

**FACTORES ASOCIADOS A LA SUPERVIVENCIA EN NIÑOS DE 1 A 15 AÑOS  
CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA DIAGNOSTICADOS DE NOVO EN  
BUCARAMANGA ENTRE 2004 Y 2010**

**LILIBETH LÓPEZ MORENO**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE SALUD, DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA  
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA  
BUCARAMANGA**

**2021**

**FACTORES ASOCIADOS A LA SUPERVIVENCIA EN NIÑOS DE 1 A 15 AÑOS  
CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA DIAGNOSTICADOS DE NOVO EN  
BUCARAMANGA ENTRE 2004 Y 2010**

**LILIBETH LÓPEZ MORENO**

**Trabajo de grado para optar al título de Magister en Epidemiología**

**Director**

**Luis Alfonso Díaz Martínez**

MD, Esp. Pediatría, MSc. Epidemiología

**Codirector**

**Ernesto Rueda Arenas**

MD, Esp. Pediatría, Esp. Hematología

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER**

**FACULTAD DE SALUD**

**ESCUELA DE MEDICINA, DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA**

**MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**BUCARAMANGA**

**2021**

## CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN.....	16
1. MARCO SITUACIONAL.....	17
1.1 MORBILIDAD.....	17
1.2 MORTALIDAD.....	23
1.3 SUPERVIVENCIA Y SUS DETERMINANTES.....	26
2. LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA.....	34
2.1 ETIOLOGÍA Y FACTORES PREDISPONENTES.....	34
2.1.1 Factores genéticos.....	35
2.1.2 Infección.....	36
2.1.3 Exposición a sustancias químicas.:.....	36
2.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	41
2.2.1 Medula ósea.....	41
2.2.2 Sistema linfoide.....	42
2.2.3 Invasión extramedular.....	42
2.2.3.1 Leucemia del SNC.....	42
2.2.3.2 Leucemia testicular.....	43
2.2.4 Hallazgos en el laboratorio.....	43
2.2.4.1 Hemograma.....	43
2.2.4.2 Hemoglobina.....	43
2.2.4.3 Recuento leucocitario.....	43
2.2.4.4 Plaquetas.....	43
2.2.4.5 Aspirado de medula ósea.,.....	43
2.2.4.6 Q uímica sanguínea.,.....	44
2.2.4.7 Radiografía de tórax.....	44
2.2.4.8 Líquido ceforraquídeo.....	44
2.3 CLASIFICACIÓN.....	45

2.3.1	Clasificación morfológica.....	45
2.3.2	Clasificación inmunológica.. .....	45
2.3.3	Clasificación citogenética. ....	46
2.3.4	Clasificación OMS.,.....	47
2.4	FACTORES PRONÓSTICOS .....	48
2.4.1	Edad.. .....	49
2.4.2	Conteo inicial de leucocitos.....	50
2.4.3	Sexo.....	51
2.4.4	Inmunofenotipo.. .....	52
2.4.5	Alteraciones cromosómicas. En relación a estas alteraciones se ha encontrado lo que se relaciona a continuación. ....	55
2.4.5.1	Translocación t (9; 22) (q34; q11) o cromosoma Philadelphia (Ph+).. .....	55
2.4.5.2	Traslocación t (1; 19) (q23; p13, 3).....	56
2.4.5.3	Traslocación t (12; 21) (p13; q22).). ....	57
2.4.6	Nutrición. ....	57
2.4.7	Traslado de sitio de atención.....	59
2.4.8	Tiempo de diagnóstico.. .....	60
2.4.9	Abandono o rechazo.. .....	62
2.4.10	Respuesta temprana al tratamiento.....	64
2.4.11	Infección - neutropenia. ....	67
2.4.12	Factores socioeconómicos.....	71
2.4.13	Raza.. .....	72
2.5	TRATAMIENTO .....	73
2.5.1	Inducción.....	73
2.5.2	Terapia preventiva del SNC.. .....	74
2.5.3	Intensificación (Consolidación)/reinducción.....	74
2.5.4	Terapia de mantenimiento.....	74
2.6	RECAÍDAS .....	74

3.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	76
4.	HIPOTESIS.....	77
5.	OBJETIVOS.....	78
5.1	Objetivo general.....	78
5.2	Objetivos específicos.....	78
6.	METODOLOGÍA.....	79
6.1	TIPO DE ESTUDIO.....	79
6.2	POBLACIÓN.....	79
6.2.1	Población universo.....	79
6.2.2	Población objeto.....	79
6.3	TIPO DE MUESTREO.....	79
6.3.1	Criterios de inclusión.....	80
6.3.2	Criterios de exclusión.....	80
6.4	VARIABLES.....	80
6.4.1	Variables independientes.....	80
6.4.2	Variables dependientes.....	82
6.5	PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	83
6.6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	83
6.6.1	Análisis univariado.....	83
6.6.2	Análisis bivariado.....	84
6.6.3	Análisis estratificado.....	85
6.6.4	Análisis multivariado.....	85
6.6.5	Modelo de riesgos proporcionales.....	86
6.7	CONTROL DE SESGOS.....	88
6.7.1	Sesgo de selección.....	88
6.7.2	Sesgo de información.....	88

6.7.3	Sesgo de confusión.....	89
6.8	ASPECTOS ÉTICOS.....	90
7.	RESULTADOS.....	91
7.1	DE LOS PACIENTES INCLUIDOS .....	91
7.1.1	Características demográficas.....	92
7.1.2	Características de los cuidadores. ....	92
7.1.3	Características clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico.. ....	93
7.2	DESCRIPCION DE LA COHORTE .....	97
7.3	TIEMPO DE SUPERVIVENCIA SEGÚN FASES DE TRATAMIENTO ....	97
7.3.1	Supervivencia en la fase de inducción a la remisión. ....	97
7.3.1.1	Evaluación de la respuesta a la inducción.....	98
7.3.1.2	Análisis de la incidencia de muerte durante la inducción a la remisión.....	98
7.3.1.3	Análisis de sobrevida según los factores de riesgo.. ....	100
7.3.1.4	Análisis multivariado de la letalidad durante la inducción.. . ....	100
7.3.2	Tiempo de supervivencia e incidencia de letalidad en las fases posteriores a la inducción a la remisión.....	102
7.3.2.1	Análisis de la incidencia de recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión.....	103
7.3.2.2	Análisis bivariado de la incidencia de recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión.. ....	105
7.3.2.3	Análisis multivariado de la incidencia de recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión.. ....	107
7.3.3	Tiempo de supervivencia e incidencia de letalidad luego de terminado el tratamiento .....	108
7.3.3.1	Seguimiento luego de terminado el tratamiento. ....	108
7.3.3.2	Análisis crudo de la incidencia de recaída o muerte luego de terminado el tratamiento. ....	109
7.3.3.3	Análisis bivariado de la incidencia de recaída o muerte luego de terminado el tratamiento. . ....	110

7.4	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE LA COHORTE .....	114
7.4.1	Sobrevida libre de eventos de toda la cohorte.....	114
7.4.1.1	Análisis de las recaídas o muerte. ....	114
7.4.1.2	Análisis bivariado de la incidencia de recaída o muerte de toda la cohorte. .....	115
7.4.1.3	Análisis multivariado de la incidencia de recaída o muerte de toda la cohorte. . ....	116
7.4.2	Sobrevida libre de enfermedad. ....	117
7.4.2.1	Análisis de las recaídas.....	118
7.4.3	Sobrevida global de toda la cohorte. ....	122
7.5	INCIDENCIA DEL ABANDONO Y EL TRASLADO DURANTE EL TRATAMIENTO Y SU IMPACTO EN LA SOBREVIDA GLOBAL.....	126
7.6	INCIDENCIA DE LA NEUTROPENIA FEBRIL DURANTE EL TRATAMIENTO Y SU IMPACTO EN LA SOBREVIDA DE LA COHORTE .....	126
8.	DISCUSIÓN .....	128
9.	CONCLUSIONES .....	140
	BIBLIOGRAFÍA.....	141
	ANEXOS .....	190

## LISTA DE FIGURAS

Pág.

Figura 1. Tasa de mortalidad por cáncer pediátrico en Cali, 1989-2008 .....	26
Figura 2. Flujograma de pacientes de la cohorte y la presencia eventos (fallecer, traslado, abandono y recaída) .....	97
Figura 3. Función de supervivencia durante inducción de Kaplan Meier (arriba izquierda), riesgo instantáneo de muerte (arriba derecha) y sobrevida según protocolo de tratamiento (abajo).....	99
Figura 4. Función de supervivencia durante la postinducción de Kaplan Meier (arriba izquierda), riesgo instantáneo de muerte (arriba derecha) y sobrevida según protocolo de tratamiento (abajo).....	104
Figura 5. Función de supervivencia luego de terminado el tratamiento de Kaplan Meier (arriba izquierda), riesgo instantáneo de muerte (arriba derecha) y sobrevida según protocolo de tratamiento (abajo).....	110
Figura 6. Función de supervivencia libre de recaída o muerte de toda la cohorte de Kaplan Meier (arriba izquierda), riesgo instantáneo del evento (arriba derecha) y supervivencia libre de recaída o muerte de toda la cohorte de Kaplan Meier según protocolo de tratamiento (abajo).....	114
Figura 7. Función de supervivencia libre de recaída de toda la cohorte de Kaplan Meier (arriba izquierda), riesgo instantáneo del evento (arriba derecha) y supervivencia libre de recaída de toda la cohorte Kaplan Meier según protocolo de tratamiento (abajo).....	119
Figura 8. Función de supervivencia global de toda la cohorte de Kaplan Meier (arriba derecha), riesgo instantáneo de muerte (arriba derecha) y supervivencia global según protocolo de tratamiento (abajo).....	123

## LISTA DE TABLAS

Pág.

Tabla 1. Características de los padres de riesgo para el desarrollo de LLA en los hijos.....	37
Tabla 2. Infiltración del sistema nervioso central (SNC) .....	45
Tabla 3. Clasificación de las leucemias linfoides agudas infantiles según criterios Franco Americano Británicos (FAB).....	45
Tabla 4. Clasificación del inmunofenotipo de las LLA-B.....	46
Tabla 5. Clasificación del inmunofenotipo de las LLA-T según estados madurativos de los timocitos .....	46
Tabla 6. Alteraciones citogenéticas de las LLA-B.....	47
Tabla 7. Clasificación de la OMS de las leucemias agudas.....	47
Tabla 8. Resumen de la clasificación de las LLA.....	48
Tabla 9. Factores clínicos y biológicos que predicen la evolución clínica de las LLA .....	49
Tabla 10. Características al ingreso, casos de LLA, 1-15 años .....	93
Tabla 11. Nivel académico y ocupación de los padres y madres .....	94
Tabla 12. Características clínicas, casos de LLA, 1-15 años .....	94
Tabla 13. Características de pruebas de laboratorio, casos de LLA, 1-15 años ....	95
Tabla 14. Características de pruebas de laboratorio, casos de LLA, 1-15 años, según protocolo de tratamiento. ....	96
Tabla 15. Evaluación de la respuesta medular a la inducción, según tratamiento. ....	98
Tabla 16. Estimación de la función de supervivencia, método de Kaplan-Meier ...	99
Tabla 17. Análisis de las variables sociodemográficas y clínicas con la letalidad en la inducción a la remisión.....	101
Tabla 18. Variables relacionadas con la mortalidad en la inducción según el modelo de sobrevivencia de Cox.....	102

Tabla 19. Desenlaces de los pacientes que iniciaron tratamiento posterior a la inducción a la remisión según tratamiento .....	103
Tabla 20. Desenlaces de los pacientes que iniciaron tratamiento posterior a la inducción a la remisión según clasificación de riesgo para tratamiento .....	103
Tabla 21. Estimación de la función de supervivencia libre de recaída o muerte, método de Kaplan-Meier, durante las fases posteriores a la inducción a la remisión.....	104
Tabla 22. Análisis de las variables personales, clínicas y de complicaciones durante el tratamiento con recaer o morir durante las fases posteriores a la inducción a la remisión. ....	106
Tabla 23. Variables relacionadas con presencia de recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión según el modelo de supervivencia de Cox.....	108
Tabla 24. Estimación de la función de supervivencia libre de recaída o muerte, método de Kaplan-Meier, después de terminado el tratamiento .....	109
Tabla 25. Análisis de las variables personales y clínicas al diagnóstico y de complicaciones durante el tratamiento con recaída o muerte luego de terminado el tratamiento.....	111
Tabla 26. Variables relacionadas con la recaída o muerte luego de terminado el tratamiento de LLA según modelo de supervivencia de Cox. ....	113
Tabla 27. Función de supervivencia libre de recaída o muerte de toda la cohorte, método de Kaplan-Meier.....	114
Tabla 28. Análisis de las variables personales, clínicas con recaer o morir en toda la cohorte .....	116
Tabla 29. Variables asociadas con recaída o muerte en toda la cohorte según el modelo de supervivencia de Cox.....	117
Tabla 30. Función de supervivencia libre de enfermedad de toda la cohorte, método de Kaplan-Meier .....	118

Tabla 31. Análisis de las variables personales, clínicas y de complicaciones al ingreso de toda la cohorte con presentar recaída .....	120
Tabla 32. Variables relacionadas con la recaída según el modelo de Cox para toda la cohorte .....	121
Tabla 33. Función de supervivencia global, método de Kaplan-Meier, cohorte completa.....	122
Tabla 34. Análisis de las variables al ingreso de toda la cohorte para presentar mortalidad .....	124
Tabla 35. Variables relacionadas con la mortalidad en toda la cohorte según el modelo de sobrevida de Cox.....	126
Tabla 36. Casos de NFS en cada fase de tratamiento .....	127

## LISTA DE ANEXOS

	<b>Pág.</b>
Anexo 1. Variables Independientes .....	191
Anexo 2. Variables Dependientes .....	194
Anexo 3. Pruebas de laboratorio al momento del diagnóstico.....	196
Anexo 4. Relación entre las variables independientes con morir durante la inducción .....	198
Anexo 5. Análisis estratificado de las variables independientes en relación con morir durante la inducción.....	201
Anexo 6. Curvas de Kaplan-Meier, sobrevida durante la inducción a la remisión.....	204
Anexo 7. Evaluación del modelo multivariado de la mortalidad durante la inducción a la remisión .....	209
Anexo 8. Relación entre las variables independientes con presentar recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión.....	215
Anexo 9. Análisis estratificados de las variables independientes en relación con la recaída o muerte durante la fase de tratamiento posterior a la inducción a la remisión .....	219
Anexo 10. Curvas de Kaplan-Meier sobrevida libre de recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión .....	223
Anexo 11. Evaluación del modelo multivariado que explican la recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión.....	228
Anexo 12. Relación entre las variables independientes con presentar recaída o muerte luego de terminado el tratamiento.....	235
Anexo 13. Análisis estratificado de las variables independientes en relación con recaer o morir luego de terminado el tratamiento.....	239
Anexo 14. Curvas de Kaplan-Meier sobrevida libre de recaída o muerte luego de terminado el tratamiento .....	242
Anexo 15. Evaluación del modelo multivariado que explica la recaída o muerte luego de terminado el tratamiento .....	246

Anexo 16. Relación entre variables con presentar recaída o muerte de toda la cohorte .....	252
Anexo 17. Análisis estratificado de las variables de ingreso en relación con recaer o morir de toda la cohorte .....	255
Anexo 18. Curvas de Kaplan-Meier sobrevida libre de eventos (recaída o muerte de toda la cohorte .....	258
Anexo 19. Evaluación del modelo multivariado de sobrevida libre de eventos de toda la cohorte .....	261
Anexo 20. Relación entre las variables para sobrevida libre de enfermedad de toda la cohorte .....	267
Anexo 21. Análisis estratificado de las variables de ingreso en relación con recaer en toda la cohorte .....	269
Anexo 22. Curvas de Kaplan-Meier, sobrevida libre de enfermedad de toda la cohorte .....	272
Anexo 23. Evaluación del modelo multivariado sobrevida libre de enfermedad de toda la cohorte .....	275
Anexo 24. Relación entre las variables al ingreso y presentar el riesgo de morir de toda la cohorte .....	281
Anexo 25. Análisis estratificado de las variables de ingreso en relación con morir de toda la cohorte .....	283
Anexo 26. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida libre de muerte de toda la cohorte .....	285
Anexo 27. Evaluación del modelo .....	289
Anexo 28. Formato Recolección de datos .....	294

## RESUMEN

**TITULO:** FACTORES ASOCIADOS A LA SUPERVIVENCIA EN NIÑOS DE 1 A 15 AÑOS CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA DIAGNOSTICADOS DE NOVO EN BUCARAMANGA ENTRE 2004 Y 2010\*

**AUTORES:** LILIBETH LÓPEZ MORENO\*\*

**PALABRAS CLAVES:** ANALISIS DE SUPERVIVENCIA, LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA, MORTALIDAD, FACTOR DE RIESGO, ABANDONO

### DESCRIPCIÓN

La leucemia es el tipo de cáncer infantil más frecuente en la población menor de 18 años, seguido de los linfomas y los tumores del sistema nervioso central (SNC). Se estima que el promedio anual de incidencia de esta enfermedad en países de bajos ingresos es alta comparada con los de altos ingresos. Determinar los factores asociados a la supervivencia en niños de 1 a 15 años diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de novo en Bucaramanga entre 2004 y 2010. Estudio de Cohorte de 149 pacientes con análisis de sobrevida de Kaplan-Meier y modelo de riesgo proporcionales de Cox.

Se encontró 86 pacientes hombres (57,7%) y 63 mujeres (42,3%) la mediana de edad es cinco años (RIQ 3 a 9). Según región de procedencia 121 (81,2%) eran municipios de Santander, 15 (10,1%) de la zona caribe (Bolívar, Cesar, Magdalena) y el resto de otras zonas. De los pacientes se encontró que 49 (32,9%) procedían del área rural y solo 2 (1,3%) reportaron condición de desplazamiento forzado. Se halló que 82 (55,0%) pacientes pertenecían al régimen subsidiado, 44 (29,5%) contributivo, 23 (15,4%) no tenían afiliación. El lapso entre el inicio de los síntomas y la consulta se dio con una mediana de 20 días (RIQ 10 a 60). Se reportó que 45 pacientes (30,2%) presentaron recaída, 15 (30,6%) abandono, fueron trasladados 27 (18,1%) a otra institución y fallecieron 54 (36,2%). Se reporto sobrevida global de 55,6% (IC95% 45,7%-64,4%). Los factores que afectan la sobrevida son los biológicos como edad, sexo, hiperleucocitosis al diagnóstico, y otros factores sociodemográficos como lugar de procedencia, abandono al tratamiento entre otros.

Los resultados respecto a la supervivencia se mantienen por debajo de otros países, se sugiere fortalecer y mantener aquellas estrategias que permitan una atención integral a estos pacientes con el fin de mejorar el indicador.

---

\* Trabajo de grado

\*\* Facultad De Salud. Escuela de Medicina. Maestría en Epidemiología. Director Luis Alfonso Díaz Martínez. MD, Esp. Pediatría, MSc. Epidemiología. Codirector: Ernesto Rueda Arenas. MD, Esp. Pediatría, Esp. Hematología

## ABSTRACT

**TITLE:** FACTORS ASSOCIATED WITH SURVIVAL IN CHILDREN FROM 1 TO 15 YEARS OLD WITH ACUTE LYMPHOID LEUKEMIA DIAGNOSED DE NOVO IN BUCARAMANGA BETWEEN 2004 AND 2010 \*

**AUTHORS:** LILIBETH LÓPEZ MORENO \*\*

**KEY WORDS:** SURVIVAL ANALYSIS, ACUTE LYMPHOID LEUKEMIA, MORTALITY, RISK FACTOR, ABANDONMENT

### DESCRIPTION

Leukemia is the most common childhood cancer in the population under 18 years of age, followed by lymphomas and central nervous system (CNS) tumors. The average annual incidence of this disease in low-income countries is estimated to be high compared to high-income countries. To determine the factors associated with survival in children aged 1 to 15 years diagnosed with de novo acute lymphoblastic leukemia in Bucaramanga between 2004 and 2010. Cohort study of 149 patients with Kaplan-Meier survival analysis and Cox proportional risk model.

There were 86 male patients (57.7%) and 63 women (42.3%), the median age was five years (IQR 3 to 9). According to region of origin, 121 (81.2%) were municipalities from Santander, 15 (10.1%) from the Caribbean area (Bolívar, Cesar, Magdalena) and the rest from other areas. Of the patients, it was found that 49 (32.9%) came from the rural area and only 2 (1.3%) reported a condition of forced displacement. It was found that 82 (55.0%) patients belonged to the subsidized regime, 44 (29.5%) contributory, 23 (15.4%) had no affiliation. The time between the onset of symptoms and the consultation was a median of 20 days (IQR 10 to 60). It was reported that 45 patients (30.2%) presented relapse, 15 (30.6%) dropped out, 27 (18.1%) were transferred to another institution and 54 (36.2%) died. Overall survival of 55.6% (95% CI 45.7% -64.4%) was reported. The factors that affect survival are biological factors such as age, sex, hyperleukocytosis at diagnosis, and other sociodemographic factors such as place of origin, abandonment of treatment, among others.

The results regarding survival remain below those of other countries, it is suggested to strengthen and maintain those strategies that allow comprehensive care for these patients in order to improve the indicator.

---

\* Degree work

\*\* Facultad De Salud. Escuela de Medicina. Maestría en Epidemiología. Director Luis Alfonso Díaz Martínez. MD, Esp. Pediatría, MSc. Epidemiología. Codirector: Ernesto Rueda Arenas. MD, Esp. Pediatría, Esp. Hematooncología

## INTRODUCCIÓN

La leucemia es el tipo de cáncer infantil más frecuente en la población menor de 18 años, seguido de los linfomas y los tumores del sistema nervioso central (SNC). Se estima que el promedio anual de incidencia de esta enfermedad en países de bajos ingresos es alta comparada con los de altos ingresos quizás dada por un no registro de esta información o subregistro y la presencia de otras enfermedades como las infecciosas que presentan mayor carga.

A pesar de que la literatura ha identificado factores biológicos que se relacionan con la supervivencia, existe un interés de los profesionales en el tema de identificar cuáles de estos factores biológicos se presentan en la población que se trata en el departamento y se relaciona con la supervivencia así también poder realizar la exploración de que otros factores como los sociodemográficos pudieran también tener su efecto en esta población. El poder identificar estos factores podrá servir como insumo para poder generar herramientas que orienten como disminuir la mortalidad en esta población, ofertar una atención integral con un tratamiento oportuno conociendo que existe un interés del gobierno nacional por mejorar la supervivencia de los niños con cáncer, el cual está enmarcado y soportado dentro de la normatividad nacional del sistema general de seguridad social en salud.

## 1. MARCO SITUACIONAL

### 1.1 MORBILIDAD

La leucemia es el tipo de cáncer infantil más frecuente en la población menor de 18 años, seguido de los linfomas y los tumores del sistema nervioso central (SNC)<sup>1</sup>. Se estima que el promedio anual de incidencia de esta enfermedad en países de bajos ingresos es alta comparada con los de altos ingresos (12,5 vs. 52,1 por millón de niños) quizás dada por un no registro de esta información o subregistro y la presencia de otras enfermedades como las infecciosas que presentan mayor carga. Sin embargo durante estos años el cáncer infantil aumento de incidencia de 0,5% a 1%, en especial en los países de altos ingresos debido por un lado a la mejora de diagnosticos y registros y por otro lado a la exposicion de factores de riesgo<sup>2</sup>.

Según datos de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), publicados en GLOBOCAN 2018<sup>3</sup>, las estimaciones de incidencia para cáncer infantil muestran que las leucemias son la forma de cáncer más común en menores de 15 años, con una tasa anual de incidencia de 3,3 por 100.000 menores de 15 años. Por continentes fue en Norte América (5,5), latino America (4,8), Asia (3,2). La distribución por países muestra que Chile (6,0), Colombia (5,6), Estados Unidos (5,5), Mexico (5,2), Brasil (3,8)<sup>4</sup>.

---

<sup>1</sup> BOYLE Peter y LEVIN Bernard. World Cancer Report 2008. Lyon, France: IARC Press, International Agency for Research on Cancer, 2008. p. 1–51.

<sup>2</sup> JEMAL Ahmedin, et al. The Cancer Atlas. Atlanta. The American Cancer Society. Atlanta, Georgia. 2019.

<sup>3</sup> INTERNATIONAL AGENCY RESEARCH CANCER (IARC). Estimated number of new cases in 2018-both sexes, ages 0-14 - GLOBOCAN 2018. Lyon, France; 2018.

<sup>4</sup> Ibid.

La leucemia linfocítica aguda (LLA) representa el 75% de todas las leucemias en el mundo<sup>5,6,7</sup> y es la más común en niños de 0 a 14 años<sup>8,9</sup>. En Estados Unidos, entre 2012 a 2016, la incidencia anual para LLA fue de 4,1 por 100.000 menores de 15 años<sup>10</sup>. Se estima que entre 2011 a 2015 se diagnosticaron cerca de 2.769 casos de leucemia infantil<sup>11</sup>. El comportamiento de la tendencia de cáncer en niños en Estados Unidos en un análisis del periodo 2012 a 2016 mostró que la incidencia de leucemias se dio un incremento anual de 0,7% (intervalo de confianza [IC] del 95% ,1% a 1,5%); en LLA este incremento fue de 0,8% (IC95% 20,4% a 1,9%). La tasa más alta, según grupo de edad, se presentó en menores de 1 año (39,9) y de 1 a 4 años (73,2 por 1 millón de habitantes)<sup>12</sup>. Las leucemias representaron en el Reino Unido entre 1996 a 2005 el 31% de todos los cánceres en niños; la tasa de incidencia para LLA ajustada por edad entre niños de 1 a 14 años estuvo entre 1,9 a 8,3 por 100.000 menores de 15 años. La tasa más alta se presentó en el grupo de edad entre 1 a 4 años<sup>13</sup>.

La tendencia de la incidencia de LLA en Inglaterra y el Reino de Gales en el periodo 1971 a 2000 mostró un incremento de 4% en cada quinquenio de análisis. Pero la tasa más alta se presentó en los menores de 5 años (46% < 1 año; 24% en niños de 1 a 4 años), que en los niños de 5 a 14 años<sup>14</sup>.

---

<sup>5</sup> BELSON Martín, KINGSLEY Beverly, HOLMES Adrienne. Risk Factors for Acute Leukemia in Children: A Review. *Environ Health Perspectives*. noviembre 2006, vol. 115, nro. 1. p. 138-145.

<sup>6</sup> HARNED Theresa., GAYNON Paul. Relapsed acute lymphoblastic leukemia: current status and future opportunities. *Curr Oncol Rep*. noviembre 2008, vol. 10, nro. 6. p. 453-458.

<sup>7</sup> WELLS Robert J. Relapsed acute lymphocytic leukemia. *Curr Oncol Rep*. 2008 Noviembre, 10(6). p. 451-452.

<sup>8</sup> JEMAL Ahmedin, et al. Cancer statistics. *CA cancer J clin*. 2006. marzo - abril, vol. 56(2). p. 106-109.

<sup>9</sup> SIEGEL Rebecca, et al. The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA cancer J Clin*. 2011, vol. 61(4). p. 212-236.

<sup>10</sup> CANCER S. The surveillance Epidemiology and end report (SEER). Cancer statistic review. 2016.

<sup>11</sup> THE LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY (LLS). Childhood Blood Cancer Facts and statistics. United States of America; 2019.

<sup>12</sup> LINABERY Amy., Ross Julie. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). *Cancer* 2008, 112(2). p. 416-432.

<sup>13</sup> CANCER RESEARCHS UK. Children's cancers statistics. England; 2016.

<sup>14</sup> SHAH A, COLEMAN MP. Increasing incidence of childhood leukaemia: a controversy re-examined. *Br J Cancer*. 2007 Oct 8, 97(7). p. 1009–1012.

En un análisis del comportamiento del cáncer en niños en Canadá entre 2012 a 2016, se encontraron 985 casos LLA con un 32%<sup>15</sup>. La tasa más alta de incidencia se presentó en los menores de 5 años. Las leucemias fueron el 32% de todos los grupos de cáncer, y de este, un 26,1% correspondió a LLA en menores de 15 años durante el periodo de 1995 a 2000<sup>16</sup>.

Para los hispanos residentes en Estados Unidos se reporto para el año 2012 una incidencia de 4,8 y de 3,9 para no hispanos por cada 100.000 en un periodo de 2005 a 2009<sup>17</sup>. En algunos países de Centro América se ha encontrado que la tasa promedio anual de incidencia para LLA entre 1996 a 2000 ha variado; tal es el caso de México, que pasó de 44,9 por 1 millón de <15 años<sup>18</sup> a 49,5 entre 2006 a 2007<sup>19</sup>. Para El Salvador, entre 1996 a 2000 se encontró que la tasa de incidencia fue de 34,2 por 1 millón de menores de 12 años<sup>20</sup>.

En una investigación realizada en Cochabamba (Bolivia) para caracterizar el cáncer pediátrico se hizo revisión de los registros de casos de cáncer entre 2005 a 2010 en dos instituciones de salud, que atienden pacientes de cáncer; se menciona allí que el 0,44% (106/24.197) presento cáncer. Los cánceres más frecuentes fueron: LLA (62,0%), retinoblastoma (8,5%) y linfoma Hodgkin (4,7%)<sup>21</sup>.

---

<sup>15</sup> CANADIAN CANCER SOCIETY. Childhood cancer statistics. 2019.

<sup>16</sup> CANADIAN CHILDHOOD CANCER SURVILLANCE AND CONTROL PROGRAM. Diagnosis and initial treatment of cancer in Canadian children 0 to 14 years, 1995-2000. Vol. 6, Rev. Colomb. Cancerol. Ottawa, Canada; 2003.

<sup>17</sup> AMERICAN CANCER SOCIETY. Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos 2012-2014. Atlanta, Estados Unidos; 2014.

<sup>18</sup> MEJÍA ARANGURÉ Juan Manuel, et al. Incidence of leukemias in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: population-based data. *BMC Cancer*, 2005, 5(1). p. 33.

<sup>19</sup> PÉREZ SALDIVAR María Luisa, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer* [en línea], 2011, vol. 11 nro. 1. p. 355.

<sup>20</sup> MEJÍA ARANGURÉ Juan Manuel, et al. Incidence of leukemias in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: population-based data. *BMC Cancer*, 2005, 5(1). p. 33.

<sup>21</sup> CARPIO DEHEZA, Gonzalo., LAFUENTE RIVEROLA, Víctor Hugo., SALAS MENDOZA, Beatriz Tatiana. Análisis clínico-epidemiológico de la presentación y diagnóstico del cáncer pediátrico en cochabamba, estudio multi-institucional en los hospitales pediátricos: HNMAV Y CPAP. *Revista Médica Científica "Luz y Vida"*. 2011, vol. 2 nro. 1. p. 34-38

El Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Colombia en 1999, realizó un estudio descriptivo con datos de pacientes que consultaron entre el primero de enero de 1980 al 31 de diciembre de 1999. Las leucemias aportaron el 28,6%, del total de neoplasias; la leucemia linfocítica aguda ocupó el primer lugar con 796 casos (76,3%). Los grupos con mayor frecuencia de leucemias fueron los niños entre 0 a 4 años (37,3% de los casos) y los varones (56,5%). También, se encontró que las leucemias, los tumores óseos y los hepáticos muestran un comportamiento ascendente durante los cuatro quinquenios de estudio<sup>22</sup>. En otro estudio realizado en 2002 en el INC de 295 casos de cáncer en menores de 15 años registrados, se encontró que el 32,9% eran del grupo de leucemias, y de estos, el 84% correspondió a LLA<sup>23</sup>. Por otro lado, según el Registro de Cancerología del INC, en el 2009 se diagnosticaron 242 casos de cáncer en niños; el grupo de leucemias, enfermedades mieloproliferativas y síndromes mielodisplásicos corresponden al 26%, siendo mayor la frecuencia en el grupo de 5 a 14 años. Del total de casos en este grupo, el 20,7% eran leucemias de células precursoras B y el 3,7% leucemias mieloides agudas<sup>24</sup>.

El Instituto Nacional de Salud (INS) de Colombia, en el 2008 inició la vigilancia de las leucemias pediátricas agudas. A partir de ahí, el reporte en la notificación para casos de LLA en Colombia ha sido de 142 casos en 2008, 329 en 2009, 288 en 2010, 295 en 2011 y 144 casos en 2012 (semana epidemiológica 13). 19 casos de

---

<sup>22</sup> TERSELICH ZORKO Greti., MARTÍNEZ PALOMINO Teresa., VEGA RAMÍREZ Ramón Miguel. Cáncer en niños y adolescentes en el Instituto Nacional de Cancerología. *Rev colomb cancerol*. Bogotá, Colombia: revisión de dos décadas. 2002, vol 6 nro. 3. p. 50-65.

<sup>23</sup> PARDO Constanza, et al. CASOS nuevos de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia, 2002. *Rev colomb cancerol*. 2003, vol. 7 nro. 3. p. 4-19.

<sup>24</sup> PIÑEROS MP, et al. Anuario estadístico 2009. Chemistry & amp; Bogotá, Colombia; 2011.

LLA confirmados corresponden al departamento de Santander<sup>25, 26, 27, 28, 29</sup>. Para el año 2018 la tasa de leucemias fue de 4,89 casos por cada 100.000. las leucemias ocupan el primer lugar con un 45,3% de reportes entre los otros cáncer infantiles. Para el año 2018 los siguientes departamentos presentaron las tasas mas altas de incidencia comparada con la nacional como fue Vichada, Huila, Risaralda, Meta y Santander entre otros con valores entre 8 a 10 casos por 100.000 habitantes<sup>30</sup>.

De acuerdo con el Registro Poblacional de Cáncer de Cali (RPCC) y el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Cáncer Pediátrico para la ciudad de Cali (Vigicancer), el comportamiento de las leucemias entre 1994 a 2003 muestra un aumento en la incidencia en el grupo de 1 a 14 años, con un cambio de 14,8 a 20,6 por 1 millón de personas de esa edad<sup>31</sup>. Al comparar como ha sido la tasa incidencia para cáncer hematopoyéticos en menores en el grupo de 10 a 19 años fue 179 casos por millón<sup>32</sup>. Entre el 2010 a 2016 las leucemias en Cali fueron el 79,1% de los canceres reportados en menores de 15 años<sup>33</sup>.

---

<sup>25</sup> INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Bogotá: Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública. Comportamiento epidemiológico de las leucemias pediátricas agudas en Colombia, año 2008.

<sup>26</sup> INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Bogotá: Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública; Sistema de Vigilancia en Salud Pública SIVIGILA. Informe Epidemiológico Nacional, 2009. Bogotá, Colombia.

<sup>27</sup> INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Bogotá: Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública. Casos totales y acumulados en la semana epidemiologica 52 de 2010.

<sup>28</sup> INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Bogotá: Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública; Sistema de Vigilancia en Salud Pública SIVIGILA. Reporte de casos de leucemia aguda pediátrica linfocítica: casos semanales y acumulados.

<sup>29</sup> INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Bogotá: Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública; Sistema de Vigilancia en Salud Pública SIVIGILA. Informe del evento de leucemias agudas pediátricas, hasta el periodo epidemiologico 24 de año 2012. Vol. 23. Bogotá, Colombia; 2012.

<sup>30</sup> INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Bogotá: Informe de Evento Cáncer en menores de 18 años colombia, 2018.

<sup>31</sup> RPCC RP de C de C. Sistema de vigilancia epidemiológica de cáncer pediátrico para la ciudad de Cali, VIGICANCER. 2005

<sup>32</sup> Ibid.

<sup>33</sup> BRAVO Luis Eduardo, et al. Reliable information for cancer control in Cali, Colombia. *Colomb Med.* 2018, 49(1). p. 23-34.

El Registro Poblacional de Cáncer del Área Metropolitana de Bucaramanga (RCP-AMB) en el periodo 2000 a 2004 captó 260 casos de leucemias; las leucemias linfoides representaron el 48% del total, siendo más frecuente en hombres (58,4%); para ese periodo la tasa estandarizada de incidencia anual de leucemias para Colombia era de 8,7 para hombres y 7,2 mujeres por cada 100.000 habitantes<sup>34</sup>. Un informe del RCP-AMB de los años 2003 a 2007, reportó una tasa incidencia estandarizada por edad para hombres de 2,6 y mujeres 1,7 por cada 100.000 personas año para la leucemia linfóide y una tasa de mortalidad estandarizada por edad en ambos sexos de 2,1 por cada 100.000 personas año para el Área Metropolitana de Bucaramanga<sup>35</sup>. Respecto al comportamiento del cáncer infantil, el RCP-AMB para el periodo 2003 a 2007 entre los residentes de los cuatro municipios del Área (Bucaramanga, Floridablanca, Piedecuesta y Girón) encontró 207 casos en menores de 15 años, en donde las leucemias representan el 39% del total de grupos de cáncer, seguido por los tumores cerebrales y los linfomas<sup>36</sup>.

Según, dicho registro, la leucemia linfóide aguda es el 56% entre el grupo de leucemias, enfermedades mieloproliferativas y enfermedades mielodisplásicas. Según sexo, 62,0% eran varones menores de 15 años con LLA. En promedio durante el periodo de análisis se diagnosticaron 16 casos de leucemias cada año y 9 casos de LLA por año. La tasa anual de incidencia de leucemia en niños fue mayor comparada con las niñas: en los niños fue de 64,8 por 1 millón (36,3 para LLA) frente a 40,3 por 1 millón en niñas (22,8 para LLA). La tasa global anual de incidencia para las leucemias fue alta en varones: 52,6 por 1 millón <15 años; es alta cuando se

---

<sup>34</sup> URIBE PÉREZ, Claudia Janeth; SERRANO GÓMEZ, Sergio Eduardo, HORMIGA SÁNCHEZ, Claudia Milena. Incidencia de cáncer en el Área Metropolitana de Bucaramanga, 2000-2004. *Med Unab.* 2007, 10(3). p. 73-80.

<sup>35</sup> URIBE, Claudia ; OSMA, Sonia ; HERRERA V, Article O. Cancer incidence and mortality in the Bucaramanga metropolitan area, 2003-2007. *Colomb Med.* 2012, 43(4). p. 209-97.

<sup>36</sup> URIBE Claudia Janeth, et al. Cáncer infantil en el Área Metropolitana de Bucaramanga, Colombia, 2003-2007. *Med Unab.* Bucaramanga (Colombia). Universidad Autónoma de Bucaramanga. 2011, vol. 14, nro. 2. p. 86-93.

compara con lo reportado en Argentina (30,5), Cuba (30,4) y Estados Unidos (30,7), entre otros<sup>37</sup>.

## 1.2 MORTALIDAD

Según Globocan 2018, hay una tendencia hacia la reducción de la mortalidad por leucemias en algunas regiones del mundo<sup>38</sup>. La tasa mundial de mortalidad por leucemias en 2018 fue de 1,5 por 100.000 menores de 15 años. En la región de Latinoamérica y Caribe de 2,0; para Colombia fue de 2,3, México 2,2 siendo altas comparada con países como Chile 1,6, Brasil 1,4. Para países como Estados Unidos fue de 0,52 y Reino Unido con 0,45<sup>39</sup>. Para el Reino Unido entre el 2015 al 2017 se presentó en promedio 53 muertes por leucemia (22%) promedio de todas las muertes en menores de 15 años<sup>40</sup>. En Estados Unidos se reporta una tasa de mortalidad de 0,2 por cada 100,000 entre 2012 a 2016 para menores de 15 años en LLA<sup>41</sup>.

