lynn S, Poplack D, Steuber C, Bleyer W. Childhood Leukemias. In: Abeloff M, Armitage J, Lichter A, Niederhuber J. Clinical Oncology, 2nd edition. Churchill Livingstone: Philadelphia 2000: 2402-2434.
- 8) Pui CH, Evans WE: Acute lymphoblastic leukemia. New England Journal of Medicine 1998; 339(9): 605-615.
- 9) Linet MS, Devesa S: Descriptive epidemiology of childhood leukemia. Br J Cancer 1991; 63: 424-429.

- 10) Robison L, Ross J: Epidemiology of leukaemias and lymphomas in childhood. In Bailliere's Clinical Paediatrics (Chessells J, Hann I, eds). London: WB Saunders Co. 1995; pp. 639- 657.
- 11) Gurney JG, Davis S, Severson RK: Trends in cancer incidence among children in the U.S. *Cancer* 1996; 78: 532-541.
- 12) Chow W-H, Linet M, Liff J: Cancers in children. In: Schottenfeld D, Frameni J, eds: *Cancer Epidemiology and Prevention*. Oxford, 1996, pp 1331-1369.
- 13) Smith MA, Ries LA, Gurney JG: Leukemia. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG (eds). *Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program 1999, pp 17-34.
- 14) Bunin GR, Feuer EJ, Witman PA: Increasing incidence of childhood cancer: report of 20 years experience from the greater Delaware Valley Pediatric Tumor Registry. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1996; 10: 319-338.
- 15) Greaves M: Aetiology of acute leukemia. *Lancet*. 1997; 349: 344-349.
- 16) Landis SH, Murray T, Bolden S: Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999; 49(1): 8-31.
- 17) Shu XO, Potter JD, Linet MS, Severson RK, Han D, Kersey JH, Neglia JP, et al. Diagnostic X-rays and ultrasound exposure and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia by immunophenotype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002; 11(2): 177-185.
- 18) Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, Ford AM. Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood*. 2003; 102(7): 2321-2333.
- 19) Robison LL, Neglia JP. Epidemiology of Down syndrome and childhood acute leukemia. *Prog Clin Biol Res*. 1987; 246: 19-32.
- 20) Hunger S, Sklar J, Link M: Acute lymphoblastic leukemia occurring as a second malignant neoplasm in childhood: Report of three cases and review of the literature. *J Clin Oncol*. 1992; 10: 156-163.
- 21) Kaye SA, Robison LL, Smithson WA, Gunderson P, King FL, Neglia JP. Maternal reproductive history and birth characteristics in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1991; 68(6): 1351-1355.
- 22) Yeazel MW, Buckley JD, Woods WG, Ruccione K, Robison LL. History of maternal fetal loss and increased risk of childhood acute leukemia at an early age. A report from the Childrens Cancer Group. *Cancer*. 1995; 75(7): 1718-1727.

- 23) Cnattingius S, Zack MM, Ekblom A, Gunnarskog J, Kreuger A, Linet M, Adami HO. Prenatal and neonatal risk factors for childhood lymphatic leukemia. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87(12): 908-914.
- 24) Wiemels JL, Cazzaniga G, Daniotti M, Eden OB, Addison GM, Masera G, Saha V, Biondi A, Greaves MF. Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Lancet.* 1999; 354(9189): 1499-1503.
- 25) Robison LL, Codd M, Gunderson P, Neglia JP, Smithson WA, King FL. Birth weight as a risk factor for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 1987; 4(1): 63-72.
- 26) Smith MA, Simon R, Strickler HD, McQuillan G, Ries LA, Linet MS. Evidence that childhood acute lymphoblastic leukemia is associated with an infectious agent linked to hygiene conditions. *Cancer Causes Control.* 1998; 9(3): 285-298.
- 27) Berg S, Steuber P, Poplack D. Clinical Manifestations of Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Hoffman (ed). *Hematology: Basic Principles and Practice*, 3rd ed. Churchill Livingstone: Philadelphia 2000: 1053-1078.
- 28) Rogalsky RJ, Black GB, Reed MH. Orthopedic manifestations of leukemia in children. *J Bone Joint Surg (Am)* 1986; 68: 494-501.
- 29) Clausen N, Gortz H, Petersen A. Skeletal scintigraphy and radiography at onset of acute lymphoblastic leukemia in children. *Med Pediatr Oncol* 1983; 11: 291-296.
- 30) Walker RW. Neurologic complications of leukemia. *Neurol Clin* 1991; 9: 989-999.
- 31) Smith M, Arthur D, Camitta B: Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 1996; 14(1): 18-24.
- 32) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT: The morphological classification of acute lymphoblastic leukemia: concordance among observers and clinical correlations. *British Journal of Haematology* 1981; 47(4): 553-561.
- 33) Katz JA, Taylor LD, Carroll A, Elder FF, Mahoney DH. Cytogenetic features of childhood acute lymphoblastic leukemia. A concordance study and a Pediatric Oncology Group study. *Cancer Genet Cytogenet.* 1991; 55(2): 249-256.
- 34) M. G. Valsecchi, G. Tognoni, M. Bonilla, N. Moreno, F. Baez, C. Pacheco, et al. Clinical epidemiology of childhood cancer in Central America and Caribbean countries. *Annals of Oncology.* 2004; 15: 680-685.

- 35) Pui C, Relling M, Downing J. Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2004; 350:1535-48.
- 36) Reiter A, Schrappe M, Ludwig W: Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients: results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994; 84(9): 3122-3133.
- 37) Gelber R, Sallan SE: Central nervous system treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. Long-term follow-up of patients diagnosed between 1973 and 1985. *Cancer* 1993; 72(1): 261-270.
- 38) Kamps WA, Veerman A: Long-term follow-up of Dutch Childhood Leukemia Study Group (DCLSG) protocols for children with acute lymphoblastic leukemia, 1984-1991. *Leukemia.* 2000; 14(12): 2240-2246.
- 39) LeClerc JM, Billett AL, Gelber RD, Dalton V, Tarbell N, Lipton JM, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber ALL Consortium Protocol 87-01. *J Clin Oncol.* 2002; 20(1): 237-46.
- 40) Mahoney DH Jr, Shuster JJ, Nitschke R, et al. Intermediate-dose intravenous methotrexate with intravenous mercaptopurine is superior to repetitive low-dose oral methotrexate with intravenous mercaptopurine for children with lower-risk B-lineage acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group phase III trial. *J Clin Oncol* 1998;16:246-54.

Anexo A

TABLAS

TABLA 1

DATOS CLINICOS AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO EN NIÑOS CON LLA ^(4,5)

Síntomas y signos	% de pacientes
Hepatoesplenomegalia	68%
Esplenomegalia	63%
Fiebre	61%
Palidez	55%
Linfadenopatías	50%
Sangrado (petequias y púrpura)	48%
Hepatoesplenomegalia	30%
Dolor óseo	23%
Pérdida de peso	13%
Masa mediastinal	8%
Compromiso del SNC	4%

TABLA 2**FRECUENCIA DE HALLAZGOS DE LABORATORIO AL MOMENTO DEL
DIAGNOSTICO EN NIÑOS CON LLA ^(4,5)**

Laboratorio	Valor	% de pacientes
Recuento de Leucocitos	< 10.000	53%
	10 a 50.000	30%
	> 50.000	17%
Hemoglobina (gr/dl)	< 7	43%
	7-11	45%
	> 11	12%
Plaquetas	< 20.000	28%
	20 - 99.000	47%
	> 100.000	25%
Morfología	L-1	84%
	L-2	15%
	L-3	1%

TABLA 3

DIFERENCIACION MORFOLOGICA Y CITOQUIMICA ENTRE LLA Y LMA ⁽⁵⁾

PARAMETRO	LLA	LMA
Característica morfológica		
Relación Núcleo/citoplasma	Elevada	Baja
Nucleolos	0-2	2-5
Gránulos	-	+
Bastones de Auer	-	+/-
Citoplasma	Azul	Azul - grisáceo
Reacción citoquímica		
Mieloperoxidasa	-	+
Sudán negro	-	+
PAS	+/-	-
Naftol D Cloro y α Naftil acetato esterasa	-	+/-
Desoxinucleotidil transferasa terminal	+	-

TABLA 4**CLASIFICACION MORFOLOGICA DE LLA (FAB) ^[32]**

HALLAZGO	L1	L2	L3
Tamaño Celular	Pequeño	Grande, Heterogéneo	Grande, homogéneo
Cromatina Nuclear	Homogénea	Variable	Fina y homogénea
Núcleo	Regular	Irregular e Indentado	Regular, redondo u oval
Nucléolo	Ausente o pequeño	Presentes, 1 ó más	Prominente, ≥ 1 , vesicular
Cantidad de Citoplasma	Escasa	Variable	Abundante
Basofilia Citoplasmática	Ligera	Variable	Muy profunda
Vacuolas Citoplasmáticas	Ausentes	Variable	Abundantes

TABLA 5**CLASIFICACION DE LLA POR INMUNOFENOTIPO ^[4]**

INMUNOFENOTIPO							
Subtipos	CD3	CD5	CD10	CD19	IgC	IgS	TdT
Células T	+	+	-	-	-	-	+
Pre-pre B	-	-	-	+	-	-	+
Común	-	-	+	+	-	-	+
Pre - B	-	-	+/-	+	+	-	+
Células B	-	-	+/-	+	-	+	-

TABLA 6

ANTICUERPOS MONOCLONALES RECOMENDADOS POR EL CONSENSO LATINOAMERICANO PARA CLASIFICAR A LAS LEUCEMIAS AGUDAS. [4]

PROPOSITO	LLA-B	LLA-T	LMA
Definir línea	CD79ac	CD3c	MPOc
	CD19	CD7	CD13
			CD33
Definir	CD34	CD34	CD34
Maduración	TdT	TdT	CD15
			HLA-DR

c = citoplásmico;

TdT = transferasa terminal de desoxinucleótidos

TABLA 7

ALTERACIONES CITOGENETICAS Y MOLECULARES MAS FRECUENTES EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA ^[33]

Translocacion	Alteracion Molecular	Frecuencia en niños (%)	Características Clínicas
t(1;19)	Fusión E2A/PBX 1	5-6	Mal pronóstico, hiperleucocitosis y Compromiso del SNC son frecuentes Inmunofenotipo: pre-B.
t(9;22)	Fusión BCR/ABL	3-5	Muy mal pronóstico, se presenta en Niños mayores, hiperleucocitosis fte Inmunofenotipo: pre-B.
t(4;11)	Fusión MLL/AF4	2-3	Muy mal pronóstico, predominio en lactantes y niños pequeños, cursa con marcada hiperleucocitosis, Inmunofenotipo: pre-pre B.
t(8;14)	Fusión MYC/IgH	1-2	Mejor pronóstico con tratamiento intensivo, predominio masculino, afección extramedular, morf. L3, IF: células B maduras.
t(1;14)	Fusión TTG2/TC R	3-4	Pronóstico intermedio, predomina en sexo masculino, hay afectación extramedular e hiperleucocitosis Inmunofenotipo: células T.
t(12;21)	Fusión TEL/LMA 1	18-20	Pronóstico favorable.