En un reporte del comportamiento de la tendencia del cáncer infantil en Estados Unidos entre 1975 a 1995 se encontró que la tasa de mortalidad para todos los tipos de cáncer disminuyó en un 58%, siendo en las leucemias del 52%. La tasa de leucemia pasó de 2,1 a 1,0 entre 1975 a 1977 y 1993 a 1995, respectivamente<sup>42</sup>. Un subsiguiente informe, que analizó la mortalidad ocurrida entre 1990 a 2004, reportó 34.500 casos, 25,5% leucemias. Se determinó que la tasa de mortalidad por leucemia cambió de 10,3 (1990) a 6,9 (2004), con una disminución de -3,0% por

---

<sup>37</sup> Ibid.

<sup>38</sup> INTERNATIONAL AGENCY RESEARCH CANCER (IARC). Globocan 2008, leukemia mortality age [0-14]: both sexes. Lyon, France; 2012.

<sup>39</sup> INTERNATIONAL AGENCY RESEARCH CANCER (IARC). Estimated crude mortality rates in 2018, both sexes, ages 0-14-GLOBOCAN 2018. Lyon, France; 2018.

<sup>40</sup> CANCER RESEARCHS UK. Children's cancers statistics. England; 2016.

<sup>41</sup> CANCER S. Op. cit.

<sup>42</sup> LINET MS, et al. Cancer Surveillance Series: Recent Trends in Childhood Cancer Incidence and Mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 1999, 91(12). 1051-1058.

año (IC95% -3,5 a -2,5)<sup>43</sup>. Para 2012 se estima que en EEUU de 1.340 muertes en <15 años una tercera parte fue por leucemias<sup>44</sup>.

Un estudio de monitoreo de las tendencias de mortalidad infantil en cuatro regiones del mundo (Américas, Asia y Oceanía) entre 1970 a 2007, con la inclusión de 24 países, informa que los patrones de mortalidad se comportaron de manera similar entre las regiones y el tiempo de análisis. Se observó que las leucemias representaron el 33% de todos los cánceres infantiles. Entre 1990-1994 las tasas más altas de mortalidad en niños se encontraron en Azerbaiyán, Singapur, Kazakstán, Venezuela y Uzbekistán (aproximadamente 3 por 100.000 habitantes), mientras que entre niñas se encontraron en Azerbaiyán, México y Ecuador (aproximadamente 2,1 por 100.000 habitantes). Entre 2005 a 2007 la situación fue similar para estas áreas, pero los países de altos ingresos registraron tasas inferiores a 1,0 por 100.000 en varones y de 0,8 por 100.000 en niñas<sup>45</sup>. Una situación similar se encuentra en Madrid (España), donde la tendencia de la mortalidad por cáncer en <20 años entre 1977 y 2001 disminuyó un 41%, variando según el tipo de cáncer: leucemias 38%, linfomas no Hodgkin 58% y tumores malignos encefálicos 45%. El último quinquenio de análisis tiene un porcentaje mayor de disminución anual (4,7%) que el período completo (2,2%)<sup>46</sup>.

En Latinoamérica, un análisis de la mortalidad en menores de 15 años entre 1980 a 2004, mostró que en México se dio un incremento en la tasa anual en los varones en el periodo 1980 a 1987 (3,31%; IC95% 1,68 a 4,96) así como también entre las mujeres (0,90%; IC95% 0,56 a 1,24). Este fenómeno también se documentó en Paraguay entre 1980 a 1998, con un incremento anual de 2,07% (IC95% 0,40 a

---

<sup>43</sup> BRAVO. Op. cit., p. 22-34.

<sup>44</sup> SOCIETY T LEUKEMIA & L. FACTS 2010 – 2011. New York; 2011.

<sup>45</sup> CHATENOU D Liliane, et al. Childhood cancer mortality in America, Asia, and Oceania, 1970 through 2007. *Cancer*. 2010 Nov 1, 116(21). p. 5063–5074.

<sup>46</sup> URIBE. Op. cit., p. 209–297.

3,76)<sup>47</sup>. Otro reporte halló que la mortalidad en México en niños fue de 34,6 casos por 100.000 habitantes (1990 a 1994) y de 39,5 entre 1995 a 2000, lo que implicó un incremento del 16,2%<sup>48</sup>. Brasil reporta que de 1980 a 2002 la tasa de mortalidad por leucemias disminuyó de forma significativa en ambos sexos, con un porcentaje anual de cambio (APC) de -0,98% (IC95% -1,36 a -0,61); se notó un gran descenso en los menores de 5 años APC (-1,47%, IC95% -0,79 a -2,15)<sup>49</sup>. En hispanos residentes en America, entre 2000 a 2009 la tasa de fallecimiento entre todos los canceres en niños menores de 15 años disminuyo a 2,2%<sup>50</sup>.

Según el informe del INC de Colombia en el año 2015, reporto una tasa de mortalidad para LLA de en niños de 2,2 y niñas 1,7 por cada 100.000<sup>51</sup>. Según el Registro Poblacional de Cali en cuanto a la tendencia de la mortalidad para las neoplasias malignas infantiles en el periodo de 1989 a 2008, la leucemia obtuvo la tasa más alta y tiene un ascenso marcado a partir de los 4 años de edad (figura 1)<sup>52</sup>. En un análisis de mortalidad infantil por cáncer en Colombia, Cali entre 1985 a 2008 se describe la tasa ajustada de mortalidad por edad en leucemias, donde en los niños fue 26,9 y en las niñas 22,2 por millón, las tasas mostraron un descenso en los primeros quinquenio en los niños y luego permanecen estables; en las niñas la tendencia al descenso se mantiene desde el segundo quinquenio de análisis<sup>53</sup>. Según datos de sistema de información de cáncer en Colombia se tiene un reporte de una tasa de mortalidad para leucemias en menor de 15 años año 2017(2015-2019) en Cali para los grupos de 0 a 4 años 0,2, 5 a 9 años 0,9, de 10 a 14 años

---

<sup>47</sup> URIBE. Op. cit., p. 86–93.

<sup>48</sup> FAJARDO GUTIÉRREZ Arturo. Mortalidad por cancer en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2005, vol. 62, nro. 1. p. 1–3.

<sup>49</sup> RIBEIRO Karina, LOPES Luis, CAMARGO Beatriz. Trends in childhood leukemia mortality in Brazil and correlation with social inequalities. *Cancer.* 2007 Oct 15, 110(8). p. 1823–1831.

<sup>50</sup> AMERICAN CANCER SOCIETY. Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos 2012-2014. Atlanta, Estados Unidos; 2014.

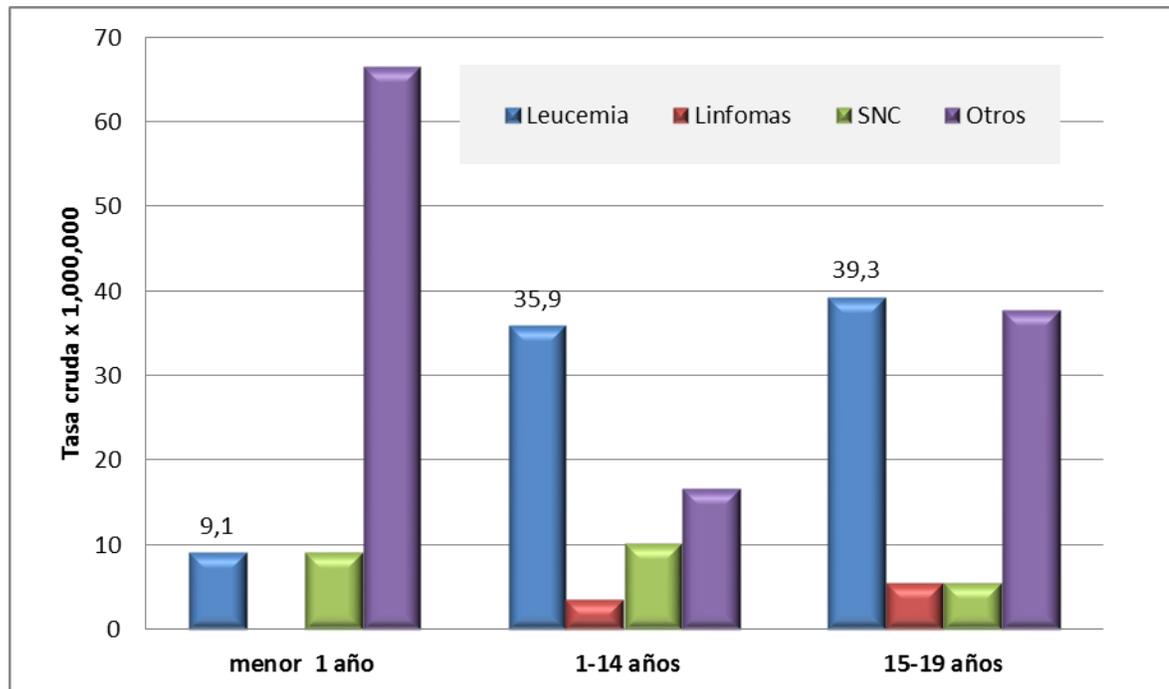
<sup>51</sup> ACUÑA L, et al. Situación del cáncer en Colombia 2015 . 2015. p. 336.

<sup>52</sup> REGISTRO POBLACIONAL DE CÁNCER DE CALI RPCC. Cali. Sistema de vigilancia epidemiológica de cáncer pediátrico para la ciudad de Cali, VIGICANCER.

<sup>53</sup> PIÑEROS Marion, GAMBOA Oscar y SUAREZ Amaranto. Mortalidad por cancer infantil en Colombia durante 1985 a 2008. *Rev Panam Salud Publica.* 2011, vol. 30, nro 1. p. 15-21.

1,1 casos por cada 100.000 menores de 15 años y para Santander fue de 1,0 para los grupos de 0 a 9 años y de 10 a 14 años de 2,0 casos por cada 100.000 menores de 15 años<sup>54</sup>.

**Figura 1. Tasa de mortalidad por cáncer pediátrico en Cali, 1989-2008**



Fuente: elaboración propia

### 1.3 SUPERVIVENCIA Y SUS DETERMINANTES

Es un estudio entre 1962 a 1997 en Estados Unidos, se encontró que la supervivencia global en niños con LLA osciló entre menos del 20% hasta alcanzar más del 80%<sup>55</sup>. Refieren algunos autores que este resultado se ha visto modificado por la influencia del desarrollo de medicamentos, la clasificación de riesgo para la

<sup>54</sup> INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA -INC. DANE. Datos de mortalidad en Colombia. Sistema de información de cáncer en Colombia -SICC (Versión 1.0).

<sup>55</sup> PUI C, E W, Pharm E. Acute Lymphoblastic Leukemia. Lancet. 1998; 352 (9144). 1923–1926

administración de las terapias<sup>56,57</sup>, así como la protección al sistema nervioso central (SNC)<sup>58,59</sup> y el cambio en los factores pronósticos<sup>60,61,62</sup>. Al comparar la supervivencia de algunos países tanto de bajos ingresos, medios y altos entre los periodos de 2005 a 2009 se encontró una mejora porcentual entre el 5% o mas entre algunos países como Colombia de 41% a 51%, Estados Unidos entre el 83% al 89%, Bulgaria del 57% al 72% entre otros<sup>63</sup>. Según el periodo entre el 2009 al 2015 según reporte del Instituto Nacional del Cancer una supervivencia del 91,9% para la LLA en menores de 15 años<sup>64</sup>.

En países de Europa el comportamiento de esta supervivencia ha sido similar con los Estados Unidos. En el Reino Unido la supervivencia para leucemia en 1960 a los cinco años era menos del 10%, y entre 1992 a 1996 alcanzó el 81%<sup>65</sup>. Entre los años 2001 al 2005 para las leucemias fue a 10 años del 81%<sup>66</sup>.

En otros países de Europa entre 1990 a 1994 la supervivencia a cinco años fue de 84,4% en los países nórdicos, de 81,1% en Dinamarca, de 78,6% en Italia y de 67,9% en los países del Este<sup>67</sup>. En Austria entre 1997 a 2006 en menores de 15 años con LLA se encontró que dicha supervivencia era de 80,6%<sup>68</sup>. Un fenómeno

---

<sup>56</sup> SOCIETY T LEUKEMIA & L. FACTS 2010 – 2011. Op. cit.

<sup>57</sup> CHATENOU. Op. cit., p. 5063–5074.

<sup>58</sup> VERA LÓPEZ, I. et al. Mortalidad por cáncer en niños y adolescentes de la Comunidad de Madrid, 1977-2001. *An Pediatría*. 2005, 62(5). p. 420–426.

<sup>59</sup> CURADO Maria Paula, et al. Leukemia mortality trends among children, adolescents, and young adults in Latin America. *Rev Panam Salud Publica*. 2011 Mar, 29(2). p. 96–102.

<sup>60</sup> SOCIETY T LEUKEMIA & L. FACTS 2010 – 2011. Op. cit.

<sup>61</sup> FAJARD. Op. cit., p. 1. 1–3.

<sup>62</sup> RIBEIRO. Op. cit., p. 1823–1831.

<sup>63</sup> JEMAL. Op. cit.

<sup>64</sup> CANCER S. Op. cit.

<sup>65</sup> CANCER RESEARCHS UK. Cancer Stasts Leukemia -UK. Cancer Stats-Leukemia -UK. England; 2019.

<sup>66</sup> CANCER RESEARCHS UK. Children's cancers statistics. England; 2016.

<sup>67</sup> GATTA G, et al. Childhood cancer survival in Europe. *Ann Oncol*. 2003 Dec 1. 14(90005). 119v–127.

<sup>68</sup> BAADE P.D., et al. Population-based survival estimates for childhood cancer in Australia during the period 1997-2006. *Br J Cancer*. 2010 Nov 23. 103(11).1663–1670.

similar ocurre en Irlanda: la supervivencia a cinco años entre 1994 a 2005 fue del 80%<sup>69</sup>.

Sin embargo, se presenta una diferencia en la supervivencia en países de altos ingresos comparado con los países de medianos y bajos ingresos<sup>70,71</sup>. En una investigación que se realizó en Estados Unidos para explorar la supervivencia en niños de Filipinas comparado con residentes Filipinos, Asiáticos Americanos y Caucásicos mostró que la supervivencia a cinco años en niños con leucemia y linfomas entre 2001 a 2005 fue inferior entre Filipinos residentes en su país (32,9% en varones y 47,7% en niñas) frente a los niños Asiáticos Americanos (80,1% y 90,5%) o Caucásicos (81,9% y 87%); exponen los autores que estas diferencias muestran las deficiencias de la prestación de los servicios de salud, lo cual subraya la necesidad de mejorar el acceso a los servicios de salud, diagnóstico y tratamiento<sup>72</sup>.

En un estudio realizado en países de Centro América y el Caribe entre pacientes diagnosticados entre 1996 a 1999, encontraron 2.214 casos de cáncer infantil (52,4% leucemias agudas). La supervivencia a tres años fue de 74,2% en Costa Rica, 62,2% en Cuba y 61,7% en Nicaragua, siendo aún más baja en Guatemala, Honduras, Salvador y República Dominicana. También se reportó un 16% de abandono del tratamiento, considerado como un factor que afecta la supervivencia en niños de estas regiones<sup>73</sup>. En otro estudio realizado en el Salvador con registros de pacientes diagnosticados entre enero de 2000 a junio de 2007, la supervivencia

---

<sup>69</sup> WALSH Paul, et al. Childhood cancer survival in Ireland: temporal, regional and deprivation-related patterns. *Eur J Cancer*. 2011 Aug. 47(12). p. 1852–62.

<sup>70</sup> PUI. Op. cit., p. 1923–1926.

<sup>71</sup> SCHULTZ Kirk, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood*. 2007 Feb 1. 109(3), p. 926–935.

<sup>72</sup> BONILLA Miguel, et al. Predictors of outcome and methodological issues in children with acute lymphoblastic leukaemia in El Salvador. *Eur J Cancer*. 2010 Dec, 46(18). p. 3280–6.

<sup>73</sup> VALSECCHI MG. et al. Clinical epidemiology of childhood cancer in Central America and Caribbean countries. *Ann Oncol*. 2004 Apr 1, 15(4). p. 680–685.

global a los cinco años fue de 77,7% y 61,9% para pacientes con riesgo estándar y riesgo alto, respectivamente<sup>74</sup>. En el Hospital São Lucas de Rio Grande do Sul en Brasil se evaluó la tasa de supervivencia a los 10 años comparando dos protocolos del *Berlín-Frankfurt-München trial*: BFM 90 y BFM 95. La supervivencia para cada uno estuvo en 57% y 66%<sup>75</sup>.

En Colombia sobre la evaluación de la supervivencia en niños con leucemia, algunos estudios presentan solo datos sobre supervivencia global. De Cali se encuentran varios informes: uno es el realizado en el Hospital Universitario de Cali entre enero de 1993 a abril de 1999 en niños con LLA, donde la supervivencia libre de eventos entre los niños con LLA de bajo riesgo fue de 40%, mientras que entre los de alto riesgo fue de 50%; los autores comentan que estos resultados pudieron darse por clasificación inadecuada de riesgo dado por falta de disponibilidad de inmunofenotipo y cariotipo al momento del diagnóstico inicial<sup>76</sup>. El segundo menciona que en el periodo 1994 a 2003 la supervivencia a cinco años en Cali para las leucemias fue del 52%, baja comparada con la obtenida para linfomas<sup>77</sup>. Otro estudio con menores de 15 años con leucemias y linfomas atendidos entre enero de 1998 a diciembre de 2006 muestra una supervivencia a cinco años para leucemias del 42% inferior comparada al 73% de los linfomas<sup>78</sup>. Un estudio más reciente evaluó la supervivencia en niños con LLA diagnosticados desde enero de 2009 y seguidos hasta agosto de 2010; la supervivencia libre de eventos a 18 meses fue 71%(IC95% 52 a 83), según tipo de aseguramiento se encontraron diferencias: 92%(IC95% 77 a 97) en niños del régimen contributivo y 56% (IC95% 32 a 74) para

---

<sup>74</sup> BONILLA. Op. cit., p. 3280–3286.

<sup>75</sup> LAKS Dani, et al. Survival evaluation of children with acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Munich trial. *J Pediatr* (Rio J). 2003, vol. 79, nro 2. p. 149–158.

<sup>76</sup> QUINTERO DE CHARRY, Margarita. Resultados del tratamiento de leucemia linfoblástica aguda en niños. *Colomb Med*. 1998, vol. 30, nro 4. p. 148–56.

<sup>77</sup> GUTIÉRREZ A, et al. Supervivencia de cáncer de niños en Cali, Colombia, 1994-2003. In: XI Simposio de investigaciones en Salud Innovación y Tecnología para la Salud. 2007. p. 1–2.

<sup>78</sup> DÍAZ Yaisa Valeria, et al. Survival to leukemia and lymphomas in children at a University Hospital in Cali, Colombia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011 Oct, 33(7). e284-288.

el subsidiado<sup>79</sup>. Así mismo se identificó una supervivencia global para leucemia del 55% para este grupo en el periodo de 2005 a 2009 (IC95% 48,9-61,0%)<sup>80</sup>.

En Santander, en el estudio de Kraev y Rueda compararon dos esquemas de tratamiento en periodos diferentes en cuanto a supervivencia a 4 años; unos pacientes recibieron entre 1993 a 1998 el protocolo BFM, con supervivencia de 46,1%, mientras que el grupo con diagnóstico entre 1998 a 2002 que recibió el protocolo TEXAS, con una supervivencia de 45,4%, sin encontrar diferencias estadísticas significativas entre estos grupos<sup>81</sup>. Un estudio posterior realizado por Sarmiento entre 63 pacientes con LLA diagnosticados entre enero de 2007 y junio 2010, 8 fallecieron en diferentes etapas de proceso diagnóstico y tratamiento (letalidad de 12,7%, IC95% 5,6 a 23,5%), la supervivencia estimada a tres años de seguimiento fue del 80,4% (IC95% 61,0 a 90,8)<sup>82</sup>.

Si bien la supervivencia es considerada como un indicador de calidad de la atención a pacientes con cáncer, la cual es sensible a la accesibilidad de los servicios y la calidad de la atención<sup>83</sup>. Es importante caracterizar el comportamiento de esta patología con miras a aproximarse la evaluación de las acciones que realizan los diversos actores que intervienen en la atención. considerando las dificultades de

---

<sup>79</sup> BRAVO O LE, et al. Resúmenes de Trabajos de Investigación – XII Simposio de Investigación Facultad de Salud, Universidad del Valle. Cali; 2010.

<sup>80</sup> BRAVO. Op. cit., p. 22-34.

<sup>81</sup> KRAEV KADEMOVA VM, RUEDA AE. Comparación de dos protocolos de quimioterapia para el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda de riesgo estándar en el Hospital Universitario Ramón González Valencia, Bucaramanga – Colombia. *Chemistry & Universidad Industrial de Santander*; 2004.

<sup>82</sup> SARMIENTO W EP, RUEDA AE. Relación entre las coexpresiones mieloides y de células b maduras y la clasificación de riesgo de leucemia linfocítica aguda en niños. *Chemistry & biodiversity*. 2011, vol. 1.

<sup>83</sup> LA VECCHIA C, et al. Trends in childhood cancer mortality as indicators of the quality of medical care in the developed world. *Cancer*. 1998 Nov 15, vol. 83, nro 10. p. 2223–7.

acceso a los servicios de salud que se presentan en nuestro país y el alto costo de la atención<sup>84</sup>.

También se adiciona a esta problemática la no unificación de criterios de manejo establecidos en el país desde el nivel central, la no adherencia a los protocolos y el impacto de los problemas administrativos que se presentan por nuestro Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) que pueden convertirse en un obstáculo en las diferentes fases del tratamiento, afectando de esta manera la supervivencia en los niños que presentan esta patología<sup>85,86</sup>.

Por otra parte, en Colombia en el año 2006, la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica (ACHOP), teniendo a consideración que la supervivencia en Colombia no se comportaba como lo refiere la literatura internacional, quizás debido a factores de tipo sociocultural y económico que puedan afectar el desenlace final de los niños con leucemia, decidieron en ese entonces, con el apoyo de especialistas del *St. Jude Research Hospital* entre otros, realizar una versión del protocolo internacional *BFM Intercontinental 2002* para el manejo de niños con LLA, denominado para nuestro país “Protocolo para el Tratamiento de Leucemia Linfocítica Aguda en niños con LLA-ACHOP 2006”<sup>87</sup>.

En un estudio realizado en Santander sobre la carga de esta enfermedad, se estimaron los años de vida saludables perdidos por muerte prematura y discapacidad (AVISA), los años saludables perdidos por mortalidad prematura (AVPM) y los perdidos por vivir con discapacidad (AVD). El total de AVISA para las

---

<sup>84</sup> COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCION. Resolución 0163 (01, febrero, 2012). Por la cual se reglamenta el funcionamiento del Consejo Nacional y de los Consejos Departamentales Asesores en Cáncer Infantil. Bogotá. El Ministerio. 2012. p. 9.

<sup>85</sup> Ibid.

<sup>86</sup> COLOMBIA. CONGRESO DE LA REPÚBLICA. Ley 1388 (26 de mayo, 2010). Por el derecho a la vida de los niños con cáncer en Colombia. En: Diario Oficial. mayo de 2010. Nro. 47.721 p. 1-9.

<sup>87</sup> ASOCIACION COLOMBIANA DE HEMATOLOGIA Y ONCOLOGIA ACHOP. Protocolo para tratamiento de leucemia linfocítica aguda en niños LLA-ACHOP 2006 basado en BFM-Intercontinental 2002. 2006. p. 1–22.

leucemias dentro del grupo de 0 a 4 años para ambo sexos fue 43 AVISA totales por 100.000 personas y en el grupo de 5-14 años fue 73 AVISA totales por 100.000 personas<sup>88</sup>.

Algunos autores consideran importante desarrollar estudios de supervivencia en niños con, cáncer en países de bajo y medianos recursos<sup>89,90,91</sup>. Si consideramos las características de nuestro país y región, será apropiado explorar otros factores (estado nutricional, accesibilidad a la terapia, efecto de la toxicidad al tratamiento, abandono a la terapia, educación de los padres, ingresos económicos, oportunidad de la atención), que pueden estar relacionados con el no cumplimiento al tratamiento y por consiguiente afectar la supervivencia de estos niños buscando de esta manera implementar iniciativas que ayuden a mejorar los indicadores de salud para esta población con cáncer<sup>92,93</sup>.

En el estudio de Suárez sobre abandono en niños con cáncer tratados en el INC en Colombia, el autor refiere que la edad del paciente, el tipo de tratamiento, el régimen de seguridad social, el nivel educativo de los padres se asocia con riesgo de abandono y por ende mayor riesgo de morir. También causas administrativas (trámite de autorizaciones o cambio de institución), condición económica y miedo al manejo son factores que motivan a los padres a no cumplir con el tratamiento<sup>94</sup>.

---

<sup>88</sup> ESQUIAQUI FELIPE, Rafael, et al. Carga de enfermedad por cancer en Santander 2005. 2010. *Rev. Salud Pública*. 2012, 14(2). p. 213-225.

<sup>89</sup> JAMES BJ, et al. Factors influencing time to diagnosis of childhood cancer in Ibadan, Nigeria. *Afr Health Sci*. 2009, vol. 9, nro 4. p. 247–53.

<sup>90</sup> VILLASIS KEEVER, Miguel Angel, et al. Metaanálisis sobre los factores pronóstico relacionados con la mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda Meta-analysis. *Bol Med*. 2012, vol. 69, nro 3. p. 226–232.

<sup>91</sup> RENDÓN MACÍAS, Mario Enrique, et al. Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda . Revisión de las últimas cuatro décadas. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012, Vol. 69, nro 3. p. 153–163.

<sup>92</sup> MASERA G, et al. North-South twinning in paediatric haemato-oncology: The La Mascota programme, Nicaragua. *Lancet*. 1998, 352(9144). p. 1923–1926.

<sup>93</sup> RODRIGUEZ GALINDO Carlos, et al. Global challenges in pediatric oncology. *Curr Opin*. 2013 Feb. 25(1). p. 3–15.

<sup>94</sup> SUÁREZ Amaranto, et al. Abandono del tratamiento : una causa de muerte evitable en el niño con cáncer. *Rev Colomb Cancerol*. 2011, 15(9). 22–9.

Otro estudio sobre el análisis de mortalidad por leucemias pediátricas en menores de 15 años en el INC 2008 a 2010 refiere que de 24 muertes analizadas el 50% era del régimen subsidiado, mientras que el 37,5% no estaban asegurados. Un 50% presentó problemas de accesibilidad geográfica e infraestructura en el primer lugar de atención. Entre las limitaciones relacionadas con el tratamiento oportuno está que el 66,7% de los pacientes fueron trasladados entre EPS, 25,5% tuvieron demora en la generación de autorizaciones, mientras que un 58,6 tuvieron otros tipos de problemas con sus EPS. Adicionalmente, una de las posibles causas de no adherencia al tratamiento (abandono) puede ser la baja percepción de curación 25%<sup>95</sup>.

A pesar de poder determinar factores biológicos que se relacionan con la supervivencia, existe un interés de los profesionales especializados en el tema de identificar cuáles son estos factores biológicos que se presentan en la población que se tratan en el departamento de Santander para la LLA, así como otras variables (que pueden determinar la supervivencia libre de enfermedad en los niños) y de esta forma contribuir a generar herramientas que orienten como disminuir la mortalidad en esta población, su atención y tratamiento y se soporta en el interés del gobierno nacional por mejorar la supervivencia de los niños con cáncer, el cual está enmarcado y soportado por la Ley 1388 de 2010<sup>96</sup> y demás reglamentación relacionada con el Sistema General de Seguridad Social.

---

<sup>95</sup> VERA Anyul Milena, et al. Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomédica* [en línea]. 2012, 32(3). 1–28.

<sup>96</sup> COLOMBIA. CONGRESO DE LA REPÚBLICA. Ley 1388. Op. cit. p. 1-9.

## 2. LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

Las leucemias agudas son una proliferación neoplásica que se caracteriza por crecimiento incontrolado de células mieloides o linfoides inmaduras que no tienen la posibilidad de someterse a la maduración<sup>97</sup>. Se cree que esta situación es dada por mutación espontánea o inducida por agentes virales o químicos, dando origen a estas formas inmaduras (blastos) que no se diferencian y se vuelven predominantes en la médula ósea y esta proliferación desplaza las líneas celulares normales<sup>98,99</sup>.

Las leucemias pueden clasificarse en agudas y crónicas. De una manera simple, en las leucemias agudas hay proliferación de células inmaduras malignas de la línea linfoide llamada leucemia linfoblástica aguda (LLA) y de la línea mieloides, que se denomina leucemia aguda mieloides (LMA)<sup>100,101</sup>. En cambio, las leucemias crónicas son proliferaciones clonales, en la cual las células alcanzan características maduras. Esta transformación puede afectar la línea linfoide dando origen a la leucemia linfoide crónica (LLC) o, si la afectada es la línea mieloides, a la leucemia mieloides crónica (LMC)<sup>102</sup>.

### 2.1 ETIOLOGÍA Y FACTORES PREDISPONENTES

El desarrollo de la LLA se considera como un trastorno progresivo clonal impulsado por mutaciones genéticas. El evento desencadenante o agente etiológico no está

---

<sup>97</sup> CALVO F. 8.22 Leucemia, Plasmocitoma y mieloma Múltiple en oncología Radioterápica. España. ARAN. 2010. p. 1138–53.

<sup>98</sup> QUINTERO. Op. cit. p. 148–56.

<sup>99</sup> GUTIÉRREZ. Op. cit. p. 1–2.

<sup>100</sup> HAY William et al. Diagnóstico y tratamiento pediátrico. Mexico. McGraw-Hill. 2010. p. 1–1323.

<sup>101</sup> CORREA José Alberto, GÓMEZ Juan Fernando y POSADA Ricardo. Fundamentos de pediatría. Medellín, Colombia. CIB. Fondo Editorial. 2004. p. 1743–1755

<sup>102</sup> Ibid.

claro aún, por lo cual se consideran varios factores que pueden estar relacionados con el inicio de esta enfermedad<sup>103</sup>.

**2.1.1 Factores genéticos.** Están relacionados con la presencia de translocaciones cromosómicas, deleciones cromosomales y anormalidades de cariotipo<sup>104</sup>.

La trisomía 21 (síndrome de Down) es la anormalidad más común asociada en niños con LLA. Quienes la tienen presentan un riesgo 15 veces mayor de desarrollar LLA<sup>105,106,107</sup>. Otras alteraciones genéticas igualmente relacionadas son el síndrome de Klinefelter, es síndrome de Bloom, la anemia de Faconi y la ataxia telangiectasia<sup>108,109,110</sup>. Puumala en su estudio de casos y controles no halló relación entre el tiempo de tratamiento de los padres con niños síndrome Down y tratamiento de fertilidad un año antes del nacimiento del hijo, ni tampoco con la presencia de LLA en niños, aunque sí lo halló con LMA (OR 1,06, IC95% 1,01 a 1,12)<sup>111</sup>.

Entre las translocaciones más frecuentes en los casos de LLA, se incluyen fusión TEL/AML-1, t(12, 21)<sup>112,113,114</sup>, MLL/4F4, t(4, 11), t(9, 11) (p 22; q23) y t(11, 19), así

---

<sup>103</sup> TOMLINSON Deborah y KLINE Nancy E. Pediatric Oncology Nursing. London New York. Springer. 2005. p. 1–605.

<sup>104</sup> FADERL SH, Kantarjian HM. Acute lymphoblastic leukemia epidemiology and etiology. In: Estey EH, Faderl SH, Kantarjian H, editors. Hematology malignances: acute leukemias. Springer B. New York; 2012. p. 345–63.

<sup>105</sup> Ibid.

<sup>106</sup> PIETERS R. Infant acute lymphoblastic leukemia: lessons learned and future directions. *Curr Hematol Malig Rep*. 2009 Jun 30, 4(3). 167–174

<sup>107</sup> SIERRASESÚMAGA Luis. Tratado de oncología pediátrica. Madrid. Pearson. 2006. p. 1–936.

<sup>108</sup> TOMLINSON. Op. cit., p. 1–605.

<sup>109</sup> FADERL. Op. cit., p. 345–63.

<sup>110</sup> SIERRASESÚMAGA. Op. cit., p. 1–936.

<sup>111</sup> PUUMALA Susan, E., et al. Reproductive history, infertility treatment, and the risk of acute leukemia in children with down syndrome. *Cancer*. 2007, 110(9). p. 2067–2074.

<sup>112</sup> FADERL. Op. cit., p. 345–63

<sup>113</sup> PIETERS. Op. cit., 167–74

<sup>114</sup> MCHALE Cliona, et al. Prenatal origin of TEL-AML1-positive acute lymphoblastic leukemia in children born in California. *Genes Chromosomes Cancer*. 2003 May, 37(1). p. 36–43.

como las translocaciones (q23, p13)<sup>115</sup> y CDK6-MLL<sup>116</sup>. Wiemels expresa que la LLA se inicia con una translocación TEL/AML-1 *in útero*<sup>117</sup>. La presencia del cromosoma Philadelphia positivo t(9; 22) y la translocación t(1;19) son poco habituales en LLA<sup>118, 119, 120</sup>. Entre las deleciones que ocurren en niños con LLA está la 6q que se presenta en un 11% de los casos<sup>121</sup>; algunos niños con t(12, 21) también presentan deleción (12p12-13), cosa que ocurre en el 77% de los casos<sup>122</sup>.

**2.1.2 Infección.** Se han generado diversas hipótesis que tratan de explicar la relación de la presencia de la infección en la LLA. La primera es que la enfermedad puede ocurrir en la edad cuando el sistema inmunológico no se encuentra muy desarrollado y se da por los efectos oncogénicos de algunos virus<sup>123, 124</sup>; la segunda, es la exposición a un agente infeccioso como el virus Epstein-Barr (EBV) o linfoma de Burkitt en vía prenatal y durante el parto<sup>125, 126, 127, 128</sup>.

**2.1.3 Exposición a sustancias químicas.** Las sustancias químicas más asociadas a LLA<sup>129</sup> en niños son:

---

<sup>115</sup> PIETERS. Op. cit., p. 167–74.

<sup>116</sup> FADERL. Op. cit., p. 345–63.

<sup>117</sup> WIEMELS JL, et al. Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Lancet*. 1999;354(9189), p. 1499–503.

<sup>118</sup> SIERRASESÚMAGA. Op. cit., p. 1–936.

<sup>119</sup> MCHALE Cliona, et al. Prenatal origin of TEL-AML1-positive acute lymphoblastic leukemia in children born in California. *Genes Chromosomes Cancer*. 2003 May, 37(1). 36–43.

<sup>120</sup> EDEN Tim. Aetiology of childhood leukaemia. *Cancer Treat Rev*. 2010 Jun, 36(4). p. 286–97.

<sup>121</sup> FADERL. Op. cit., p. 345–363.

<sup>122</sup> *Ibid.* p. 345-363.

<sup>123</sup> BELSON Martín, KINGSLEY Beverely, HOLMES Adrienne. Risk Factors for Acute Leukemia in Children: A Review. *Environ Health Perspectives*. noviembre 2006, vol. 115, nro. 1. p. 138-145.

<sup>124</sup> SARMIENTO. Op. cit.

<sup>125</sup> BELSON. Op. cit., p. 138-145.

<sup>126</sup> FADERL. Op. cit., p. 345–63.

<sup>127</sup> SIERRASESÚMAGA. Op. cit., p. 1–936.

<sup>128</sup> LEHTINEN Matti, et al. Maternal Herpesvirus Infections and Risk of Acute Lymphoblastic Leukemia in the Offspring. *Am J Epidemiol*. 2003 Aug 1, 158(3). p. 207–13.

<sup>129</sup> BELSON. Op. cit., p. 138-145.

**2.1.3.1 Hidrocarburos.** Estos son compuestos orgánicos compuestos de átomos de hidrogeno y carbono<sup>130, 131</sup>. Diversos estudios se han realizado para demostrar la relación entre la exposición de los padres o de los niños a estas sustancias. Un estudio de casos y controles por Shu en 1999 mostró que son condiciones de riesgo de LLA en niños la exposición materna a solventes (preconcepción OR 1,8, IC95%1,3 a 2,5; durante el embarazo OR 1,6, IC95%1,1 a 2,3), a diluyentes de pinturas (preconcepción OR 1,6, IC95% 1,2 a 2,2; durante el embarazo OR 1,7, IC95% 1,2 a 2,3) y a sustancias de procesamiento del material plástico (postnatal OR 2,2, IC95% 1,0 a 4,7)<sup>132, 133</sup>.

Un estudio de casos y controles más reciente de Castro y Orozco realizado en Santander reportó que la exposición preconcepcional de los padres a los hidrocarburos es un factor de riesgo para el desarrollo de LLA en los hijos, tal como se aprecia la tabla 1<sup>134</sup>.

**Tabla 1. Características de los padres de riesgo para el desarrollo de LLA en los hijos**

Característica	OR (IC 95%)
Exposición ocupacional de ambos padres a hidrocarburos 24 meses antes de la concepción	13,4 (3,3 a 54,7)
Uno o ambos padres fumadores activos 24 meses antes de la concepción	2,6 (1,2 a 5,5)
Edad del a madre al nacimiento del niño $\geq 35$ años	3,7 (1,1 a 12,2)
Bajo nivel socioeconómico durante el embarazo por la madre	3,5 (1,2 a 10,2)

Fuente: elaboración propia

<sup>130</sup> Ibid.

<sup>131</sup> FADERL. Op. cit., p. 345–63.

<sup>132</sup> BELSON. Op. cit., p. 138-145.

<sup>133</sup> SHU XO, et al. Parental occupational exposure to hydrocarbons and risk of acute lymphocytic leukemia in offspring. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999, vol. 8, nro 9. p. 783–91.

<sup>134</sup> CASTRO JIMÉNEZ Miguel Angel y OROZCO VARGA, Luis Carlos. Parental Exposure to Carcinogens and Risk for Childhood Acute Lymphoblastic. *Prev chronic Dis.* 2011, vol. 8, nro 5. p. 1–14.

**2.1.3.2 Pesticidas.** Algunos estudios han sugerido una relación entre la exposición a pesticidas y la presencia de leucemia en niños, pero no se ha establecido específicamente cual es la sustancia específica. Menegaux observo en un estudio de casos y controles un riesgo entre la exposición a los pesticidas de jardín (OR 1,8, IC95% 1,2 a 2,8) y de uso en el hogar durante el embarazo y en los niños para el desarrollo de LLA (OR 1,7, IC95% 1,1 a 2,4), insecticida (OR 2,4, IC95% 1,3 a 4,3), fungicida (OR 2,5, IC95% 1,0 a 6,2) y champú para pediculosis (OR 1,9, IC95% 1,2 a 3,3)<sup>135</sup>.

**2.1.3.3 Radiación ionizante.** La radiación ionizante ha sido establecida en la causalidad para presentar leucemia en niños. La magnitud de este riesgo depende de la dosis, la duración y la edad en la cual ocurre la exposición. La exposición puede ocurrir durante la preconcepción, el embarazo o el periodo postnatal<sup>136</sup>.

En relación con la exposición preconcepcional existe discusión al respecto. Shu en 1994 reporto en el estudio de casos y controles que los padres, expuestos a rayos X por debajo del área gastrointestinal antes de la concepción se relacionó al riesgo de LLA en los niños (OR 3,78, IC95% 1,49 a 9,64); no se encontró esta situación en las madres<sup>137</sup>. En un siguiente estudio no se evidencia una asociación entre la exposición de la madre a métodos de diagnóstico (rayos X, test de ultrasonido)<sup>138</sup>. Gardner en 1991 halló asociación entre la presencia de leucemia y linfoma en niños cuyos padres habían trabajado en la planta Sellafiel (West Cumbria, Reino Unido) a una exposición de dosis  $\geq 100$  mSv (RR 6,42, IC95% 1,57 a 26,32) durante la concepción, pero este estudio es criticado, por referir una sensibilidad genética a la

---

<sup>135</sup> MENEGAUX F, et al. Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukaemia. *Occup Environ Med.* 2006 Feb, 63(2). p.131–4.

<sup>136</sup> BELSON. Op. cit., p. 138-145.

<sup>137</sup> SHU XO, et al. Association of paternal diagnostic X-ray exposure with risk of infant leukemia. Investigators of the Childrens Cancer Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994 Dec, vol. 3, nro 8. p. 645–53.

<sup>138</sup> SHU Xiao Ou, et al. Diagnostic X-rays and ultrasound exposure and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia by immunophenotype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002, vol. 11, nro 2. p. 177–85.

radiación y no ha sido posible demostrar el criterio de plausibilidad, y no se ha encontrado tampoco relación de estos resultados en otros estudios<sup>139, 140, 141</sup>.

Sin embargo, McKinney en el estudio de casos y controles expone la relación entre la exposición entre el periodo preconcepcional a la radiación (OR 3,23, IC95% 1,36 a 7,72) y la leucemia en niños con el antecedente de padres expuestos a esta radiación<sup>142, 143</sup>. Bayle et al encontraron que el riesgo incrementa si hay exposición del padre a más de una radiografía abdominal antes de la concepción, mientras que en la madre no se presenta un incremento en el riesgo si se expone antes del nacimiento<sup>144, 145</sup>. Kinle no halló asociación entre la presencia de leucemia y linfoma no Hodgkin con alguna exposición de radiación en el periodo preconcepcional<sup>146</sup>. McLaughlin no observó relación en un estudio de casos y controles entre la exposición de los padres después de la concepción a radiación ionizante (OR 0,87, IC95% 0,32 a 2,34)<sup>147</sup>.

**2.1.3.4 Radiación no ionizante.** Los resultados de los estudios que buscan esta relación son discutibles<sup>148</sup>. Linet en un estudio de caso y controles no halló una relación entre la exposición a campos electromagnéticos por zona de vivienda

---

<sup>139</sup> BELSON. Op. cit., p. 138-145.

<sup>140</sup> GARDNER Martín et la. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ*. 1990, 300. p. 423-429.

<sup>141</sup> GARDNER J. Martín. Father's Occupational Exposure to Radiation and the Raised Level of Childhood Leukemia near the Sellafield Nuclear Plant. *Environ Health Perspect*. 1991, 94. p. 5-7.

<sup>142</sup> BELSON. Op. cit., p. 138-145.

<sup>143</sup> MCKINNEY PA. Parental occupation at periconception: findings from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Occup Env Med*. 2003 Dec, 60(12). p. 901-9.

<sup>144</sup> BELSON. Op. cit., p. 138-145.

<sup>145</sup> BAILEY Helen, et al. Exposure to diagnostic radiological procedures and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Nov, 19(11). p. 2897-909.

<sup>146</sup> KINLEN J, CLARKE K, BALKWILL A. Paternal preconceptional radiation exposure in the nuclear industry. *Bmj*. 1993, 306(6886). p. 1153-8.

<sup>147</sup> MCLAUGHLIN JR, et al. Paternal radiation exposure and leukaemia in offspring: the Ontario case-control study. *BMJ*. 1993 Oct 16, 307(6910). p. 959-66.

<sup>148</sup> PELISSARI Daniele Maria, Barbieri Flavio Eitor, y FILHO Victor Wünsch. Magnetic fields and acute lymphoblastic leukemia in children: a systematic review of case-control studies. *Cad Saude Publica*. 2009, 25(3). p. 441-52.

cuando la madre estaba embarazada (OR 0,88, IC95% 0,48 a 1,63)<sup>149</sup>. En una revisión de publicaciones científicas entre 1979 y 2008 hecha por Calvete et al informa que los estudios revisados no han podido establecer una relación entre la exposición no ionizante y la presencia de leucemia, y esta situación puede darse por la presencia de sesgos de confusión, selección y de clasificación; también plantea que las alteraciones genéticas pueden estar relacionadas con la exposición preconcepcional de los padres. Todo esto implica que es necesaria una mejor definición de clasificación de diagnóstico y medición de la exposición en futuras investigaciones<sup>150, 151</sup>.

**2.1.3.5 Sustancias psicoactivas.** Se han explorado para establecer asociación con LLA exposiciones como consumo de alcohol, cigarrillo y drogas ilícitas. El estudio de Castro y Orozco encontró que el consumo de cigarrillo en los padres antes de la concepción (OR 2,6, IC95% 1,2 a 5.5), la edad de la madre  $\geq$  35 años (OR 3,7, IC95% 1,1 a 12,2) y el bajo nivel educativo (OR 3,5, IC95% 1,2 a 10,2) eran factores de riesgo asociado a la presencia de LLA, como se ve en la tabla 1<sup>152</sup>. Respecto con el consumo de alcohol por parte del padre no encontraron una relación, caso contrario con el consumo por parte de la madre.

Shu en 1996 en el estudio de casos y controles observó que el consumo de alcohol de la madre durante el embarazo se relaciona con la presencia posterior en sus hijos de leucemia, siendo la fuerza de la asociación para LLA inferior (OR 1,43, IC95% 1,36 a 5,06) frente a lo que pasa en LMA (OR 1,56, IC95% 1,03 a 2,36);

---

<sup>149</sup> LINET Martha S, et al. Residential Exposure to Magnetic Fields and Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med.* 1997, 337(1). p. 1–8.

<sup>150</sup> PELISSARI. Op. cit., p. 441–52.

<sup>151</sup> CALVENTE I, et al. Exposure to electromagnetic fields (non-ionizing radiation) and its relationship with childhood leukemia: a systematic review. *Sci Total Environ.* 2010 Jul 15, 408(16). p. 3062–3069.

<sup>152</sup> CASTRO. Op. cit., p. 1–14.

igualmente concluyó que el consumo de cigarrillo antes o durante el embarazo se relacione con riesgo para LLA (OR 1,45, IC95% 0,95 a 2,19)<sup>153</sup>.

MacArthur identificó en un estudio de casos y controles que el consumo de alcohol por parte de la madre antes y durante el embarazo se asocia a mayor riesgo para leucemia en niños (OR 1,39, IC95% 1,01 a 1,93), con aumento tipo dosis-respuesta según consumo semanal. Cuando se hizo el análisis por tipo de leucemia no se halló una asociación; tampoco con el consumo del padre en estos periodos<sup>154</sup>.

## 2.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La presentación clínica de los niños con LLA puede presentarse asociado a fatiga (50%), fiebre (60%) y palidez cutánea (40%). También se puede encontrar diferentes manifestaciones en el cuerpo que dependen del tipo de compromiso<sup>155</sup>,  
<sup>156</sup>, <sup>157</sup>, <sup>158</sup>, <sup>159</sup>.

**2.2.1 Medula ósea.** La infiltración de esta área se manifiesta con anemia, palidez, fatiga, taquicardia y disnea y, en ocasiones, falla cardiaca. Los pacientes presentan disminución de las líneas celulares, como puede ser neutropenia severa (<500 neutrófilos/mm<sup>3</sup>), lo cual puede manifestarse inicialmente con infecciones (fiebre, lesiones en boca, úlceras). La ocurrencia de trombocitopenia puede ser severa

---

<sup>153</sup> SHU Xiao Ou, et al. Parental alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of infant leukemia: A Childrens Cancer Group study. *J Natl Cancer Inst.* 1996, vol. 88, nro 1. p. 24–31.

<sup>154</sup> MACARTHUR AC, McBride ML, Spinelli JJ, Tamaro S, Gallagher RP, Theriault G. Risk of childhood leukemia associated with parental smoking and alcohol consumption prior to conception and during pregnancy: the cross-Canada childhood leukemia study. *Cancer Causes Control.* 2008 Apr, 19(3). 283–95.

<sup>155</sup> HAY. Op. cit., p. 1–1323.

<sup>156</sup> SIERRASESÚMAGA. Op. cit., p. 1–936.

<sup>157</sup> CALVO Felipe, et al. Oncología Radioterápica: principios, métodos, gestion y práctica clínica. España. ARAN. 2010. p. 1–1391.

<sup>158</sup> IMBACH Paul, KUHNE Thomas y ARCECI Robert. Pediatric Oncology. Berlin, Heidelberg. Springer. 2011. p. 1–246.

<sup>159</sup> LANZKOWSKY Philip, LIPTON, Jeffrey y FISH, Jonathan. Manual of pediatric Hematology and Oncology. United States of America. Elsevier. 2005. p. 1–851

(<20.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) y se manifiesta con petequias, púrpura, hematomas, equimosis y otras hemorragias severas. Entre el 1% y el 2% de los pacientes presentan pancitopenia que puede confundir el diagnóstico inicial. Otras manifestaciones del compromiso medular pueden ser dolor al caminar, dolor óseo (por infiltración del periostio, hueso o los cartílagos) y artralgiás<sup>160, 161, 162, 163</sup>.

**2.2.2 Sistema linfoide.** La presencia de linfaadenopatías puede ser indolora, localizada o generalizada. Se puede presentar el síndrome de vena cava superior, esplenomegalia o hepatomegalia en el 60% de los casos<sup>164, 165, 166</sup>.

**2.2.3 Invasión extramedular.** En la LLA cualquier órgano puede presentar infiltración de células anormales: piel, ojos, espacio pericárdico, riñón u ovario, entre otros, pero los puntos más importantes a considerar son las extensiones al SNC y los testículos<sup>167</sup>.

**2.2.3.1 Leucemia del SNC.** Cerca de un 5% de los niños muestran al inicio de la enfermedad compromiso del SNC. En los niños con LLA de células T, la incidencia es alta. Los síntomas que pueden presentar como vómito, dolor de cabeza son secundarios debido al aumento de la presión intracraneal, también pueden presentarse síntomas de compromiso de pares craneales y, en poca frecuencia, compromiso del hipotálamo, con síntomas neuroendocrinos relacionados<sup>168, 169</sup>.

---

<sup>160</sup> HAY. Op. cit., p. 1–1323.

<sup>161</sup> TOMLINSON. Op. cit., p. 1–605.

<sup>162</sup> FADERL. Op. cit., p. 345–63.

<sup>163</sup> LANZKOWSKY Philip, ARCECI Robert. Manual of pediatric hematology and oncology. London. Elsevier. 2011. p. 2027.

<sup>164</sup> HAY. Op. cit., p. 1–1323.

<sup>165</sup> FADERL. Op. cit. p. 345–363.

<sup>166</sup> SIERRASESÚMAGA. Op. cit., p. 1–936.

<sup>167</sup> Ibid. p. 1-936.

<sup>168</sup> HAY. Op. cit., p. 1-1323.

<sup>169</sup> FADERL. Op. cit., p. 345-363.

**2.2.3.2 Leucemia testicular.** Se presenta entre un 10% al 23% de los casos masculinos; puede manifestarse con un aumento indoloro de uno o de ambos testículos. Al momento del diagnóstico es una condición rara y su confirmación solo se puede hacer por biopsia guiada<sup>170, 171</sup>.

## **2.2.4 Hallazgos en el laboratorio**

**2.2.4.1 Hemograma.** Los blastos se identifican sin problema en un frotis de sangre. La mayoría de los pacientes presentan reducción de las líneas celulares<sup>172, 173</sup>.

**2.2.4.2 Hemoglobina.** Se presenta una marcada reducción de hemoglobina (<11 g/dL)<sup>174</sup>.

**2.2.4.3 Recuento leucocitario.** Se encuentran valores entre 10.000 y 50.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>, pudiendo ser superior a 300.000 leucocitos/mm<sup>3</sup> en el 20% de los casos<sup>175, 176, 177</sup>.

**2.2.4.4 Plaquetas.** La reducción de plaquetas (trombocitopenia <20.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) puede estar presente al inicio del cuadro clínico y es necesario diferenciarla de la que se presenta en otros tipos de trombocitopenia<sup>178, 179, 180</sup>.

**2.2.4.5 Aspirado de medula ósea.** El diagnóstico se establece por análisis de la medula ósea, en la que se aprecia infiltración homogénea de blastos leucémicos,

---

<sup>170</sup> HAY. Op. cit., p. 1-1323.

<sup>171</sup> FADERL. Op. cit., p. 345-363

<sup>172</sup> IMBACH. Op. cit., p. 1-246.

<sup>173</sup> LANZKOWSKY. Op. cit., p. 1-851.

<sup>174</sup> HAY. Op. cit., p. 1-1323.

<sup>175</sup> Ibid. p. 1-1323.

<sup>176</sup> TOMLINSON. Op. cit., p. 1-605.

<sup>177</sup> IMBACH. Op. cit., p. 1-246.

<sup>178</sup> HAY. Op. cit., p. 1-1323.

<sup>179</sup> SIERRASESÚMAGA. Op. cit., p. 1-936.

<sup>180</sup> LANZKOWSKY. Op. cit., p. 2027.

que puede ser del 80%-100% de blastos<sup>181, 182</sup>. Se sospecha leucemia con un conteo >5% de blastos. En medula ósea se puede clasificar de manera celular el tipo de leucemia, tanto por histoquímica como por determinación de inmunofenotipo por citogenética, temas que se tratan más adelante<sup>183, 184, 185</sup>.

**2.2.4.6 Química sanguínea.** El resultado de la química sanguínea puede indicar alteración de los valores de ácido úrico, electrolitos, función renal o las enzimas hepáticas, entre otras<sup>186, 187, 188</sup>.

**2.2.4.7 Radiografía de tórax.** Este examen permite descubrir alguna masa a nivel de mediastino, en especial en la LLA de células T; puede ser útil para evaluar la presencia de infiltración en tejido óseo<sup>189, 190</sup>.

**2.2.4.8 Líquido cefalorraquídeo.** Para el diagnóstico de LLA en SNC se debe tener más del 5 leucocito/mm<sup>3</sup> en este líquido, aunque también se pueden identificar blastos allí (tabla 2). Sin embargo, se debe considerar esta clasificación cuando la toma de la muestra presenta complicaciones y resulta traumática<sup>191, 192</sup>.

---

<sup>181</sup> INTERNATIONAL AGENCY RESEARCH CANCER (IARC). Estimated crude mortality rates in 2018, both sexes, ages 0-14-GLOBOCAN 2018. Lyon, France; 2018.

<sup>182</sup> LINET. Op. cit., 1051-1058.

<sup>183</sup> HAY. Op. cit., p. 1-1323.

<sup>184</sup> IMBACH. Op. cit., p. 1-246.

<sup>185</sup> LANZKOWSKY. Op. cit., p. 2027.

<sup>186</sup> HAY. Op. cit., p. 1-1323.

<sup>187</sup> SIERRASESÚMAGA. Op. cit., p. 1-936.

<sup>188</sup> IMBACH. Op. cit., p. 1-246.

<sup>189</sup> HAY. Op. cit., p. 1-1323.

<sup>190</sup> LANZKOWSKY. Op. cit., p. 2027.

<sup>191</sup> SIERRASESÚMAGA. Op. cit., p. 1-936.

<sup>192</sup> LANZKOWSKY. Op. cit., p. 2027.

**Tabla 2. Infiltración del sistema nervioso central (SNC)**

Grado	Implicación del SNC en el diagnóstico
SNC-1	<5 leucocitos/mm <sup>3</sup> no blastos en la muestra citocentrifugada
SNC-2	<5 leucocitos/mm <sup>3</sup> con blastos definidos en la muestra citocentrifugada
SNC-3	>5 leucocitos/mm <sup>3</sup> con células blásticas en la muestra citocentrifugada

Fuente: elaboración propia

## 2.3 CLASIFICACIÓN

**2.3.1 Clasificación morfológica.** La LLA puede clasificarse con base a características morfológicas. En la clasificación de la leucemia en 1976 el Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) clasificó las leucemias con base en las características morfológicas y las propiedades de tinción citoquímicas de las células blásticas de la medula ósea, las cuales se pueden ver en la (tabla 3). Esta clasificación distingue tres grupos en LLA (L1, L2 y L3) y ocho grupos en leucemia mieloide aguda (M0 a M7)<sup>193</sup>.

**Tabla 3. Clasificación de las leucemias linfoides agudas infantiles según criterios Franco Americano Británicos (FAB)**

Designación	Características importantes
L1	Blastos pequeños con citoplasma escaso, cromatina nuclear homogénea, núcleos de forma regular y nucléolos poco prominentes.
L2	Blastos grandes con aumento del citoplasma, núcleo de forma irregular y nucléolos prominentes.
L3	Blastos grandes con cromatina nuclear finamente granular y homogénea, núcleos de forma regular, nucléolos prominentes y citoplasma intensamente y vacuolado.

Fuente: elaboración propia

**2.3.2 Clasificación inmunológica.** Los marcadores citoplasmáticos e inmunológicos permiten identificar y clasificar la enfermedad según su origen celular y su estadio de diferenciación. La LLA se han definido así: linaje B (pro B, común,

<sup>193</sup> CORREA. Op. cit., p. 1743–1755

pre B y B maduro); los tipos de linaje T son temprana (inmadura), intermedia (común) y T madura (tablas 4 y 5)<sup>194</sup>.

**2.3.3 Clasificación citogenética.** La citogenética permite identificar alteraciones cromosómicas que pueden estar relacionadas con el resultado del tratamiento, esta clasificación, sirve para estratificar el esquema de tratamiento según el riesgo y por medio de esta, se hace seguimiento a la enfermedad residual mínima (ERM). (tabla 6)<sup>195</sup>.

**Tabla 4. Clasificación del inmunofenotipo de las LLA-B**

Tipo	Marcador											
	CD 22	CD 19	CD79 a	CD3 4	CD1 0	Td T	sCD2 2	CD2 0	CD3 8	CD4 5	C μ	SI g
<b>Pro-B</b>	+	±	+	+	-	+	±	-	++	±	-	-
<b>Común</b>	+	+	+	±	++	+	+	±	+	±	-	-
<b>Pre-B</b>	+	+	+	-	+	+	+	±	±	+	+	-/±
<b>B maduras</b>	+	±	+	-	+	±	±	+	±	+	-	+

Fuente: elaboración propia

**Tabla 5. Clasificación del inmunofenotipo de las LLA-T según estados madurativos de los timocitos**

Subtipo	Marcador									
	CD1a	CD2	CD3c	CD3s	CD4	CD5	CD7	CD8	CD34	
<b>Pro-T</b>	-	-	+	-	-	-	+	-	-	
<b>Pre-T</b>	-	+	+	-	-	+/-	-	-	+/-	
<b>T cortical</b>	+	+	+	-	+	+/-	+	+	-	
<b>T medular</b>	-	+	+	+	+/-	+/-	+	+/-	-	

Fuente: elaboración propia

<sup>194</sup> CALVO. Op. cit., p. 1–1391.

<sup>195</sup> Ibid., p. 1–1391.

**Tabla 6. Alteraciones citogenéticas de las LLA-B**

Subgrupo citogenético	Frecuencia (%)	Producto de fusión	Pronóstico
Hiperdiploidía	27-29	No aplicable	Favorable
t(12;21)	22-25	TEL/AML1	Favorable
t(1;19)	3- 6	E2A/PBX1	Estándar
Ph+	2 -3	BCR/ABL (P190,P210)	Desconocido
t(v;11q23)MLL	2 -3	AF4/MLL; ENL/MLL	Desconocido
Hipodiploidía	5- 6	No aplicable	Desconocido
Eosinofilia t(5;14)	<1	EL3/IGH	No aplicable

Fuente: elaboración propia

**2.3.4 Clasificación OMS.** Como el sistema de clasificación de las leucemias agudas, los trastornos mieloproliferativos y los síndromes mielodisplásicos presentó algunas limitaciones para diferenciar las leucemias linfoides mediante el empleo de pruebas citoquímicas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2001, propuso una clasificación con base en la morfología, el inmunofenotipo, la citoquímica, información genética y características clínicas. En 2008 se presentó una nueva versión de la clasificación de los neoplasmas mieloides y leucemias agudas<sup>196</sup> (tabla 7) y en el 2016 se actualizó la clasificación de las leucemias agudas<sup>197</sup>. La tabla 8 presenta un resumen de los principales elementos de juicio que relaciona todas las clasificaciones de las LLA<sup>198, 199</sup>.

**Tabla 7. Clasificación de la OMS de las leucemias agudas**

Leucemias agudas de linaje ambiguo
Leucemia aguda indiferenciada
Leucemia aguda de fenotipo mixto con t (9; 22) (q34; q11.2); <i>BRC-ABL1</i>
Leucemia aguda de fenotipo mixto con t (v; 11q23); reordenamiento de MLL
Leucemia aguda de fenotipo mixto, predominio B
Leucemia aguda de fenotipo mixto, predominio T
<i>Provisional: leucemia linfoblástica de células NK</i>

<sup>196</sup> VARDIMAN, James W et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009 Jul 30, 114(5). p. 937–51.

<sup>197</sup> GARCÍA L, CABRERO M, del CAÑIZO C. Leucemias agudas. Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Vol. 12. 2016.

<sup>198</sup> CORREA. Op. cit., p. 1743–1755.

<sup>199</sup> FAUCY A. HARRISON. Principios de Medicina Interna. Mexico. Mc Graw Hill. 2009. VOL II.

<b>Leucemia linfoblástica B</b>
Leucemia linfoblástica B
Leucemia linfoblástica B con anomalías genéticas recurrentes
Leucemia linfoblástica B con t (9; 22) (q34; q11.2); <i>BRC-ABL1</i>
Leucemia linfoblástica B con t (v; 11q23); reordenamiento MLL
Leucemia linfoblástica B con t (12; 21) (p13; q22) TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)
Leucemia linfoblástica B con hiperdiploidía
Leucemia linfoblástica B con hipodiploidía
Leucemia linfoblástica B con t(5; 14) (q31; q32) <i>IL3-IGH</i>
Leucemia linfoblástica B con t(1; 19) (q23; p13.3); <i>TCF3-PBX1</i>
<b>Leucemia linfoblástica T</b>

Fuente: elaboración propia

**Tabla 8. Resumen de la clasificación de las LLA**

Variedad	Casos (%)	Variedad de FAB	Alteraciones citogenéticas
<b>Pre B</b>	75	L1, L2	t(9;22), t(4;11), t(1;19)
<b>De células T</b>	14	L1, L2	14q11 o 7q34
<b>De células B</b>	<1%	L3	t(8;14), t(8;22), t(2;8)

Fuente: elaboración propia

## 2.4 FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores pronósticos pueden definirse como los datos que permiten determinar la evolución de paciente. Estos pueden clasificarse en los que se relacionan con el paciente, con la patología y con el tratamiento<sup>200</sup>.

Según el *National Cancer Institute* (NCI) de los Estados Unidos, los factores seleccionados fueron los que presentaron aceptación internacional y reproducibilidad: edad, contenido inicial de glóbulos blancos y presencia de enfermedad extramedular al momento del diagnóstico. Sin embargo, los grupos de investigación como *The Pediatric Oncology Group* (POG) y *Children's Cancer Group* (CCG) consideraron adicionar a estos factores otros para evaluar y definir las

<sup>200</sup> MOLINA J, SAGASETA I, LEZAUN I. Factores pronosticos en pediatria oncologica. *An sis San Navarra*. 2001, 24(1). p. 159–67.

terapias de tratamiento en niños<sup>201</sup>. El poder identificar estos factores ha sido de utilidad en el diseño de estudios relacionados con el tratamiento. En la tabla 9 se presentan los factores relacionados con la evolución de la LLA<sup>202</sup>.

**Tabla 9. Factores clínicos y biológicos que predicen la evolución clínica de las LLA**

Factor	Favorable	Desfavorable
<b>Edad</b>	1-9 años	<1 o >9 años
<b>Sexo</b>	Femenino	Masculino
<b>Leucocitos</b>	Bajo (<50 o <25 por 10 <sup>9</sup> /L)	Alto (>50 o >25 por 10 <sup>9</sup> /L)
<b>Genotipo</b>	Hiperdiploidía (>50 cromosomas) Fusión t(12;21) o TEL/AML1	Hipodiploidía (<45 cromosomas) Fusión t(9;22) o BCR/ABL Fusión t(4;11) o MLL/AF4
<b>Inmunofenotipo</b>	Común, pre B	Linaje T, pro B

Fuente: elaboración propia

**2.4.1 Edad.** La edad se ha considerado un factor pronóstico independiente del resultado final. Los niños de entre 1 y 9 años tienen una mejor respuesta que los menores de un año<sup>203</sup>. Sin embargo, Dama no observó que la edad tuviese que ver con la supervivencia: al comparar esta por grupos de edad, teniendo como referente a los niños de 1 a 4 años, encontró que no había diferencias para los <1 año (*hazard ratio* [HR] 1,98; IC95% 0,87 a 1,98) ni para los de 5 a 9 años (HR 2,25; IC95% 0,95 a 5,32), aunque sí es superior en mayores de 10 años (HR 2,86; IC95% 2,86, IC95% 1,18 a 6,95)<sup>204</sup>. En otro estudio realizado por Schrappe, los niños entre 1 a 5 años con LLA tipo B presentaron la supervivencia más alta comparada con los menores de 1 año y mayores a 5 años<sup>205</sup>.

<sup>201</sup> SCHULTZ Kirk, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood*. 2007 Feb 1. 109(3), p. 926–35.

<sup>202</sup> PIETERS Rob y CARROL William. Biología y tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. *Clin Pediatr Norteamerica*. 2008, vol. 55, p. 1–20.

<sup>203</sup> *Ibid.*, p. 1–20.

<sup>204</sup> DAMA Elisa, et al. Time trends and prognostic factors for survival from childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Registry of Piedmont (Italy). *Eur J Pediatr*. 2006 Apr, 165(4). 240–9.

<sup>205</sup> SCHRAPPE Martín, et al. Outcomes after Induction Failure in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2012, 366(15). 1371–81.

Silverman informó que la edad fue considerada un factor pronóstico dada la mejor respuesta en la supervivencia libre de eventos a 5 años: 97% para los que tenían 12-23 meses y 84% para los de >24 meses y menos de 9 años<sup>206</sup>. En el estudio de Salzer se menciona que los niños con LLA tipo B mayores de 10 años, comparados con los de 1 a 9 años, tenían peor respuesta (HR 1,49, p<0,0001); en los pacientes con LLA tipo T no se encontró esta misma asociación<sup>207</sup>. En un estudio realizado en China por Luo, ser mayor a 10 años no presentó asociación entre el riesgo de recaída (RR 0,2, IC95% 0,03 a 1,12)<sup>208</sup>.

**2.4.2 Conteo inicial de leucocitos.** Un recuento inicial de leucocitos orienta el tipo de tratamiento a recibir y predecir su resultado<sup>209</sup>. Se dice que una carga mayor a 50.000 leucocitos/mm<sup>3</sup> en el conteo inicial se relaciona con un mal pronóstico<sup>210</sup>. Horibe en su estudio mostró que los niños con un conteo de glóbulos blancos al momento del diagnóstico >100x10<sup>9</sup> leucocitos/L tiene relación con un mal pronóstico (RR 2,39, p<0,0002)<sup>211</sup>. Volkan indica que tener un recuento inicial de leucocitos >20.000 por mL estaba asociado en el análisis univariado con la mortalidad, pero en el análisis multivariado no se encontró significancia<sup>212</sup>.

Salzer en su estudio reportó que, los niños con LLA tipo B con un recuento de leucocitos >100x10<sup>3</sup>/dL tenían peor respuesta (HR 2,4, p<0,0001), pero en los

---

<sup>206</sup> SILVERMAN Lewis, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* [en línea]. 2001 Mar 1, 97(5). 1211–8.

<sup>207</sup> SALZER W, et al. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group. *Leukemia*. 2009 Feb, 24(2). p. 355–70.

<sup>208</sup> LUO Xue Qun, et al. High Risk Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in China: Factors Influencing the Treatment and Outcome. *Pediatr Blood Cancer*. 2009, 52(2). p. 191–5.

<sup>209</sup> SIERRASESÚMAGA. Op. cit., p. 1–936.

<sup>210</sup> PUI. Op. cit., p. 1923–6

<sup>211</sup> HORIBE K, et al. Prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia in Japan. Japan Association of Childhood Leukemia Study. *Int J Hematol*. 2000, vol. 72, nro 1.p. 61–8.

<sup>212</sup> HAZAR Volkan, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia in Turkey: Factors influencing treatment and outcome: A single center experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010, 32(8). p. e317–22.

pacientes con LLA de células T no encontró asociación significativa<sup>213</sup>. Advani halló que a medida que aumenta el valor de los leucocitos se ve afectada la supervivencia ( $p=0,0041$ )<sup>214</sup>. Bonilla en El Salvador halló que el conteo inicial de glóbulos blancos  $>100.0 \times 10^9/L$  afecta la respuesta del tratamiento (HR 1,03, IC95% 1,02 a 1,05,  $p < 0,001$ )<sup>215</sup>. Por su parte, Bendi observó que tener un conteo de glóbulos blancos ( $\geq 200 \times 10^9/L$ ) al momento del diagnóstico se relaciona con un peor resultado (HR 3,5, IC95% 1,7 a 7,1)<sup>216</sup>. Pérez halló que la única variable predictora fue el número de leucocitos al diagnóstico  $>80,000/\mu l$  (HR 4,6, IC95% 1,61 a 13,3)<sup>217</sup>. Por otro lado Sarmiento observó que un mayor recuento de leucocitos al momento del diagnóstico es un factor predictor de recaída (RR por cada 10,000 leucocitos/mm<sup>3</sup> 1,067; IC95% 1,004 a 1,134)<sup>218</sup>.

**2.4.3 Sexo.** En relación con esta característica se ha encontrado que las mujeres pueden tener una mejor respuesta que los hombres. En el estudio de Pui se resalta que el pronóstico de supervivencia según sexo mejoró en los últimos años, encontrándose diferencias entre niñas y niños en la supervivencia libre de eventos a 10 años: niñas 73,4% frente a 63,5% en niños 63,5%; probablemente esta diferencia puede atribuirse al tipo de inmunofenotipo y la carga del índice DNA en los varones<sup>219</sup>. Holmes encontró que las niñas tenían un 14% menos de probabilidad de morir de leucemia (HR 0,86, IC99% 0,82 a 0,92) comparado con los niños después del diagnóstico y administración del tratamiento<sup>220</sup>. El estudio de Hann sugiere que las niñas tienen un mejor pronóstico que los niños (RR 0,71, IC95%

---

<sup>213</sup> SALZER. Op. cit., p. 355–70.

<sup>214</sup> ADVANI S, et al. Acute lymphoblastic leukemia in India: an analysis of prognostic factors using a single treatment regimen. *Ann.* 1999, 10, p. 167–76.

<sup>215</sup> LAKS. Op. cit., p. 149–58.

<sup>216</sup> LUND Bendik, et al. Risk Factors for Treatment Related Mortality in Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2011, 56(4). p. 551–559.

<sup>217</sup> PÉREZ MARTÍNEZ A, et al. Veinte años de experiencia en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. *An Pediatría.* 2006 Sep, 65(3). p. 198–204.

<sup>218</sup> SARMIENTO. Op. cit.

<sup>219</sup> PUI Ching Hon, et al. Sex differences in prognosis for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin.* 1999, vol. 17, nro 3. p. 818–24.

<sup>220</sup> HOLMES L, et al. Sex variability in pediatric leukemia survival: large cohort evidence. *ISRN Oncol.* 2012 Jan, 2012, p. 439070.

0,60 a 0,86)<sup>221</sup>. Christensen, en cambio, halló que las niñas presentaron más riesgo de muerte relacionada con el tratamiento (RR 2,2, IC95% 1,2 a 4,0) que los niños<sup>222</sup>. Tsuchida también informó que aunque existió diferencia en la supervivencia libre de eventos entre las niñas y los niños, esta no fue significativa, como tampoco lo fue en la supervivencia global<sup>223</sup>.

**2.4.4 Inmunofenotipo.** El inmunofenotipo de blastos sirve como pronóstico. En la LLA la inmunotipificación se realiza por la criometría de flujo que hoy en día es esencial para hacer el diagnóstico de LLA. Sin embargo por medio de este método se puede medir la enfermedad mínima residual (EMR) que a la vez permite evaluar la respuesta al tratamiento<sup>224</sup>. La leucemia tipo B tienen pronóstico favorable comparado con tipo T, aunque esta situación ha cambiado debido al desarrollo de las terapias<sup>225, 226</sup>. Pui explica que entre las características que incrementan el riesgo de falla al tratamiento está la clasificación morfológica L2 (HR 2,3) y la expresión del CD3 (HR 2,5), entre otros<sup>227</sup>. En otro estudio se concluyó que el CD34 en la LLA tipo T se asocia con una desfavorable respuesta: compromiso del SNC, carencia del CD10, la supervivencia libre de eventos a cinco años 42% CD34<sup>+</sup> y 55% CD34<sup>-</sup> situación contraria, se presentó en el grupo LLA tipo B, donde el CD34, se relacionó

---

<sup>221</sup> HANN I, et al. Determinants of outcome after intensified therapy of childhood lymphoblastic leukaemia: results from Medical Research Council United Kingdom acute lymphoblastic leukaemia XI protocol. *Br J*. 2001 Apr, 113(1). p.103–14.

<sup>222</sup> CHRISTENSEN Merete Stubkjaer, et al. Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992-2001. *Br J Haematol*. 2005 Oct;131(1). p. 50–58.

<sup>223</sup> TSUCHIDA M, et al. Long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984-1999. *Leukemia*. 2010 Feb; 24(2). p. 383–396.

<sup>224</sup> ØBRO Nina F. et al. Identification of residual leukemic cells by flow cytometry in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: verification of leukemic state by flow-sorting and molecular/cytogenetic methods. *Haematologica*. 2012 Jan, 97(1). p. 37–41.

<sup>225</sup> PIETERS. Op. cit., 1–20.

<sup>226</sup> PUI Ching - Hon. Recent research advances in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Formos Med Assoc*. 2010 Nov; 109(11), p. 777–787.

<sup>227</sup> PUI CH, et al. Heterogeneity of presenting features and their relation to treatment outcome in 120 children with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1990 Jan 1, 75(1). p. 174–179.

con pronóstico favorable, la supervivencia libre de eventos a cinco años fue 83% CD34<sup>+</sup> y 63% CD34<sup>-</sup> para este grupo<sup>228</sup>.

Uckun determinó que el grupo de riesgo estándar con LLA tipo T y CD2<sup>-</sup> prestó la peor respuesta al tratamiento (tasa relativa de eventos [*relative event rate* – RER] 2,92, p=0,0007), alcanzo supervivencia libre de eventos a 5 años (55,9%), la cual es baja cuando se compara con el 78,3% de los pacientes CD2<sup>+</sup>; esta condición puede ser un predictor de la supervivencia después del inicio del tratamiento<sup>229</sup>. Por otro lado, Fathi detectó que no se presentan diferencias estadísticas entre la respuesta al tratamiento de los pacientes con LLA tipo T o B y bifenotipo CD2<sup>+</sup> CD19<sup>+</sup> (HR 1,43 y 1,16, respectivamente). No obstante, estos pacientes obtienen una adecuada respuesta al tratamiento<sup>230</sup>. Bayram observo que los antígenos más frecuentes al momento del diagnóstico: I2, CD10, CD41, CD2, CD7/CD19 y excepto el CD7 que no se presentó al momento de la recaída. El único antígeno con diferencia significativa en ambos tiempos fue el CD41 (p=0,041)<sup>231</sup>. En otro estudio Sidhm hallo que el CD34<sup>+</sup>, CD13/CD33<sup>+</sup> y un estadio temprano de las células tipo T se asocian con un alto nivel de enfermedad mínima residual (EMR) al día 15 (p<0,01), pero el CD10<sup>+</sup> se relacionó con bajo nivel de EMR al día 15 (p=0,049). Solo el CD34 tiene un impacto en la EMR (<0.01%) al día 15 (p=0,001)<sup>232</sup>.

Marsán informó que el 91,7% de los pacientes con LLA tipo T con antígenos mieloides (Mi+) presentaron linfaadenopatías, esplenomegalia y hepatomegalia

---

<sup>228</sup> PUI C, et al. Clinical significance of CD34 expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1993 Aug 1, vol. 82, nro. 3. p. 889–894.

<sup>229</sup> UCKUN FM, et al. CD2 antigen expression on leukemic cells as a predictor of event-free survival after chemotherapy for T-lineage acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood* [en línea]. 1996, 88(11). 4288 – 4295.

<sup>230</sup> UCKUN FM, et al. Clinical features and treatment outcome of children with biphenotypic CD2+ CD19+ acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood*. 1997 Apr 1, vol. 89, nro. 7. 2488–93.

<sup>231</sup> BAYRAM Ibrahim, et al. Flow Cytometry Results at Diagnosis and Relapse in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010, 11:1321–4.

<sup>232</sup> SIDHOM Iman, et al. Clinical significance of immunophenotypic markers in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Egypt Natl Canc Inst* 2008, vol. 20, nro 2. 111–20.

comparado con la sintomatología de la LLA tipo B (Mi+), aunque solo fue estadísticamente significativa la presencia de hepatomegalia ( $p=0,01$ ) y que los antígenos pueden influir en ciertas características clínicas de la enfermedad en niños<sup>233</sup>. Por otro lado, Salzer observó que los indicadores pronósticos en LLA tipo B, fueron la edad, el conteo de glóbulos blancos, el sexo entre otros y en los LLA tipo T solo el sexo fue un indicador<sup>234</sup>. Finalmente, Sidhom resalta que la expresión de CD10 se relaciona con la presencia de lesión en el SNC; en donde la presencia de CD34 y la expresión CD13/CD33 se asocia significativamente con las etapas de maduración de las células T, encontrando asociación entre mortalidad con edad, género y conteo inicial de leucocitos<sup>235</sup>. Malumbres no menciona diferencias en los menores de 15 años con LLA tipo B y la expresión LMO2 (baja–alta) ( $p=0,673$ ) en la supervivencia, situación contraria en los adultos donde la expresión alta de LMO2 se relaciona con una adecuada supervivencia ( $p=0,001$ )<sup>236</sup>. Bachanova sugiere que los pacientes con CD20<sup>+</sup> después del trasplante de células hematopoyético, la supervivencia libre de enfermedad a cinco años 48%, en todos los pacientes, en los CD20<sup>+</sup> (55%, IC95% 40% a 67%) y en los CD20<sup>-</sup> (43%, IC95% 30% a 54%,  $p=0.015$ )<sup>237</sup>. Manelli no pudo encontrar el valor pronóstico de CD20<sup>+</sup> - CD20<sup>-</sup> de los pacientes con cromosoma Philadelphia negativo<sup>238</sup>.

Dworzak refiere que el CD20 regulado en LLA con precursor de células B, es frecuente en pacientes de alto riesgo, al final de la inducción y en la presencia de

---

<sup>233</sup> MARSÁN SUÁREZ, Vianed, et al. Significado biológico y clínico de la expresión de antígenos mieloides en la leucemia linfocítica aguda pediátrica. *Rev Cuba*. 2009, vol. 25, nro 3. p. 66–76.

<sup>234</sup> SILVERMAN. Op. cit., p. 1211–8.

<sup>235</sup> SIDHOM Iman, et al. Clinical significance of immunophenotypic markers in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2008 Jun, vol. 20, nro 2. p. 111–20.