TABLA 8

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LLA [7]

ENFERMEDADES BENIGNAS

- 1) Enfermedades autoinmunes:
 - Lupus Eritematoso sistémico
 - Artritis reumatoidea juvenil
 - Púrpura trombocitopénica autoinmune
- 2) Infecciones con reacciones leucemoides linfocitarias:
 - Síndrome Mononucleósico
 - Tos ferina
- 3) Osteomielitis o artritis infecciosa
- 4) Sepsis bacteriana muy severa
- 5) Anemia aplásica
- 6) Síndrome mielodisplásico y mielofibrosis

ENFERMEDADES MALIGNAS

- 1) Leucemia mieloide aguda
- 2) Linfomas no Hodgkin en fase leucémica
- 3) Enfermedad de Hodgkin
- 4) Histiocitosis de células de Langerhans
- 5) Metástasis a MO de tumores sólidos de células redondas pequeñas:
 - Neuroblastoma
 - Rabdomiosarcoma
 - Sarcoma de Ewing
 - Retinoblastoma
 - Ca pulmonar de células pequeñas

TABLA 9

GENERO DE LOS PACIENTES CON LLA DE RS, DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.

GENERO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Masculino	50	61 %
Femenino	32	39 %
TOTAL	82	100 %

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 1 - página 121)

TABLA 10

EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTÁNDAR, DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, DE BUCARAMANGA - COLOMBIA.

EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Entre 1 y 2 años	14	17,1 %
Entre 3 y 6 años	55	67,0 %
Entre 7 y 9 años	13	15,9 %
TOTAL	82	100%

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 2 - página 122)

TABLA 11

LUGAR DE PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR, DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA DE BUCARAMANGA - COLOMBIA.

PROCEDENCIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Bucaramanga y área metropolitana	25	34,8 %
Otros municipios de Santander	32	44,4 %
Otros departamentos de Colombia	14	19,4 %
Otros países	1	1,40 %

Número de pacientes con datos disponibles: 72

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 3 - página 123)

TABLA 12

ZONA DE PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES CON LLA DE RS, DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.

ZONA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Urbana	28	39,4 %
Rural	43	60,6 %

Número de pacientes con datos disponibles: 71

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 4 - página 124)

TABLA 13

CUADRO CLINICO DE PRESENTACION DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTÁNDAR, DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.

SIGNO ó SINTOMA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Palidez	46	97,9 %
Fiebre	35	74,5 %
Hepatomegalia	32	68,1 %
Pérdida de peso	27	57,4 %
Esplenomegalia	26	55,3 %
Adenopatías	25	53,2 %
Dolor óseo	24	51,1 %
Hemorragia	21	44,7 %
Infección	16	34,0 %

Número de pacientes con datos disponibles: 47

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 5 - página 125)

TABLA 14

TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR, DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, DE BUCARAMANGA - COLOMBIA

TIEMPO DE EVOLUCIÓN	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Menor de 30 días	17	29,3 %
Entre 30 y 59 días	20	34,5 %
60 días ó mayor	21	36,2 %

Número de pacientes con datos disponibles: 58

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 6 - página 126)

TABLA 15

PARACLINICOS AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.

VARIABLE	PROMEDIO (DS)	MEDIANA	N*
Hemoglobina (g/dl)	6,780 (2,76)	6,7	50
Hematocrito (%)	20,60 (9,1)	19	47
Recuento leucocitario (/ μ L)	7462 (7580)	4500	69
Plaquetas x 1000 (/ μ L)	82,86 (83,25)	63,5	50
Neutrofilos absolutos (/ μ L)	1586 (2561)	590	62
Blastos en sangre (%)	22,68 (24,26)	14	69
LDH sérica (u/L)	628,7 (443,5)	475	27
Blastos en AMO (%)	81,53 (15,68)	85	82

AMO: aspirado de medula ósea

N*: Número de pacientes con datos disponibles

Fuente: Historias Clínicas

TABLA 16

CLASIFICACION SEGUN MORFOLOGIA FAB DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR, DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, DE BUCARAMANGA - COLOMBIA.

MORFOLOGÍA FAB	FRECUENCIA	PORCENTAJE
L1	56	68,3 %
L2	26	31,7 %
TOTAL	82	100 %

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 7 - página 127)

TABLA 17

ESQUEMA DE TRATAMIENTO ADMINISTRADO A LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR, DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, DE BUCARAMANGA - COLOMBIA.

TRATAMIENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
BFM	44	53,7 %
TEXAS	38	46,3 %
TOTAL	82	100 %

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 8 - página 128)

TABLA 18

PRESENCIA DE REMISION COMPLETA AL TERMINAR LA FASE DE INDUCCION DEL TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTÁNDAR, DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.

REMISIÓN COMPLETA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Si	73	89%
No	9	11%
TOTAL	82	100 %

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 9 - página 129)

TABLA 19

CUMPLIMIENTO CON EL TRATAMIENTO ASIGNADO DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR, DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA – COLOMBIA.

CUMPLIMIENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Si cumple	54	65,9 %
No cumple	28	34,1 %
TOTAL	82	100 %

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 10 - página 130)

TABLA 20

FINALIZACION DEL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTÁNDAR, DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.

FINALIZA TRATAMIENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Si	34	41,5 %
No	48	58,5 %
TOTAL	82	100 %

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 10 - página 130)

TABLA 21

PERDIDAS AL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR, DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.

PERDIDO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Si	20	24,4 %
No	62	75,6 %
TOTAL	82	100 %

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 10 - página 130)

TABLA 22

ABANDONO DEL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR, DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.

PERDIDO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Si	15	18,3 %
No	67	81,7 %
TOTAL	82	100 %

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 10 - página 130)

TABLA 23

PRESENCIA DE RECAIDA TRAS LOGRAR REMISION COMPLETA, DE LOS PACIENTES CON LLA DE RS, DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA – COLOMBIA.

RECAIDA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Si	33	45,2 %
No	40	54,8 %
TOTAL	73	100 %

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 11- página 131)

TABLA 24

SITIO DE LA PRIMERA RECAIDA DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTÁNDAR, DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002 EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.

SITIO DE RECAIDA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Sistema Nervioso Central	15	45,4 %
Medula ósea	12	36,3 %
Testículo	2	6,10 %
Combinada	4	12,2 %
TOTAL	33	100 %

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 12 - página 132)

TABLA 25

MOMENTO DE PRESENTACION DE LA PRIMERA LA RECAIDA DE LOS PACIENTES CON LLA DE RS, DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA – COLOMBIA

TIEMPO DE RECAIDA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Muy temprana	17	51,5 %
Temprana	15	45,5 %
Tardía	1	3,0 %
TOTAL	33	100 %

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 13 - página 133)

TABLA 26

TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE LA REMISION COMPLETA Y LA PRIMERA RECAIDA (SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD) EN LOS PACIENTES CON LLA DE RS, DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA – COLOMBIA.

TIEMPO DE SLEnf	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0 – 12 meses	14	42,5
12 – 24 meses	8	24,2
24 – 36 meses	8	24,2
Más de 36 meses	3	9,10
TOTAL	33	100

SLEnf: Tiempo de sobrevida libre de enfermedad

Fuente: Historias Clínicas

TABLA 27

MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR, DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA – COLOMBIA.

MUERE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Si	23	28 %
No	59	72 %
TOTAL	82	100 %

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 14 - página 134)

TABLA 28

CAUSA DE MUERTE EN LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA – COLOMBIA.

CAUSA DE MUERTE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Sepsis	9	39,1 %
LLA avanzada	8	34,8 %
Inducción	4	17,4 %
Hemorragia	2	8,70 %
TOTAL	23	100 %

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 15 - página 135)

TABLA 29

CLASIFICACION, AL FINALIZAR EL ESTUDIO, DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA – COLOMBIA.

CLASIFICACION	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Vivos, en RC	26	31,7
Vivos, en recaída	13	15,9
Muertos	23	28,0
Perdidos	20	24,4
TOTAL	82	100

RC: Remisión completa

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 16 - página 136)

TABLA 30

GENERO SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO, DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTÁNDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA – COLOMBIA.

GENERO	TEXAS		BFM		P
	Nº	%	Nº	%	
Masculino	22	57,9	28	63,6	0,595
Femenino	16	42,1	16	36,4	

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 17 - página 137)

TABLA 31

LUGAR DE PROCEDENCIA SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO, DE LOS PACIENTES CON LLA DE RS DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA – COLOMBIA.

PROCEDENCIA	TEXAS		BFM		P
	Nº	%	Nº	%	
Bucaramanga y área metropolitana	13	34,2	12	35,3	0,723
Otros municipios de Santander	18	47,4	14	41,2	
Otros departamentos de Colombia	7	18,4	7	20,6	
Otros países	0	0	1	2,9	

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 18 - página 138)

TABLA 32

ZONA DE PROCEDENCIA SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO, DE LOS PACIENTES CON LLA DE RS DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA – COLOMBIA.

ZONA	TEXAS		BFM		P
	Nº	%	Nº	%	
Urbana	15	40,5	13	38,2	0,843
Rural	22	59,5	21	61,8	

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 19 - página 139)

TABLA 33

EDAD Y TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO, DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR, DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.

VARIABLE	TEXAS		BFM		p
	Prom*	IC 95%	Prom*	IC 95%	
Edad (años)	4,47	3,72 5,22	6,552	3,68 4,86	0,6674
Tiempo de evolución (días)	43,62	33,32 54,02	46,23	31,48 60,97	0,7625

* Prom: promedio

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figuras 20 y 21- páginas 140 y 141)

TABLA 34

CUADRO CLINICO DE PRESENTACION SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO, DE LOS PACIENTES CON LLA DE RS, DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.

SIGNO O SINTOMA	TEXAS		BFM		P
	Nº	%	Nº	%	
Palidez	29	96,7	17	100	0,638
Fiebre	24	80,0	11	64,7	0,248
Hepatomegalia	19	63,3	13	76,5	0,353
Pérdida de peso	16	53,3	11	64,7	0,449
Esplenomegalia	16	53,3	10	58,8	0,716
Adenopatías	15	53,3	10	47,1	0,560
Dolor óseo	16	50,0	8	58,8	0,679
Hemorragia	13	43,3	8	47,1	0,805
Infección	11	36,7	5	29,4	0,614

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figuras 22 a 24 - página 142 a 144)

TABLA 35

CLASIFICACION FAB SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO, DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA – COLOMBIA.

FAB	TEXAS		BFM		P
	Nº	%	Nº	%	
L1	26	68,4	30	68,2	0,981
L2	12	31,6	14	31,8	

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 25 - página 145)

TABLA 36

PARACLINICOS AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO, DE LOS PACIENTES CON LLA DE RS DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.

VARIABLE	TEXAS			BFM			p
	Prom	IC 95%	N	Prom	IC 95%	N	
Hemoglobina (gr/dl)	6,932	5,9500 7,9150	31	6,552	5,1300 7,9700	19	0,6504
Hematocrito (%)	20,60	17,470 23,720	30	20,64	15,170 26,110	17	0,9876
Leucocitos x 100 (/μL)	83,05	52,980 113,10	37	64,87	45,200 84,540	32	0,3082
Plaquetas x 1000 (/μL)	84,74	51,441 118,04	31	79,78	45,306 114,27	19	0,8407
Neutrofilos absolutos (/μL)	1574	784,30 2365,4	35	1601	450,20 2751,9	27	0,9685
Blastos en SP (%)	18,13	11,430 24,830	37	27,93	17,930 37,930	32	0,0945
LDH sérica (U/L)	640,4	395,60 885,20	16	611,6	315,40 907,70	11	0,8721
Blastos en AMO (%)	78,07	72,780 83,370	38	84,52	80,010 89,030	44	0,0631

N: Número de pacientes con datos disponibles

Fuente: Historias Clínicas

TABLA 37

RESULTADOS OBTENIDOS SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO, DE LOS PACIENTES CON LLA DE RS DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.