<sup>236</sup> MALUMBRES Raquel, et al. LMO2 expression reflects the different stages of blast maturation and genetic features in B-cell acute lymphoblastic leukemia and predicts clinical outcome. *Haematologica*. 2011, 96(7). p. 980–6.

<sup>237</sup> BACHANOVA Veronika, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation overcomes the adverse prognostic impact of CD20 expression in acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011 May 12;117(19). p. 5261–5263.

<sup>238</sup> MANNELLI Francesco, et al. CD20 expression has no prognostic role in Philadelphia-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia: new insights from the molecular study of minimal residual disease. *Haematologica*. 2012 Apr, 97(4). p. 568–571.

una alta EMR<sup>239</sup>. Coustan halló que los pacientes con LLA de células precursora T tienen una alta proporción de falla en la remisión o recaída comparado con los LLA T (incidencia acumulada a 10 años 72%, IC95% 40% a 100% vs 10%, IC95% 4% a 16%)<sup>240</sup>.

**2.4.5 Alteraciones cromosómicas.** En relación a estas alteraciones se ha encontrado lo que se relaciona a continuación.

**2.4.5.1 Trisomía 21.** Goto encontró que la supervivencia global a 5 años con LLA y síndrome Down, en contraste con los de solo LLA, fue inferior (42,9% vs 87,9%,  $p < 0,001$ )<sup>241</sup>. Dordelmann menciona que los niños con Down tienen menor supervivencia libre de eventos a 5 años (58 vs 70%,  $p = 0,14$ ) en comparación con los niños sin este problema<sup>242</sup>. Pui encontró que los de los niños con anomalías en el cromosoma 11q23 y menos de 1 año presenta supervivencia libre de eventos más baja comparada con los de mayor edad (HR 1,84, IC95% 1,38 a 2,47)<sup>243</sup>.

**2.4.5.1 Translocación t (9; 22) (q34; q11) o cromosoma Philadelphia (Ph+).** Este se presenta en menos 5% de los niños<sup>244, 245</sup>. Aricó analizó una cohorte de pacientes entre 1995 a 2005, con LLA (Ph+), con terapia sin inhibidor de la tiroxina cinasa, comparando el tratamiento usual y el trasplante de médula de donante relacionado

---

<sup>239</sup> DWORZAK Michael N, et al. CD20 up-regulation in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia during induction treatment: setting the stage for anti-CD20 directed immunotherapy. *Blood*. 2008 Nov 15, 112(10). p. 3982–3988.

<sup>240</sup> COUSTAN SMITH Elaine, et al. Early t-cell precursor leukemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukemia identified in two independent cohorts. *the Lancet Oncology*. 2010, 10(2). p. 147–156.

<sup>241</sup> GARDNER. Op. cit., p. 94. 5–7.

<sup>242</sup> PUI, CH et al. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet*. Leukemia: official. 1998, vol. 359. nro. 9321. p. 1909-1915.

<sup>243</sup> PUI Ching - Hon, et al. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet*. 2002, 359. p.1909–15.

<sup>244</sup> ARICÒ Maurizio, et al. Outcome of Treatment in Children with Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2000 Jul 11, 342(14). p. 998–1006.

<sup>245</sup> KOO Hong Hoe. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Korean J Pediatr*. 2011 Mar, 54(3).p. 106–110.

o sin relacionar; el trasplante mostró una mejor respuesta al seguimiento y menor recaída (HR 0,35), pero la edad y el conteo inicial de leucocitos tenían un impacto independiente en la respuesta al tratamiento, por lo cual esta situación puede modificarse por el uso de terapia intensiva o el trasplante de medula ósea<sup>246</sup>. Además, se ha encontrado que estos pacientes pueden presentar algunas aberraciones citogenéticas secundarias como pérdidas cromosomales (7, 7p o 9p, entre otras). Según Heerema, la peor respuesta en términos de supervivencia libre de eventos y de enfermedad se presentó en este último grupo (p=0,013), aunque no encontró asociación con otras variables<sup>247</sup>. Luo halló que la presencia de BCR-ABL y la no respuesta en el día 33 son factores pronósticos desfavorables<sup>248</sup>.

**2.4.5.2 Traslocación t(1; 19)(q23; p13, 3).** Se presenta cerca del 25% de los niños con LLA tipo pre B, la cual se ha asociado con resultados pobres<sup>249</sup>. Por otro lado, Uckun reportó que los pacientes con esta característica presentaron una supervivencia libre de eventos a cuatro años de 69,5%, ligeramente inferior a los pacientes negativos (74,8%), diferencia que no es significativa (p=0,48). Esta mejoría puede ser nuevamente por el desarrollo de la terapia<sup>250</sup>. Andersen informa que las variables como edad, sexo, conteo de leucocitos y la presencia de t(1;19) no influyeron en la supervivencia libre de eventos ni sobre la total, pero resalta que fue peor en este tipo de pacientes<sup>251</sup>.

---

<sup>246</sup> ARICÒ Maurizio, et al. Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 1, 28(31). p. 4755–61.

<sup>247</sup> HEEREMA NA, et al. Secondary cytogenetic aberrations in childhood Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia are nonrandom and may be associated with outcome. *Leuk Off J Leuk Soc Am Leuk Res Fund, UK*. 2004 Apr, 18(4), p. 693–702.

<sup>248</sup> LUO. Op. cit., p. 191–195

<sup>249</sup> CRIST WM, Carroll a J, Shuster JJ, Behm FG, Whitehead M, Vietti TJ, et al. Poor prognosis of children with pre-B acute lymphoblastic leukemia is associated with the t(1;19)(q23;p13): a Pediatric Oncology Group study. *Blood*. 1990 Jul 1, 76(1). p. 117–22.

<sup>250</sup> UCKUN FM, et al. Clinical significance of translocation t(1;19) in childhood acute lymphoblastic leukemia in the context of contemporary therapies: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1998 Feb 1, 16(2). p. 527–35.

<sup>251</sup> ANDERSEN Mette K, et al. Paediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia with t(1;19)(q23;p13): clinical and cytogenetic characteristics of 47 cases from the Nordic countries treated according to NOPHO protocols. *Br J Haematol*. 2011;155(2). p. 235–243.

**2.4.5.3 Traslocación t (12; 21) (p13; q22).** Es común en la LLA infantil tipo B y se ha relacionado con ser un factor de buen pronóstico<sup>252,253</sup>. Loh observó que los niños con esta translocación presentaron una tasa de supervivencia global a cinco años de 97% comparado con el 89% entre los negativos para esta característica<sup>254</sup>. Mosad concluyó que la presencia de esta translocación se asocia a una mejor probabilidad de supervivencia total (47 meses) comparado con su no presencia (28 meses,  $p=0,006$ )<sup>255</sup>. En cambio, Yang reporta que los pacientes con esta característica presentaron una mejor supervivencia libre de eventos (84,7% vs 70,1%,  $p=0,163$ ), así como en la supervivencia total (94,4% vs 74,7% meses,  $p=0,028$ )<sup>256</sup>. La presencia del reordenamiento CRLF2 se ha asociado con la mutación JAK y alteración KZF1 en la raza de hispanos/latinos ( $p<0,001$ ) con una pobre respuesta relacionada con baja predicción de la supervivencia libre de recaída a cuatro años (35,3% vs 71,23%,  $p<0,001$ )<sup>257</sup>.

**2.4.6 Nutrición.** Esta característica no se ha podido establecer como un factor pronóstico debido a que se ha presentado debilidad en la medida esta condición.

---

<sup>252</sup> BORKHARDT Arndt, et al. Incidence and clinical relevance of TEL/AML1 fusion genes in children with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the German and Italian Multicenter Therapy Trials. *Blood*. 1997;90(2). p. 571–577.

<sup>253</sup> RUBNITZ Jeffrey, et al. Prospective analysis of TEL gene rearrangements in childhood acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2008 May 1, 26(13). p. 2186–2191.

<sup>254</sup> LOH Mignon L, et al. Prospective analysis of TEL/AML1-positive patients treated on Dana-Farber Cancer Institute Consortium Protocol 95-01. *Blood*. 2006 Jun 1, 107(11). p. 4508–13.

<sup>255</sup> MOSAD Eman, et al. Persistence of TEL-AML1 fusion gene as minimal residual disease has no additive prognostic value in CD 10 positive B-acute lymphoblastic leukemia: a FISH study. *J Hematol Oncol*. 2008 Jan, p. 1:17.

<sup>256</sup> YANG Yung - Li, et al. Multiplex reverse transcription-polymerase chain reaction as diagnostic molecular screening of 4 common fusion chimeric genes in Taiwanese children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 Nov;32(8). p. e323-30.

<sup>257</sup> HARVEY Richard C, et al. Rearrangement of CRLF2 is associated with mutation of JAK kinases, alteration of IKZF1, Hispanic/Latino ethnicity, and a poor outcome in pediatric B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010 Jul 1;115(26), p. 5312–21.

Por tal motivo es importante poder revisar el estado nutricional y su relación con el diagnóstico, el tratamiento y respuesta en niños con cáncer<sup>258, 259</sup>.

Antillon encontró que en niños guatemaltecos con LLA, el 77% presentó un diagnóstico de depleción nutricional; de estos, el 11,7% falleció en la etapa de inducción, 6,5% presentó recaída, 19,5% abandonó el tratamiento y el 43% fue clasificado como alto riesgo<sup>260</sup>. Hijiy indicó que el índice de masa corporal no afecta la respuesta o la toxicidad al tratamiento<sup>261</sup>. Por otro lado, un estudio realizado en países de Centro América, concluyó que el 46% de los 454 niños con LLA tenían un estado depleción severa de nutrición y que como primer evento presentaron muerte el 10,1%, 15,9% recaída y 12,8% abandono<sup>262</sup>. Borato halló que los niños en Brasil con LLA que eran de estado socioeconómico bajo y una relación altura según edad <1,28 tenían una asociación de riesgo de recaída<sup>263</sup>. A si mismo también, se concluyó en otra publicación que la malnutrición es un factor asociado a la recaída: los niños con altura según edad con  $Z < -2$  obtuvieron un riesgo de recaída de 8,2 (IC95% 3,1 a 21,9)<sup>264</sup>. Lobato indicó que la supervivencia 5 años fue de 83% para los niños nutridos y de 26% para los desnutridos ( $p < 0,001$ ). La desnutrición influyó en la frecuencia de recaídas, ya que 75% de los pacientes desnutridos recayeron

---

<sup>258</sup> SALA Alessandra, PENCHARZ Paul, BARR Ronald D. Children, cancer, and nutrition--A dynamic triangle in review. *Cancer*. 2004 Feb 15, 100(4). p. 677–87.

<sup>259</sup> BORATO VIANA, Marcos, et al. Nutritional and socio-economic status in the prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr blood & amp*. 2001, vol. 86, nro 2. p. 113–20.

<sup>260</sup> ANTILLON Federico, et al. Nutritional Status of Children During Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia in the Central American Pediatric Hematology Oncology Association (AHOPCA): Preliminary. *Pediatr Blood Cancer*. 2008, 50(2). p. 502–505.

<sup>261</sup> HIJIYA Nobuko, et al. Body mass index does not influence pharmacokinetics or outcome of treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2006 Dec 15, 108(13). p. 3997–4002.

<sup>262</sup> SALA Alessandra, et al. Nutritional status at diagnosis is related to clinical outcomes in children and adolescents with cancer: a perspective from Central America. *Eur J Cancer*. 2012 Jan, 48(2). p. 243–52.

<sup>263</sup> BORATO VIANA, Marcos, et al. Low socioeconomic status is a strong independent predictor of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer Suppl*. 1998 Jan, vol. 11.p. 56–61.

<sup>264</sup> BORATO VIANA, Marcos, et al. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukaemia: a multivariate analysis. *Arch Dis Child*. 1994 Oct, vol. 71, nro (4). p. 304–10.

mientras que sólo 18% de los nutridos ( $p < 0,0005$ )<sup>265</sup>. En el estudio de Suárez realizado en el Instituto de Cancerología, de la Clínica Las Américas, de Medellín, entre el 1998 al 2008 encontró que la supervivencia global en los niños menores de 18 años a los 12 meses fue menor en el grupo  $Z < -2$  (desnutridos), comparada con los pacientes  $Z \geq -2$  (nutridos) ( $88,6 \pm 4,8\%$  vs.  $95,6 \pm 1,2\%$ ;  $p = 0,037$ ). El puntaje Z peso para la edad influyó en la supervivencia independiente de otras variables ( $p = 0,027$ , HR ajustado 3,3, IC95% 1,1-9,5)<sup>266</sup>.

**2.4.7 Traslado de sitio de atención.** En un estudio de Castro realizado en Colombia se menciona que el 45,5% de 110 niños con LLA fueron trasladados de la fundación HOMI a otra institución en fase de inducción, 45% durante la quimioterapia y 9% en recaída. De los pacientes con traslado, el 54,5% eran de alto riesgo. El abandono solo se presentó en 3 casos. La recaída se presentó en el 18,2% de los pacientes trasladados, aunque es importante tener en cuenta que este estudio presenta deficiencias metodológicas que no permitieron medir de forma adecuada este evento<sup>267</sup>.

Metzger menciona que las causas de falla de tratamiento son el tiempo para llegar a la institución de salud (2–5 h: H R 3,1, IC95% 1,2 a 8,1 vs >5h: 3,7, IC95% 1,3 a 10,9) y tener menos de 5 años (HR 2,6, IC95% 1,1 a 6,3). Además, 38(23%) niños abandonaron y 35 murieron por efectos del tratamiento (infección hemorragia)<sup>268</sup>.

---

<sup>265</sup> MARIN LOPEZ Antonio, LOBATO MENDIZABAL Eduardo, RUIZ ARGUELLES Guillermo. Malnutrition is an adverse prognostic factor in the response to treatment and survival of patients with acute lymphoblastic leukemia at the usual risk. *Gac Med Mex.* 1991. p. 127(2), p. 122–5.

<sup>266</sup> SUÁREZ Gloria, CANO Gabriel, RODRÍGUEZ Libia. Desnutrición como factor pronóstico en la supervivencia del paciente pediátrico con cáncer en una institución colombiana. *Rev Colomb Cancerol.* 2013, 15(4). p. 190–201.

<sup>267</sup> CASTRO DAJÉR Ángel. Evaluación del evento traslado durante el tratamiento para leucemia linfoblástica aguda en niños en un centro de referencia de oncología pediátrica en Bogotá. Universidad Nacional de Colombia, 2012.

<sup>268</sup> METZGER Monica, et al. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukaemia in resource-poor countries. *Lancet.* 2003 Aug 30. 362(9385). p.706–8.

**2.4.8 Tiempo de diagnóstico.** Doulgen describe que los niños con cáncer y vivienda en áreas lejanas en Australia obtenían una baja supervivencia comparada con los que vivían en áreas más cercanas (HR 1,55, IC95% 1,08 a 2,23); en los niños con leucemia el comportamiento fue similar (HR 1,53, IC95% 1,03 a 2,28;<sup>269</sup>. Esta variable, también debe relacionarse con el proceso del diagnóstico, la accesibilidad y el tipo de tratamiento<sup>270</sup>.

Un reporte de Canadá de 576 casos de cáncer infantil, refiere que los niños menores de 1 años presentaron un tiempo corto entre el inicio de síntomas y el tratamiento (mediana de 9 días), mientras que en los niños entre 10 a 14 años la mediana fue de 26 días. Los tiempos más cortos de diagnóstico, fue para las leucemias, los tumores renales y los hepáticos (mediana tiempo 3,5 y 6 días, respectivamente)<sup>271</sup>.

En Canadá, en una cohorte prospectiva, se observó que la demora del paciente (inicio de síntomas y consulta médica) se relaciona con la edad del niño (mayor de 10 años) (OR 2,02, IC95% 1,4 a 3,0) e ingreso económico de los padres (OR 1,63, IC95% 1,1 a 2,5); la relación entre la distancia y la demora del paciente, no fue significativa, pero aquellos pacientes con más de 3 semanas de demora, tenían un bajo riesgo de demora por parte de la institución (OR 0,25, IC95% 0,2 a 0,4), igualmente el tipo de cáncer, la sospecha clínica por parte del médico, la organización del sistema de salud, la distancia y la percepción de la enfermedad por los padres pueden influir en la oportunidad de buscar atención<sup>272, 273, 274</sup>.

---

<sup>269</sup> TSUCHIDA. Op. cit., p. 383–96.

<sup>270</sup> JONG Katherine E., et al. Remoteness of residence and survival from cancer in New South Wales. *Med J Aust.* 2004 Jun 21, vol. 180, nro 12. p. 618–622.

<sup>271</sup> CANADIAN CHILDHOOD CANCER SURVILLANCE AND CONTROL PROGRAM. Diagnosis and initial treatment of cancer in Canadian children 0 to 14 years, 1995-2000. Vol. 6, Rev. Colomb. Cancerol. Ottawa, Canada; 2003.

<sup>272</sup> Ibid., p.

<sup>273</sup> DANG-TAN Tam, et al. Determinants of delays in treatment initiation in children and adolescents diagnosed with leukemia or lymphoma in Canada. *Int J Cancer.* 2010 Apr 15, 126(8). p. 1936–43.

<sup>274</sup> SIMINOFF L, ROSS L. Access and equity to cancer care in the USA: a review and assessment. *Postgrad Med J.* 2005 Nov, 81(961). p. 674–9.

Fajardo, en un estudio retrospectivo de casos de cáncer, encontró algunos factores que pueden afectar la oportunidad del diagnóstico: edad de 10-14 años (OR 1,8, IC95% 1,04 a 2,03), bajo nivel educativo de la madre (OR 1,5, IC95% 1,2 a 2,1), no tener seguridad social (OR 1,3, IC95% 1,1 a 1,4) y lugar de residencia - Ciudad de México (OR 1,5, IC95% 1,2 a 2,1)<sup>275</sup>. Angelis informó que la demora del diagnóstico fue más alta en Nicaragua que en Italia (29 vs 14 días,  $p < 0,001$ ); la demora del médico (16,5 vs 7 días,  $p < 0,001$ ), la demora del paciente (síntomas y consulta médica) (7 vs 5 días,  $p = 0,27$ ) y entre el inicio de síntomas y el diagnóstico fue menor en Nicaragua debido a la implementación de programas de entrenamiento en cáncer (20,5 vs 40 días,  $p = 0,0019$ )<sup>276</sup>. Bawo menciona que la mediana del tiempo total para el diagnóstico fue de 13,1 semanas, la mediana del tiempo de demora por los padres fue de 2 semanas y del sistema de salud 8,8 semanas. El tiempo fue más corto para los niños con leucemia aguda (8,1 semanas), tumores de Wilms (8,7 semanas) que para el linfoma Hodgkin (101 semanas)<sup>277</sup>.

Un informe epidemiológico del INS del 2012 reporta que, de 150 casos de LLA de unidades oncológicas que se pudieron analizar, el 11,3% presentó alguna demora para establecer su diagnóstico probable y el 47,0% eran del régimen contributivo. Respecto a la oportunidad del diagnóstico confirmatorio un 18,0% no alcanzó este indicador de los cuales el 57,0% corresponde al régimen contributivo. En cuanto a la oportunidad en el inicio del tratamiento, 17,2% no alcanzó el indicador; 54,0% de los casos eran del régimen subsidiado<sup>278</sup>.

---

<sup>275</sup> FAJARDO GUTIÉRREZ Arturo, et al. Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer. *Med Pediatr Oncol*. 2002, 39(1). p. 25–31.

<sup>276</sup> DE ANGELIS C, et al. The experience in Nicaragua: childhood leukemia in low income countries- the main cause of late diagnosis may be “medical delay”. *Int J Pediatr*. 2012 Jan, 129707.

<sup>277</sup> JAMES. Op. cit., p. 247–53.

<sup>278</sup> INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Bogotá: Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública; Sistema de Vigilancia en Salud Pública SIVIGILA. Informe del evento de leucemias agudas pediátricas, hasta el periodo epidemiológico 24 de año 2012. Vol. 23. Bogotá, Colombia; 2012.

**2.4.9 Abandono o rechazo.** La no adherencia al tratamiento o incumplimiento puede relacionarse con progresión, recaída y muerte<sup>279</sup>. Respecto a este factor, Bonilla analizó los casos en menores de 15 años con cáncer entre 2001 al 2003 e informó que la prevalencia de abandono fue 13% en el Salvador, el tiempo de abandono tenía media de 2 meses (rango 0 a 36 meses). Entre los factores a considerar se halló: la no educación del padre (OR 3,8, IC95% 2,0 a 7,2), la no educación de la madre (OR 5,1, IC95% 2,5 a 10,0), el número alto de convivientes en la casa (OR 1,2, IC95% 1,1 a 1,3) y el bajo ingreso económico (<US\$100, OR 0,59, IC95% 0,45 a 0,75), los cuales incrementan el riesgo de abandono<sup>280</sup>. Kulkarni sugiere que el abandono en la fase de inducción produce una caída de la supervivencia y que es un factor de riesgo para la mortalidad temprana<sup>281</sup>.

Respecto al abandono, la frecuencia que se ha presentado ha sido así: Xue encontró 24,2% de abandono en China entre 1999-2002 de 91 niños analizados<sup>282</sup>. Hazar reportó 3,5% de 142 niños<sup>283</sup>. Por otro lado, Mostert halló un 35% de abandono o de rechazo al tratamiento de 164 pacientes; la distribución según fase de tratamiento fue 32% antes de iniciar terapia, 44% durante la inducción, 14% durante la consolidación, 7% tratamiento de mantenimiento y 4% en la reinducción; entre los motivos se mencionan dificultad financiera, efectos adversos, medicina tradicional y problema familiar<sup>284</sup>. Sitaresmi menciona un 24% de abandono de 159 pacientes con LLA; el 64% se presentó en la fase inicial de diagnóstico y del tratamiento, con un 70% de fallecimiento. Entre los motivos de los padres para no seguir el tratamiento se menciona lo económico, dificultad de transporte, no tener

---

<sup>279</sup> SUÁREZ. Op. cit., p. 22–9.

<sup>280</sup> BONILLA Miguel, et al. Prevalence and predictors of abandonment of therapy among children with cancer in El Salvador. *Int J Cancer*. 2009 Nov 1, 125(9). p. 2144–6.

<sup>281</sup> KULKARNI KP, MARWAHA RK. Pattern and implications of therapy abandonment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010 Jan, 11(5). p. 1435–6.

<sup>282</sup> LUO. Op. cit., p. 191–5.

<sup>283</sup> HAZAR. Op. cit., p. e317–22.

<sup>284</sup> MOSTERT Saskia, et al. Influence of socioeconomic status on childhood acute lymphoblastic leukemia treatment in Indonesia. *Pediatrics*. 2006 Dec, 118(6). p. e1600-6.

expectativa de curación y mal trato por parte del institución de salud<sup>285</sup>. Wang encontró que de 323 niños con LLA, 53,6% de los padres rechazaron el tratamiento y 10,8% abandono; 70,2% del abandono se presentó en la etapa del diagnóstico de evaluación. De los niños con rechazo de tratamiento solo uno (1) estaba vivo al final de 2 años y en los que abandonaron dos (2) presentaron una supervivencia entre 13 a 8 meses. El 75% de los padres no tomó alguna acción para estas situaciones y un 20% de los niños recibió tratamiento paliativo al final; los padres relataron los siguientes motivos para rechazar o abandonar el tratamiento: dificultad financiera 70,7%, creencia en la no cura 67,5%, dificultad de transporte 23,6%, el tiempo que requiere llegar a la institución (>6 horas) 31,7%, e insatisfacción con los prestadores de salud 85,2%<sup>286</sup>.

Por otro lado Klünder en un estudio realizado en México de los periodos 2001-2003 y 2007-2009 de 1467 casos de LLA, halló que la frecuencia de abandono previa a la implementación del Seguro Popular fue de 21,4%, comparado con el 13,3% después de implementarse y el abandono fue más frecuente en la fase de consolidación<sup>287</sup>.

En un estudio realizado en Colombia por Suárez se encontró en niños con cáncer tratados en la Clínica de Oncología Pediátrica del INC, que el 17,8% abandona el tratamiento, que existe una asociación entre el abandono y la presencia de recaída (HR 3,9, IC95% 2,27 a 6,77) o morir (HR 2,24, IC95% 1,29 a 3,88); entre las causas encontradas para el abandono aparece el trámite de autorización, el cambio de institución y los motivos económicos, entre otras<sup>288</sup>.

---

<sup>285</sup> SITARESMI Mei Neni, et al. Treatment refusal and abandonment in childhood acute lymphoblastic leukemia in Indonesia: an analysis of causes and consequences. *Psycho- Oncol.* 2010, 19(4). p. 361–7.

<sup>286</sup> WANG Yan Rong, et al. A report about treatment refusal and abandonment in children with acute lymphoblastic leukemia in China, 1997-2007. *Leuk Res.* 2011 Dec, 35(12). p. 1628–31.

<sup>287</sup> KLÜNDER KLÜNDER Miguel, et al. Frecuencia de abandono del tratamiento en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda Treatment abandonment in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2012, vol. 69, nro 3. p. 226–32.

<sup>288</sup> SUÁREZ. Op. cit., p. 22–29.

En la revisión de Arora sobre el tema se concluye que el abandono al tratamiento es un problema real, que un cáncer con mal pronóstico puede tener una tasa de abandono alta, y que el estado socioeconómico de los padres, el tiempo de traslado al centro y la disponibilidad de tratamiento se relacionan con la presencia de abandono<sup>289</sup>. Contar con un centro especializado, desarrollo de protocolos de manejo, personal capacitado, recursos económicos, programas y apoyo del gobierno local pueden ser estrategias que logren disminuir este fenómeno<sup>290, 291, 292</sup>.

**2.4.10 Respuesta temprana al tratamiento.** Este aspecto se refiere a la relación entre el tratamiento inicial con la respuesta temprana (medición de blastos), el cual se ha visto relacionado como un estimador de riesgo para asignar el tratamiento<sup>293</sup>. Gaynon concluye que los pacientes con una respuesta temprana lenta (sangre periférica o medula ósea) tienen entre 1,5 a 6,1 más probabilidad de presentar un suceso adverso contrario a los que tenían una mejor respuesta<sup>294</sup>.

Steinherz concluye que la respuesta de la medula ósea al día 7 y 14 durante la inducción al tratamiento permite identificar los paciente con respuesta lenta temprana que corren riesgo de una corta remisión<sup>295, 296</sup>. Gajjar sugiere que la circulación de blastos después de una semana de inicio del tratamiento se relaciona con eventos adversos; la supervivencia libre de eventos a cinco años fue de 34% vs 77% ( $p < 0,01$ ; RR 2,9, IC95% 1,8 a 4,8), encontrando en el grupo LLA tipo B un

---

<sup>289</sup> ARORA, Ramandeep Singh; EDEN, Tim; PIZER, Barry. The problem of treatment abandonment in children from developing countries with cancer. *Pediatric blood & cancer*. 2007, 49(7). p. 941-946.

<sup>290</sup> MASERA. Op. cit., p. 1923-6.

<sup>291</sup> ARORA. Op. Cit., p. 941.946.

<sup>292</sup> LANDIER Wendy. Adherence to oral chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: an evolutionary concept analysis. *Oncol Nurs Forum*. 2011 May, 38(3). p. 343-52.

<sup>293</sup> ARICO Maurizio, et al. Good steroid response in vivo predicts a favorable outcome in children with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1995 Apr 1, 75(7). p. 1684-93.

<sup>294</sup> GAYNON PS, et al. Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a review. *Cancer*. 1997, 80(9). p. 1717-26.

<sup>295</sup> STEINHERZ PG, et al. Cytoreduction and prognosis in acute lymphoblastic leukemia-the importance of early marrow response: report from the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1996 Feb 1, 14(2). p. 389-98.

<sup>296</sup> DÖRDELMANN Michael, et al. Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1999 Aug 15, vol. 94, nro 4. p. 1209-17.

RR de 3,6 (IC95% 1,9 a 7,1)<sup>297</sup>. Aricó también informa que los niños que tenían una respuesta inicial pobre a la prednisona, tenían una supervivencia libre de eventos a cuatro años de 70,1% en paciente negativos para las alteraciones cromosómicas t(9;22) y t(4;11); sin embargo, este alcance se debió al esquema de tratamiento que se implementó (BFM protocolo II)<sup>298</sup>.

En otro estudio realizado por Tsuchida reporta que se presentó una baja supervivencia libre de eventos en el grupo de estudio de L89-12 del *Tokyo Children's Cancer Study Group's Studies* donde se presentó una alta tasa de falla en la inducción debido a la infección y a la remisión tardía en pacientes de alto riesgo<sup>299</sup>. Möricke informa que los pacientes con una lenta respuesta de prednisolona al día 7 se considera un mal pronóstico<sup>300</sup>.

Widjajanto observó que la respuesta temprana al tratamiento es un factor pronóstico importante para los niños con LLA. Los de pobre respuesta (conteo de leucocitos  $\geq 1000/\mu\text{L}$  a los 7 días de iniciar dexametasona) mostraron una mayor probabilidad de falla en el tratamiento de inducción comparado con los de buena respuesta (53,1% vs 23,3%,  $p < 0,01$ ). Este grupo también presentó una supervivencia libre de enfermedad a cinco años de 24,9% vs 48,6% ( $p = 0,034$ ) y supervivencia libre de eventos de 9,7% vs 26,3% ( $p = 0,002$ ) inferior comparada con el otro grupo. No se encontró relación con otros factores pronósticos como edad, sexo y leucocitos<sup>301</sup>. Manabe también informó que los niños que recibieron prednisolona y presentaron

---

<sup>297</sup> GAJJAR Arnar, et al. Persistence of circulating blasts after 1 week of multiagent chemotherapy confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1995 Aug 15, vol. 86, nro 4. p. 1292–5.

<sup>298</sup> ARICÓ Maurizio, et al. Improved outcome in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia defined by prednisone-poor response treated with double Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II. *Blood* [en línea]. 2002 Jun 28, 100(2). 420–6.

<sup>299</sup> TSUCHIDA. Op. cit., p. 383–96.

<sup>300</sup> MÖRICKE A, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*. 2010 Feb, 24(2). p. 265–84.

<sup>301</sup> WIDJAJANTO Pudjo H, et al. Early Response to Dexamethasone as Prognostic Factor: Result from Indonesian Childhood WK-ALL Protocol in Yogyakarta. *J Oncol*. 2012 Jan, 2012. p. 417941.

blastos al 7º día de tratamiento, la supervivencia libre de eventos a cuatro años era de 74,2%, inferior a lo que pasa con los negativos (90,4%,  $p < 0,00$ )<sup>302</sup>. Borowitz halló que se asoció la enfermedad residual mínima (MDR) con corta supervivencia libre de eventos a cinco años (0,01% vs 0,1%, día 29), comparado con los negativos para MDR (59% vs 88%)<sup>303</sup>. Meleshko concluyó que la presencia de MDR al día 36 influye en la supervivencia libre de recaída (HR 1,99;  $p = 0,036$ ), la leucocitosis (HR 1,1,  $p = 0,02$ ) y la MDR antes de la terapia de mantenimiento (HR 1,28,  $p = 0,4$ )<sup>304</sup>. Stow halló que los pacientes de LLA con MDR en el día 46 entre 0.001% a  $\leq 0,01\%$  tenían un riesgo de incidencia acumulada de recaída a 5 años mayor (12,7%,  $p = 0,047$ ) que aquellos con nivel más bajos o indetectables<sup>305</sup>.

Attarbaschi comparó pacientes con amplificación intracromosomal del cromosoma 21 (iAMP21) y mostro que la supervivencia libre de eventos a seis años (38%  $\pm$  14%) y la total a 6 años (66%  $\pm$  11%). Los niños con esta alteración tratados con protocolo BFM frente a otros protocolos presentaron una baja tasa global de recaída (38% vs 61%), así como también una baja tasa temprana de recaída (27% vs 47%)<sup>306</sup>.

Zeidler observó que el conteo de plaquetas al día 33 en el primer cuartil, así como el recuento de neutrófilos a los 8 días por encima de la mediana se asoció con la respuesta al tratamiento (RR 3,27 IC 95% 1,60 a 6,69; RR 2,26 IC95% 1,23 a 4,29),

---

<sup>302</sup> MANABE Atsushi, et al. Significance of the complete clearance of peripheral blasts after 7 days of prednisolone treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Haematologica*. 2008 Aug, 93(8). p. 1155–60.

<sup>303</sup> BOROWITZ Michael J, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2008 Jul 15, 111(12). p. 5477–85.

<sup>304</sup> MELESHKO Alexander N, et al. Prognostic value of MRD-dynamics in childhood acute lymphoblastic leukemia treated according to the MB-2002/2008 protocols. *Leuk Res*. 2011 Oct, 35(10). p. 1312–20.

<sup>305</sup> STOW Patricia, et al. Clinical significance of low levels of minimal residual disease at the end of remission induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010 Jul 10, 115(23). p. 4657–63.

<sup>306</sup> ATTARBASCHI Andishe, et al. Minimal residual disease values discriminate between low and high relapse risk in children with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia and an intrachromosomal amplification of chromosome 21: the Austrian and German acute lymphoblastic leukemia Berl. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 20, 26(18). p. 3046–50.

respectivamente. Solo el conteo de plaquetas en el día 33 en el primer cuartil se relacionó con la enfermedad mínima residual según grupo de riesgo ( $P < 0,00001$ )<sup>307</sup>. Conter relaciona que la detección de la enfermedad mínima residual por medio de PCR es un buen predictor de recaída en pacientes LLA tipo B clasificados en grupos de alto y medio riesgo (HR 3,54, IC95% 2,64 a 4,75,  $p < 0,001$ ; HR 7,51, IC95% ,5,06 a 11,15  $p < 0,001$ )<sup>308</sup>.

Por otro lado Gandemer sugiere que los niños de bajo riesgo que sean menores de 10 años, con conteo de leucocitos  $< 100,000/\text{mm}^3$  y buena respuesta al día 21 de medula M1 tienen un favorable pronóstico (Remisión completa al 100%, supervivencia libre de eventos 57%, supervivencia total 79% comparados con niños estratificados en alto riesgo<sup>309</sup>. Sarmiento concluyo que la cantidad de leucocitos al momento del diagnóstico se asocia con la recaída medular (RR por cada 10,000 leucocitos/ $\text{mm}^3$  1,042, IC95% 1,018 a 1,066)<sup>310</sup>.

**2.4.11 Infección - neutropenia.** A pesar de la reducción de la mortalidad en los últimos años en niños con cáncer por infección y presencia de neutropenia febril, estas continúan siendo causa importante de morbilidad en este tipo de población<sup>311, 312</sup>. Se debe considerar que algunos de estos eventos se presentan en

---

<sup>307</sup> ZEIDLER Lutz, et al. Low platelet counts after induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia are strongly associated with poor early response to treatment as measured by minimal residual disease and are prognostic for treatment outcome. *Haematologica*. 2012 Mar, 97(3). p. 402–9.

<sup>308</sup> CONTER Valentino, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFMALL2000 study. *blood Hematol*. 2010, 10(1). p. 3206–14.

<sup>309</sup> GANDEMÉR Virginie, et al. Impact of age, leukocyte count and day 21-bone marrow response to chemotherapy on the long-term outcome of children with philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in the pre-imatinib era: results of the FRALLE 93 study. *BMC Cancer*. 2009, 9(14). p. 14.

<sup>310</sup> SARMIENTO. Op. cit.

<sup>311</sup> HAKIM. Op. cit., p. 623–629.

<sup>312</sup> ASTURIAS EJ, CORRAL JE, QUEZADA J. Evaluation of six risk factors for the development of bacteremia in children with cancer and febrile neutropenia. *Curr Oncol*. 2010 Apr, 17(2). p. 59–63.

el momento en el que es más susceptible debido al inicio de la terapia y la respuesta al mismo<sup>313</sup>.

Muhammad encontró que de 304 casos de LLA. Un total de 74 (24,0%) pacientes fallecieron durante el tratamiento, en la inducción 39 (52,7%), 33 (44,5%) en la primera remisión y 2 (2,8%) antes del inicio de la terapia. Entre las causas de muerte la infección se presentó en 63 (85%), seguido de septicemia pulmonar o gastrointestinal (58,7%) y 4% por toxicidad por tratamiento<sup>314</sup>. Hakim observó que de 337 episodios de neutropenia febril, la infección fue comprobada en 86 (25%), infección sin verificar 75 (22%) y 177 (53%) no se tenía fuente de infección para la presencia de fiebre<sup>315</sup>.

Asturias exploró la relación entre seis factores de riesgo (proteína C reactiva, tipo de leucemia, hipotensión, estado nutricional, trombocitopenia e inicio de quimioterapia reciente) con la presencia de bacteremia en niños con cáncer, sin hallar relación entre estos factores y la bacteremia<sup>316</sup>. Gupta observó que los niños con LLA y LMA presentan una incidencia acumulada de riesgo de morir por toxicidad al tratamiento de 12,5% y 35,4%, respectivamente, pero no se halló diferencia entre la proporción de muerte según tipo de leucemia; los niños de LLA con padres de ingresos bajos y el bajo nivel de educación aumentan el riesgo de morir por toxicidad debida al tratamiento<sup>317</sup>.

---

<sup>313</sup> LAUSEN Birgitte, et al. Infections during induction therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia no association to mannose-binding lectin deficiency. *Eur J Haematol*. 2006 Jun, 76(6). p. 481–7.

<sup>314</sup> ASIM Muhammad, et al. Death analysis of childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia; experience at Shaukat Khanum Memorial Cancer Hospital and Research Centre, Pakistan. *J pakistan*. 2011, vol. 61, nro 7. p. 2001–7.

<sup>315</sup> HAKIM Hana, et al. Etiology and Clinical Course of Febrile Neutropenia in Children with Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010, 31(9). p. 623–629.

<sup>316</sup> ASTURIAS EJ, CORRAL. Op. cit., p. 59–63.

<sup>317</sup> GUPTA Sumit, et al. Incidence and predictors of treatment-related mortality in paediatric acute leukaemia in El Salvador. *Br J Cancer*. 2009 Apr 7, 100(7). p. 1026–31.

Otra investigación revisó la microbiología y la mortalidad en niños con neutropenia febril en el Salvador, de 106 episodios de neutropenia febril entre 85 pacientes recolectados entre diciembre 25 de 2000 al 31 de diciembre del 2001; 23 episodios (22,0%) tenían diagnóstico microbiológico y 13 episodios (12,0%) terminaron en muerte. La edad >5 años disminuyó el riesgo de infección microbiológicamente documentada (IMD) (OR por año 0,87, IC95% 0,75 a 0,99); el aumento de días desde la última quimioterapia aumenta el riesgo (OR 1,03 por día; IC95% 1,01 a 1,04). Para IMD como único predictor de mortalidad se halló la neumonía por diagnóstico clínico (OR por año 6,6, IC95% 1,8 a 3,0) o por radiografía (OR 5,5, IC95% 1,7 a 18,1)<sup>318</sup>. Zapata encontró que el choque séptico, la presencia de fiebre al ingreso hospitalario y la neutropenia profunda (< 100 neutrófilos iniciales) se relacionan con mayor riesgo de mortalidad (p=0,055 y p=0,004)<sup>319</sup>.

Gavidia observó en una cohorte de 251 niños con leucemia, que 47 (17,5%) desarrollaron sepsis y 2,6% fallecieron por infección. Entre los factores para la presencia de sepsis se relacionan: la falta de educación de la madre se asoció con la demora para consultar al médico ante la presencia de fiebre (OR 3,06, IC95% 1,09 a 8,63; p=0,034), la presencia de catéter central (OR 2,53, IC 95%1,08 a 5,94; p=0,033) y creer que el clima es la causa de la fiebre (OR 2,64, IC95% 1,06 a 6,62; p=0,038). Entre los que se asociaron para la muerte por infección está: ingreso anual <US\$2.000 (OR 13,90,IC95% 1,62 a 119,10;p=0,016), mayor tiempo para llegar al hospital (OR 1,36,IC95% 1,03 a 1,81; p= 0,031) y creer que la fiebre es causa de un alimento (OR 5,12, IC95% 1,08 a 24,28; p = 0,040)<sup>320</sup>. Por otro lado, Castagnola en 336 pacientes observó 1792 periodos de neutropenia: 614 (34%) se

---

<sup>318</sup> GUPTA Sumit, et al. Microbiology and Mortality of Pediatric Febrile Neutropenia in El Salvador. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011, 33(4). p. 276–80.

<sup>319</sup> ZAPATA TARRÉS Marta, et al. Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex* [en línea]. 2012 Dec; vol. 69, nro 3. p. 218–25.

<sup>320</sup> GAVIDIA Ronald, et al. Low Socioeconomic Status Is Associated with Prolonged Times to Assessment and Treatment, Sepsis and Infectious Death in Pediatric Fever in El Salvador. *PLoS One.* 2012, 7(8). p. 1–9.

complicaron con fiebre. La alta proporción de estos periodos se presentó en los pacientes con trasplantes (58%) y en los tratamientos agresivos para leucemia aguda y linfoma no Hodgkin (48%) pero fue baja en las terapias de mantenimiento (9%,  $p < 0.001$ ), el diagnóstico más frecuente fue la fiebre de origen desconocido 483 (79%), bacteremia (10%) y micosis (2%)<sup>321</sup>.

Hargrave informa que la mortalidad por tratamiento disminuyó, así como la presencia de infección, con el desarrollo de nuevos protocolos, aunque el riesgo aumento si era un paciente con Síndrome Down, alto conteo de leucocitos al inicio, ser mayor de 10 años y ser del protocolo UKALL XI<sup>322</sup>. Volkan menciona que de 146 niños con LLA. El 24,7% falleció y la infección fue la causa de muerte más frecuente 36%, de los cuales 76% ocurrió después de la primera remisión<sup>323</sup>.

Lausen estudió la relación entre el gen MBL2 (10q21-23) y la deficiencia de MLB (relacionada con el sistema de defensa del huésped) en niños con tratamiento en fase de inducción. Se presentó una mayor incidencia de fiebre ( $p < 0,004$ ), eventos infecciosos ( $p < 0,025$ ), días con neutropenia ( $p < 0,001$ ) y alta frecuencia de terapia antimicrobiana ( $p < 0,0007$ ) en el grupo de <2,5 años comparado con los mayores. La deficiencia de MBL no influyo en ningún grupo de edad<sup>324</sup>. Tezcan en un estudio similar indica que la tasa de mortalidad fue mayor en niños de 1 año ( $p = 0,039$ ), la presencia de un episodio neutropenia febril ( $p = 0,001$ ) y la hipotensión ( $p = 0,029$ ) se encontraron como factor de riesgo, pero al final solo la duración de la fiebre resulto ser un factor predictivo para IMD<sup>325</sup>.

---

<sup>321</sup> CASTAGNOLA Elio, et al. A Prospective Study on the Epidemiology of Febrile Episodes during Chemotherapy-Induced Neutropenia in Children with Cancer or after Hemopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis.* 2007, 45(10). p. 1296–304.

<sup>322</sup> HARGRAVE DR, et al. Progressive reduction in treatment-related deaths in Medical Research Council childhood lymphoblastic leukaemia trials from 1980 to 1997 (UKALL VIII, X and XI). *Br J Haematol.* 2001 Feb;112(2). p. 293–9.

<sup>323</sup> HORIBE. Op. cit., p. 61–8.

<sup>324</sup> LAUSEN. Op. cit., p. 481–7.

<sup>325</sup> TEZCAN Gulsun, et al. Episodes of fever and neutropenia in children with cancer in a tertiary care medical center in Turkey. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006, 23(3). p. 217–29.

**2.4.12 Factores socioeconómicos.** Se ha explorado la relación entre las condiciones económicas de países de ingresos altos comparado con los de medio y bajo, afecta la supervivencia en niños así, como también el nivel educativo de los padres o la condición socioeconómica de los mismos.

Mostert informó una diferencia supervivencia entre los niños pobres y los niños de familias prosperas con LLA (40% vs15%,  $p < 0,001$ ), así la supervivencia libre de eventos comparada con el nivel educativo de los padres según el nivel alto, medio y bajo (35%, 20% y10%, respectivamente;  $p = 0,001$ )<sup>326</sup>. Lightfoot encontró que la supervivencia en niños con LLA varió según el nivel de deprivación de la familia (nivel 4-5) al momento del diagnóstico (HR 1,29, IC95% 1,05 a 1,57), la ocupación de los padres (semicalificada) al momento de nacimiento de los niños (HR 1,12, IC95% 0,97 a 1,29) y la diferencia entre los niños y niñas (HR 1,22, IC95% 1,00 a 1,50)<sup>327</sup>.

Son dice que los factores que se relacionan con el riesgo de mortalidad en niños con cáncer en Corea son la baja educación del padre (HR 1,29, IC95% 1,02 a 1,62), la educación de la madre en nivel medio (HR 1,54, IC95% 1,21 a 1,95) y la ocupación laboral del padre –cesante– (HR 1,34, IC95% 1,04 a 1,73)<sup>328</sup>.

Charalampopoulou estudió la relación de factores socioeconómicos y la supervivencia en niños con LLA en Grecia; refiere que el bajo nivel educativo (RR 1,67, IC95% 0,85 a 3,31), vivir lejos del centro de atención de salud (RR 1,77, IC95%

---

<sup>326</sup> MOSTERT. Op. cit., p. e1600-6.

<sup>327</sup> LIGHTFOOT T, et al. Survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia: the impact of social inequality in the United Kingdom. *Eur J.* 2012 Jan, 48(2). p. 263–9.

<sup>328</sup> SON Mia, et al. Inequalities in childhood cancer mortality according to parental socioeconomic position: A birth cohort study in South Korea. *Soc Sci Med.* 2011 Jan, 72(1). p. 108–15.

0,93 a 3,37) y que la madre no esté casada (RR 2,85, IC95% 1,19 a 6,81) se relacionaron con la baja supervivencia<sup>329</sup>.

Por otro lado, Bonilla menciona que la educación secundaria de los padres (HR 0,49, IC95% 0,29 a 0,84), el mayor ingreso económico mensual (HR por cada US\$100 0,84, IC95% 0,70 a 0,99) eran factores predictores positivos de supervivencia libre de eventos, mientras que el mayor tiempo de traslado a la clínica (HR por hora 1,06, IC95% 1,01 a 1,10) era un factor negativo<sup>330</sup>.

**2.4.13 Raza.** Se ha relacionado que los niños blancos tienen una mejor respuesta comparados con negros o hispanos. Al respecto, Bhatia determinó la supervivencia libre de eventos a 5 años en niños según la raza, siendo de 75,1% en asiáticos, 72,8 en blancos, 65,9 en Hispanos y 61,5 en Afrodescendientes. Además encontró que los niños Afrodescendientes e Hispanos tenían una mala respuesta al tratamiento comparados con los blancos (RR 2,0, IC95% 1,6 a 2,5, en niños de alto riesgo; RR 1,4, IC95% 1,2 a 1,6 en niños de alto riesgo)<sup>331</sup>. Kadan, asimismo, comparó los niños blancos con Afrodescendientes, Hispanos e Indígenas Americanos/Nativos de Alaska, después de ajustar por edad al diagnóstico y sexo, encontró un riesgo de morir entre 1990-1999, respectivamente, de HR 1,50 (IC95% 1,0 a 2,2), 1,83 (IC95% 1,4 a 2,4) y 1,90 (IC95% 0,8 a 4,6) comparado con el periodo de 1973-1999; este riesgo es mayor<sup>332</sup>.

Pui, por otro lado, indica que en la supervivencia libre de eventos y la supervivencia total a cinco años de los niños blancos y negros, no halló diferencias entre ningún

---

<sup>329</sup> CHARALAMPOPOULOU A, et al. An integrated evaluation of socioeconomic and clinical factors in the survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia: a study in Greece. *Eur J*. 2004 Oct, 13(5). p. 397–401.

<sup>330</sup> BONILLA. Op. Cit., p. 3280–6.

<sup>331</sup> BHATIA Smita, et al. Racial and ethnic differences in survival of children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2002 Sep 15, 100(6). p. 1957–64.

<sup>332</sup> KADAN LOTTICK Nina S, et al. Survival variability by race and ethnicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA*. 2003 Oct 15, 290(15). p. 2008–14.

grupo, a pesar de compararlo con otras variables biológicas: supervivencia libre de eventos 80,7% (IC95% 70,3% a 91,1%) y ST 86,2% (IC95% 77,2% a 95,2%) en Afro descendientes, frente a supervivencia de libre de eventos de 79,4% (IC95% 74,7% a 84,1%) y ST de 85,0% (IC95% 80,9% a 89,1%) para niños blancos<sup>333</sup>.

Pollock encontró que los niños Afroamericanos tenían la supervivencia más baja a 5 años comparada con niños blancos y del sur España: 81,9%, 68,6% y 74,9%, respectivamente. Al ajustar por otras variables, tanto los Afrodescendientes como los españoles tenían un riesgo más alto de morir que los niños blancos, 42% (HR1,42, IC 95% 1,12 a 1,80) los primeros, y 33% (HR 1,33, IC95%1,19 a 1,49) los segundos<sup>334</sup>.

## 2.5 TRATAMIENTO

**2.5.1 Inducción.** El objetivo en esta etapa es inducir la remisión morfológica y lograr una hemopoyesis normal, de esta forma disminuir los síntomas. Incluye la no presencia de enfermedad detectable en el área extramedular (SNC), <5% de blastos en medula ósea. Una remisión completa se puede considerar como una supervivencia libre de eventos larga. La terapia consta de la combinación de vincristina, prednisona dexametasona (mejor respuesta) y agentes citotóxicos como L-asparaginasa entre otros, la duración puede ser de 4–5 semanas. El 95% de los pacientes logran la remisión total, algunos de <5% no logran un resultado favorable<sup>335,336</sup>.

---

<sup>333</sup> PUI Ching Hon, et al. Results of Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in Black and White Children. *J Am Med Assoc.* 2003, 290(15). p. 2001–7.

<sup>334</sup> POLLOCK BH, et al. Racial differences in the survival of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2000 Feb, 18(4). p. 813–23.

<sup>335</sup> PIETERS. Op. Cit., p. 1–20.

<sup>336</sup> SIERRASESÚMAGA. Op. Cit., p. 1–936

**2.5.2 Terapia preventiva del SNC.** El tratamiento intenta prevenir las recaídas en el SNC y reducir la leucemia residual mínima sistémica. La incidencia de recaída es del 5%; sin embargo, su presencia podría relacionarse con mal pronóstico. La administración de los medicamentos se hace de manera semanal, vía intratecal (metrotexate, citarabina, hidrocortisona) y también se acompaña de una dosis multisistémica (alta dosis de metrotexate, asparaginasa, dexametasona)<sup>337, 338</sup>.

**2.5.3 Intensificación (Consolidación)/reinducción.** Se define como uno o más periodos de tratamiento intensificado administrados después de la inducción de la remisión y es considerada un componente, en especial en los pacientes de alto riesgo. Sin esta intervención, algunos de los pacientes podrían recaer entre los dos meses pasada la primera etapa<sup>339, 340</sup>.

**2.5.4 Terapia de mantenimiento.** El mantenimiento consiste en dosis semanal de 6-MP (mercaptopurina) y metrotexato, el uso puede durar hasta 2 o 2-5 años. Aún se requiere el seguimiento médico<sup>341, 342</sup>.

## 2.6 RECAÍDAS

Es la presencia de los síntomas nuevamente. La LLA puede volver a repetirse en la medula ósea, zona extramedular (testículos, SNC, ovarios). El diagnóstico de recaída se basa en las manifestaciones morfológicas en citologías obtenidas de la zona de recaída<sup>343, 344</sup>.

---

<sup>337</sup> PIETERS. Op. Cit., p. 1–20.

<sup>338</sup> SIERRASESÚMAGA. Op. Cit., p. 1–936

<sup>339</sup> PIETERS. Op. Cit., p. 1–20.

<sup>340</sup> SIERRASESÚMAGA. Op. Cit., p. 1–936

<sup>341</sup> PIETERS. Op. Cit., p. 1–20

<sup>342</sup> SIERRASESÚMAGA. Op. Cit., p. 1–936

<sup>343</sup> ASOCIACION COLOMBIANA DE HEMATOLOGIA Y ONCOLOGIA ACHOP. Protocolo para tratamiento de leucemia linfocítica aguda en niños LLA-ACHOP 2006 basado en BFM-Intercontinental 2002. 2006. p. 1–22.

<sup>344</sup> SIERRASESÚMAGA. Op. Cit., p. 1–936

Se define recaída medular a la presencia de >25 de linfoblastos en la aspiración de medula ósea, después de una remisión completa previa. A recaída a SNC a la presencia de linfoblastos en líquido cefalorraquídeo <5% de células mononucleares, por microlitro, masa con infiltración; se considera como una causa importante de fracaso de tratamiento. Es una recaída testicular la evidencia histológica de infiltración linfoblástica, en uno o en ambos testículos; presenta un mejor resultado y son más tardías. Finalmente, puede coexistir recaída combinada: dos o más sitios ya mencionados<sup>345, 346</sup>.

La duración de la primera remisión, es un importante predictor importante de la remisión completa. Una recaída tardía se asocia una buena supervivencia libre de eventos. Los niños con inmunofenotipo T, tienen riesgo de recaída en medula y deben ser tratados según riesgo. La valoración de la enfermedad mínima residual es un indicador importante, de la respuesta de la LLA. El tratamiento óptimo para una recaída todavía es discutible, que puede resultar en trasplante de medula ósea o una intensificación del tratamiento<sup>347, 348</sup>.

---

<sup>345</sup> ASOCIACION COLOMBIANA DE HEMATOLOGIA Y ONCOLOGIA ACHOP. p. 1–22.

<sup>346</sup> SIERRASESÚMAGA. Op. Cit., p. 1–936

<sup>347</sup> ASOCIACION COLOMBIANA DE HEMATOLOGIA Y ONCOLOGIA ACHOP. p. 1–22.

<sup>348</sup> SIERRASESÚMAGA. Op. Cit., p. 1–936.

### 3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores asociados a la supervivencia en niños de 1 a 15 años con leucemia linfocítica aguda diagnosticados *de novo* en Bucaramanga entre 2004 a 2010?

#### **4. HIPOTESIS**

La presencia de algunos factores biológicos, sociodemográficos, de atención en salud y eventos adversos durante el tratamiento pueden afectar la supervivencia en niños de 1 a 15 años con leucemia linfocítica aguda.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores asociados a la supervivencia en niños de 1 a 15 años diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda *de novo* en Bucaramanga entre 2004 a 2010.

### 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características biológicas, sociodemográficas y clínicas al momento del diagnóstico de LLA
- Evaluar los factores biológicos, sociodemográficos, atención en salud, eventos adversos durante del tratamiento y su efecto en la supervivencia.
- Determinar la supervivencia global de la cohorte, libre de enfermedad, libre de eventos.
- Realizar un subanálisis de los pacientes que continuaron tratamiento en las instituciones participantes

## 6. METODOLOGÍA

### 6.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, analítico, tipo cohorte. De niños diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda *de novo* en niños de 1 a 15 años, con seguimiento posterior al diagnóstico.

### 6.2 POBLACIÓN

**6.2.1 Población universo.** Niños de 1 a 15 años con LLA.

**6.2.2 Población objeto.** Niños de 1 a 15 años con diagnóstico *de novo* de LLA tratados en Bucaramanga, entre el 1º de enero de 2004 a 31 diciembre de 2010.

### 6.3 TIPO DE MUESTREO

No se realizó muestreo, ni selección de muestra. Dado que es un estudio poblacional donde se tomaron los casos validados en las dos instituciones participantes del estudio.

A la fecha de formulación de esta propuesta (enero 21 de 2013), se habían contactado y dado su anuencia inicial para participar los cuatro hematooncólogos pediatras asociados en la Asociación Colombiana de Hematooncología Pediátrica (ACHOP). Existía un tercer centro de atención de pacientes con LLA, el Centro Oncológico de Bucaramanga, pero no fue posible acceder a la información de tal centro dado que no se contó con la anuencia de la institución, a más de no contarse con un hematooncólogo pediatra residente en la ciudad para atender estos pacientes sino una serie de profesionales itinerantes que adelantan consultas ambulatorias programadas. Finalmente, este centro solo se dedica a la atención

quimioterapia ambulatoria de pacientes con LLA, sin tener la capacidad para adelantar la fase inicial del tratamiento, la inducción a la remisión, que necesariamente es intrahospitalaria, como tampoco para atender las complicaciones derivadas de las subsecuentes fases de atención. Posteriormente solo se contó con la disponibilidad de trabajar con dos centros que atendían pacientes oncológicos. Tomando como insumo los pacientes que ingresaron con diagnóstico de primera vez para LLA independiente de su lugar de procedencia durante el periodo de 2004 a 2010.

### **6.3.1 Criterios de inclusión**

- a. Niños entre 1 a 15 años con diagnóstico de LLA como primera neoplasia diagnosticados entre el 1º de enero de 2004 a 31 diciembre de 2010.
- b. Paciente con inicio de tratamiento para LLA de 1 a 15 años en las instituciones participantes.

### **6.3.2 Criterios de exclusión**

- a. Niños con antecedente de cáncer previo.
- b. Niños con diagnóstico de linfomas

## **6.4 VARIABLES**

**6.4.1 Variables independientes.** Las variables que se consideraron en la investigación y su información fueron obtenidas de las historias clínicas de los pacientes.

- **Características sociodemográficas y de atención en salud del paciente:** sexo, edad, procedencia, departamento, área, tiempo de desplazamiento al centro de tratamiento, tipo de aseguramiento, abandono, tiempo de atención entre inicio de síntomas y consulta de primera vez, demora por parte de la EAPB, traslado.

- **Características de los padres y madres de los pacientes:** edad, ocupación laboral y nivel educativo.
- **Características clínicas al momento del diagnóstico:** palidez, síndrome febril >2 semanas, adenopatías, manifestaciones hemorrágicas, dolor osteomuscular, hepatomegalia, esplenomegalia, lisis tumoral, presencia de masa, compromiso del SNC (confirmado laboratorio), peso, talla.
- **Características de laboratorio al diagnóstico:** valor de hemoglobina, hematocrito, plaquetas, neutrófilos, leucocitos, LDH, porcentaje de blastos, presencia de blastos, clasificación FAB, protocolo de tratamiento, clasificación de riesgo para tratamiento, inmunofenotipo.
- **Presencia de eventos adversos durante la recepción del tratamiento en los pacientes:** se clasificaron según sistema afectado: sistema hematológico, neutropenia febril, sistema cardiovascular, sistema gastrointestinal, sistema urinario, sistema pulmonar, sistema endocrino, sistema nervioso central, efectos psicológicos, sistema renal, piel y anexos, complicación por medicamentos, colitis neutropénica, neutropenia febril, síndrome de lisis tumoral, complicaciones infecciosas, infección catéter, transfusiones sanguíneas con GRE, plaquetas, recibir antibióticos.
- **Características del seguimiento:** evaluación de respuesta al tratamiento en inducción (laboratorio y clasificación), fecha de terminación de tratamiento, fecha de seguimiento final, fecha de recaída, tipo de recaída, método de diagnóstico de recaída, fecha muerte, causa de muerte, fecha de abandono, traslado, pérdida, presencia de abandono, traslado, pérdida, muerte, protocolo recibido, fases de tratamiento recibido. (Anexo 1, Tabla de variables independientes).

**6.4.2 Variables dependientes.** Tiempo al evento: definido como el tiempo que transcurre desde el momento del diagnóstico de LLA hasta que se produce un determinado desenlace: (1) como recaída o fallecimiento . (Anexo 2, Tabla de variables dependientes):

Así, el dato fue considerado censurado (0) en este estudio cuando:

- a) Al 31 de diciembre del 2013 no presentó fallecimiento por LLA (censura administrativa).
- b) Cuando el paciente presenta abandono durante el seguimiento.
- c) Muerte por causa diferente a LLA.
- d) Cuando el paciente se pierde durante el seguimiento.
- e) Cuando el paciente presenta traslado durante el seguimiento

De esta manera, se establecieron los siguientes indicadores en cada paciente:

- *Supervivencia en inducción*: se reconstruyó con la diferencia entre la fecha de finalización de la inducción o cuando el seguimiento se interrumpió y la fecha de inicio de tratamiento.
- *Supervivencia global (SG)*: se reconstruyó con la diferencia entre la fecha de inicio de tratamiento y la de la muerte o la fecha del último contacto con el paciente.
- *Supervivencia libre de enfermedad (SLE)*: se reconstruyó con la diferencia entre la fecha de la remisión completa en la inducción y fecha donde se confirmó recaída (medular, SNC, testicular u de otro sitio), o el último contacto sin recaída; lo que ocurriese primero (muerte).
- *Supervivencia libre de eventos (SL)*: se reconstruyó con la diferencia entre la fecha de recaída o muerte y la fecha de inicio de tratamiento.

## 6.5 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Los datos fueron tomados de las historias clínicas de los pacientes; es decir, este es un estudio de fuente secundaria de tales documentos tratados en las instituciones participantes. Previo a este hecho se diseñó un instrumento para recolectar la información del cual se hizo una prueba piloto para establecer el tiempo de aplicación en campo, identificar las preguntas que presentaban dificultad. Luego se procedió a diseñar el formato final de la recolección de la información (anexo 30).

La recolección de la información se hizo desde la historia clínica en medio físico y/o electrónica en ambas instituciones según la organización del archivo. La información registrada en el instrumento se digitó por duplicado en el programa Epi Info 7, luego de lo cual se validó con el comando *validate* a fin de comparar las dos bases con el fin disminuir los errores en la digitación, hacer correcciones y organizar una base de datos principal. La base final se exportó por medio de Stata/Transfer Eleven<sup>®349</sup> al programa estadístico Stata<sup>®</sup> versión 12.1, donde se hizo el análisis de estadístico<sup>350</sup>.

## 6.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

**6.6.1 Análisis univariado.** Las variables categóricas (nominales y ordinales) se presentaron en proporciones. Para determinar si las variables continuas presentaban una distribución normal se le aplicó la prueba de Shapiro Wilks<sup>351</sup>; como la mayoría no cumplió esta condición, para su análisis y presentación se utilizó la mediana y rango intercuartílico (RIQ)<sup>352</sup>.

---

<sup>349</sup> STAT/TRASFER ELEVEN. Cicle Systems. Seattle, USA; 2013.

<sup>350</sup> STAT/SE 12.1 for Windows.StataCorp LP, College Station. USA, United States; 2012

<sup>351</sup> GOULD W. Final summary of tests of normality. Arizona; 1992.

<sup>352</sup> MARTÍNEZ GONZÁLEZ, Miguel Angel, et al. Bioestadística Amigable. España. Díaz de Santos S.A. 2001. p. 1–500

Se estimó para la cohorte la sobrevida libre de eventos, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global de toda la cohorte, la sobrevida en la inducción y en las demás fases del tratamiento, así como en términos de eventos por cada 1,000 meses-persona con el método de Kaplan Meier, incluyendo sus IC95%; se presentaron también el riesgo de morir gráficamente por medio de las curvas de Kaplan Meier y el riesgo acumulado de muerte de Nelson–Aalen durante el seguimiento de cada supervivencia estimada<sup>353, 354, 355, 356, 357, 358</sup>.

**6.6.2 Análisis bivariado.** Para establecer asociación entre las variables independientes y las variables dependientes. Se realizó un análisis para las variables categóricas nominales u ordinales se utilizó las pruebas  $\chi^2$  o exacta de Fisher según fuese la situación. Para las variables continuas se utilizó la prueba de Kruskal Wallis para su forma continua y se categorizaron según se requirió para posterior análisis con la pruebas  $\chi^2$  o exacta de Fisher<sup>359</sup>.

Las variables que mostraron ser significativas fueron preseleccionadas para incluir en un modelo de cox multivariado previo a tener un valor  $p < 0.20$ . También se utilizó la representación gráfica por medio de las curvas de Kaplan Meier<sup>360, 361, 362</sup>. Se estimó la incidencia y la tasa de incidencia con sus intervalos de confianza del 95% para las variables.

---

<sup>353</sup> KLEIMBAUM David, KLEIN Mitchel. Survival analysis. USA. Springer. 2005. p. 1–590.

<sup>354</sup> HERNÁNDEZ ÁVILA Mauricio. Epidemiología Diseño y análisis de estudios. México. 2009. Médica Panamericana. 1–385 p.

<sup>355</sup> GORDIS L. Epidemiología. Maryland. Elsevier. 2005. p. 1–356

<sup>356</sup> HOSMER D, Lemeshow S. Applied survival analysis: regression modeling of time to event data. New York. Songs W.p. 1999. 1–347.

<sup>357</sup> ALVAREZ CÁCERES Rafael. Análisis de supervivencia: regresión de cox. España. Alfanova. 2013. p. 1–132

<sup>358</sup> BORGAN Ørnulf. Nelson–Aalen Estimator. In: *Encyclopedia of Biostatistics*. American Cancer Society; 2005.

<sup>359</sup> MARTÍNEZ. Op. cit., p. 1–500.

<sup>360</sup> KLEIMBAUM David, KLEIN Mitchel. Survival analysis. USA. Springer. 2005. p. 1–590.

<sup>361</sup> GREENLAND Sander. Modeling and variable selection in Epidemiologic analysis. *AJPH*. 1989, 79(3), p. 340–9.

<sup>362</sup> SZCKLO Moyses, NIETO Javier. Epidemiología intermedia. España. Diaz santos.; 2003. p. 1–425.

**6.6.3 Análisis estratificado.** Se verificó que no existiera estratificación de las posibles variables confusoras por sexo y edad, comparado el RR e IC95% crudo frente al obtenido frente al ponderado ajustado con el método de Mantel y Hanzel, el cual calcula una media ponderada de la razón de tasas según cada estrato. Si las estimaciones obtenidas en los estratos son homogéneas y no difieren, es posible afirmar que no hay interacción de términos o estratificación que obligue a analizar grupo de población de cada estrato resultante por separado. No se realizó análisis estratificado de cox dado que los modelos resultantes cumplieron con el principio de proporcionalidad del riesgo durante el tiempo<sup>363, 364, 365, 366</sup>.

**6.6.4 Análisis multivariado.** En esta fase se incluyeron todas las variables que en los análisis bivariados tenían  $p < 0.20$  y no representaban estratificación e introduciéndolas según lo recomendado por Greenland, usando el método de Backward<sup>367, 368</sup>, aceptando incluir también variables que por razón de la lógica biológica que enmarca el evento analizado; en todos los casos se dejó dentro del modelo aquellas variables con  $p < 0.05$  o IC95% que no incluyese el valor nulo, así como aquellas otras que, pudiendo no ser significativas, produjesen un cambio en el estimado  $> 10\%$  o aquellas que por su importancia biológica se considere incluir en el modelo según fuera su análisis. Sin embargo en los modelos finales las variables que quedaron fueron aquellas que presentarlos valores  $p < 0.05$  o IC95% que no incluyese el valor nulo<sup>369, 370</sup>.

---

<sup>363</sup> KLEIMBAUM. Op. cit., p. 1–590

<sup>364</sup> MC NEIL Don. Epidemiological Research methods. USA. Jhon Wiley - Sons Ltd. 1996. p. 1–297.

<sup>365</sup> ROTHMAN Kenneth. Epidemiología Moderna. Madrid. Diaz Santos. 1987. p. 1–391.

<sup>366</sup> SILVA I dos S. Epidemiología del Cáncer: Principios y Métodos. 1999. p. 1–470.

<sup>367</sup> MARTÍNEZ. Op. cit., p. 1–500

<sup>368</sup> GREENLAND Sander. Modeling and variable selection in Epidemilologic analysis. *AJPH*. 1989, 79(3). p. 340–9.

<sup>369</sup> HERNÁNDEZ. Op. Cit., p. 1–385.

<sup>370</sup> GREENLAND. Op. Cit., p. 340–9.

**6.6.5 Modelo de riesgos proporcionales.** El modelo de Cox permite evaluar el efecto independiente de las variables explicativas y su capacidad predictiva de la supervivencia el resultado es un *Hazard ratio* (HR) y su IC95%<sup>371, 372, 373</sup>.

*Especificidad del modelo:* Se evaluó por medio de la prueba de *link test*. Esta prueba crea los valores predichos y los valores predichos al cuadrado. Se espera que los valores obtenidos al cuadrado no sean significativos y de esta forma se podría decir que el modelo se especifica correctamente y que las variables incluidas en el modelo están en su forma funcional correcta<sup>374</sup>. Posteriormente se evaluó el cumplimiento del supuesto de proporcionalidad del riesgo por medio de la prueba de Grambsch-Therneau y los residuos de Schönfeld donde se evalúa el cumplimiento de proporcionalidad de cada una de las variables incluidas en el modelo. La hipótesis alterna refiere que alguno de los grupos tiene distribución proporcional ( $p > 0.05$ ) y la pendiente de los residuos no debe ser significativo (igual a 0). De manera gráfica este supuesto presenta una línea para cada grupo de observación, las cuales deben ser paralelas<sup>375, 376, 377, 378, 379, 380</sup>.

*Evaluación de la bondad del modelo Cox:* se hizo de manera gráfica por medio de los residuos de Cox- Snell. Donde se evalúa que los residuales de Cox-Snell se

---

<sup>371</sup> MARTÍNEZ. Op. Cit., p. 1–500.

<sup>372</sup> KLEIMBAUM. Op. Cit., p. 1–590.

<sup>373</sup> HERNÁNDEZ. Op. cit., p. 1–385.

<sup>374</sup> CHEN. Op. cit.

<sup>375</sup> HERNÁNDEZ. Op. cit., p. 1–385.

<sup>376</sup> HOSMER. Op. cit., 1–347.

<sup>377</sup> HARRELL Frank E., LEE Kerry L, MARK Daniel B. Tutorial in biostatistics multivariable prognostic models. *Stat Med*. 1996, 15(4). p. 361–387.

<sup>378</sup> HESS Kenneth R. Graphical methods for assessing violations of the proportional hazards assumption in cox regression. *Stat Med*. 1995, 14(15). p. 1707–23.

<sup>379</sup> THERNEAU Terry M, GRAMBSCHE Patricia M. Proportional Hazards Tests and Diagnostics Based on Weighted Residuals. *Biometrika*. 1994;81(3). p. 515–26.

<sup>380</sup> CLEVES Mario, et al. And introduction to survival analysis using stata. USA. LP S corp. 2008. p. 1–365.

distribuyan exponencialmente alrededor de la línea recta de 45 grados y de esta forma se evalúa el ajuste del modelo<sup>381, 382, 383</sup>.

*Discriminación del modelo final:* Posteriormente se utilizó el estadístico de concordancia C de Harrell que evalúa el poder predictivo del modelo que evalúa la probabilidad de las predicciones adecuadas entre las observaciones y el tiempo de observación de cada una, donde sus valores oscilan entre 0 y 1 permitiendo de esta forma poder determinar la capacidad del modelo evaluado. También se utilizó la prueba de Groonesby y Borgan; esta se basa en la agrupación de las observaciones comparando los valores observados con los estimados, las observaciones cuanto mayor es el valor de  $p$  mejor es su capacidad discriminadora<sup>384, 385, 386, 387</sup>.

*Análisis de los residuos:* permite explorar la existencia de observaciones muy influyentes que pueden hacer inválido el modelo, más que evaluar la validez del modelo en sí mismo. Se utilizaron los residuos de *dfbeta* que permiten observar el comportamiento por variables incluidas en el modelo con el fin de determinar si presentaban alguna observación influyente. También se realizó la evaluación por medio de los residuales de *deviance* que son una transformación de las martingalas en donde se evaluó que presentaran una simetría alrededor del cero en la gráfica sin demostrar un patrón aparente, para verificar el comportamiento de las variables. Si en algún momento se encontraba un valor extremo se evaluó el modelo para

---

<sup>381</sup> HOSMER. Op. cit., p. 1–347.

<sup>382</sup> CLEVES. Op. cit., p. 1–365.

<sup>383</sup> COX, David R. y SNELL Joyce E. A General Definition of Residuals. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B.* 1968, vol. 30, nro 2. p. 248–75.

<sup>384</sup> BOGGIO Gabriela Susana, et al. Estudio de la capacidad predictiva de un modelo de supervivencia en pacientes sometidos a angioplastia carotídea. Instituto de Investigaciones Teóricas y Aplicadas de la Escuela de Estadística. Universidad Nacional de Rosario. 2017.

<sup>385</sup> DEMLER Olga V, PAYNTER Nina P. y COOK Nancy R. Tests of calibration and goodness-of-fit in the survival setting. *Stat Med.* 2015, 34(10). p. 1659–80.

<sup>386</sup> STATA. estat gof-pearson or Hosmer-Lemeshow. 2013. p. 1–9 p.

<sup>387</sup> GRØNNESBY Jon Ketil, BORGAN Ornulf. A method for checking regression models in survival analysis based on the risk score. *Lifetime Data Anal.* 1996, 2(4). p. 315–28.

determinar si existía un cambio en la modificación de los estimados en un nuevo modelo de iguales términos pero sin estas observaciones extremas<sup>388, 389, 390, 391, 392</sup>.

## 6.7 CONTROL DE SESGOS

En relación a los posibles sesgos que se pudiesen presentar durante la realización del estudio se pudo anticipar lo siguiente:

**6.7.1 Sesgo de selección.** Este sesgo se puede presentar en la en la medida que no se capten todos los pacientes atendidos en la ciudad por otras instituciones. Por un lado a pesar de que se hizo el contacto con otras instituciones no fue posible lograr esto. Por lo cual se decidió trabajar con dos instituciones. Se considera que en este estudio no reunió información de otra fuente como registros institucionales de cáncer. Pero se resalta que a partir del 2009 el Instituto nacional de salud INS implemento la vigilancia de las leucemias en menor de 15 años por lo cual en estos años se revisó la concordancia de los pacientes que ingresaron al Sivigila departamental con los presentados en las instituciones del estudio. No se encontró durante el proceso del estudio otros pacientes que hubieran sido diagnosticados en otras instituciones<sup>393</sup>.

**6.7.2 Sesgo de información.** Se puede presentar cuando no se contara con toda la informacion. En cuanto al proceso de recolección de la información, se debe resaltar que el registro de la información consignada en las historias clínicas era claro, detallado, legible y sustentado respecto a la revisión de soportes de ayudas

---

<sup>388</sup> HERNÁNDEZ. Op. cit., p. 1–385.

<sup>389</sup> HOSMER. Op. cit., p. 1–347.

<sup>390</sup> CLEVES. Op. cit., p. 1–365.

<sup>391</sup> DUPONT William. Statistical modeling for biomedical researachers. New York. Cambridge university press. 2002. p. 1–368.

<sup>392</sup> SCHOENFELD David. Partial Residuals for the Proportional Hazards Regression-Model. *Biometrika*. 1982, vol. 69, nro 1. p. 239–41.

<sup>393</sup> SZCKLO. Op. cit., p. 1–425.

diagnósticas. La recolección de la información se hizo en un primer momento en la historia clínica disponible en la institución ya sea física o electrónica. Sin embargo la mayoría de la información estaba en forma física. En algunos casos se pidió apoyo al personal médico tratante para poder documentar la información referente a algunos seguimientos ya sea por abandono, pérdida, muerte o traslado, entre otros en caso de requerirse de que esta no estuviera en la historia clínica pero no se requirió hacer esta actividad. La información requerida estaba disponible.

Se hizo una revisión de conceptos de las variables del estudio con adecuada revisión de literatura y se contó con el apoyo de los médicos participantes para solventar las dudas y hacer más exacta su definición. Los pacientes que ingresaron al estudio fueron los que tenían confirmación de LLA por medio de aspirado de médula ósea, clasificación morfológica FAB de LLA y/o clasificación por inmunofenotipo. Esta información estaba en historia clínica y revisión de reportes de laboratorio. También los médicos especialistas revisaron la información y el análisis para detectar algún error en clasificación o de información. Para evitar la presencia del sesgo de mala clasificación diferencial de la enfermedad que se pudiera presentar se consideró necesario definir claramente la recaída como un evento confirmado por medio de pruebas de laboratorio, previa documentación de una remisión completa al final de la inducción<sup>394, 395</sup>.

**6.7.3 Sesgo de confusión.** Dado que las variables independientes pueden estar interrelacionadas entre sí y con las variables desenlaces a evaluar, fue necesario controlar el posible sesgo de confusión por medio del proceso de análisis planteado en la metodología, incluyéndose en el análisis estratificado y multivariado.

---

<sup>394</sup> SZCKLO. Op. cit., p. 1–425.

<sup>395</sup> SILVA I dos S. Epidemiología del Cáncer: Principios y Métodos. 1999. p. 1–470.

## 6.8 ASPECTOS ÉTICOS

Según la Resolución 008430 de 1993 que reglamenta las consideraciones éticas para la investigación en humanos en Colombia, se consideró que esta es una investigación con clasificación de sin riesgo para las personas participantes en el estudio porque no se realiza ninguna intervención en las personas y se basará en registros médicos.

La información obtenida de las historias clínicas, se mantuvo en confidencialidad de dato; por lo tanto, la información de los registros fue previamente codificada de uso exclusivo para esta investigación. Se suministró un código a cada registro, el cual es conocido solo por los investigadores. También la información que se generó de la investigación no menciona los nombres de personas o instituciones que formaron parte del estudio. Se respetó durante el estudio los principios éticos de autonomía, confidencialidad, beneficencia, no maleficencia y justicia.

Se solicitó autorización escrita a las instituciones donde se llevó a cabo esta investigación y se cumplieron los requisitos que exijan en cada una de ellas para poder obtener la información que se requirió.

El estudio fue aprobado *a priori* por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la UIS (Código: 7083).

## 7. RESULTADOS

La descripción de los datos del estudio se presentan en la siguiente secuencia:

- a. La descripción de la características clínicas y de laboratorio de los pacientes, grupos de tratamiento asignado, características sociodemográficas, los desenlaces adversos que se presentaron durante el tratamiento en sus fases.
- b. Un análisis subclínico de la sobrevida y de sus factores de riesgo durante la inducción al tratamiento, posteriormente a la inducción y después de terminado el tratamiento
- c. El análisis de la sobrevida en toda la cohorte para libre de eventos, libre de enfermedad y la global
- d. El papel de variables como el abandono, traslado y los episodios de neutropenia febril severa en la sobrevida de los pacientes.

### 7.1 DE LOS PACIENTES INCLUIDOS

De la lista de pacientes tratados en las dos instituciones se identificaron 155 pacientes, de los cuales seis no resultaron elegibles, siendo así 149 pacientes los incluidos. La información analizada corresponde a los pacientes diagnosticados *de novo* entre el 1º de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2010, con seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2013. Se de informar que en el estudio entre 2004 a 2006 fueron manejados con protocolo BFM/90 que fueron 58(38,9%) y posteriormente se hizo una modificación a protocolo ACHOP/2006 entre el 2006 que se identificaron 91(61,1%) se clasificaron según riesgo de respuesta al tratamiento a 74 (49,7%) como de riesgo estándar y 75 (48,3%) de alto riesgo.