VARIABLE	TEXAS		BFM		P
	Nº	%	Nº	%	
Remisión completa	34	89,5	39	88,6	0,904
Buen cumplimiento	28	73,3	26	59,1	0,242
Pacientes perdidos	8	21,1	12	27,3	0,609
Abandona tratamiento	6	15,8	9	20,4	0,770
Finaliza tratamiento	17	44,7	17	38,6	0,655
Número de Recaídas	16	47,0	17	43,6	0,816
Número de muertes	8	21,1	15	34,1	0,224

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figuras 26, 27, 28 y 31 - páginas 146, 147, 148 y 151)

TABLA 38

SITIO DE RECAIDA SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO, DE LOS PACIENTES CON LLA DE RS DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.

SITIO DE RECAIDA	TEXAS		BFM		P
	Nº	%	Nº	%	
Medular	5	31,2	7	41,2	0,592
SNC	9	56,2	6	35,4	
Testículo	1	6,30	1	5,80	
Combinada	1	6,30	3	17,6	
TOTAL	16	100	17	100	

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 29 - página 149)

TABLA 39

TIEMPOS DE RECAIDA SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO, DE LOS PACIENTES CON LLA DE RS DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.

TIEMPO DE RECAIDA	TEXAS		BFM		P
	Nº	%	Nº	%	
Muy temprana	9	56,2	8	47,1	0,578
Temprana	7	43,8	8	47,1	
Tardía	0	0	1	5,80	
TOTAL	16	100	17	100	

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 30 - página 150)

TABLA 40

CAUSA DE MUERTE SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO, DE LOS PACIENTES CON LLA DE RS DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.

CAUSA DE MUERTE	TEXAS		BFM		P
	Nº	%	Nº	%	
Sepsis	3	37,5	6	40,0	0,6193
LLA avanzada	2	25,0	6	40,0	
Hemorragia	1	12,5	1	6,70	
Inducción	2	25,0	2	13,3	
TOTAL	8	100	15	100	

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 32 - página 152)

TABLA 41

CLASIFICACION DE LOS PACIENTES AL FINALIZAR EL ESTUDIO, SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO, DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.

CLASIFICACION	TEXAS		BFM		P
	Nº	%	Nº	%	
Vivos, en RC	13	34,2	13	29,5	0,2179
Vivos, recaída	9	23,6	4	9,10	
Muertos	8	21,1	15	34,1	
Perdidos	8	21,1	12	27,3	
TOTAL	38	100	44	100	

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 33 - página 153)

TABLA 42

TIEMPOS DE SOBREVIDA SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO, DE LOS PACIENTES CON LLA DE RS DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.

VARIABLE		TEXAS (n: 38)	BFM (n: 42)	P
ST	Promedio	38,75	62,14	0,0085
	IC (95%)	31,04 46,46	46,57 77,71	
SLE	Promedio	29,69	48,58	0,033
	IC (95%)	21,56 37,82	33,03 64,12	
SLEnf	Promedio	28,47	46,93	0,036
	IC (95%)	20,36 36,57	31,48 62,38	

ST: Tiempo de supervivencia total (meses)

SLE: Tiempo de supervivencia libre de eventos (meses)

SLEnf: Tiempo de supervivencia libre de enfermedad (meses)

Fuente: Historias Clínicas

TABLA 43

PROPORCION DE SOBREVIDA TOTAL ACUMULADA (DS) A 1, 2, 3 y 4 AÑOS, SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO, DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA – COLOMBIA.

ST ACUMULADA	TEXAS	BFM
1 AÑO	91,6 (4,7)	95,0 (3,5)
2 AÑOS	85,4 (6,1)	89,4 (5,0)
3 AÑOS	82,2 (6,6)	78,1 (6,9)
4 AÑOS	78,9 (7,1)	68,6 (7,9)

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 34 - página 154)

TABLA 44

PROPORCION DE SOBREVIDA LIBRE DE EVENTOS ACUMULADA (DS) A 1, 2, 3 y 4 AÑOS, SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO, DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA

SLE ACUMULADA	TEXAS	BFM
1 AÑO	68,1% (8,0)	86,6% (5,6)
2 AÑOS	58,8% (8,5)	67,1% (7,8)
3 AÑOS	52,5% (8,7)	52,6% (8,4)
4 AÑOS	45,4% (8,8)	46,1% (8,5)

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 35 - página 155)

TABLA 45

PROPORCION DE SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD ACUMULADA (DS) A 1, 2, 3 y 4 AÑOS, SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO, DE LOS PACIENTES CON LLA DE RS, DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA

SLENF ACUMULADA	TEXAS	BFM
1 AÑO	72,1% (7,9)	85,3% (6,1)
2 AÑOS	62,3% (8,6)	70,6% (7,8)
3 AÑOS	52,0% (9,0)	55,6% (8,6)
4 AÑOS	48,0% (9,2)	52,1% (8,7)

Fuente: Historias Clínicas

(Ver figura 36 - página 156)

TABLA 46

COMPARACION DE RIESGOS RELATIVOS ENTRE EL GRUPO BFM Y EL GRUPO TEXAS, DE LOS PACIENTES CON LLA DE RS DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.

EVENTO	HR	IC (95%)	P
SOLO MUERTE	1,31	0,56 – 3,11	0,515
MUERTE Y RECAIDA	0,91	0,47 – 1,72	0,774
SOLO RECAIDA	0,88	0,44 – 1,75	0,718

Fuente: Historias Clínicas

TABLA 47

COMPARACION DE RIESGOS RELATIVOS AJUSTADOS ENTRE EL GRUPO BFM Y EL GRUPO TEXAS DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.

EVENTO	HR	IC (95%)	P
MUERTE Y RECAIDA	0,29	0,09 – 0,93	0,039
SOLO RECAIDA	0,29	0,08 – 0,94	0,040

Fuente: Historias Clínicas

TABLA 48

MODELO MULTIVARIADO PARA EXPLICAR LA TASA DE INCIDENCIA DE MUERTE O RECAIDA DE LOS PACIENTES CON LLA DE RS DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.

VARIABLE	HR ajustado	IC95%	p
TRATAMIENTO			
TEXAS	1.00		
BFM	0.29	0.09 – 0.93	0.039
Zona de procedencia			
Rural	1.00		
Urbana	0.89	0.34 – 2.27	0.811
Hematocrito	1.16	0.93 – 1.46	0.169
Hemoglobina	0.67	0.32 – 1.40	0.294

Fuente: Historias Clínicas

TABLA 49

MODELO MULTIVARIADO PARA EXPLICAR LA TASA DE INCIDENCIA DE SOLO RECAIDA, DE LOS PACIENTES CON LLA DE RS DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.

VARIABLE	HR ajustado	IC95%	p
TRATAMIENTO			
TEXAS	1.00		
BFM	0.29	0.08 – 0.94	0.040
Zona de procedencia			
Rural	1.00		
Urbana	0.92	0.36 – 2.36	0.878
Hemoglobina	0.57	0.24 – 1.36	0.213
Hematocrito	1.23	0.94 – 1.61	0.131
Edad en años	0.98	0.80 – 1.20	0.868
Blastos en sangre	0.99	0.96 – 1.01	0.457

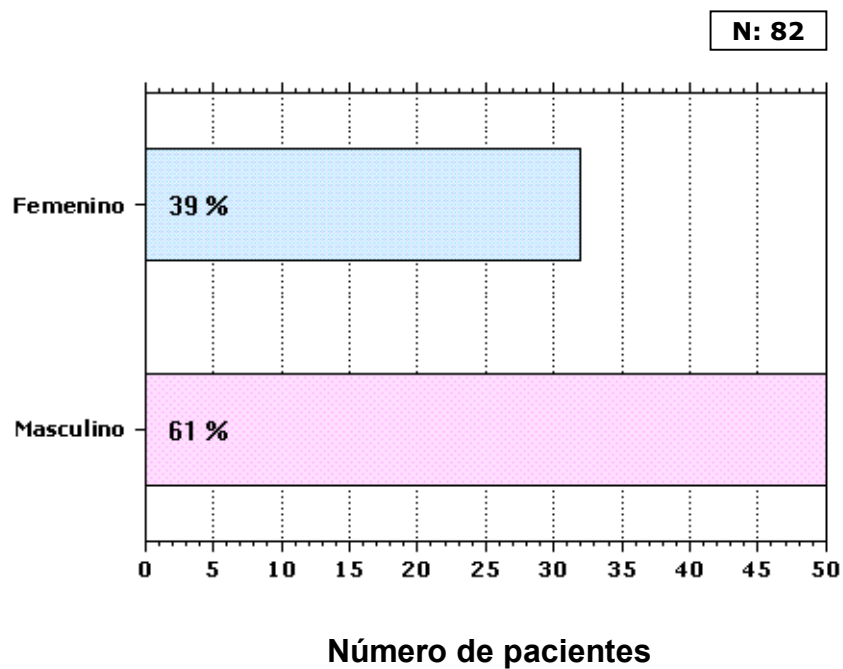
Fuente: Historias Clínicas

Anexo B

FIGURAS

FIGURA 1

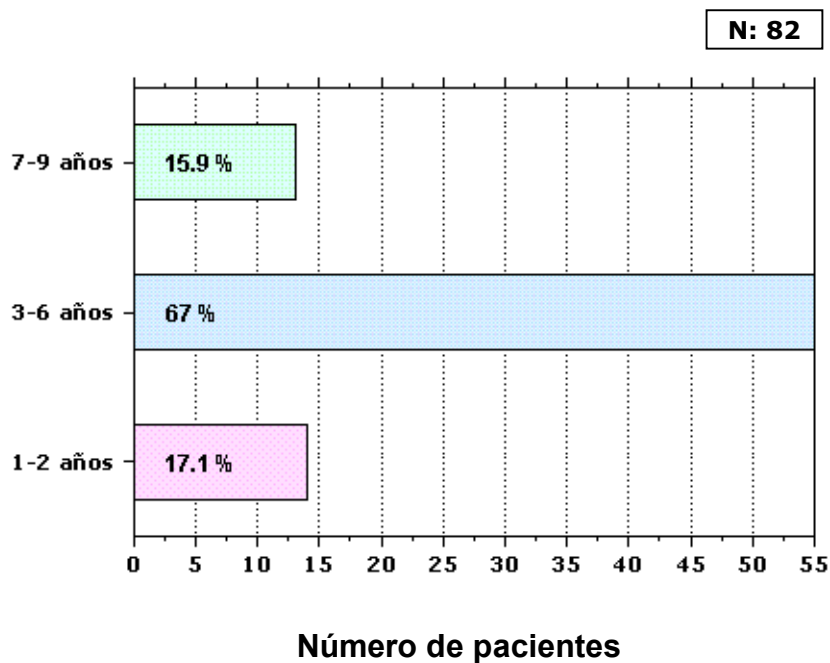
**GENERO DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR
DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL
SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA**



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 2

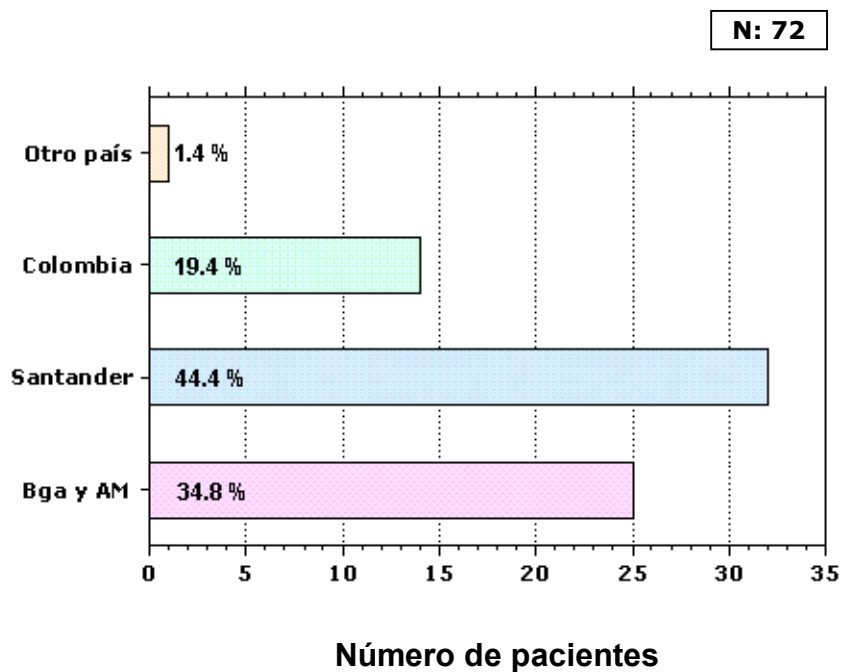
EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, DE BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 3