De estos 149 pacientes, 103 (69,1%) fueron diagnosticados en el Hospital Universitario de Santander (HUS) y 46 (30,9%) en la Clínica Materno Infantil San Luis (CMISL); durante el tratamiento, 29 pacientes (20,4%) pacientes fueron

trasladados del HUS a la CMISL para recibir alguna intervención en algún momento del tratamiento.

**7.1.1 Características demográficas.** Se encontró que 86 pacientes eran hombres (57,7%) y 63 eran mujeres (42,3). La mediana de edad es cinco años (RIQ 3 a 9). Según región de procedencia 121 (81,2%) eran de municipios de Santander, 15 (10,1%) de la zona caribe (Bolívar, Cesar, Magdalena), 11 (7,4%) de otras regiones (Arauca, Norte de Santander, Boyacá) y dos (1,3%) que residían en Venezuela. De los pacientes se encontró que 49 (32,9%) procedían del área rural de los municipios y solo dos (1,3%) reportaron condición de desplazamiento forzado.

Se halló que 82 (55,0%) pacientes pertenecían al régimen subsidiado, 44 (29,5%) al contributivo, 23 (15,4%) no tenían afiliación. Durante el proceso del tratamiento 23 (56,5%) pacientes que no tenían afiliación a un régimen de aseguramiento, pasaron al subsidiado y tres (13,0%) al contributivo; de los 78 que tenían régimen subsidiado, seis (7,6%) pasaron a régimen contributivo, mientras que doce (15,3%) cambiaron de EAPB (Tabla 10).

**7.1.2 Características de los cuidadores.** No se obtuvo información de la edad del padre en 51 (34,2%) pacientes ni en 43 (28,9%) de la madre; en los demás, la edad tanto de los padres como de las madres no presentó distribución normal ( $p=0,008$  y  $p=0,006$ , respectivamente); siendo la mediana de edad entre ellos de 34 (RIQ 28 a 43) y entre ellas de 30 (RIQ 24 a 37) años. La diferencia de edad entre la madre y el padre de las 96 parejas con información osciló entre -21 y 4 años, con mediana de -4 (RIQ -8 a -4 años).

Las madres tenían educación básica primaria 28(18,8%), los padres 18 (12,1%) y sin información 112 (75,2%) en los padres y 98 (65,8%) en las madres. En los padres 35 (23,0%) tenían ocupación de agricultores y trabajadores calificados agropecuarios, forestales y pesqueros, y 66 (44,3%) de las madres estaban en el

hogar (Tabla 11). Desafortunadamente el no contar con un porcentaje mayor de información, estas variables solo se incluyeron en el proceso descriptivo y no en los análisis bivariados ni multivariados del estudio.

**Tabla 10. Características al ingreso, casos de LLA, 1-15 años**

<b>Variables sociodemográficas</b>	<b>Total (n=149)</b>
<b>Sexo masculino</b>	86 (57,7%)
<b>Edad</b>	
<b>Primera infancia</b>	56(37,6%)
<i>Escolares</i>	11(7,4%)
<i>adolescentes</i>	49 (32,9%)
<b>Área rural</b>	
<b>Régimen de afiliación</b>	
<i>Contributivo</i>	44 (29,5%)
<i>Subsidiado</i>	82 (55,0%)
<i>No afiliado</i>	23 (15,4%)
<b>Lugar de procedencia</b>	
<i>Santander</i>	121 (81,2%)
<i>Región caribe</i>	15 (10,1%)
<i>Otras regiones</i>	13 (8,7%)
<b>Tiempo de movilización</b>	
<i>&lt;2 horas</i>	69(46,3%)
<i>2 a 4 horas</i>	48(32,2%)
<i>&gt;4 horas</i>	32(21,5%)
<b>Tiempo de evolución (días)</b>	
<i>Mediana y RIQ</i>	20(10-60)
<i>1-20 días</i>	74(52,5%)
<i>21-60 días</i>	49(34,8%)
<i>Más de 60 días</i>	18(12,8%)

Fuente: elaboración propia

**7.1.3 Características clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico.** El lapso entre el inicio de los síntomas y la consulta se pudo establecer en 141 (94,6%) pacientes, este osciló entre 1 a 365 días, con una mediana de 20 días (RIQ 10 a 60) (Anexo 3). No se encontró información sobre las características clínicas en tres pacientes; entre los demás, más de la mitad tenían palidez, síndrome febril >2 semanas o adenopatías; los hallazgos a la exploración más frecuentes fueron hepatomegalia y esplenomegalia (Tabla 12). Un total de 118 (77,6%) pacientes

tenían peso normal, 12 (7,9%) riesgo de desnutrición, 8 (5,2%) desnutrición y 2 (1,3%) obesidad.

Ocho (5,3%) de los niños tenían comorbilidades, tres con trisomía 21, dos con artritis reumatoide juvenil, y un caso de cada una de las siguientes condiciones: hipertiroidismo, parálisis infantil no especificada y cromosoma Filadelfia.

**Tabla 11. Nivel académico y ocupación de los padres y madres**

Nivel académico	Padres	Madres	Valor p
Básica primaria	18 (12,1%)	28 (18,8%)	0,109
Básica secundaria	17 (11,4%)	20 (13,4%)	0,589
Tecnológica o profesional	2 (1,3%)	3 (2,0%)	1,000
Sin información	112 (75,2%)	98 (65,8%)	0,075
<b>Grandes grupos de ocupaciones*</b>			
Agricultores y trabajadores calificados agropecuarios	35 (23,0%)	1 (0,7%)	0,000
Oficiales, operarios y artesanos de artes mecánicas y de otros oficios	21 (14,1%)	7 (4,7%)	0,005
Operadores de instalaciones y máquinas y ensambladores	16 (10,7%)	1 (0,7%)	0,000
Técnicos y profesionales de nivel medio	10 (6,7%)	3 (2,0%)	0,085
Ocupaciones elementales	7 (4,7%)	7 (4,7%)	1,000
Profesionales científicos e intelectuales	4 (2,7%)	1 (0,7%)	0,371
Ocupaciones militares	2 (1,3%)	-	0,247
Personal de apoyo administrativo	2 (1,3%)	1 (0,7%)	1,000
Trabajadores de los servicios y vendedores de comercios y mercados	2 (1,3%)	5 (3,4%)	0,448
Hogar	-	66 (44,3%)	0,000
Estudiante	1 (0,7%)	1 (0,7%)	1,000
Desempleo	1 (0,7%)	-	1,000
Sin información	48 (32,2%)	56 (37,6%)	0,395

Nota: \* Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones, 2008, (CIUO-08). elaboración Propia

**Tabla 12. Características clínicas, casos de LLA, 1-15 años**

Característica clínica identificadas	Total (n=147)
Palidez	129 (88,4%)
Síndrome febril >2 semanas	101 (69,2%)
Adenopatías	83 (56,8%)
Manifestaciones hemorrágicas	65 (44,5%)
Dolor musculo esquelético	59 (40,4%)
Hepatomegalia	101 (69,2%)
Esplenomegalia	87 (59,6%)

Lisis tumoral	11 (7,5%)
Presencia de masa	8 (5,5%)
Compromiso del SNC (confirmado POR laboratorio)	5 (3,4%)

Nota: SNC: Sistema nervioso central.

Fuente: elaboración propia

Ninguna de las variables de laboratorio de naturaleza continua tenía distribución normal. Se encontró hemoglobina <10 gr/dL en 111 (82,2%) pacientes, plaquetas <100.000 por mm<sup>3</sup> en 112 (81,7%), hiperleucocitosis (>50.000 por mm<sup>3</sup>) en 32 (21,5%) pacientes (Tabla 13, Tabla 14, Anexo 3).

Se encontró reporte sobre la presencia o no de blastos en sangre periférica en 108 (76,1%) pacientes, sin que estos existieran en 34 (23,9%) pacientes; la mediana del porcentaje de blastos allí y entre quienes los tenían fue de 59% (RIQ 22% a 79%). Más de tres cuartas partes de los pacientes tenían clasificación morfológica L1, pero en 5 (3,4%) no fue posible hacer la clasificación; el fenotipo se evaluó en 115 (76,5%) pacientes, siendo el más frecuente el linaje B en 100 (67,1%) pacientes.

**Tabla 13. Características de pruebas de laboratorio, casos de LLA, 1-15 años**

Pruebas de laboratorio	Total Evaluados	Porcentaje-Mediana (RIQ)
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	135	6,9 (RIQ 5,3 a 9,1)
<i>Hemoglobina (&lt;10 gr/dL)</i>		111 (82,2%)
<b>Plaquetas (mil por mm<sup>3</sup>)</b>	137	34 (15 a 67)
<i>Plaquetas (&lt;100.000 por mm<sup>3</sup>)</i>		112 (81,8%)
<b>Leucocitos (mil por mm<sup>3</sup>)</b>	138	10,8 (4,6 a 38,4)
<i>Leucocitos (&lt; 49.999 por mm<sup>3</sup>)</i>		106 (76,8%)
<i>Leucocitos (&gt;50.000 por mm<sup>3</sup>)</i>		32 (23,2%)
<b>LDH (UI/dL)</b>	132	959,5 (630,5 a 1978,0)
<i>LDH elevado (&gt;480 UI/dL)</i>		118(89,4%)
<b>Blastos en sangre periférica</b>	142	108 (76,1%)
<i>Porcentaje de blastos</i>	108	59% (22% a 79%)
<b>Clasificación morfológica</b>	149	<b>Porcentaje</b>
<i>L<sub>1</sub></i>		115 (77,2%)
<i>L<sub>2</sub></i>		29 (19,5%)
<i>No determinado</i>		5 (3,4%)
<b>Clasificación por inmunofenotipo</b>	115	<b>Porcentaje</b>
<i>Precursor B fenotipo común</i>		100 (87,0%)
<i>Precursor T</i>		15 (13,0%)

<b>Protocolo asignado</b>	149	<b>Porcentaje</b>
<i>BFM 90</i>		58(38,9%)
<i>ACHOP 2006</i>		91(61,1%)
<b>Clasificación de riesgo</b>	149	<b>Porcentaje</b>
<i>Estándar</i>		74(49,7%)
<i>Alto</i>		75(50,3%)

Fuente: elaboración propia

**Tabla 14. Características de pruebas de laboratorio, casos de LLA, 1-15 años, según protocolo de tratamiento.**

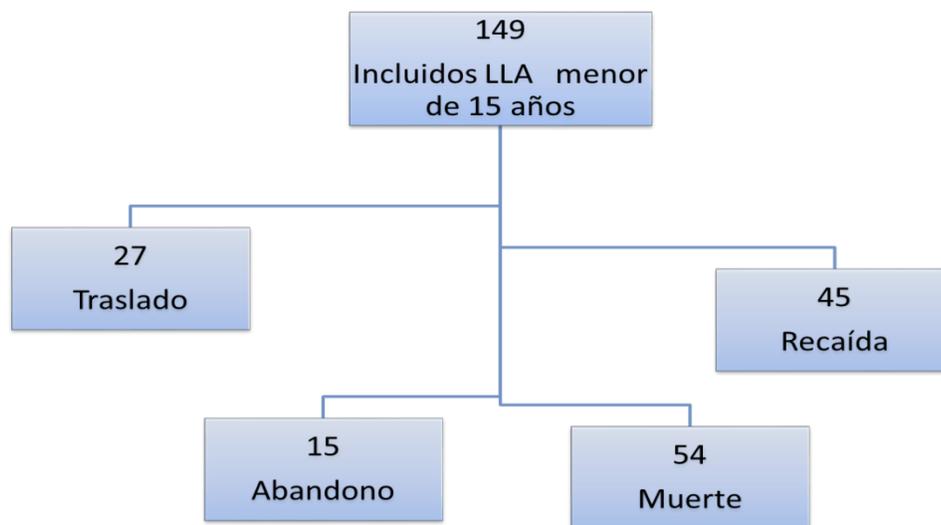
Características de pruebas de laboratorio	Protocolo		Valor de p
	Protocolo BFM 90	Protocolo ACHOP 2006	
<b>Hemoglobina</b>	[n=47]	[n=88]	
<i>Hemoglobina (g/dL)*</i>	6,1 (5,2-8)	7,25(5,7-9,8)	0,038
<i>Hemoglobina (&lt;10 gr/dL)</i>	41 (87,2%)	70 (79,5%)	0,266
<b>Plaquetas</b>	[n=48]	[n=89]	
<i>Plaquetas (mil por mm<sup>3</sup>)*</i>	23,5 (10,2-58,5)	40,0 (19,0-76,0)	0,022
<i>Plaquetas (&lt;10<sup>6</sup> por mm<sup>3</sup>)</i>	41 (85,4%)	71 (79,8%)	0,415
<b>Leucocitos</b>	[n=49]	[n=89]	
<i>Leucocitos (mil por mm<sup>3</sup>)*</i>	8,7 (4,6-38,4)	13,2 (4,7-36,1)	0,668
<i>Leucocitos (&gt;50.000 mm<sup>3</sup>)</i>	11 (22,4%)	21 (23,6%)	0,879
<b>LDH</b>	[n=46]	[n=86]	
<i>LDH (UI/dL)*</i>	825,4(549-1728)	1042 (653-2464)	0,064
<i>LDH elevado(&gt;480 UI/dL)</i>	38 (82,6%)	80 (93,0%)	0,064
<b>Blastos en sangre periférica</b>	[n=53]	[n=89]	
<i>Presencia</i>	42 (79,2%)	66 (74,2%)	0,492
<i>Blastos (%)*</i>	60,5 (33-79)	54,5 (13-78)	0,372
<b>Clasificación morfológica</b>	[n=58]	[n=91]	
<i>L<sub>1</sub></i>	45 (77,6%)	70 (76,9%)	
<i>L<sub>2</sub></i>	10(17,2%)	19 (20,9%)	0,515
<i>Indeterminado</i>	3(5,2%)	2 (2,2%)	
<b>Inmunofenotipo</b>	[n=27]	[n=88]	
<i>Precursor B fenotipo común</i>	23 (85,2%)	77 (87,5%)	
<i>Precursor T</i>	4 (14,8%)	11 (12,5%)	0,749
<b>Clasificación de riesgo</b>	[n=58]	[n=91]	
<i>Estándar</i>	42 (46,2%)	32 (55,2%)	
<i>Alto</i>	49 (53,8%)	26 (44,8%)	0,283

Nota: \*Mediana y RIQ. Propia.

## 7.2 DESCRIPCION DE LA COHORTE

De los 149 pacientes que ingresaron al estudio durante el seguimiento se reportó que 45 pacientes (30,2%) presentaron recaída, 15 (30,6%) abandono, fueron trasladados 27 (18,1%) a otra institución y fallecieron 54 (36,2%) en total. La figura 2 muestra en detalle el comportamiento de estos eventos.

**Figura 2. Flujograma de pacientes de la cohorte y la presencia eventos (fallecer, traslado, abandono y recaída)**



Fuente: elaboración propia

## 7.3 TIEMPO DE SUPERVIVENCIA SEGÚN FASES DE TRATAMIENTO

A continuación se presenta el análisis de la supervivencia y identificación de factores que la afectan en los niños que iniciaron tratamiento y permanecieron dentro de las instituciones durante el tratamiento.

**7.3.1 Supervivencia en la fase de inducción a la remisión.** Los 149 pacientes se les inicio tratamiento: protocolo BFM 90 a 58 (39,0%) y protocolo ACHOP 2006 a

91 (61,0%); se clasificaron según riesgo de respuesta al tratamiento a 74 (49,7%) ( $p=0,679$ ). como de riesgo estándar y 75 (48,3%) de alto riesgo. Durante esta fase se encontró que fallecieron 12 (8,1%) y se trasladaron 7 (5,4%) pacientes durante el tiempo de observación. No se presentaron abandonos durante la inducción en las instituciones quedando en seguimiento en las instituciones 129(86,6%).

**7.3.1.1 Evaluación de la respuesta a la inducción.** No se pudo evaluar la respuesta al día octavo en 60 pacientes (40,3%). En la tabla 15 se presenta la respuesta según grupo de tratamiento. Los dos pacientes con mala respuesta al final de la inducción recibieron un ciclo adicional de terapia y lograron la remisión medular de la leucemia.

**Tabla 15. Evaluación de la respuesta medular a la inducción, según tratamiento**

Eventos evaluados	BFM 90	ACHOP 2006	Valor de p*
	(n=58)	(n=91)	
<b>Al día 8°</b>			
<i>Buena</i>	9 (15,5%)	45 (49,5%)	0,531
<i>Mala</i>	9 (15,5%)	26 (28,6%)	
<i>Fallece</i>	2 (3,4%)	5 (5,5%)	
<b>Al final de la inducción</b>			
	52 evaluados	85 evaluados	
<i>Buena</i>	48 (92,3%)	74 (87,1%)	0,898
<i>Mala</i>	2 (3,8%)	6 (7,1%)	
<i>Fallece</i>	2 (3,8%)	3 (3,5%)	

Nota: \*Valor calculado con la prueba exacta de Fisher. Propia

**7.3.1.2 Análisis de la incidencia de muerte durante la inducción a la remisión.**

La tabla 16 presenta la supervivencia según el método de Kaplan-Meier para toda la cohorte de 90,3% (83,0% a 94,6%); para el protocolo BFM 90 la supervivencia según el método de Kaplan-Meier fue de 88,4% (IC95% 76,3% a 94,5%) y para el protocolo ACHOP 2006 fue 92,7% (IC95% 81,7% a 97,2%). La figura 3 tiene la curva de supervivencia de Kaplan-Meier, supervivencia según protocolo de tratamiento y el riesgo instantáneo del desenlace en la inducción.

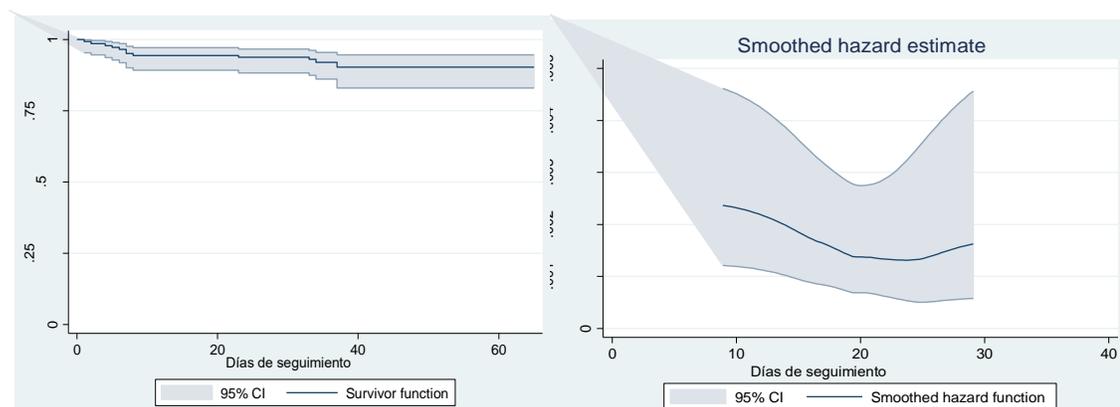
Un total de 12 pacientes fallecieron durante la inducción (8,0%; IC95% 4,2% a 13,6%). Con una densidad de incidencia de 0,23( IC95% 0,13 a 0,41) fallecidos por 1000 días-persona.

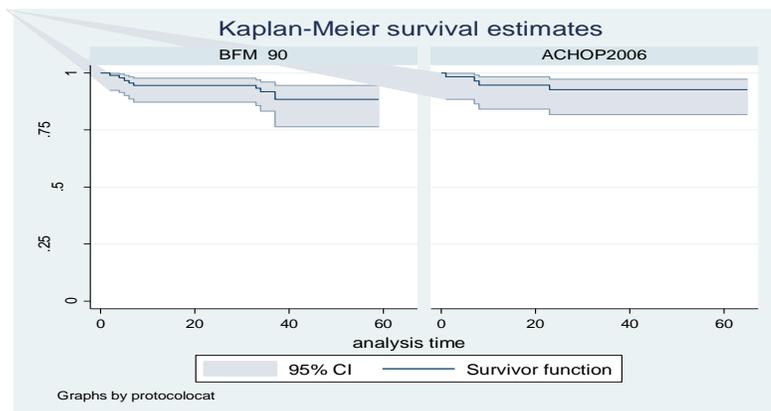
**Tabla 16. Estimación de la función de supervivencia, método de Kaplan-Meier**

Intervalo	Total	Fallecidos	Función de Sobrevida	Intervalo de confianza del 95%
1-8	149	1	0,993	0,953-0,999
9-16	137	7	0,944	0,892-0,971
17-24	136	0	0,944	0,892-0,971
25-32	135	1	0,937	0,883-0,967
33-40	129	1	0,930	0,874-0,961
41-48	26	2	0,903	0,830-0,946
49-56	8	0	0,903	0,830-0,946
57-64	4	0	0,903	0,830-0,946
65 +	1	0	0,903	0,830-0,946

Fuente: elaboración propia

**Figura 3. Función de supervivencia durante inducción de Kaplan Meier (arriba izquierda), riesgo instantáneo de muerte (arriba derecha) y sobrevida según protocolo de tratamiento (abajo).**





Fuente: elaboración propia

**7.3.1.3 Análisis de sobrevida según los factores de riesgo.** El anexo 4 contiene las tablas en las que se establece la asociación entre las distintas características sociodemográficas, clínicas, de laboratorio y de complicaciones que tenían los pacientes en la inducción y su riesgo de morir. Al analizar la incidencia acumulada, cox univariado (Tabla 17) con las variables que en el análisis anterior tuvieron una  $p < 0,2$ , se halló asociación con edad, la región de procedencia Caribe, precursor T, tiempo de evolución de síntomas, manifestaciones hemorrágicas al diagnóstico, tener precursores B, presentar lisis durante la fase de inducción. Lo anterior se complementa con la no existencia de estratificación (Anexo 5) y las curvas de Kaplan-Meier de la sobrevida libre de muerte (Anexo 6).

**7.3.1.4 Análisis multivariado de la letalidad durante la inducción.** La siguiente tabla muestran el modelo de sobrevida de Cox (Tabla 18) para explicar el riesgo de morir durante la inducción. El modelo de sobrevida de Cox cumple con el principio de riesgos proporcionales en las variables incluidas (Anexo 7).

**Tabla 17. Análisis de las variables sociodemográficas y clínicas con la letalidad en la inducción a la remisión.**

Variable	Incidencia acumulada	Tasa de incidencia (Por 1000 días-persona; IC95%)	HR (IC95%)
<b>Edad</b>			
1-9 años	7/122 (5,7%)	7/4321 (1,62; 0,77-3,40)	Referente
10-15 años	5/27(18,5%)	5/797 (6,27; 2,61-15,07)	<b>3,79 (1,20-11,95)</b>
<b>Procedencia</b>			
Santander	7/121 (5,0%)	7/4222 (1,66; 0,79-3,48)	Referente
Otras regiones	1/13 (7,7%)	1/451 (2,22; 0,31-15,74)	1,38 (0,16-11,22)
Región Caribe	4/15 (26,7%)	4/445 (8,99; 3,37-23,95)	<b>5,46 (1,58-18,82)</b>
<b>Tiempo de síntomas</b>			
1-20 días	3/74 (4,1%)	3/2642 (1,14; 0,37-3,52)	Referente
21-60 días	7/49 (14,3%)	7/1738 (4,03; 1,92-8,45)	3,50 (0,90-13,57)
>60 días	1/18 (5,6%)	1/597 (1,68; 1,00-11,89)	1,50 (0,15-14,51)
<b>Síndrome febril</b>			
No	6/46 (13,3%)	6/1524 (3,94; 1,77-8,76)	Referente
Si	6/101 (5,9%)	6/3592 (1,67; 0,75-3,72)	0,42 (0,13-1,31)
<b>Manif hemorr al ingreso</b>			
No	4/82 (4,9%)	2/2860 (1,40; 0,52-3,73)	Referente
Si	8/65 (12,3%)	8/2255 (3,55; 1,77-7,09)	<b>4,18( 1,13-5,00)</b>
<b>Lisis tumoral al ingreso</b>			
No	9/136 (6,6%)	9/4772 (1,89; 0,98-3,62)	Referente
Si	3/11 (27,3%)	3/343 (8,75; 2,82-27,12)	4,18 (0,67-15,08)
<b>Leucocitos al ingreso</b>			
Leucocitos (≤49.999/mm <sup>3</sup> )	6/106 (5,7%)	6/3842 (1,56; 0,70-3,48)	Referente
Leucocitos (>50.000/mm <sup>3</sup> )	4/32 (12,5%)	6/992 (6,05; 2,72-13,46)	2,51 (0,70-8,93)
<b>LDH (UI/dL)</b>			
Normal (≤480 UI/dL)	1/14 (7,1%)	1/499 (2,0; 0,28-14,23)	Referente
Elevado (>480 UI/dL)	9/118 (7,6%)	9/4162 (2,16; 1,13-4,16)	1,05 (0,13- 8,36)
<b>Blastos sangre</b>			
No	2/34 (5,9%)	2/1215 (1,65; 0,41-6,58)	Referencia
Si	10/10 (9,3%)	10/3760 (2,66; 1,43-4,94)	1,60 ( 0,31-7,32)
<b>Precursores</b>			
B	4/100 (4,0%)	4/3590 (1,11; 0,42-2,97)	Referencia
T	3/15 (20,0%)	3/465 (6,45; 2,08-20,00)	<b>5,70 (1,27-25,48)</b>
<b>Riesgo</b>			
Estándar	0/74 (0,0%)	0/2721 (0,00; )	Referencia
Alto	12/75 (16,0%)	12/2397 (5,01; 2,84-8,82)	5,89 ( 1,00-0,71)
<b>Neutropenia febril</b>			
No	7/117 (0,1%)	7/4132 (1,69; 0,81-3,55)	Referencia
Si	5/29 817,2%)	5/983 (5,09; 2,12-12,22)	<b>3,81 (1,12-1,44)</b>
<b>Lisis tumoral al ingreso</b>			
No	6/129 (4,7%)	8/4718 (1,70; 0,85-3,39)	Referencia
Si	6/17 (35,3%)	2/338 (5,92; 1,48-23,66)	<b>10,18(3,26-31,79)</b>

Variable	Incidencia acumulada	Tasa de incidencia (Por 1000 días-persona; IC95%)	HR (IC95%)
<b>Sepsis en inducción</b>			
No	11/144(7,6%)	6/4719 ( 1,27; 0,57-2,83)	Referencia
Si	1/ 2 (50,0%)	6/396 (15,15, 6,81-33,73)	6,23(0,80-48,31)
<b>Complic TGI inducción</b>			
No	9/132(6,8%)	9/4683 (1,92;1,00-3,69)	Referencia
Si	3/14(21,4%)	3/432 (6,94; 2,24-21,53)	3,39 (0,91-12,57)
<b>Colitis neutropenica</b>			
No	11/144 (7,6%)	11/5025 (2,19; 1,21-3,95)	Referente
Si	1/2 (50,0%)	1/90 (11,1;1,57-78,8)	5,87 (0,75-45,56)
<b>Transfusión con GRE</b>			
No	0/27 (0,0%)	0/1017 (0,0; indefinido)	Referente
Si	12/119 (10,1%)	12/4098 (2,93; 1,63-5,16)	1,6 (0,68-8,20)
<b>Transfusión con plaquetas</b>			
No	2/50 (4,0%)	2/1780 (1,12; 0,28-4,49)	Referente
Si	10/96 (10,4%)	10/3335 (3,00; 1,61-5,57)	2,36 (0,57-12,0)

Fuente: elaboración propia

**Tabla 18. Variables relacionadas con la mortalidad en la inducción según el modelo de sobrevida de Cox**

Variable	HR	IC 95%	Valor p
Edad >9 años	6,95	1,88-25,58	0,004
Región no Santander	7,48	1,98-28,17	0,003
Leucocitos > 50.000 mm <sup>3</sup>	3,88	1,19-12,61	0,022
Neutropenia febril en inducción	4,42	1,31-14,93	0,016

Fuente: elaboración propia

**7.3.2 Tiempo de supervivencia e incidencia de letalidad en las fases posteriores a la inducción a la remisión.** Iniciaron la segunda fase del tratamiento 130 pacientes, 50 (38,5%) con protocolo BFM 90 y 80 (61,5%) con protocolo ACHOP 2006, y terminaron el tratamiento 25 de BFM 90 y 47 de ACHOP 2006 (50,0% y 58,8%, respectivamente; p=0,329). No terminaron el tratamiento por fallecimiento 7 (5,4%), 16 (12,3%) por recaída, 15 (11,5%) por abandono y 20 (15,3%) por traslado a otra institución.

No hay diferencias en estos desenlaces según el tipo de de tratamiento (Tabla 19). Un total de 59 (45,4%) de los pacientes eran de alto riesgo, 33,9% de los tratados con BFM 90 y 66,1% de ACHOP 2006 ( $p=0,330$ ); se presentaron más abandonos entre los pacientes de alto riesgo que entre lo de riesgo estándar, lo que se tradujo que este primer grupo también tuviera menos pacientes que terminaran el tratamiento (Tabla 20).

**Tabla 19. Desenlaces de los pacientes que iniciaron tratamiento posterior a la inducción a la remisión según tratamiento**

Evento	BFM 90 (n=50)	ACHOP 2006 (n=80)	Valor de p
Muerte	2 (4,0%)	5 (6,3%)	0,707
Recaída	5 (10,0%)	11 (13,%)	0,527
Abandono	7 (14,0%)	8 (10,0%)	0,487
Traslado	11 (22,0%)	9 (11,3%)	0,098
Terminaron tratamiento	25 (50,0%)	47 (58,8%)	0,329

\*Valor calculado con la prueba exacta de Fisher.

Fuente: elaboración propia

**Tabla 20. Desenlaces de los pacientes que iniciaron tratamiento posterior a la inducción a la remisión según clasificación de riesgo para tratamiento**

Evento	Riesgo estándar (n=71)	Riesgo alto (n=59)	Valor de p
Muerte	3 (4,2%)	4 (6,8%)	0,701
Recaída	9 (12,7%)	7 (11,9%)	0,888
Abandono	3 (4,2%)	12(20,3%)	0,005
Traslado	11 (15,5%)	9(15,3%)	0,970
Terminaron tratamiento	45 (63,4%)	27(45,8%)	0,044

\*Valor calculado con la prueba exacta de Fisher.

Fuente: elaboración propia

**7.3.2.1 Análisis de la incidencia de recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión.** Un total de 23 (17,7%; IC95% 11,5% a 25,3%) pacientes presentaron recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión, con una densidad incidencia de 0,32 (IC95% 0,21 a 0,49) fallecidos por 1000 días-persona. La tabla 21 presenta la supervivencia según el

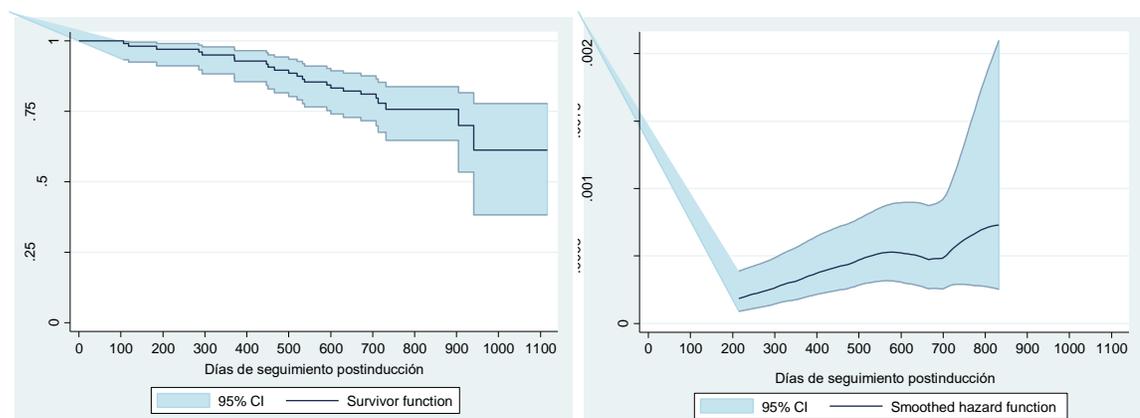
método de Kaplan-Meier; la supervivencia por protocolo de tratamiento fue para BFM 90 (77,78%; IC95% 58,79-88,79) y para ACHOP 2006 (74,9% ; IC95% 60,33-84,87). La figura 4 tiene la curva de supervivencia de Kaplan-Meier, y el riesgo instantáneo de muerte durante esta fase.

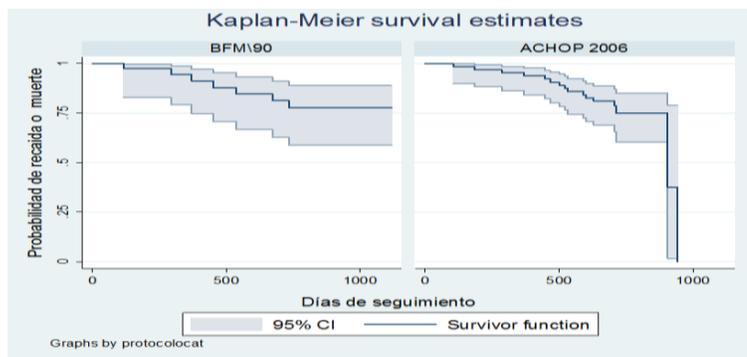
**Tabla 21. Estimación de la función de supervivencia libre de recaída o muerte, método de Kaplan-Meier, durante las fases posteriores a la inducción a la remisión.**

Tiempo (días)	Total	Fallecidos	Función de Sobrevida	Intervalo de confianza del 95%
1-139	130	0	1,000	
140-278	101	2	0,981	0,925-0,995
279-417	94	1	0,971	0,912-0,991
418-556	88	4	0,926	0,856-0,965
557-695	81	7	0,854	0,766-0,911
696-834	67	4	0,811	0,717-0,877
835-973	25	3	0,758	0,648-0,838
974-1112	7	2	0,612	0,383-0,778
1113-1251	2	0	0,612	0,383-0,778
1252+	1	0		

Fuente: elaboración propia

**Figura 4. Función de supervivencia durante la postinducción de Kaplan Meier (arriba izquierda), riesgo instantáneo de muerte (arriba derecha) y sobrevida según protocolo de tratamiento (abajo).**





Fuente: elaboración propia

**7.3.2.2 Análisis bivariado de la incidencia de recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión.** El anexo 8 contiene las tablas en las que se establece la asociación entre las distintas características sociodemográficas, clínicas, de laboratorio, y de los eventos adversos durante la inducción y la postinducción con el desenlace compuesto de tener recaída o fallecer durante las fases posteriores a la inducción a la remisión, siendo las que tuvieron  $p < 0,05$  la presencia de hiperleucocitosis al momento del diagnóstico, las complicaciones del SNC durante la inducción y la postinducción y el presentar complicaciones hematológicas o infecciosas en esta última fase.

Por otro lado, al analizar la incidencia acumulada y la densidad de la incidencia de recaída o muerte durante las fases posteriores a la inducción a la remisión (tabla 22) de las variables que en el análisis anterior tuvieron una  $p < 0,2$ , se halló asociación con la tasa de incidencia de este desenlace compuesto con la presencia de masas al ingreso, las complicaciones del SNC durante la inducción y complicaciones del SNC o tipo sepsis durante las otras fases posteriores a la inducción; adicionalmente, en el análisis como incidencia acumulada, se les suman a la anteriores las complicaciones durante la postinducción de complicaciones hematológicas, cardiovasculares, infecciosas y las demoras administrativas.

Lo anterior se complementa con la no existencia de estratificación (Anexo 9) y las curvas de Kaplan-Meier de la sobrevida libre de recaída o muerte según los antecedentes y la presencia de complicaciones en las fases posteriores a la inducción (Anexo 10).

**Tabla 22. Análisis de las variables personales, clínicas y de complicaciones durante el tratamiento con recaer o morir durante las fases posteriores a la inducción a la remisión.**

Variable	Incidencia acumulada	Tasa de incidencia (por 1000 días-persona; IC 95%)	HR (IC 95%)
<b>Sexo</b>			
Femenino	9/58 (15,5%)	9/31613 (0,28; 0,15-0,55)	Referente
Masculino	14/72 (19,4%)	14/38986 (0,34; 0,21-0,61)	1,27(0,55-2,95)
<b>Edad</b>			
1-9 años	17/110 (15,4%)	17/61684 (0,25; 0,17-0,44)	Referente
10-15 años	6/20 (30,0%)	6/8915 (0,67; 0,30-1,50)	2,46 (0,97- 6,25)
<b>Tiempo de evolución</b>			
1-20 días	10/69 (14,5%)	10/35779 (0,28; 0,15-0,52)	Referente
21-60 días	7/42 (16,7%)	7/24753 (0,28; 0,13-0,59)	1,05 (0,40-2,77)
Más de 60 días	6/16 (37,5%)	6/7882 (0,60; 0,34-1,69)	2,70 (0,97-7,46)
<b>Adenopatías al diagnóstico</b>			
No	6/56 (10,7%)	6/29552 (0,20; 0,09-0,45)	Referente
Si	17/74 (23,0%)	17/41047 (0,41; 0,26-0,67)	1,88 (0,73-4,80)
<b>Compromiso SNC al diagnóstico</b>			
No	21/125 (16,8%)	21/67489 (0,31; 0,20-0,48)	Referente
Si	2/5 (40,0%)	2/3110 (0,64; 0,16-2,57)	1,98 (0,46-8,55)
<b>Hemoglobina al diagnóstico</b>			
≥10 gr/dL	6/22 (27,2%)	6/12935 (0,46; 0,21-1,03)	Referente
<10 gr/dL	16/99 (16,1%)	16/52314 (0,31; 0,19-0,50)	0,66 (0,22-1,70)
<b>Leucocitos al ingreso</b>			
< 49.999 por mm <sup>3</sup>	14/98 (14,3%)	14/ 54121 (0,26; 0,15-0,44)	Referente
≥50.000 por mm <sup>3</sup>	8/25 (32,0%)	8/12510 (0,64; 0,32- 1,28)	<b>2,71 (1,13-6,51)</b>
<b>LDH (UI/dL)</b>			
Hasta 480 UI/dL	1/13 (7,7%)	1/7102 (0,14; 0,02-1,00)	Referente
>480 UI/dL	21/016 (19,8%)	21/56280 (0,37; 0,24-0,57)	2,66 (0,35-19,84)
<b>Precursor</b>			
B	17/92 (18,4%)	17/52501 (0,32; 0,20-0,52)	Referente
T	3/11 (27,2%)	3/4060 (0,74; 0,24-2,29)	2,12 (0,60-7,42)
<b>Tratamiento asignado</b>			
<b>BFM/90</b>	7/50 (14,0%)	7/27349 (0,26; 0,12-0,54)	Referente
<b>ACHOP 2006</b>	16/80 (20,0%)	16/43250 (0,37; 0,23-0,60)	1,64 (0,63-4,25)

<b>Riesgo</b>			
Estándar	12/71 (16,9%)	12/41998 (0,29; 0,16-0,50)	Referente
Alto	11/59 (18,6%)	11/28601 (0,38; 0,21-0,69)	1,33 (0,58-3,03)
<b>Complic SNC inducción</b>			
No	20/127 (15,7%)	20/69435 (0,29; 0,19- 0,45)	Referente
Si	3/3(100,0%)	3/1164 (2,58; 0,83-7,99)	12,58 (3,49-45,34)
<b>Complic cardiovasc postind</b>			
No	22/129 (17,0%)	22/70008 (0,31; 0,21-0,48)	Referente
Si	1/1 (100,0%)	1/591 (1,69; 0,24-12,01)	6,24 (0,82-47,52)
<b>Complic hematológ postind</b>			
No	1/33 (3,0%)	1/9225 (0,11; 0,02-0,77)	Referente
Si	22/97 (22,6%)	22/61374 (0,36; 0,24-0,54)	3,04 (0,41-22,63)
<b>Complic SNC postinducción</b>			
No	20/126 (15,8%)	20/68985 (0,29; 0,19-0,45)	Referente
Si	3/4 (75,0%)	3/1614 (1,86; 0,60-5,76)	8,87 (2,54-30,94)
<b>Sepsis postinducción</b>			
No	20/16 (15,8%)	20/ 68721 (0,29; 0,19-0,45)	Referente
Si	3/4 (75,0%)	3/1878 (1,60; 0,52-4,95)	7,88 (2,24-27,65)
<b>Complic medicam postind</b>			
No	15/103 (14,5%)	15/53476 (0,28; 0,17-0,47)	Referente
Si	8/27 (29,6%)	8/17123 (8; 0,23-0,93)	1,80 (0,75-4,29)
<b>Complic infecc postinducc</b>			
No	12/93 (12,9%)	12/47368 (0,25; 0,14-0,45)	Referente
Si	11/37(29,7%)	11/23231 (0,47; 0,26-0,86)	1,84 (0,81-4,18)
<b>Demora EAPB postinduc</b>			
No	15/108 (13,9%)	15/56466 (0,27; 0,16-0,44)	Referente
Si	8/22 (17,7%)	8/14133 (0,57; 0,28-1,13)	2,04 (0,86-4,82)
<b>Transf GRE postinducc</b>			
No	4/46 (8,7%)	4/ 17558 (0,23; 0,09-0,61)	Referente
Si	19/84 (22,6%)	19/53041 (0,36; 0,23-0,56)	1,53 (0,52-4,50)
<b>Tratam antibiótic postind</b>			
No	8/64 (12,5%)	8/28731 (0,28; 0,14-0,56)	Referente
Si	15/ 66 (22,7%)	15/41868 (0,36; 0,22-0,59)	1,25 (0,53-2,96)

Fuente: elaboración propia

**7.3.2.3 Análisis multivariado de la incidencia de recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión.** La tabla 23 muestra el mejor modelo de sobrevida de Cox para explicar el riesgo instantáneo (Hazard Ratio) de presentación de la recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión donde se presentan cinco variables.