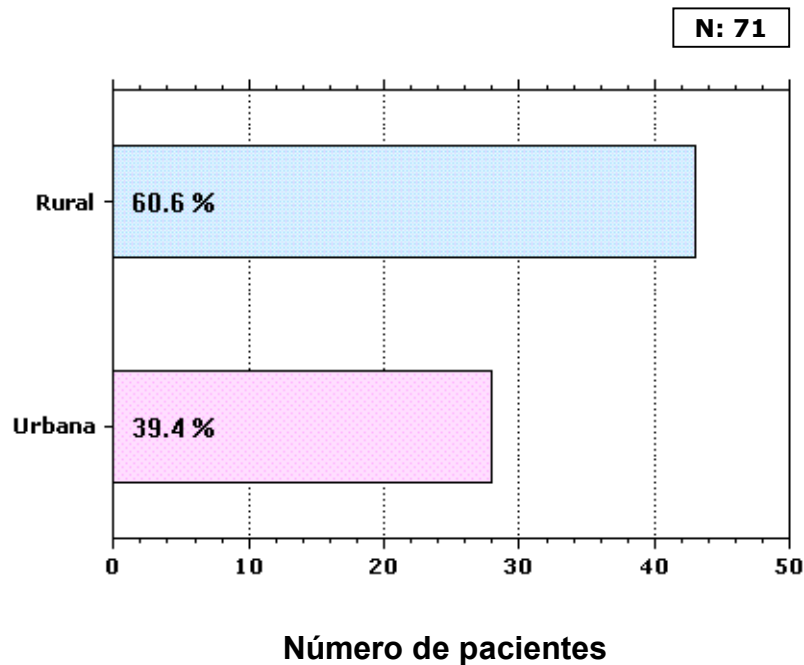
LUGAR DE PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, DE BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 4

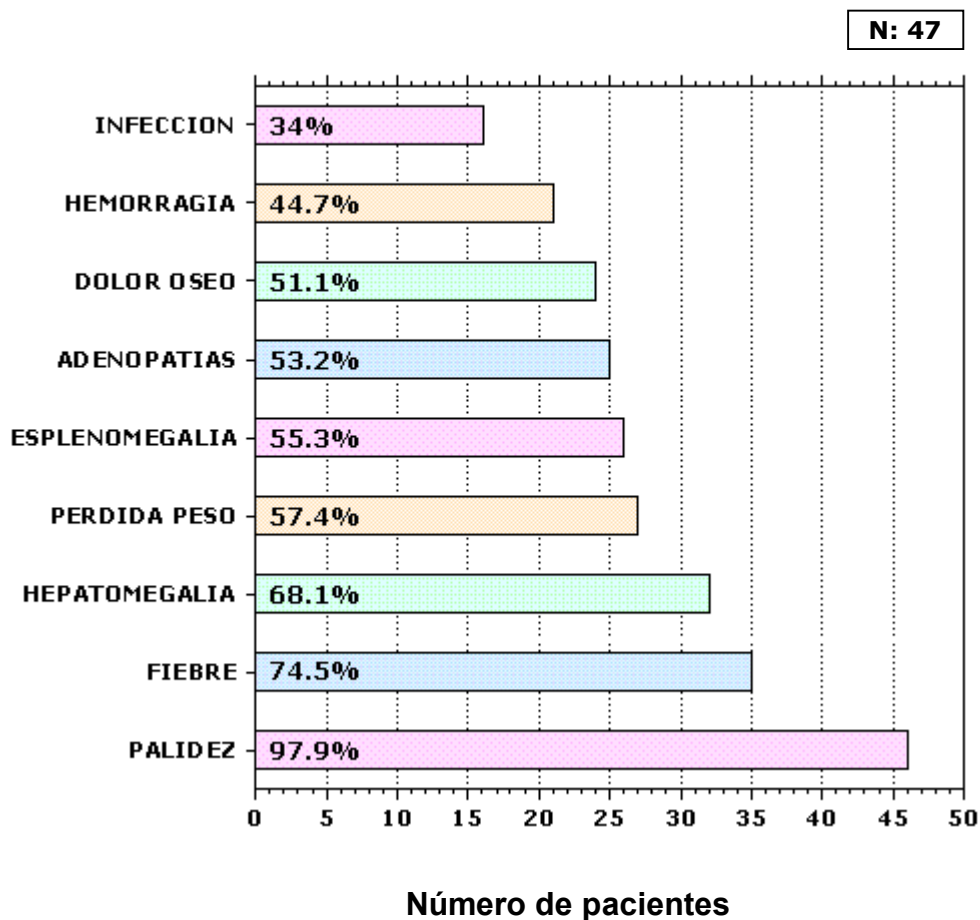
ZONA DE PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, DE BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 5

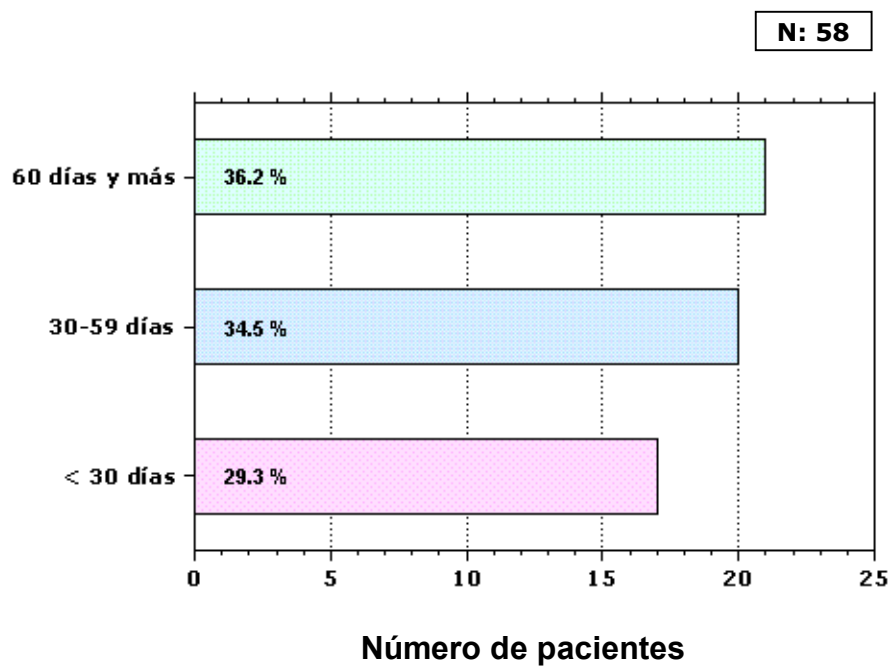
CUADRO CLINICO DE PRESENTACION DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, DE BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 6

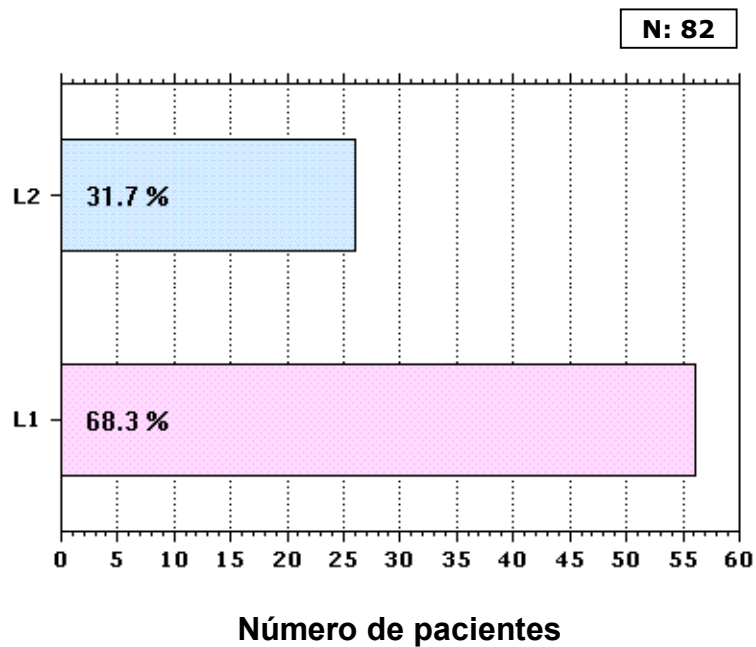
TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, DE BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 7

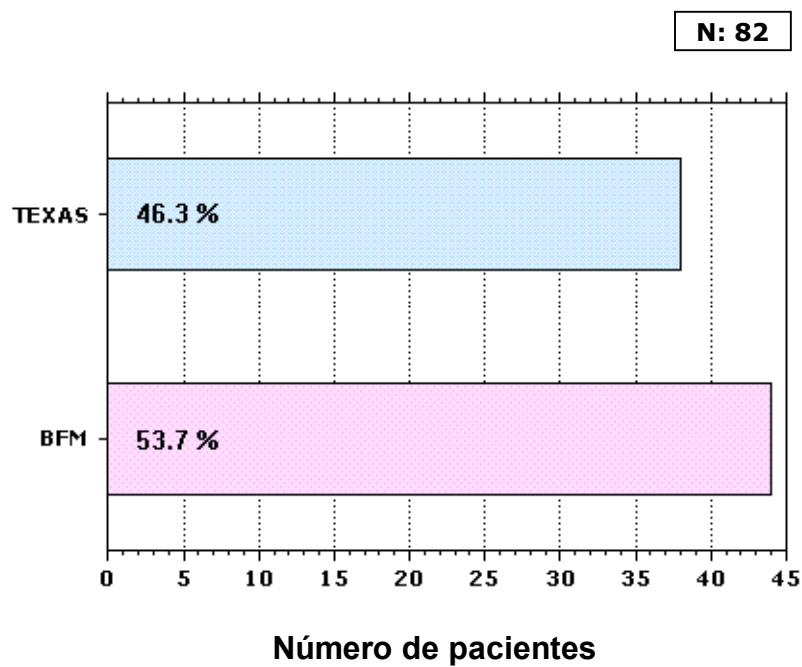
**CLASIFICACION FAB DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR
DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL
SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.**



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 8

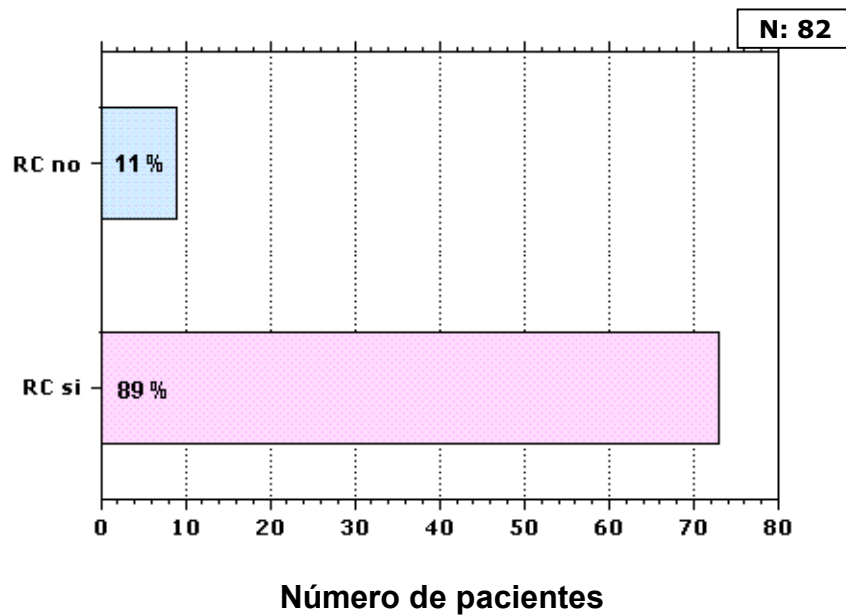
ESQUEMA DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, DE BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 9

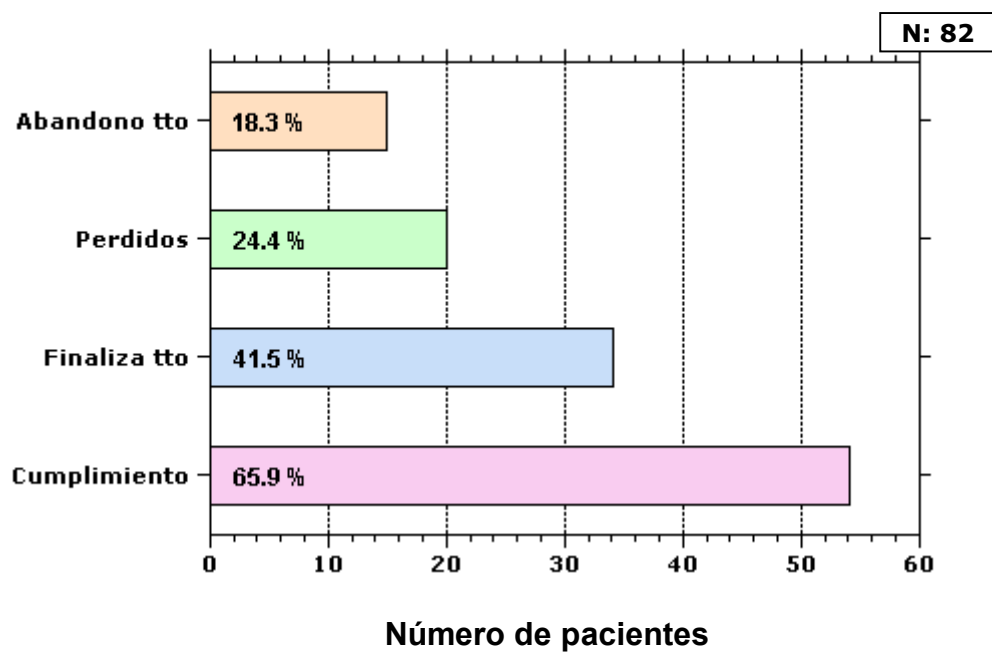
LOGRO DE REMISION COMPLETA TRAS LA INDUCCION DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 10

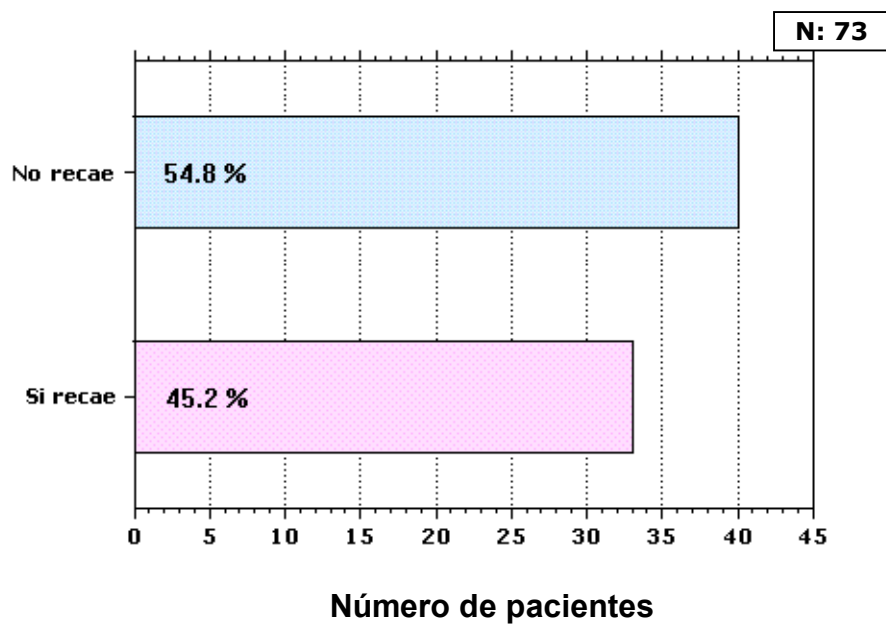
CARACTERISTICAS AL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, DE BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 11

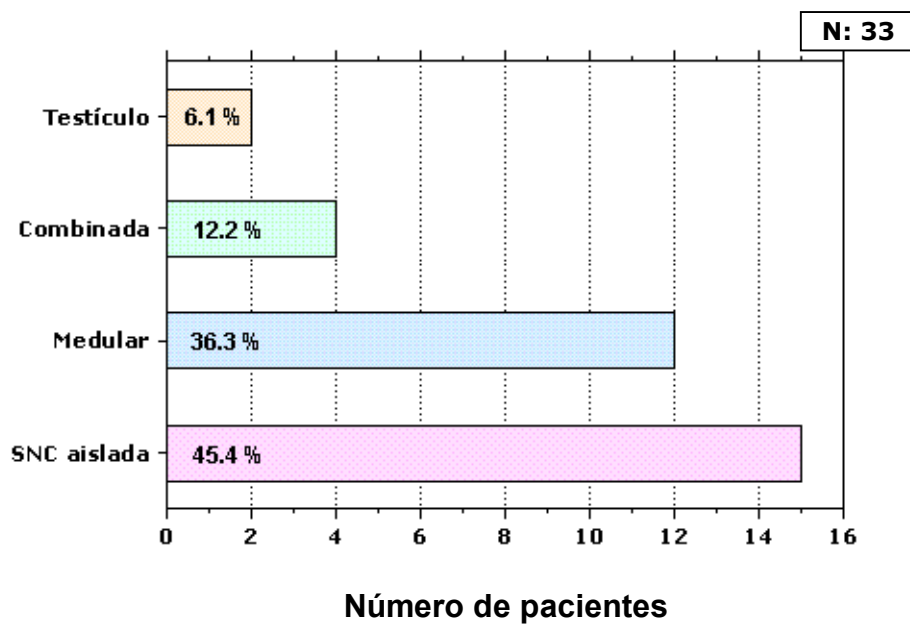
PRESENCIA DE RECAIDAS TRAS LOGRAR REMISION COMPLETA RDE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 12

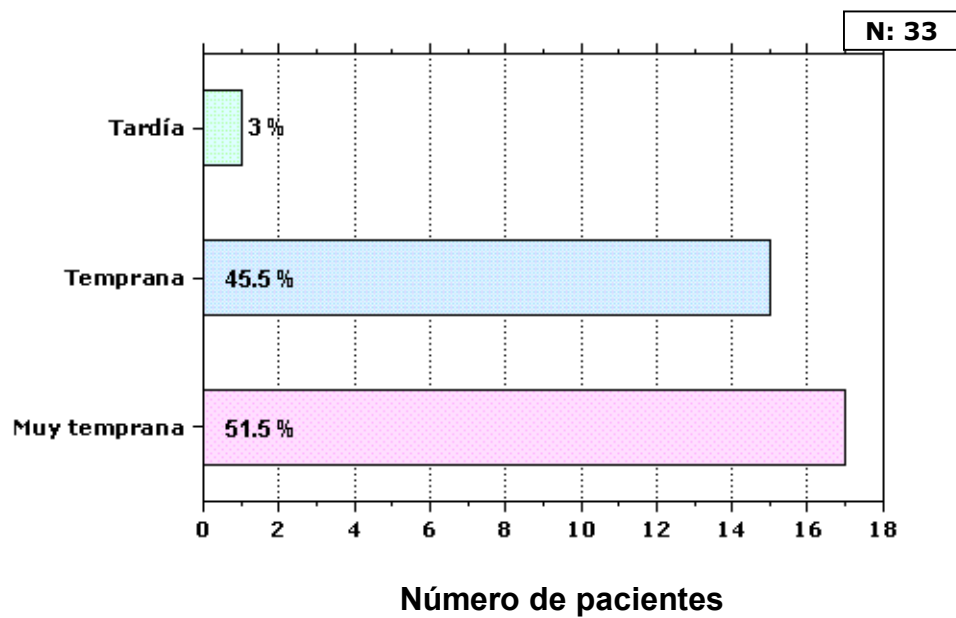
SITIO DE LA PRIMERA RECAIDA DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, DE BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 13

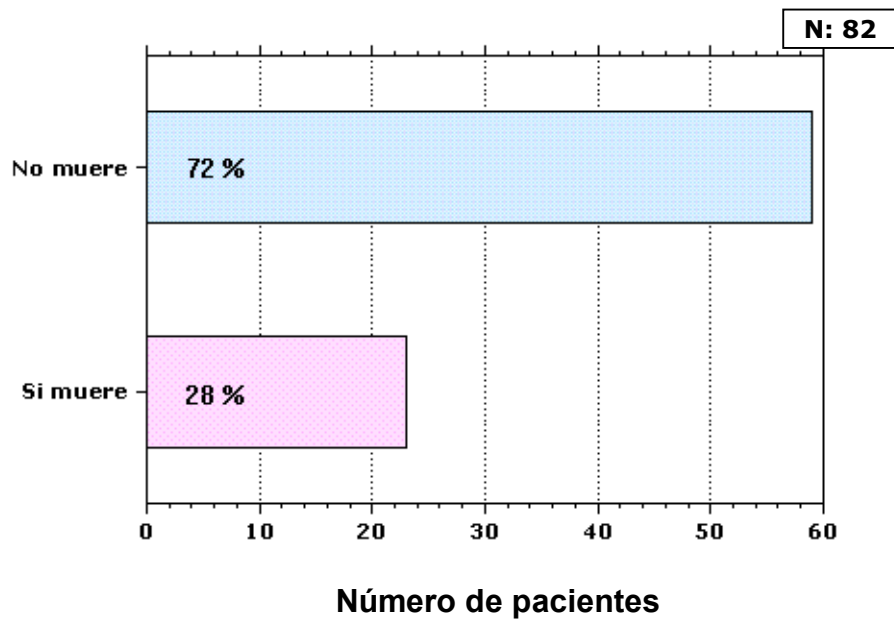
MOMENTO DE PRESENTACION DE LA RECAIDA DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, DE BUCARAMANGA – COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 14