**Tabla 23. Variables relacionadas con presencia de recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión según el modelo de sobrevida de Cox**

Variable	HR	IC 95%	Valor p
Tiempo de evolución >20 días	5,94	1,77-19,95	0,004
Leucocitos >50,000/mm <sup>3</sup>	6,35	1,79-22,55	0,004
Complic SNC inducción	11,42	2,53-51,41	0,002
Complic SNC postinducción	59,70	10,09-353,08	< 0,001
Demoras admon EAPB postinducción	5,03	1,78-14,23	0,002

Fuente: elaboración propia

El modelo es adecuado dado que hay ajuste entre los valores predichos y los observados, el análisis de residuales indica que no hay observaciones extremas y el modelo de sobrevida de Cox cumple con el principio de riesgos proporcionales en cada una de las variables incluidas (Anexo 11).

### **7.3.3 Tiempo de supervivencia e incidencia de letalidad luego de terminado el tratamiento**

**7.3.3.1 Seguimiento luego de terminado el tratamiento.** Iniciaron el seguimiento luego de terminado el tratamiento 72 pacientes, 25 (34,7%) con protocolo BFM y 47 (65,2%) con protocolo ACHOP; hasta el cierre administrativo de este seguimiento (31 de diciembre de 2013), presentaron recaída 11(5,3%) pacientes; 5 (20,0%) de BFM y 6 (12,8%) de ACHOP, diferencia que no es significativa ( $p=0,417$ ). A su vez, recayeron 6 de los 45 pacientes con valoración estándar y 5 de los 27 con riesgo alto (13,3% vs 18,5%), diferencia que tampoco es significativa ( $p=0,554$ ).

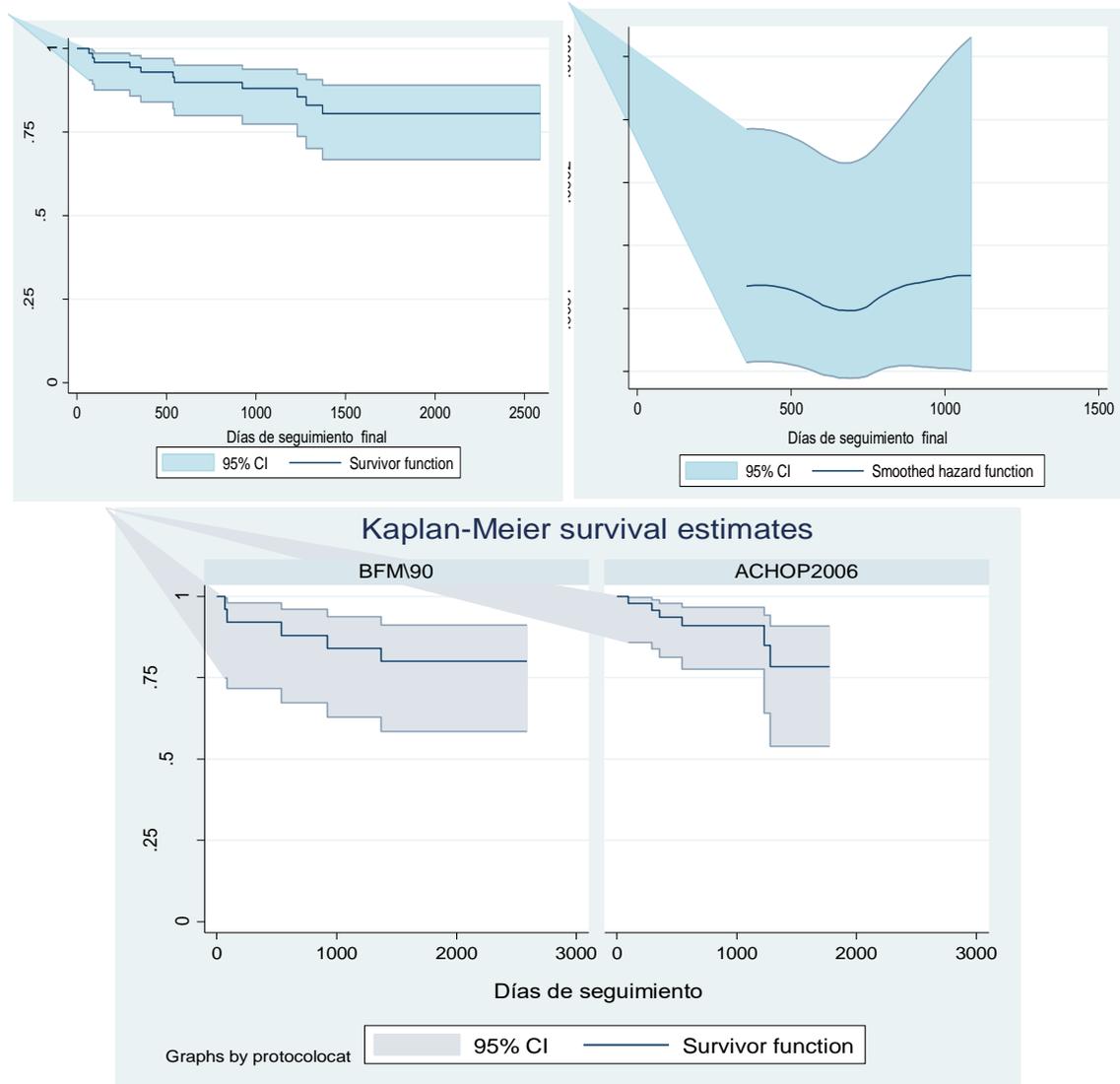
**7.3.3.2 Análisis crudo de la incidencia de recaída o muerte luego de terminado el tratamiento.** La incidencia de estos 11 pacientes con recaída o muerte durante las fases posteriores al tratamiento de la LLA equivalen a una incidencia acumulada de 15,2% (IC95% 7,0% a 25,6%) y a una densidad de incidencia de 0,11 (IC95% 0,06 a 0,21) fallecidos por 1000 días-persona. La tabla 24 presenta la supervivencia libre según el método de Kaplan-Meier; según protocolo fue BFM 90 80% (IC95% 58,44 - 91,15%) y ACHOP 2006 (IC95% 78,40 – 90,87%). La figura 5 tiene la curva de supervivencia de Kaplan-Meier, y el riesgo instantáneo de muerte durante esta fase.

**Tabla 24. Estimación de la función de supervivencia libre de recaída o muerte, método de Kaplan-Meier, después de terminado el tratamiento**

Tiempo (días)	Total	Fallecidos	función de Sobrevida	Intervalo de confianza 95%
1-67	72	1	0,986	0,906-0,998
68-382	66	4	0,930	0,840-0,970
383-697	56	2	0,899	0,800-0,951
698-1012	44	1	0,880	0,774-0,939
1013-1327	34	2	0,831	0,702-0,908
1328-1642	26	1	0,805	0,667-0,890
1643-1957	16	0	0,805	0,667-0,890
1957-2272	6	0	0,805	0,667-0,890
2273-2587	1	0	0,805	0,667-0,890

Fuente: elaboración propia

**Figura 5. Función de supervivencia luego de terminado el tratamiento de Kaplan Meier (arriba izquierda), riesgo instantáneo de muerte (arriba derecha) y sobrevida según protocolo de tratamiento (abajo).**



Fuente: elaboración propia

**7.3.3.3 Análisis bivariado de la incidencia de recaída o muerte luego de terminado el tratamiento.** El Anexo 12 contiene las tablas en las que se establece la asociación entre las distintas características sociodemográficas, clínicas, de laboratorio, y de los eventos adversos durante el tratamiento con el desenlace de

recaer o fallecer luego de terminado el tratamiento, siendo las asociadas la hiperleucocitosis al momento del diagnóstico, las complicaciones del SNC durante el tratamiento y presentar colitis neutropénica o complicaciones infecciosas luego de la inducción.

Por otro lado, al analizar la incidencia acumulada y la densidad de la incidencia de recaída o muerte luego de terminado el tratamiento de la LLA. De las variables que en el análisis anterior tuvieron una  $p < 0,2$ , se halló asociación con la tasa de incidencia de este desenlace con hiperleucocitosis al ingreso, complicación urinaria o sepsis, lisis durante la inducción, o complicación de piel y tejidos blandos, colitis neutropénica, lisis tumoral e infecciones bacterianas en la postinducción (tabla 25).

Lo anterior se complementa con la no existencia de estratificación (anexo 13) y las curvas de Kaplan-Meier de la sobrevida libre de recaída o muerte según los antecedentes y la presencia de complicaciones en las fases de tratamiento (anexo 14).

**Tabla 25. Análisis de las variables personales y clínicas al diagnóstico y de complicaciones durante el tratamiento con recaída o muerte luego de terminado el tratamiento.**

Variable	Incidencia acumulada	Tasa de incidencia (por 1000 días-persona; IC 95%)	HR (IC 95%)
<b>Sexo</b>			
Femenino	5/34 (14,7%)	5/38770 (0,13; 0,05-0,31)	Referente
Masculino	6/38 (15,8%)	6/53386 (0,11; 0,05-0,25)	0,88 ( 0,26-2,93)
<b>Edad</b>			
1-9 años	8/64 (12,5%)	8/82538 (0,10; 0,05-0,19)	Referente
10-15 años	3/8 (37,5%)	3/9618 ( 0,31; 0,10-0,97)	3,32 (0,87-12,56)
<b>Régimen de afiliación</b>			
Contributivo	2/24 (8,3%)	2/29821 (0,07; 0,02-0,27)	Referente
Subsidiado	4/10 (40,0%)	5/47496 (0,11; 0,04-0,25)	1,54 (0,29-7,98)
No afiliado	5/38 (13,2%)	4/14839 (0,27; 0,10-0,72)	4,52 (0,82-24,74)
<b>Adenopatías al diagnóstico</b>			
No	7/34 (20,6%)	7/42861 (0,16; 0,08-0,34)	Referente
Si	4/38 (10,6%)	4/49295 (0,08; 0,03-0,22)	0,52 (0,15-1,79)

<b>Lisis tumoral al diagnóstico</b>			
No	9/68 (13,2%)	9/87860 (0,10; 0,05-0,20)	Referente
Si	2/4 (50,0%)	2/4296 (0,47; 0,12-1,86)	4,29 (0,92-19,99)
<b>Plaquetas al diagnóstico</b>			
>100,000 por mm <sup>3</sup>	3/14 (24,4%)	3/16132 (0,19; 0,06-0,58)	Referente
<100,000 por mm <sup>3</sup>	7/53 (13,2%)	7//67567 (0,10; 0,05-0,22)	0,58 (0,15-2,26)
<b>Leucocitos al diagnóstico</b>			
< 49,999 por mm <sup>3</sup>	6/57 (10,5%)	6/76320 (0,08; 0,04-0,17)	Referente
≥ 50,000 por mm <sup>3</sup>	4/10 (40,0%)	4/7379 (0,54; 0,20-1,44)	<b>6,06 (1,66-22,09)</b>
<b>Precursor</b>			
B	8/56(14,3%)	8/63851 (0,13; 0,06-0,25)	Referente
T	1/3 (33,3%)	1/3989 (0,25; 0,04-1,78)	2,13 (0,26-17,14)
<b>Tratamiento asignado</b>			
BFM/90	5/25 (20,0%)	5/46081 (0,11; 0,05-0,26)	Referente
ACHOP 2006	6/47 (12,8%)	6/46075 (0,13; 0,06-0,29)	0,91 (0,26-3,10)
<b>Riesgo</b>			
Estándar	6/45 (13,3%)	6/62027 (0,10; 0,04-0,22)	Referente
Alto	5/27 (18,5%)	5/30129 (0,17; 0,07-0,40)	1,62 (0,49-5,36)
<b>Complicac urinaria inducción</b>			
Si	9/70 (12,9%)	9/ 91973 (0,10; 0,05-0,19)	Referente
No	2/2 (100,0%)	2/183 (10,93 ; 2,73-43,70)	<b>88,77 (7,81-1008,55)</b>
<b>Sepsis durante la inducción</b>			
No	10/71 (14,0%)	10/92060 (0,11; 0,06-0,20)	Referente
Si	1/1 (100,0%)	1/96 (10,42; 1,47-73,95)	<b>34,99 (3,17-385,96)</b>
<b>Sind lisis tumoral inducción</b>			
No	9/68 (13,2%)	9/87860 (0,10; 0,05-0,20)	Referente
Si	2/4 (50,0%)	2/4296 (0,47; 0,12-1,86)	4,29 (0,92-19,99)
<b>Transfusión inducción</b>			
No	1/9 (11,1%)	1/14254 (0,07, 0,01-0,50)	Referente
Si	10/63 (15,9%)	10/77902 (0,13 0,07-0,24)	1,73 (0,22-13,56)
<b>Transfus plaquetas inducción</b>			
No	1/23(4,3%)	1/33346 (0,03; 0,00-0,21)	Referente
Si	10/49 (20,4%)	10/58810 (0,17; 0,0,9-0,32)	5,64 (0,72-44,19)
<b>Complic piel/anexos postinducc</b>			
No	9/68 (13,2%)	9/89988 (0,10, 0,05-0,19)	Referente
Si	2/4 (50,0%)	2/2168 (0,92; 0,23-3,69)	<b>6,47 (1,37-30,49)</b>
<b>Colitis neutropénica postinducc</b>			
No	8/66 (12,1%)	8/88027 (0,09; 0,05-0,18)	Referente
Si	3/6 (50,0%)	3/4129 (0,73; 0,23-2,25)	<b>6,57 (1,71-25,22)</b>

Variable	Incidencia acumulada	Tasa de incidencia (por 1000 días-persona; IC 95%)	HR (IC 95%)
<b>Sind lisis tumor postinducc</b>			
No	10/71 (14,0%)	10/91861 (0,11; 0,06-0,20)	Referente
Si	1/1 (100,0%)	1/295 (3,39;0,48-24,06)	<b>23,07 (2,40-221,85)</b>
<b>Infección bact postinducc</b>			
No	3/49 (6,1 %)	3/68623 (0,04; 0,01-0,14)	Referente
Si	8/23 (34,8%)	8/23533 (0,34; 0,17-0,68)	<b>6,93 (1,83-26,22)</b>
<b>Transfusión postinducción</b>			
No	3/16 (18,8%)	3/25289 (0,12; 0,04-0,37)	Referente
Si	8/56 (14,3%)	8/66867 (0,12; 0,06-0,24)	0,94 (0,24-3,59)
<b>Transf plaq postinducción</b>			
No	8/34 (23,5%)	8/53298 (0,15; 0,08-0,30)	Referente
Si	3/38 (7,9%)	3/38858 (0,08; 0,02-0,24)	0,43 (0,11-1,65)

Fuente: elaboración propia

**7.3.3.4 Análisis multivariado de la incidencia de recaída o muerte luego de terminado el tratamiento.** La tabla 26 contiene el modelo de Cox para explicar el riesgo instantaneo (Hazard Ratio) de presentación de la recaída o muerte. Ambos modelos son adecuados dado que hay ajuste entre los valores predichos y los observados, el análisis de residuales indica que no hay observaciones extremas y el modelo de sobrevida de Cox cumple con el principio de riesgos proporcionales en cada una de las variables incluidas (anexo 15).

**Tabla 26. Variables relacionadas con la recaída o muerte luego de terminado el tratamiento de LLA según modelo de sobrevida de Cox.**

Variable	HR	IC 95%	Valor p
Edad mayor 9 años	5,80	1,31-25,50	0,020
Complicación del sistema urinario en inducción	501,70	23,51-10704,38	0,001
Compliación de la piel y anexos en postinducción	12,16	2,21-66,92	0,004
Síndrome de lisis tumoral en postinducción	194,57	9,28-4076,45	0,001

Fuente: elaboración propia

## 7.4 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE LA COHORTE

A continuación se presenta la sobrevida global, de evento, libre de enfermedad. De toda los pacientes que ingresaron al estudio.

**7.4.1. Sobrevida libre de eventos de toda la cohorte.** De los 149 pacientes atendidos se le dio protocolo BFM 90 a 58, donde presentaron recaída o muerte 23 (34,8%), y 43 (65,1%) en el grupo de tratamiento de ACHOP 2006 ( $p=0,363$ ).

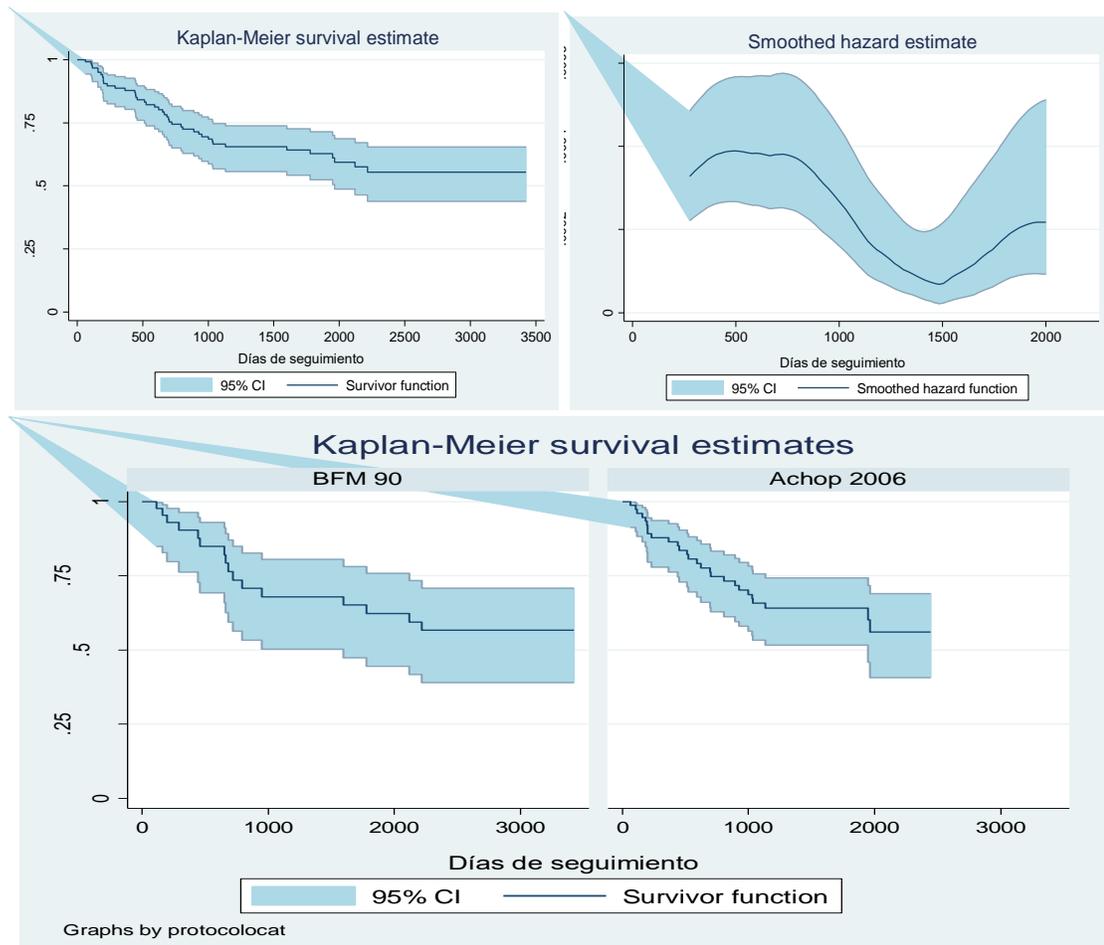
**7.4.1.1 Análisis de las recaídas o muerte.** Estos 66 pacientes con recaída o muerte equivalen a una incidencia acumulada de 44,3% (IC95% 36,1% a 52,6%) y a una densidad de incidencia de 0,3 (IC95% 0,23 a 0,8) eventos por 1000 días-persona. La tabla 27 presenta la supervivencia libre de enfermedad según el método de Kaplan-Meier para toda la cohorte de 51,4% (43,9%-65,3%); para el protocolo BFM 90 la sobrevida metodo de Kaplan-Meier fue de 47,8% (IC95% 35,4%-59,1%) y para el protocolo ACHOP 2006 fue 57,7% (IC95% 43,4%-69,5%). La figura 6 tiene la curva de supervivencia de Kaplan-Meier, en el medio por protocolo y el riesgo instantáneo de recaída de toda la cohorte.

**Tabla 27. Función de supervivencia libre de recaída o muerte de toda la cohorte, método de Kaplan-Meier.**

Intervalo (días)	Total	Con evento	Función de sobrevida	Intervalo de confianza 95%
0-2	130	0	1,000	0,880-1,000
3-430	96	14	0,878	0,803-0,926
431-858	75	16	0,724	0,629-0,798
859-1286	61	7	0,655	0,556-0,737
1285-1714	46	1	0,642	0,542-0,726
1715-2142	30	4	0,574	0,464-0,670
2143-2570	20	1	0,553	0,439-0,653
2571-2998	11	0	0,553	0,439-0,653
2999-3426	1	0	-	-

Fuente: elaboración propia

**Figura 6. Función de supervivencia libre de recaída o muerte de toda la cohorte de Kaplan Meier (arriba izquierda), riesgo instantáneo del evento (arriba derecha) y supervivencia libre de recaída o muerte de toda la cohorte de Kaplan Meier según protocolo de tratamiento (abajo).**



Fuente: elaboración propia

**7.4.1.2 Análisis bivariado de la incidencia de recaída o muerte de toda la cohorte.** El anexo 16 contiene las tablas en las que se establece la asociación entre las distintas características sociodemográficas, clínicas, de laboratorio. Al analizar la incidencia acumulada, cox univariado las variables que en el análisis anterior tuvieron una  $p < 0,2$  (tabla 28), se halló edad, región de procedencia, lisis tumoral, leucocitos  $> 50.000 \text{ mm}^3$ , abandono (Tabla 28). Lo anterior se complementa con la

no existencia de estratificación (Anexo 17) y las curvas de Kaplan-Meier de la sobrevida libre de recaída o muerte (Anexo 18).

**7.4.1.3 Análisis multivariado de la incidencia de recaída o muerte de toda la cohorte.** La tabla 28 contiene el modelo de sobrevida de Cox para explicar la presentación de la recaída o muerte. El modelo cumple con el principio de riesgos proporcionales en cada una de las variables incluidas en este modelo (Anexo 19).

**Tabla 28. Análisis de las variables personales, clínicas con recaer o morir en toda la cohorte**

Variable	Incidencia acumulada	Tasa de incidencia (por 1000 días-persona; IC 95%)	HR (IC 95%)
<b>Sexo</b>			
Femenino	23/63 (25,81%)	23/93463 (0,25; 0,16-0,37)	Referencia
Masculino	43/86 (33,3%)	43/124054 (0,35; 0,26-0,47)	1,45 ( 0,87-2,41)
<b>Edad</b>			
1-9 años	49/122 (40,1%)	49/190759 (0,26; 0,19-0,34)	Referencia
10-15 años	17/27 (62,9%)	17/26758(0,64;0,39-1,02)	2,21( 1,27-3,85)
<b>Lugar de procedencia</b>			
Santander 0	51/121 (42,1%)	51/188887 (0,27; 0,21-0,36)	Referencia
Otras regiones 1	5/13 (38,4%)	5/20012 ( 0,25; 0,10-0,60)	0,90 ( 0,35-2,226)
Región Caribe 2	10/15 (66,7%)	10/8618 (1,16; 0,62-2,16)	3,17 ( 1,59-6,30)
<b>Tiempo de evolución</b>			
1-20 días	31/74 (41,8%)	31/110497 ( 0,28; 0,20-0,40)	Referencia
21-60 días	23/49 (46,9%)	23/68678 ( 23, 0,22-0,50)	1,21( 0,70-2,07)
Más de 60 días	10/18 (55,5%)	10/21658 ( 0,46; 0,25-0,86)	1,56 ( 0,76-3,19)
<b>Adenopatías</b>			
No	24/64 (37,5%)	24/107022 ( 0,22; 0,15-0,33)	Referencia
Si	41/83 (49,4%)	41/ 105024 (0,39;0,29-0,53)	1,57 ( 0,94-2,60)
<b>Dolor ostemuscular</b>			
No	34/ 88 ( 38,6%)	34/141698(0,24; 0,17-0,34)	Referencia
Si	31/59(52,5%)	31/70348 (0,44; 0,31-0,63)	1,57 ( 0,94-2,56)
<b>Lisis tumoral</b>			
No	58/135 (42,9%)	58/199211( 0,29, 0,23-0,38)	Referencia
Si	7/11(63,4%)	7/90998 ( 0,70; 0,33-1,47)	2,19 ( 1,23 -4,82)
<b>Hemoglobina</b>			
≥10 gr/dL	13/24 (54,1%)	13/30097(0,43; 0,25-0,74)	Referencia
<10 gr/dL	48/111 (43,2%)	48/156746 (0,31;0,23-0,41)	0,76 ( 0,41-1,41)

Variable	Incidencia acumulada	Tasa de incidencia (por 1000 días-persona; IC 95%)	HR (IC 95%)
<b>Leucocitos</b>			
< 49.999 por mm <sup>3</sup>	40/106 (37,7%)	40/166049 (0,24;0,18-0,33)	Referencia
≥50.000 por mm <sup>3</sup>	22/32( 68,7%)	22/25710(0,86; 0,56-1,30)	<b>2,79 ( 1,65-4,74)</b>
<b>LDH (UI/dL)</b>			
Normal (≤480 UI/dL)	4/14( 25,5%)	4/27008 ( 0,15; 0,06-0,39)	Referencia
Elevado (>480 UI/dL)	55/118(46,6%)	55/155735 (0,35; 0,27-0,46)	1,95 ( 0,70-5,389)
<b>Precursor</b>			
B	42/100 ( 42,0%)	42/143207 (0,29; 0,22-0,40)	Referencia
T	9/15(60,0%)	9/15166 ( 0,59; 0,31-1,149)	1,19 ( 0,97-4,11)
<b>Blastos en sangre</b>			
No	11/34 (32,5%)	11/57304 ( 0,19; 0,11-0,35)	Referencia
Si	53/108 (49,0%)	53/142406 (0,37; 0,28-0,49)	1,74 ( 0,94-3,34)
<b>Riesgo</b>			
Estándar	25/74(33,7%)	25/136378 (0,18, 0,12-0,27)	Referencia
Alto	41/75(54,6%)	41/81139 (0,51; 0,37-0,69)	<b>2,45 ( 1,48-4,04)</b>
<b>Abandono</b>			
No	56/134(41,7%)	56/213505 ( 0,26 ; 0,20-0,34)	Referencia
Si	10/149(66,6%)	10/4012 ( 2,49; 1,34-4,63)	<b>5,08 (2,42-10,68)</b>

Fuente: elaboración propia

**Tabla 29. Variables asociadas con recaída o muerte en toda la cohorte según el modelo de sobrevida de Cox**

Variable	HR	IC 95%	Valor p
Edad: mayor a 9 años	2,67	1,51-4,72	0,001
Leucocitos > 50.000 mm <sup>3</sup>	3,06	1,79-5,22	<0,000
Procedencia: Región Caribe	2,34	1,13-4,84	0,022
Abandono	5,95	2,61-13,55	<0,000

Fuente: elaboración propia

**7.4.2 Sobrevida libre de enfermedad.** Entre los 58 pacientes que se administró el protocolo BFM 90 y los 91 del protocolo ACHOP 2006 se presentó recaída en 23 (39,6%) y 43 (47,2%), respectivamente; esta diferencia no es significativa (p=0,363).

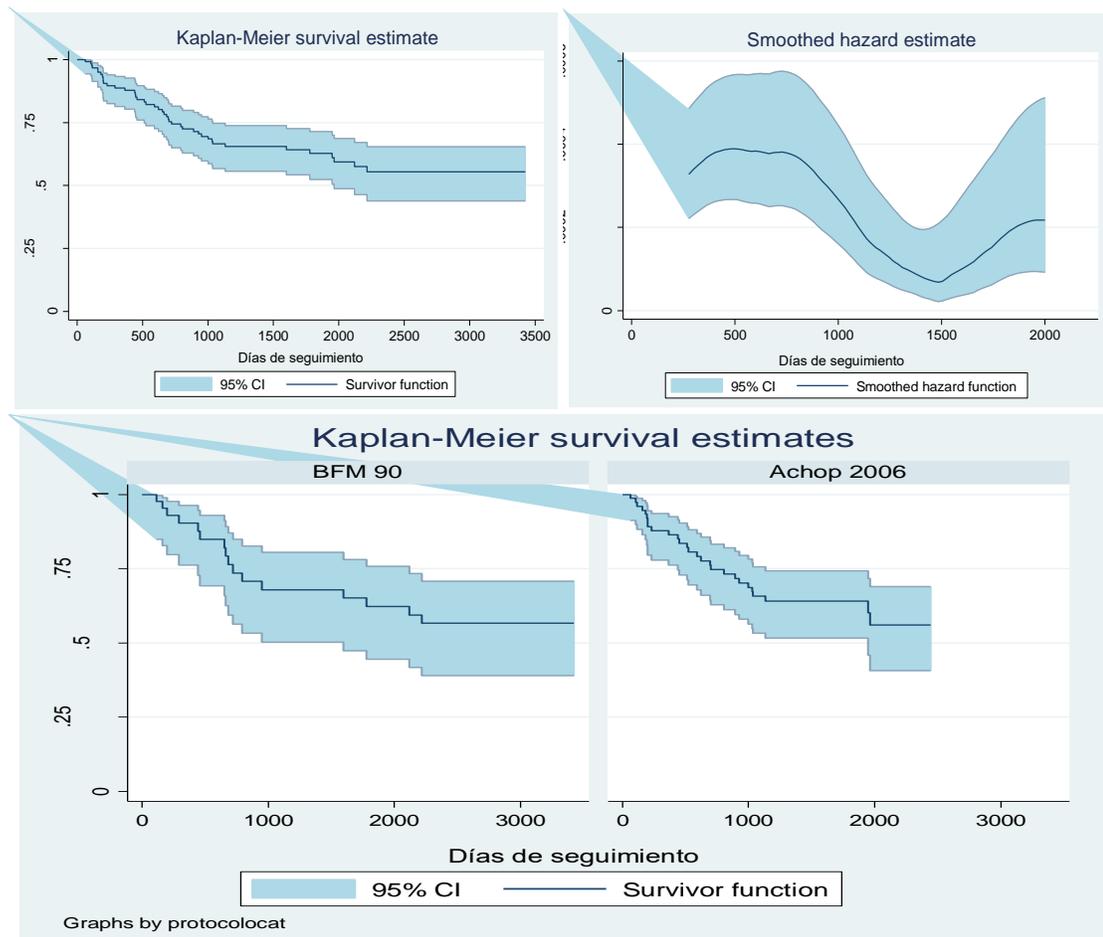
**7.4.2.1 Análisis de las recaídas.** Estos 66 pacientes con recaída equivalen a una incidencia acumulada de 44,3% (IC95% 36,1% a 52,6%) y a una densidad de incidencia de 0,30 (IC95% 0,23 a 0,38) eventos por 1000 días-persona. La tabla 30 presenta la supervivencia libre de enfermedad según el método de Kaplan-Meier para toda la cohorte de 55,3% (43,9%-65,3%); para el protocolo BFM 90 la sobrevida fue de 56,6% (IC95% 39,0%-70,8%) y para el protocolo ACHOP 2006 fue 56,1% (IC95% 40,6%-69,0%). La figura 7 tiene la curva de supervivencia de Kaplan-Meier, en el medio por protocolo y el riesgo instantáneo de recaída de toda la cohorte.

**Tabla 30. Función de supervivencia libre de enfermedad de toda la cohorte, método de Kaplan-Meier**

Intervalo (días)	Total	Con evento	Función de sobrevida	Intervalo de confianza 95%
0-2	130	0	1,000	0,880-1,000
3-430	96	14	0,878	0,803-0,926
431-858	75	16	0,724	0,629-0,798
859-1286	61	7	0,655	0,556-0,737
1285-1714	46	1	0,642	0,542-0,726
1715-2142	30	4	0,574	0,464-0,670
2143-2570	20	1	0,553	0,439-0,653
2571-2998	11	0	0,553	0,439-0,653
2999-3426	1	0	0,553	0,439-0,653

Fuente: elaboración propia

**Figura 7. Función de supervivencia libre de recaída de toda la cohorte de Kaplan Meier (arriba izquierda), riesgo instantáneo del evento (arriba derecha) y supervivencia libre de recaída de toda la cohorte Kaplan Meier según protocolo de tratamiento (abajo).**



Fuente: elaboración propia

**7.4.2.2 Análisis bivariado de la sobrevida libre de enfermedad de toda la cohorte.** El anexo 20 contiene las tablas en las que se establece la asociación entre las distintas características sociodemográficas, clínicas, de laboratorio y de complicaciones que tenían los pacientes al ingreso con tener recaída durante todo el seguimiento. Al analizar la incidencia acumulada y la densidad de la incidencia de recaída (Tabla 31) de las variables que en el análisis anterior tuvieron una  $p < 0,2$ , se halló asociación con dolor músculo esquelético, hiperleucocitosis y procedencia

de la región Caribe. No hay presencia de estratificación (Anexo 21). Lo anterior se complementa con las curvas de Kaplan-Meier (Anexo 22).

**Tabla 31. Análisis de las variables personales, clínicas y de complicaciones al ingreso de toda la cohorte con presentar recaída**

Variable	Incidencia acumulada	Tasa de incidencia (por 1000 días-persona; IC 95%)	HR (IC 95%)
<b>Sexo</b>			
Femenino	15/58 (26,0%)	15/71382 (0,21; 0,13-0,35)	Referencia
Masculino	28/72 (38,9%)	28/95723 (0,29; 0,20-0,42)	1,43 (0,76-2,68)
<b>Edad</b>			
1-9 años	34(30,9%)	34/148531 (0,23; 0,16-0,32)	Referencia
10-15 años	9 (45,0%)	9/18574 (0,48; 0,25-0,93)	2,04 (0,97-4,27)
<b>Régimen de afiliación</b>			
Contributivo	12/40 (30,0%)	12/55551 (0,22; 0,12-0,38)	Referencia
Subsidiado	21/70 (30,0%)	21/ 84696(0,25; 0,16-0,38)	1,15(0,56-2,34)
No afiliado	10/20 (50,0%)	10/26858 (0,37; 0,20-0,69)	1,84 (0,79-4,27)
<b>Área</b>			
Urbana	32/86 (37,2%)	32/119061 (0,27; 0,19-0,38)	Referencia
Rural	11/44 (25,0%)	11/48044 (0,23; 0,13-0,41)	0,85 (0,43-1,69)
<b>Región</b>			
Santander	35/109(32,1%)	35/147118 (0,24; 0,17-0,33)	Referencia
Otras regiones	3/11 (27,3%)	3/13180 (0,23; 0,07-0,71)	0,89 (0,27-2,91)
Región Caribe	5/10 (50,0%)	5/6807 (80,73; 0,31-1,76)	<b>2,66(1,03-6,83)</b>
<b>Adenopatía</b>			
No	15/56 (26,8%)	15/74244 (0,20; 0,12-0,34)	Referencia
Si	28/74 (37,8%)	28/92861 (0,30; 0,21-0,44)	1,47 (0,78-2,76)
<b>Manifestación hemorrágica</b>			
No	21/74 (28,4%)	21/100129 (0,21; 0,14-0,32)	Referencia
Si	22/56 (39,3%)	22/66976 (0,33; 0,22-0,50)	1,56(0,86-2,85)
<b>Dolor musculo esquelético</b>			
No	19/77 (24,7%)	19/113080 (0,17; 0,11-1,26)	Referencia
Si	24/53 (45,3%)	24/54025 (0,44; 0,30-0,66)	<b>2,43 (1,32-4,45)</b>
<b>Hepatomegalia</b>			
No	9/39 (23,1%)	9/54260 (0,17; 0,09-0,32)	Referencia
Si	34/91 (37,4)	34/112854 (0,30; 0,22-0,42)	1,86 (0,89- 3,89 )
<b>Hemoglobina</b>			
≥10 gr/dL	10/22 (45,5%)	10/26765 (0,37; 0,20-0,69)	Referencia
<10 gr/dL	31/99 (31,3%)	31/120708 (0,26; 0,18-0,37)	0,71 (0,34-1,45)
<b>Leucocitos</b>			
<49.999 por mm <sup>3</sup>	29/98 (29,6%)	29/132139 (0,22; 0,15-0,32)	Referencia
≥50.000 por mm <sup>3</sup>	12/25 (48,0%)	12/20098 (0,60; 0,34-1,05)	<b>2,33 (1,17-4,60 )</b>

Variable	Incidencia acumulada	Tasa de incidencia (por 1000 días-persona; IC 95%)	HR (IC 95%)
<b>LDH (UI/dL)</b>			
Normal ( $\leq 480$ UI/dL)	3/13 (23,1%)	3/19503 (0,15; 0,05-0,48)	Referencia
Elevado ( $>480$ UI/dL)	37/106 (34,9%)	37/124017 (0,30; 0,22-0,41)	1,67 (0,51-5,43)
<b>Blastos en sangre</b>			
No	6/31 (19,4%)	6/47386 (0,13; 0,06-0,28)	Referencia
Si	36/96 (37,5%)	36/113200 (0,32; 0,23-0,44)	2,36 (0,99-5,61)
<b>Precursor</b>			
B	30/92 (32,6%)	30/119728 (0,25; 0,18-0,36)	Referencia
T	5/11 (45,5%)	5/8340 (0,60; 0,25-1,44)	2,49 (0,96-6,47)
<b>Protocolo asignado</b>			
BFM 90	16/50 (32,0%)	16/76743 (0,21; 0,13-0,34)	Referencia
ACHOP 2006	27/80 (33,8%)	27/90362 (0,30; 0,20-0,44)	1,09 (0,58-2,05)
<b>Riesgo</b>			
Estándar	20/71 (28,2%)	20/ 106010 (0,19; 0,12-0,29)	Referencia
Alto	23/59 (39,0%)	23/ 61095 (0,38; 0,25-0,57)	1,90 (1,04-3,47)

Fuente: elaboración propia

**7.4.2.3 Análisis multivariado de la sobrevida libre de enfermedad.** La tabla 32 contiene el Modelo de sobrevida de Cox para explicar el riesgo instantáneo (Hazard Ratio) de presentación de la recaída. El modelo de Cox cumple con el principio de riesgos proporcionales en cada una de las variables incluidas (Anexo 23).