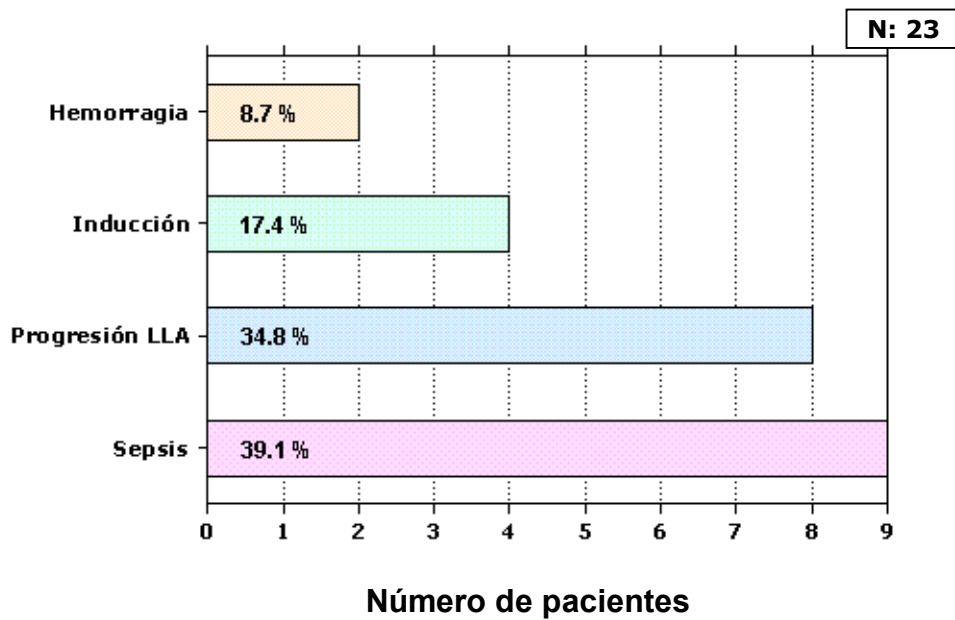
MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON LLA DE RS DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 15

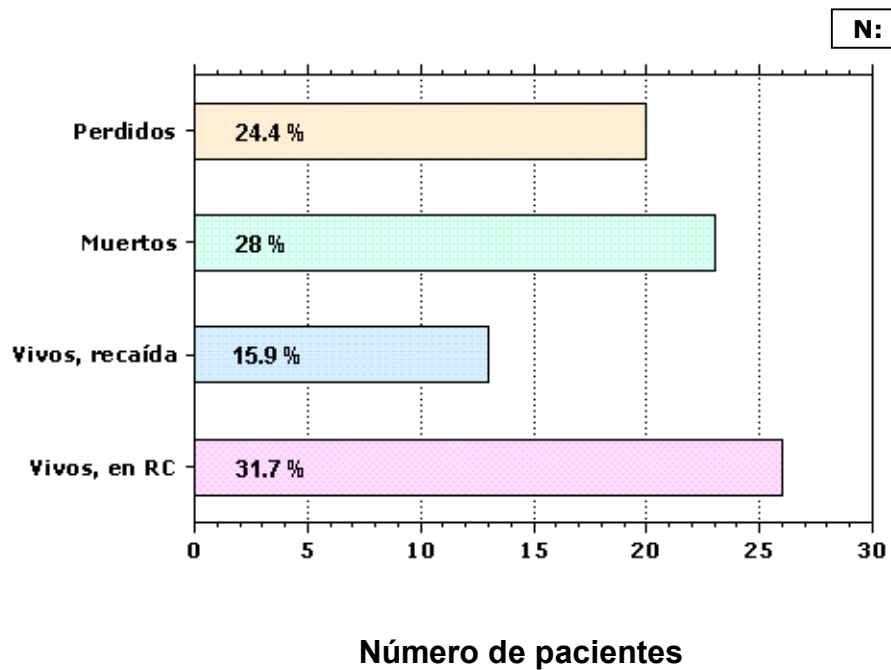
CAUSA DE MUERTE DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 16

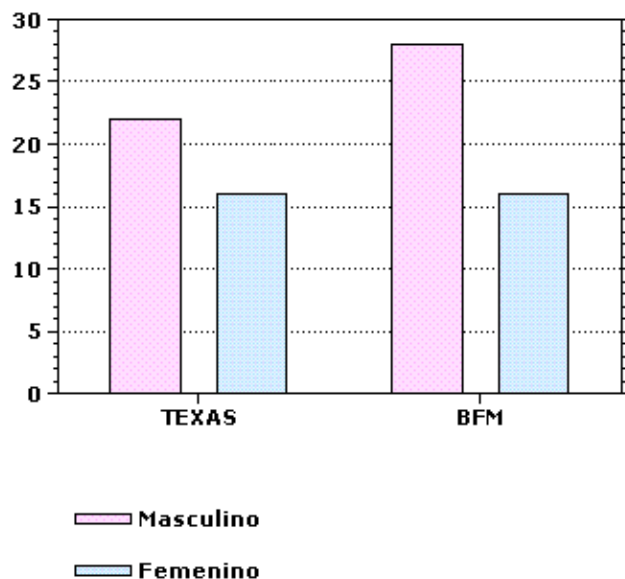
CLASIFICACION FINAL DE LOS PACIENTES CON LLA DE RS DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 17

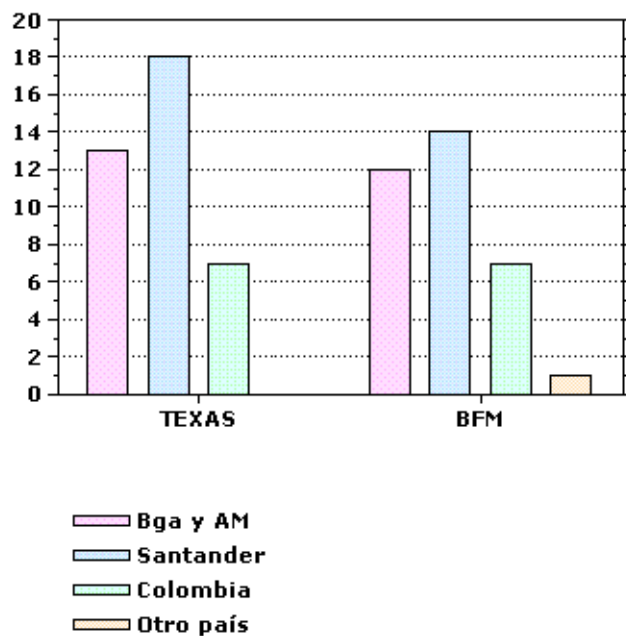
GENERO SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, DE BUCARAMANGA – COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 18

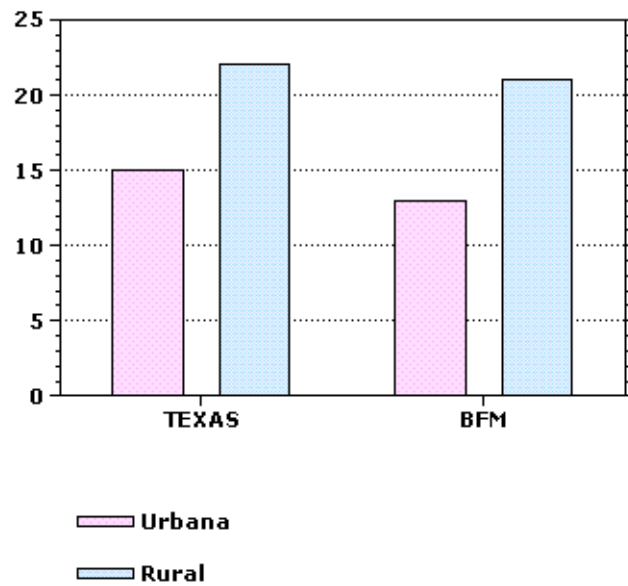
LUGAR DE PROCEDENCIA SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 19

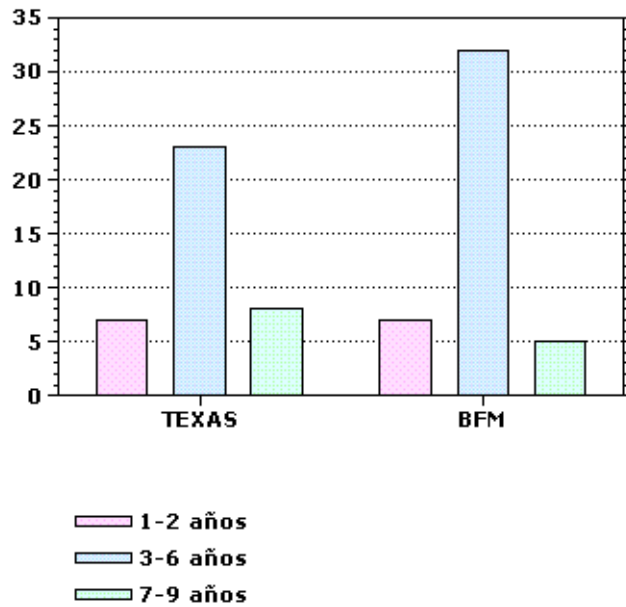
ZONA DE PROCEDENCIA, SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 20

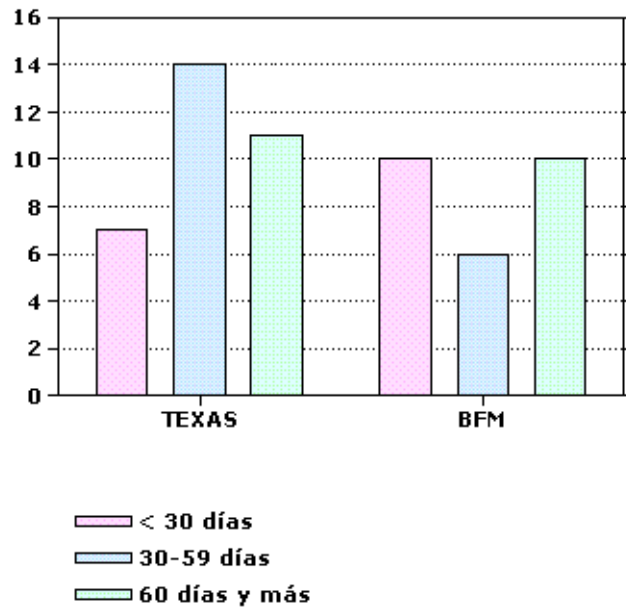
EDAD AL DIAGNOSTICO SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 21

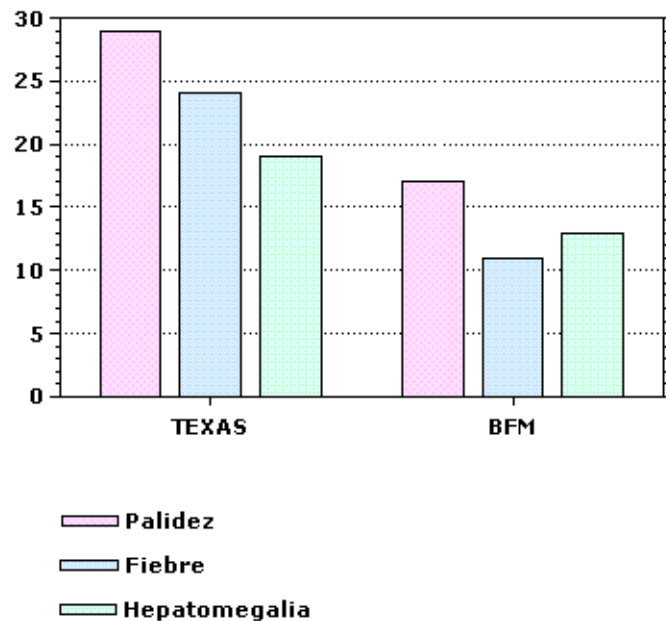
TIEMPO DE EVOLUCION SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA – COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 22

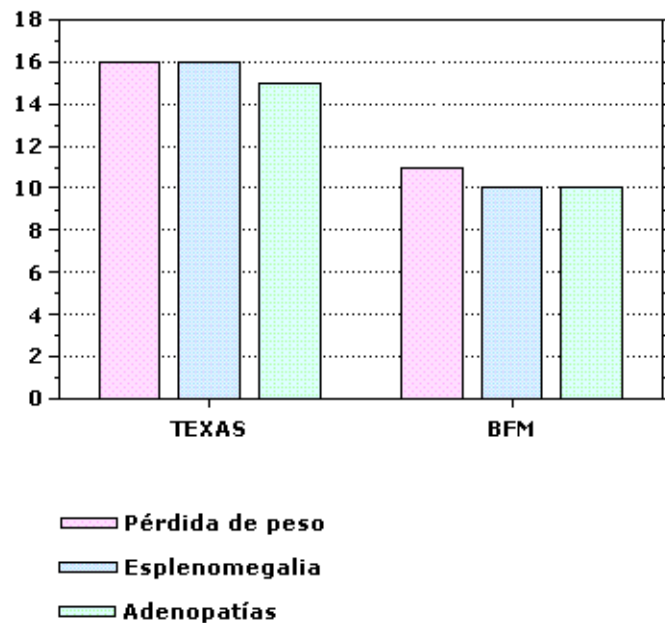
CUADRO CLINICO INICIAL SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO 1 DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 23

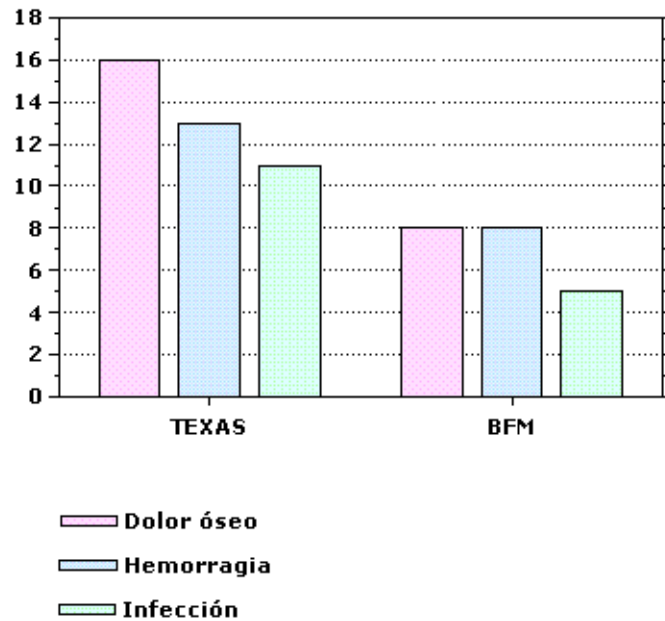
CUADRO CLINICO INICIAL SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO 2 DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 24

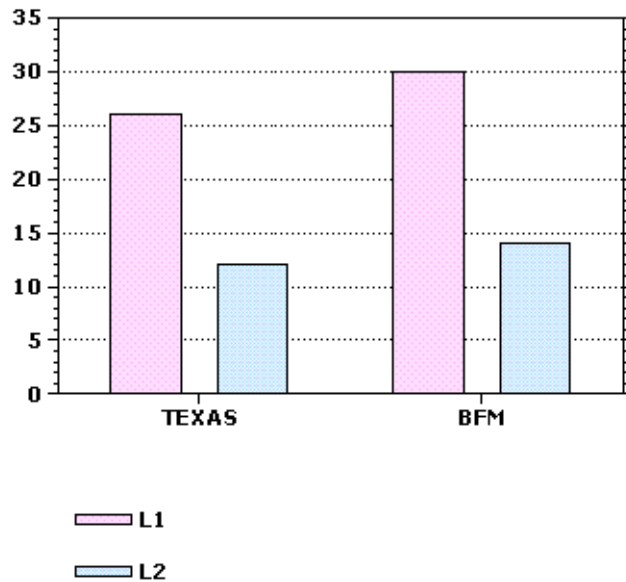
CUADRO CLINICO INICIAL SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO 3 DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 25

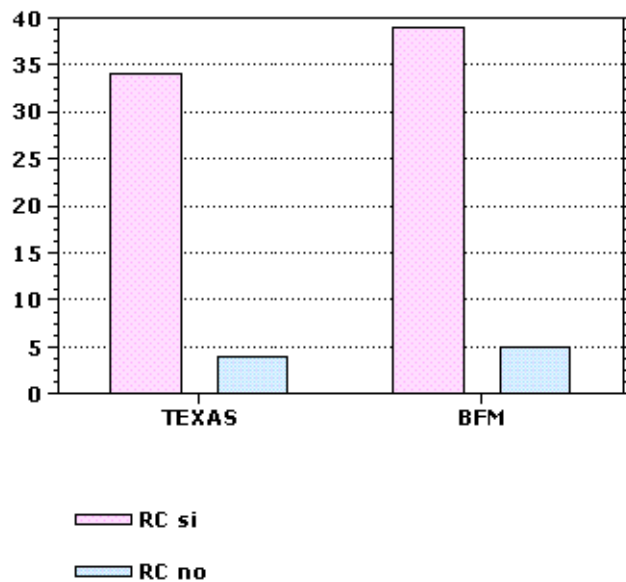
CLASIFICACION FAB SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 26

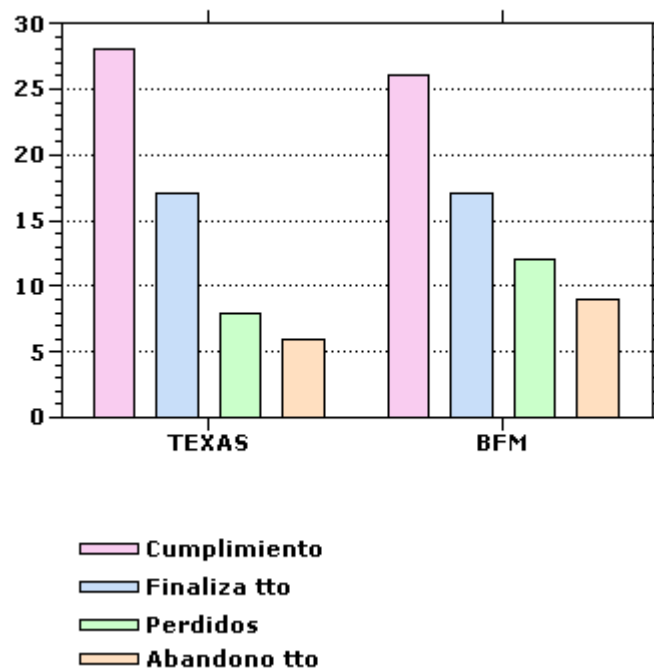
REMISION COMPLETA TRAS LA INDUCCION SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 27

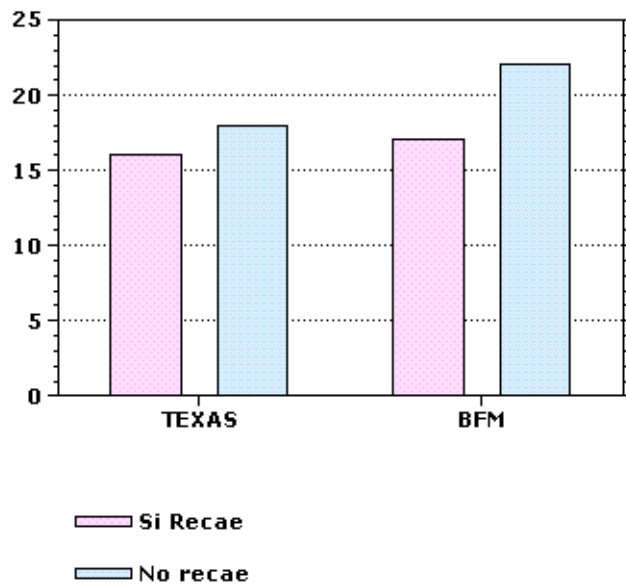
CARACTERISTICAS AL SEGUIMIENTO SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 28

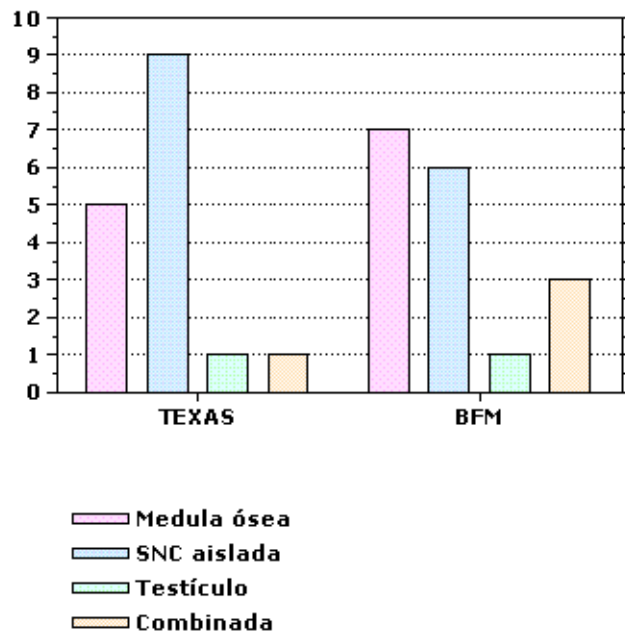
FRECUENCIA DE RECAIDAS SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 29

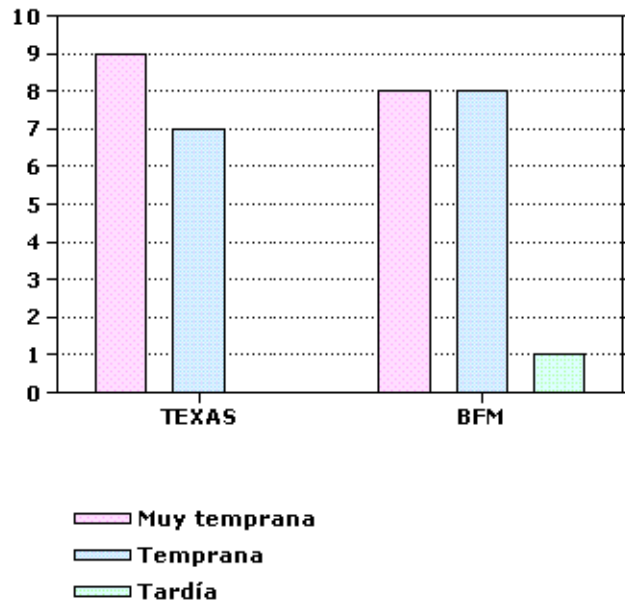
SITIO DE PRESENTACION DE LA PRIMERA RECAIDA SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON LLA DE RS DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 30

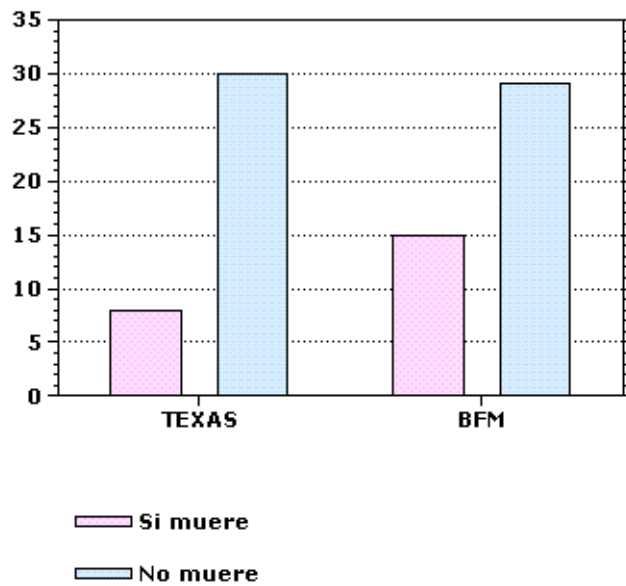
MOMENTO DE PRESENTACION DE LA RECAIDA SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR, DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 31

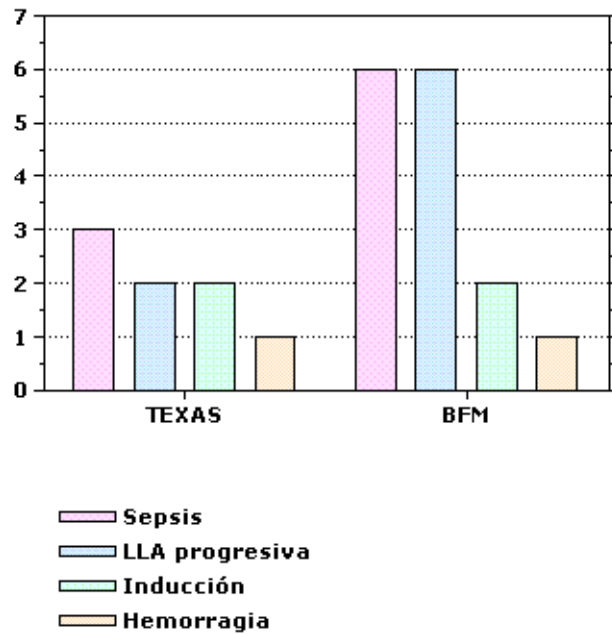
MORTALIDAD SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, DE BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 32

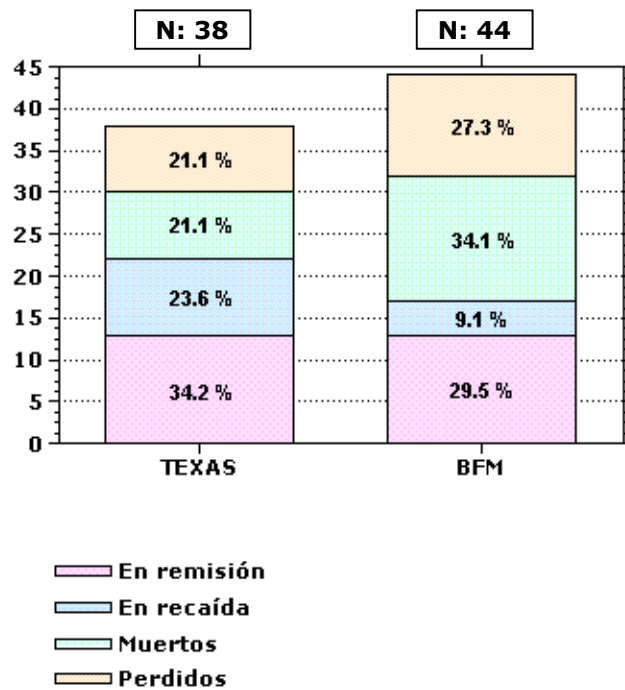
CAUSA DE MUERTE SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO, DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 33

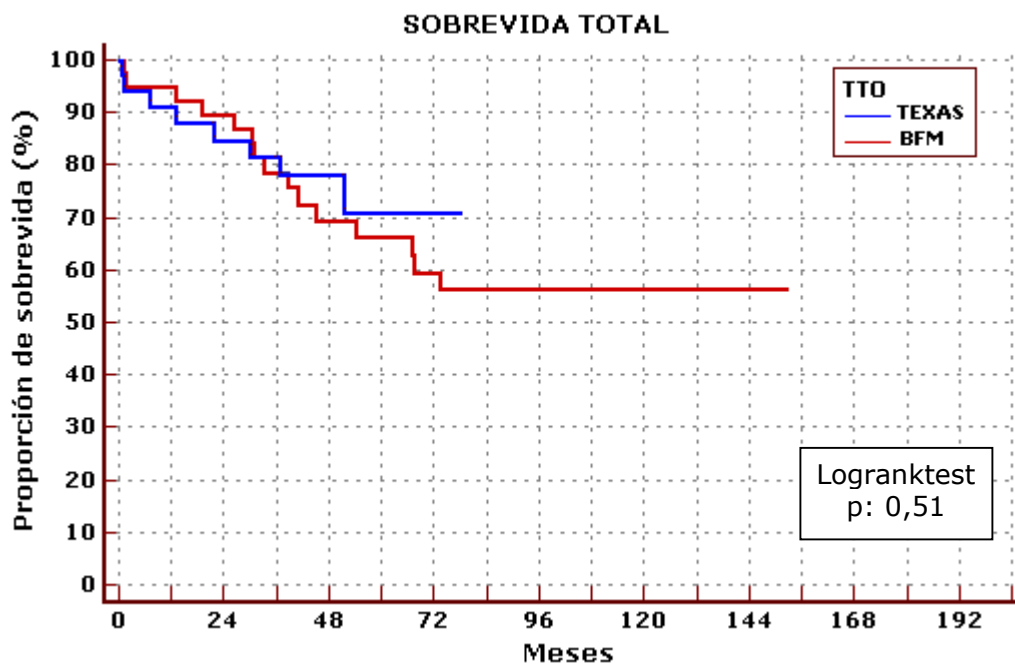
CLASIFICACION DE LOS PACIENTES AL FINALIZAR EL ESTUDIO, SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO, DE LOS PACIENTES CON LLA DE RS DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 34

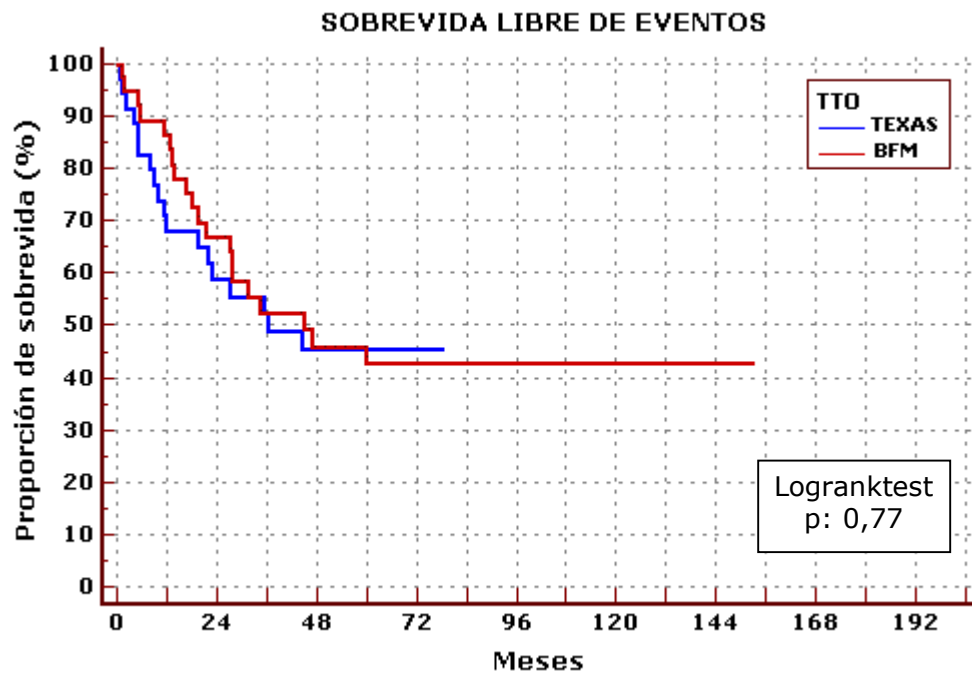
CURVAS DE SOBREVIDA TOTAL SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO, DE LOS PACIENTES CON LLA DE RIESGO ESTANDAR DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 35

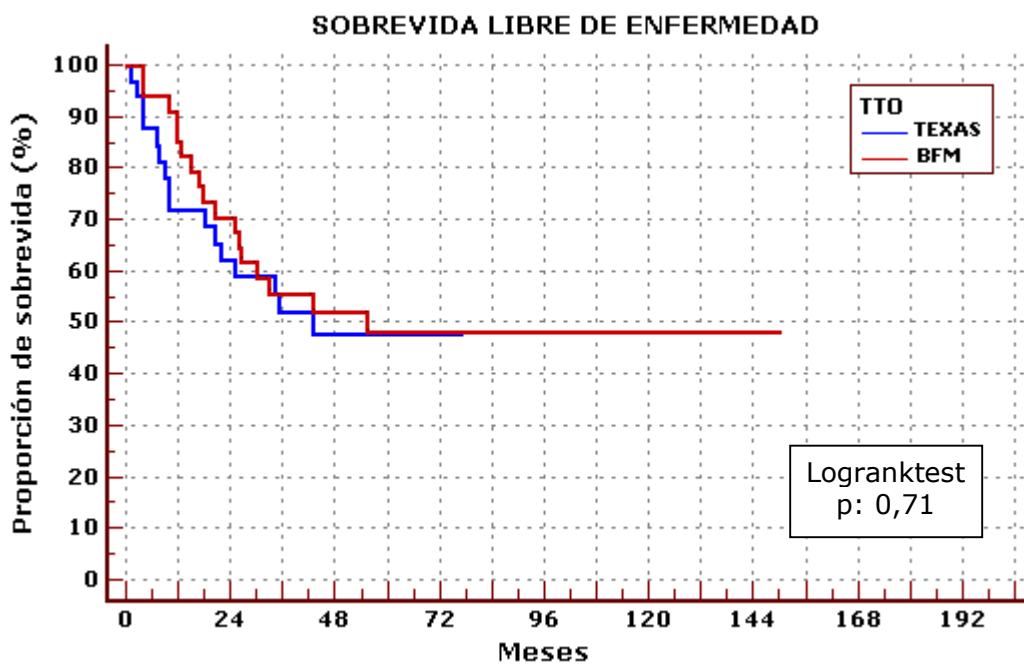
CURVAS DE SOBREVIDA LIBRE DE EVENTOS SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO, DE LOS PACIENTES CON LLA DE RS DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

FIGURA 36

CURVAS DE SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD SEGUN GRUPO DE TRATAMIENTO, DE LOS PACIENTES CON LLA DE RS DIAGNOSTICADOS ENTRE FEBRERO 1993 Y SEPTIEMBRE 2002, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON GONZALEZ VALENCIA, BUCARAMANGA - COLOMBIA.



Fuente: Historias Clínicas

Anexo C

FORMATO INDIVIDUAL DE RECOLECCION DE DATOS

FORMATO INDIVIDUAL DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha: _____

DATOS DE IDENTIFICACIÓN:

Nombre: _____ Lugar Nto: _____ Fecha Nto: _____

Proced: U R _____ Edad: _____ Sexo: _____ HC: _____

HALLAZGOS AL MOMENTO DEL DX:

Palidez: S N Adenopatías: S N Espleno ↑: S N Hepato ↑: S N Dolor óseo: S N

Hrrgias: S N Sindr. Febril: S N ↓ de peso: S N Infección: S N T. evolución: _____

Otros: _____

Hb: _____ Hto: _____ Leucocitos: _____ Blastos: _____ NA: _____ Plaquetas: _____ LDH: _____

AMO INICIAL:

Fecha: _____ Diagnóstico: _____ % blastos: _____ Morfología FAB: _____

TRATAMIENTO ADMINISTRADO:

QT: BFM TEXAS _____ **RT:** S N _____

Remisión completa: S N Fecha: _____ Blastos en SP día 8: _____

Finaliza tratamiento: S N Fecha: _____ Ultimo control: _____

Cumplimiento: _____

EVENTOS DESFAVORABLES Y COMPLICACIONES:

Recaída: S N Tipo: _____ Fecha dx: _____

Tipo: _____ Fecha dx: _____

Tipo: _____ Fecha dx: _____

Tipo: _____ Fecha dx: _____

Tipo: _____ Fecha dx: _____

Otro: S N Cual?: _____ Fecha: _____

Cual?: _____ Fecha: _____

Cual?: _____ Fecha: _____

Cual?: _____ Fecha: _____

Cual?: _____ Fecha: _____

Fallece: S N Fecha: _____ Causa: _____

OTROS: _____