**Tabla 32. Variables relacionadas con la recaída según el modelo de Cox para toda la cohorte**

Variable	HR	IC 95%	Valor p
Dolor musculo esquelético	3,07	1,63-5,77	<0,001
Leucocitos $>50.000/mm^3$	3,57	1,73-7,36	0,001
Procedencia: región caribe	3,83	1,43-10,22	0,007

Fuente: elaboración propia

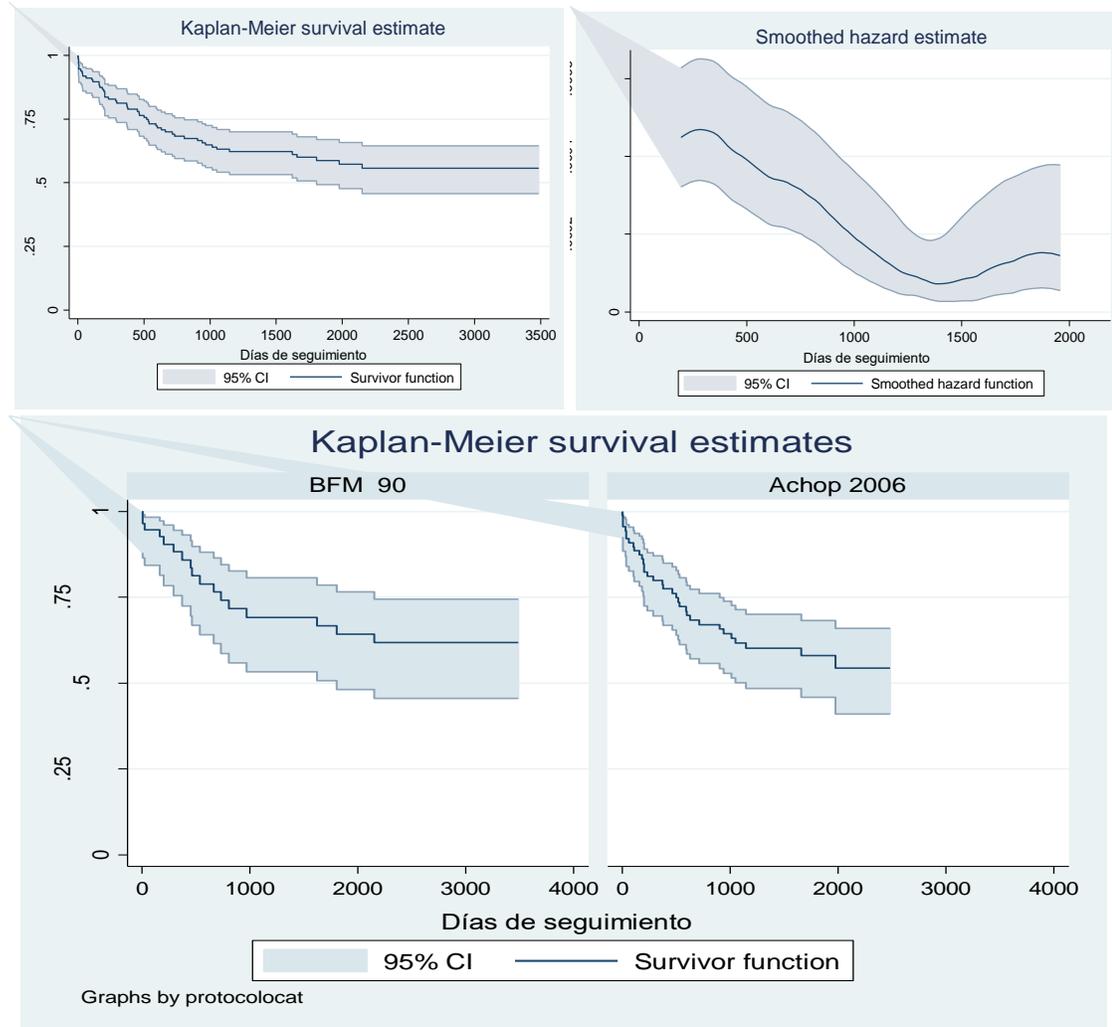
**7.4.3 Sobrevida global de toda la cohorte.** Durante el tiempo de seguimiento de la cohorte de 149 pacientes se presentaron 54 fallecimientos. Esto representa una letalidad acumulada de 36,2% (IC95% 28,5% a 44,5%) y a una densidad de incidencia de 0,29 (IC95% 0,22 a 0,38) muertes por 1000 días-persona. La sobrevida fue de 55,6% (IC95% 45,7%- 64,4%). Fallecieron con protocolo BFM 90; 18(31,0%) y 36(39,5%) con ACHOP 2006, no es significativamente diferente entre los dos grupos ( $p=0,291$ ). Para el protocolo BFM 90 la sobrevida según el método de Kaplan-Meier fue de 61,7% (IC95% 45,5%-74,3%) y para el protocolo ACHOP 2006 fue 54,3% (IC95% 40,9%-65,9%). La tabla 33 presenta la supervivencia libre de este desenlace según el método de Kaplan-Meier, mientras que la figura 8 muestra la curva de supervivencia de Kaplan-Meier de toda la cohorte, por protocolo y el riesgo instantáneo de muerte durante todo el seguimiento.

**Tabla 33. Función de supervivencia global, método de Kaplan-Meier, cohorte completa**

Intervalo (días)	Total	Con evento	Función de sobrevida	Intervalo de confianza 95%
0-1	149	1	0,993	0,953-0,999
2-436	100	28	0,788	0,709-0,848
437-871	80	14	0,673	0,585-0,747
872-1306	66	6	0,622	0,531-0,700
1307-1741	50	2	0,599	0,506-0,680
1742-2176	34	3	0,556	0,457-0,644
2177-2611	24	0	0,556	0,457-0,644
2612-3046	12	0	0,556	0,457-0,644
3047-3481	2	0	0,556	0,457-0,644
3482-3916	1	0		

Fuente: elaboración propia

**Figura 8. Función de supervivencia global de toda la cohorte de Kaplan Meier (arriba derecha), riesgo instantaneo de muerte (arriba derecha) y supervivencia global según protocolo de tratamiento (abajo).**



Fuente: elaboración propia

**7.4.3.1 Análisis bivariado de la sobrevida de toda la cohorte.** El anexo 24 contiene las tablas en las que se establece la asociación entre las distintas características sociodemográficas, clínicas, de laboratorio que tenían los 149 pacientes en quienes se les inició de inducción a la remisión al ingreso con fallecer en cualquier momento del seguimiento de toda la cohorte.

Al analizar la incidencia acumulada y la densidad de la incidencia de muerte (Tabla 34) de las variables que en el análisis anterior tuvieron una  $p < 0,2$ , se halló asociación con las variables ser varón, tener más de 9 años, hiperleucocitosis y abandono. Lo anterior se complementa con las curvas de Kaplan-Meier de la sobrevida libre de muerte según los antecedentes (Anexo 26) y análisis estratificado (Anexo 25).

**Tabla 34. Análisis de las variables al ingreso de toda la cohorte para presentar mortalidad**

Variable	Incidencia acumulada	Tasa de incidencia (por 1000 días-persona; IC 95%)	HR (IC 95%)
<b>Sexo</b>			
Femenino	16/63 (24,4%)	16/78905 (0,20; 0,12-0,33)	Referencia
Masculino	38/86 (44,2%)	38/105019 (0,36; 0,26-0,50)	1,80 ( 1,04-3,23)
<b>Edad</b>			
1-9 años	38/122 (31,1%)	38/161911 (0,23;0,17-0,32)	Referencia
10-15 años	16/27 (59,3%)	16/22013 (0,73;0,42-1,19)	2,78(1,54-5,00)
<b>Régimen de afiliación</b>			
Subsidiado	13/48 (27,1%)	13/65700 (0,20; 0,11-0,34)	Referencia
Contributivo	29/78 (37,2%)	29/90966 (0,32;0,22-,046)	1,51(0,78-2,90)
No afiliado	12/23 (52,2%)	12/27258 (0,44; 0,25-0,78)	2,25(1,02-4,93)
<b>Tiempo de evolución</b>			
1-20 días	28/74 (37,8%)	28/91469 (0,31;0,21-0,44)	Referencia
16-49 (32,7%)	16/49 (32,7%)	16/58697 (0,27;0,17-0,44)	0,92 (0,50-1,71)
21-60 días	9/18(50,0%)	9/16253 (0,55;0,29-1,06)	1,68(0,79-3,57)
Más de 60 días			
<b>Lugar de procedencia</b>			
Santander	41/121(33,9%)	41/161764 (0,25;0,19-0,34)	Referencia
Otras regiones	4/13 (30,7%)	4/15036 (0,27,0,10-0,71)	0,92(0,32-2,58)
Región Caribe	9/15 (60,0%)	9/7124 (1,26; 0,66-2,43)	3,29(1,67-7,26)
<b>Manifestación hemorrágica</b>			
Si	25/81 (30,9%)	25/106208 (0,24;0,16-0,35)	Referencia
No	29/65 (44,6%)	29/68451 (0,42;0,29-0,61)	1,71 (1,00-2,93)
<b>Dolor musculoesquelético</b>			
Si	26/87 (29,9%)	26/117709 (0,22,0,15-0,32)	Referencia
No	28/59 (47,5%)	28/56950 (0,49/0,34-0,71)	1,88 (1,09-3,21)

Variable	Incidencia acumulada	Tasa de incidencia (por 1000 días-persona; IC 95%)	HR (IC 95%)
<b>Hemoglobina</b>			
≥10 gr/dL	11/24 (45,8%)	11/27167 (0,40;0,22-0,73)	Referencia 0,81 (0,41-1,58)
<10 gr/dL	40/111 (36,0%)	40/124826 (0,32;0,24-0,44)	
<b>Plaquetas</b>			
>100.000/mm <sup>3</sup>	7/25 (28,0%)	7/32077 (0,22;0,10-0,46)	Referencia 1,56(0,70-3,47)
<100,000/mm <sup>3</sup>	44/112 (39,3%)	44/124749 (0,35;0,26-0,47)	
<b>Leucocitos</b>			
< 49.999 por mm <sup>3</sup>	33/106 (31,1%)	33/136001 (0,24;0,17-0,34)	Referencia <b>2,78(1,56-4,94)</b>
≥ 50.000 por mm <sup>3</sup>	19/32 (59,3%)	19/20826 (0,91;0,58-1,43)	
<b>LDH (UI/dL)</b>			
Normal (≤480 UI/dL)	4/14 (28,6%)	4/19795 (0,20;0,08-0,54)	Referencia 1,43(0,51-3,97)
Elevado (>480 UI/dL)	46/118(39,0%)	46/128182 (0,36; 0,27-0,48)	
<b>Blastos en sangre</b>			
No	9/34 (26,5%)	9/48282 (0,19;0,10-0,36)	Referencia 0,81(0,41-1,58)
Si	45/108 (41,7%)	45/117017 (0,38;0,29-0,52)	
<b>Precursor</b>			
B	31/100 (31,0%)	31/126500 (0,25;0,17-0,35)	Referencia 1,56 (0,70-3,47)
T	9/15 (60,0%)	9/11344 (0,79; 0,41-1,52)	
<b>Protocolo asignado</b>			
BFM 90	17/57 (29,8%)	17/89911(0,19;0,12-0,30)	Referencia <b>2,78(1,56-4,94)</b>
ACHOP 2006	34/89 (38,2%)	34/93841 (0,36;0,26-0,51)	
<b>Riesgo</b>			
Estándar	18/74 (24,3%)	18/11647 (0,16;0,10-0,25)	Referencia 1,43(0,52-3,97)
Alto	33/72 (45,8%)	33/68105 (0,48;0,34-0,68)	
<b>Abandono</b>			
No	46/134 (58,1%)	46/180504 (0,25;0,19-0,34)	Referencia <b>4,0 (1,81-9,14)</b>
Si	8/15 (14,8%)	8/3420 (2,3;0,17-4,68)	
<b>Traslado</b>			
No	46/134 (34,3%)	46/16383 (0,28;0,21-0,37)	Referencia 1,28(0,60-2,74)
Si	8/27 (53,3%)	8/20093 (0,40;1,0,20-0,80)	

Fuente: elaboración propia

**7.4.3.2 Análisis multivariado de la sobrevida de toda la cohorte.** La tabla 35 contiene el modelo de sobrevida de Cox para explicar el riesgo instantáneo de morir. El modelo cumple con el principio de riesgos proporcionales en cada una de las variables incluidas (anexo 27).

**Tabla 35. Variables relacionadas con la mortalidad en toda la cohorte según el modelo de sobrevida de Cox**

Variable	HR	IC 95%	Valor p
Sexo: masculino	1,84	1,04-,3,62	0,037
Edad > 9 años	3,15	1,72-5,75	<0,000
Leucocitos mayor 50.000 mm <sup>3</sup>	2,93	1,62-5,29	<0,000
Abandono	5,63	2,40-13,5	<0,000

Fuente: elaboración propia

### **7.5 INCIDENCIA DEL ABANDONO Y EL TRASLADO DURANTE EL TRATAMIENTO Y SU IMPACTO EN LA SOBREVIDA GLOBAL**

Entre los 149 pacientes en quienes se inició inducción a la remisión, 15 (14,8%, IC95% 5,7 a 16,0) abandonaron el tratamiento en diversas fases posterior a la inducción y 27 (14,8%, IC95% 12,0% a 25,0%) fueron trasladados a otras instituciones. Solo la variable abandono se relacionó en la sobrevida global de toda la cohorte (Tabla 35).

### **7.6 INCIDENCIA DE LA NEUTROPENIA FEBRIL DURANTE EL TRATAMIENTO Y SU IMPACTO EN LA SOBREVIDA DE LA COHORTE**

Un total de 79 de los 146 pacientes que iniciaron tratamiento presentaron al menos un episodio de neutropenia febril severa (NFS) en cualquier momento del mismo, lo que representa una incidencia acumulada de 54,1% (IC95% 45,7 a 62,4). La tabla 36 relaciona esta incidencia por cada fase de tratamiento.

**Tabla 36. Casos de NFS en cada fase de tratamiento**

<b>Fase</b>	<b>Pacientes en la fase</b>	<b>Pacientes con NFS</b>
<b>Inducción</b>	149	29 (19,9%)
<b>Intensificación</b>	130	13 (10,0%)
<b>Fase M</b>	118	6 (5,8%)
<b>Reinducción</b>	105	4 (3,8%)
<b>Reintensificación</b>	98	7 (7,1%)
<b>Otras fases</b>	97	13 (13,4%)
<b>Mantenimiento largo</b>	90	7 (7,7%)
<b>Todas las fases</b>	149	79 (53,0%)

Fuente: elaboración propia

La presencia de NFS se asoció con la mortalidad durante la inducción (Anexo 7), pero en las demás fases de tratamiento y en la sobrevida libre de eventos, de enfermedad y global no se relacionó con ningún desenlace (Anexo 28).

## 8. DISCUSIÓN

En este estudio se encontró una sobrevida global (SG) para pacientes menores de 15 años de LLA de 55,6%, otros indicadores como sobrevida libre de eventos de 51,4% y una sobrevida libre de enfermedad de (55,6%). También en el estudio se encontró la presencia de factores biológicos como edad, sexo, valor de leucocitos con efecto en la sobrevida. Se destaca que se encontraron otros factores como sociodemográficos, de prestación en salud, eventos adversos al tratamiento que mostraron tener su relación en afectar estos indicadores. Estos resultados muestran que en el caso de la sobrevida global (SG) fue un valor similar a lo reportado en el estudio del registro poblacional de cáncer de Cali entre 2009 a 2013 en menores de 15 años donde fue de 55,6% (IC95% 48,9 a 61,0)<sup>396</sup>. Sin embargo este valor está por debajo a lo reportado por otros países como, el Instituto de Estadísticas de Cáncer (SEERS), para Estados Unidos entre los años 2008 a 2014 la sobrevida en niños de hasta 14 años fue de 90,6%<sup>397</sup>; en Lituania fue 76,0 %<sup>398</sup>; y en México, entre 2009 a 2014, en niños de 1 a 18 años de edad la sobrevida fue de 72,2%<sup>399</sup>. Para otros indicadores como sobrevida libre de eventos esta fue inferior a lo reportado por la literatura 73,3% (IC95% 60,9% a 82,3%) en un periodo de estudio de 2012 a 2014 en pacientes de una institución en Colombia<sup>400</sup>, o como lo reportado en la india 83% (IC95% 79% a 85%)<sup>401</sup>. En el caso de la sobrevida libre de enfermedad es inferior a lo reportado por Castro y cols en Perú

---

<sup>396</sup> BRAVO. Op. cit.

<sup>397</sup> INSTITUTE NC. SEER Cancer Stat Facts: Childhood Leukemia. Cancer Stat Facts: *Childhood Leukemia* (Ages 0-19). 2019. p. 1.

<sup>398</sup> VAITKEVICIENE Goda, et al. Cure rates of childhood acute lymphoblastic leukemia in Lithuania and the benefit of joining international treatment protocol. *Med.* 2014, 50(1).p. 28–36.

<sup>399</sup> QUERO-HERNÁNDEZ, Armando, et al. Supervivencia de pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica en el Hospital de la Niñez Oaxaqueña. *Revista Mexicana de Pediatría.* 2018, vol. 84(6). p. 230-236.

<sup>400</sup> TRUJILLO Angela María, LINARES Adriana y SARMIENTO Isabel Cristina. Intensive chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Interim analysis in a referral center in Colombia. *Rev Fac Med* 2016, 64(3). p. 417–25.

<sup>401</sup> RADHAKRISHNAN Venkatraman, et al. Acute lymphoblastic leukemia: A single center experience with Berlin, Frankfurt, and Munster-95 protocol. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2015;36(4). p. 261.

de 66,1%<sup>402</sup>. En Canadá un estudio reportó un valor de 81,9%<sup>403</sup>. Respecto a los factores que afectan la sobrevida. En el caso de la edad, en el estudio de Castro en Perú se encontró un (HR 1,09, IC95% 1,03 a 1,16)<sup>404</sup> o lo visto en otros como tener más de 10 años se relaciona con menor sobrevida<sup>405,406,407,408</sup>. En el caso del recuento de leucocitos se ha visto que a mayor valor el riesgo de recaída aumenta 6,7%, (IC95% 0,4% a 113%)<sup>409</sup>. En niños en Paraguay se relacionó con mayor riesgo para fallecer (OR 1,76; IC95% 1,06-2,91)<sup>410,411</sup>. En el estudio de Castro el recuento de leucocitos afectó la sobrevida global y la libre de enfermedad (HR 1,01, IC95% 1,01 a 1,03, y 1,10; IC95% 1,02 a 1,011, respectivamente), situación respaldado por otros<sup>412,413,414</sup>. En otras investigaciones se ha encontrado que el valor de los leucocitos no está relacionado con la sobrevida, o solo se relaciona con cuando se tienen valores por arriba de 20x10<sup>9</sup>/L<sup>415,416</sup>. El sexo

---

<sup>402</sup> CASTRO ARECHAGA, Stephanie, et al. Sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2018, 35(3). p. 416–25.

<sup>403</sup> GUPTA Sumit, et al. Socioeconomic status and event free survival in pediatric acute lymphoblastic leukemia: A population-based cohort study. *Leuk Res*. 2014, 38(12). p. 1407–12.

<sup>404</sup> CASTRO. Op. cit., p. 416–25.

<sup>405</sup> SARMIENTO. Op. cit.

<sup>406</sup> LUSTOSA DE SOUSA Daniel Willian, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: Prognostic factors and analysis of survival. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015, 37(4). p. 223–9.

<sup>407</sup> RIBEIRO NEVES Gustavo. Avaliação do impacto dos fatores geográficos e socioeconômicos na apresentação inicial da criança e do adolescente com câncer. Tesis magister. Universidad de Sao Paulo. 2016.

<sup>408</sup> MORICKE A, et al. Prognosis impact age in children and adolescent with acute lymphoblastic leukemia: data from the trials ALL- BFM 86,90, and 95. *Klin Padiatr*. 2005, 217(6). p. 310-320.

<sup>409</sup> SARMIENTO. Op. cit.

<sup>410</sup> JIMENEZ DE SAMUDIO, Angélica; SAMUDIO, Margarita y CANIZA, Miguela A. Factores de riesgo asociados a la sobrevida en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr (Asunción)*. 2016, 43(1). p. 18–26.

<sup>411</sup> RESEARCH MSG OF CALL. [Multi-center trial based on SCMC-ALL-2005 for children's acute lymphoblastic leukemia]. *Chin J Pediatr*. 2013, vol. 51, nro 7. p. 495–501.

<sup>412</sup> CASTRO. Op. cit., p. 416–25.

<sup>413</sup> LUSTOSA. Op. cit., p. 223–9.

<sup>414</sup> GÜNEŞ Adelet Meral era, et al. The long-term results of childhood acute lymphoblastic leukemia at two centers from Turkey: 15 years of experience with the ALL-BFM 95 protocol. *Ann Hematol*. 2014, 93(10). p. 1677–84.

<sup>415</sup> GÜNEŞ. Op. cit., p. 1677–84

<sup>416</sup> MORICKE A, et al. Prognosis impact age in children and adolescent with acute lymphoblastic leukemia: data from the trials ALL- BFM 86,90, and 95. *Klin Padiatr*. 2005, 217(6). p. 310-320.

masculino se reporta como factor de riesgo<sup>417</sup> aunque otros informes no lo relacionan con mal pronóstico<sup>418, 419, 420, 421, 422</sup>. Castro encontró que el sexo masculino tiene un efecto en la sobrevida libre de enfermedad (HR 1,43, IC95% 1,10 a 1,86)<sup>423</sup> e incluso, un estudio relacionó el riesgo de fallecer relacionado con ser del sexo femenino<sup>424</sup>. Salzer en pacientes con LLA y en el grupo de precursores B los factores pronósticos relacionados fueron los leucocitos, la edad, el género y compromiso del SNC y en el grupo de precursores T solo fue el género<sup>425</sup>.

En la exploración de otros factores como es el caso el lugar de procedencia ser de la región Caribe de Colombia mostro estar relacionada; aunque esta variable no se ha identificado como tal literatura de forma similar. Probablemente se pudiera relacionar con otras como puede ser el tiempo que demoran los pacientes en llegar al sitio de tratamiento, la procedencia del área rural, los niveles socioeconómicos de las regiones, la capacidad del centro de atención, el tipo de transporte de uso disponible (público o propio) y que de una u otra forma pueden afectar la continuidad del tratamiento<sup>426, 427, 428, 429</sup>. En un estudio en Grecia, la distancia mayor a 50 km no

---

<sup>417</sup> GÜNEŞ. Op. cit., p. 1677–84.

<sup>418</sup> DÍAZ. Op. cit., p. e284-8.

<sup>419</sup> HOLMES. Op. cit., p. 439070.

<sup>420</sup> LIGHTFOOT T, et al. Survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia: the impact of social inequality in the United Kingdom. *Eur J*. 2012 Jan, 48(2). p. 263–9.

<sup>421</sup> DOUAMBA Sonia, et al. Acute lymphoblastic leukemia among children in Ouagadougou (Burkina Faso): The results of treatment according to the protocol of the Franco-African pediatric oncology group 2005. *Pan Afr Med J*. 2018, 29(5). p. e202–17.

<sup>422</sup> FRAQUELLI Lidia Etel, et al. Morbi-mortalidad por infecciones en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en recaída en inducción. *Med Infant*. 2007, vol. XIV, nro 2. p. 101–7.

<sup>423</sup> CASTRO. Op. cit., p. 416–25.

<sup>424</sup> LUND Bendik, et al. Risk Factors for Treatment Related Mortality in Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011, 56(4). p. 551–559.

<sup>425</sup> SALZER W, et al. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group. *Leukemia*. 2009 Feb, 24(2). p. 355–70.

<sup>426</sup> BONILLA. Op. cit., p. 3280–6.

<sup>427</sup> DANG-TAN. Op. cit., p. 1936–43.

<sup>428</sup> MOSTERT Saskia, et al. Parental experiences of childhood leukemia treatment in indonesia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008, 30(10). p. 738–43.

<sup>429</sup> NAVAS PEROZO Rita y ROJAS MORALES Thais. Desigualdades sociales en salud: su expresión en niños y adolescentes con cáncer ingresados en el servicio de oncohematología del hospital de

se relacionó con mayor riesgo de muerte en niños con LLA (RR 1,77; IC95% 0,93 a 3,37), mientras la capacidad de atención médica de la institución prestadora de los servicios fue un factor que favoreció la supervivencia<sup>430, 431, 432, 433, 434</sup>. La distancia también se ha documentado como causal de demora del diagnóstico en otros estudios y la edad del niño<sup>435, 436, 437</sup>. Otro factor fue el abandono considerándose este como una causa en la falla terapéutica; en el presente estudio la frecuencia de abandono fue 10,3%, en un estudio del (INC) de Colombia, este fue del 17,8%<sup>438</sup>. Valores similares se da en Salvador 13%. En Indonesia 25%<sup>439</sup>, en Centroamérica llega a ser del 44% y en los países de bajos ingresos puede ser hasta el 60%<sup>440, 441, 442, 443</sup> (269,270), mientras que en países de altos ingresos este fenómeno es poco frecuente<sup>444, 445</sup>. En Guatemala se encontró que el abandono afecta la supervivencia global y la libre de enfermedad (271). Otros autores han tratado de establecer como factores para la falla del tratamiento y el abandono la distancia

---

especialidades pediátricas de Maracaibo. Estado Zulia. *Acta Odontol Venez*. 2007, vol. 47, nro 2. p. 7–21.

<sup>430</sup> WALSH. Op. cit., p. 1852–62.

<sup>431</sup> SUÁREZ. Op. cit., p. 22–9.

<sup>432</sup> CHARALAMPOPOULOU A, et al. An integrated evaluation of socioeconomic and clinical factors in the survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia: a study in Greece. *Eur J*. 2004 Oct, 13(5). p. 397–401.

<sup>433</sup> GUPTA. Op. cit., p. 1407–12.

<sup>434</sup> SERGENTANIS Theodoros, et al. Socioeconomic status, area remoteness, and survival from childhood leukemia: Results from the Nationwide Registry for Childhood Hematological Malignancies in Greece. *Eur J Cancer Prev*. 2013, 22(5). p. 473–9.

<sup>435</sup> BONILLA. Op. cit., p. 3280–6.

<sup>436</sup> LINS Macneide, et al. Delayed diagnosis of leukemia and association with morbid-mortality in children in Pernambuco, Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012, 34(7). e271–6.

<sup>437</sup> DANG-TAN. Op. cit., p. 1936–43.

<sup>438</sup> SUÁREZ. Op. cit., p. 22–9.

<sup>439</sup> SITARESMI. Op. cit., p. 361–7.

<sup>440</sup> METZGER. Op. cit., p. 706–8.

<sup>441</sup> VALSECCHI. Op. cit., p. 680–685.

<sup>442</sup> KULKARNI. Op. cit., p. 1435–6.

<sup>443</sup> MOSTERT. Op. cit., p. e1600-6.

<sup>444</sup> SUÁREZ, op. cit., p. 22-9.

<sup>445</sup> KLÜNDER. Op. cit., p. 226–32

a los centros de atención o las condiciones socioeconómicas de los padres<sup>446, 447, 448</sup>. Lo anterior sugiere que dentro del sistema de prestación de servicios del país, se deben mantener las estrategias que se han desarrollado para garantizar la adherencia y cumplimiento del tratamiento de estos pacientes como ha sido la creación de la normatividad que propende mejorar la calidad de atención y disminuir barreras de atención<sup>449, 450, 451, 452, 453, 454, 455</sup>. A pesar de que las instituciones que trataron estos niños desarrollaron estrategias para ubicarlos e inducirlos nuevamente al tratamiento en algunas no se logró este objetivo. Este proceso también se pudo afectar por la no consecución de información más detallada del seguimiento de algunos pacientes. De otro lado, también se debe fortalecer lo relacionado con programas que ayuden a disminuir la no adherencia

---

<sup>446</sup> BONILLA. Op. cit., p. 3280–6.

<sup>447</sup> SITARESMI. Op. cit., p. 361–7.

<sup>448</sup> MOSTERT Saskia, et al. Two overlooked contributors to abandonment of childhood cancer treatment in Kenya: parents' social network and experiences with hospital retention policies. *Psychooncology*. 2014, 23(6). p. 700–7.

<sup>449</sup> BONILLA. Op. cit., p. 2144–6

<sup>450</sup> MOSTERT. Op. cit., p. 700–7.

<sup>451</sup> SITARESMI Mei Neni, et al. Treatment refusal and abandonment in childhood acute lymphoblastic leukemia in Indonesia: an analysis of causes and consequences. *Psycho- Oncol*. 2010, 19(4). p. 361–7.

<sup>452</sup> COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. Resolución 1440 (27, julio, 2016). Por la cual se ordena la cancelación de matrícula masiva por deserción, de los aprendices de formaciones pertenecientes a programas titulados y complementarios de los años 2009 y 2010. Bogota. El Ministerio. 2016. 32 p.

<sup>453</sup> COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. Resolución 4331 (19, diciembre, 2012). Por medio de la cual se adiciona y modifica parcialmente la Resolución 3047 de 2008, modificada por la Resolución 416 de 2009. Bogota. El Ministerio. 2012. 16 p.

<sup>454</sup> COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. Resolución 1552. (14, mayo, 2013). Por medio de la cual se reglamentan parcialmente los artículos 123 y 124 del Decreto - Ley 019 de 2012 y se dictan otras disposiciones. Bogota. El Ministerio. 2013. 3 p

<sup>455</sup> COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. Resolución 418 (14, febrero, 2014). Por la cual se adopta la Ruta de Atención para niños y niñas con presunción o diagnóstico de Leucemia en Colombia. Bogotá. El Ministerio. 2014. 5 p.

del tratamiento como puede ser la identificación de grupos de riesgo, mantener el seguimiento o generar redes de apoyo, entre otros<sup>456, 457</sup>.

En el estudio se realizó en un segundo momento el análisis de sobrevida en aquellos pacientes que no se trasladaron o se perdieron durante el tiempo estipulado del estudio. Reportando la sobrevida en la fase de inducción del 90,3% cifra superior a los reportado en otro estudio, que fue de 83,6%<sup>458</sup>. En otros estudios los valores varían entre 72,0% al 91,1%<sup>459, 460</sup>. Esta sobrevida es adecuada teniendo en cuenta que los pacientes en esta fase se les garantiza el suministro del tratamiento independiente de su aseguramiento con el fin de lograr la remisión a la enfermedad durante esta fase esta es una acción desarrollada por parte de las instituciones tratantes como un compromiso con estos pacientes. Sin embargo se encontró que los procesos administrativos por parte de las aseguradoras (trámites de autorizaciones, traslados, suministro o contratos) afectaron está durante el tratamiento. En Colombia, el 39% de abandonos fue por las causas anteriormente expuestas<sup>461</sup>. Debemos considerar que no se cuentan con muchas evaluaciones de estos aspectos en otros estudios. En el estudio del INC sobre mortalidad de LLA se identificó que la demora 3 (relacionada con el obtener tratamiento adecuado y oportuno) era frecuente en el 83% de los<sup>462</sup>. En el estudio de análisis de mortalidad del INS se identificó la demora tipo 2 (la cual se relaciona con la demora y dificultades para el acceso para un servicio de salud) como implicada con la

---

<sup>456</sup> SAMUDIO Angélica, et al. Estrategias para prevenir el abandono de tratamiento en niños con cáncer en un país en vías de desarrollo Strategies for Preventing Patient Dropout in Children with Cancer in a Developing Country (Paraguay). *Pediatr* (Asunción). 2013, vol 40, nro 2. 119–23.

<sup>457</sup> SUAREZ Amaranto, et al. A Strategy to Improve Treatment-Related Mortality and Abandonment of Therapy for Childhood ALL in a Developing Country Reveals the Impact of Treatment Delays. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62. p. 1395–402.

<sup>458</sup> ETHIER Marie Chantal, Alexander S, Abia O, Green G, Lam R, Sung L. Association between obesity at diagnosis and weight change during induction and survival in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2012, 53(9). p. 1677–81.

<sup>459</sup> QUERO. Op. cit., p. 230-236.

<sup>460</sup> LUSTOSA. Op. cit., p. 223–9.

<sup>461</sup> SUÁREZ. Op. cit., p. 22–9.

<sup>462</sup> VERA Anyul Milena, et al. Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomédica*. 2012, 32(3). p. 1–28.

respuesta al tratamiento o la adherencia<sup>463</sup>. En un estudio con pacientes con LLA la demora entre el tratamiento mayor a 4 semanas afecto en forma negativa la sobrevida libre de eventos ( $p=0,016$ )<sup>464</sup>; sin embargo, otros estudios, como el de Yeoh, no encontró relación entre los tiempos de demora del tratamiento en alguna fase y la sobrevida<sup>465</sup>. El tiempo que se da entre el inicio de síntomas hasta el acceso al servicio de salud para un diagnóstico, referenciado por los cuidadores siendo mayor a 30 días en nuestro estudio. En Colombia se revisa este como un indicador de vulnerabilidad dentro de la vigilancia del cáncer infantil por parte del INS, considerándose oportuno menor de dos días, según el modelo de Thaddeus y Maine este propone la necesidad de evaluar, y fortalecer, la capacidad de los cuidadores para reconocer los signos y síntomas que afectan la vida de los menores, incluyendo la disponibilidad de información que permiten orientar a donde consultar<sup>466</sup>. Otros refieren valores entre dos semanas hasta 4 meses<sup>467, 468, 469, 470</sup>. En el estudio de Vera sobre mortalidad en LLA determinó que el tiempo entre reconocer síntomas y consultar, tuvo una mediana de 8 días; entre 1 a 7 días 46% de los casos, 8 a 14 días el 25%, y mayor a 15 días el 29%<sup>471</sup>. En el estudio de Fajardo en México reporto que el tiempo promedio al diagnóstico de leucemias fue de un mes, y los factores que afectan esta demora son niños mayores de 5 años, no tener aseguramiento y la distancia al centro de atención<sup>472</sup>. Ante lo anterior,

---

<sup>463</sup> Ibid., p. 1-28.

<sup>464</sup> SUAREZ. Op. cit., p. 1395–402.

<sup>465</sup> YEOH Amelia, et al. Treatment delay and the risk of relapse in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2017, 34(1). p. 38–42.

<sup>466</sup> GONZÁLEZ M. Protocolo de vigilancia en salud pública: Cáncer Infantil. *Inst Nac Salud*. 2014;1(1). p. 52.

<sup>467</sup> CHUKWU BF, et al. Diagnostic Delay in Pediatric Cancer in Enugu, Nigeria: A Prospective Study. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2015, 32(2). p. 164–71.

<sup>468</sup> LEPE ZUNIGA Jose L, y RAMIREZ NOVA Virginia. Elements Associated with Early Mortality in Children with B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Chiapas, Mexico: A Case-control Study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019, 41(1). p. 1–6.

<sup>469</sup> BAKER Julian. Influence of length of time to diagnosis and treatment on the survival of children with acute lymphoblastic leukemia and hodgkin disease: a population-based study. Tesis de maestría. Universidad de Toronto. 2010.

<sup>470</sup> WORDEN William J. y WEISMAN Avery D. Psychosocial components of lagtime in cancer diagnosis. *J Psychosom Res*. 1975, 19(1). p. 69–79.

<sup>471</sup> VERA. Op. cit., p. 1–28.

<sup>472</sup> FAJARDO. Op. cit., p. 25–31.

debemos resaltar que en Colombia se ha generado normatividad relacionada con la detección, prevención y minimización del daño por cáncer infantil, así como planes, normas, guías de atención y rutas de atención dirigida a prestadores y aseguradores que buscan disminuir la mortalidad y aumentar la supervivencia en menores de 18 años con leucemia, tratando de garantizar el acceso al tratamiento de manera oportuna sin barreras administrativas<sup>473, 474, 475, 476, 477</sup>. En el presente estudio el tipo de aseguramiento no se relacionó como factor de riesgo; sin embargo, existen estudios en Colombia que ha mostrado que tener cierto régimen de afiliación afecta la sobrevida o que este puede relacionarse con la presencia de abandono<sup>478, 479</sup>.

A continuación se relacionan otros factores como fue tener dolor músculo esquelético al momento del diagnóstico. La mayoría de niños con leucemia refieren dolor o alteraciones musculares con una frecuencia de 21% a 59%, similar a los reportado en el presente estudio, de 40,4%<sup>480</sup>. En un estudio no se encontró que su presencia afectaran la tasas de sobrevida; sin embargo, los autores refieren que cuando un niño va a consulta con estos síntomas, sobre todo con múltiples puntos de queja, se debe sospechar de alguna alteración hematológica<sup>481</sup>. En Israel la frecuencia de dolor musculo esquelético fue del 31,4%, pero no afectó la sobrevida libre de evento<sup>482</sup>; otros estudios muestran que este síntoma puede llegar al 50% y

---

<sup>473</sup> COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. Resolución 4331. Op. cit., p. 6.

<sup>474</sup> COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. Resolución 1552. Op. cit., p. 3.

<sup>475</sup> COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. Resolución 418. Op. cit., p. 5.

<sup>476</sup> COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. Resolución 1383. (2, mayo, 2013). Por el cual se adopta el Plan Decenal para el Control del Cáncer en Colombia, 2012-2021. Bogotá. El Ministerio. 2013. 64 p.

<sup>477</sup> MARTÍNEZ L, Linares A, Lopera JE, Reyes ID los, Vizcaíno M. Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes. *Rev Colomb Cancerol*. 2015, 20(1). p. 17–27.

<sup>478</sup> BRAVO. Op.cit.

<sup>479</sup> SUÁREZ. Op. cit., p. 22–9.

<sup>480</sup> HEINRICH S. D. et al. The Prognostic Significance of the Skeletal Manifestations of Acute Lymphoblastic Leukemia of Childhood. *J Pediatr Orthop*. 2011, 14(1). p. 105–11.

<sup>481</sup> SINIGAGLIA ricardo, et al. Musculoskeletal manifestations in pediatric acute leukemia. *J Pediatr Orthop*. 2008, 28(1). p. 20–8.

<sup>482</sup> MAMAN Eran, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children: correlation of musculoskeletal manifestations and immunophenotypes. *J Child Orthop*. 2007, 1(1). p. 63–68.

que se debe buscar su relación con otros efectos como la necrosis y fracturas óseas<sup>483, 484</sup>.

En nuestro estudio la neutropenia febril y otros eventos que se pueden catalogar eventos adversos a los medicamentos se relacionaron con el riesgo de recaer o morir, aunque no se tenga literatura que los relacione con su efecto en la sobrevida directamente. Se han hecho caracterizaciones frente al tipo de agentes y aspectos clínicos de los pacientes con este tipo de afecciones y su exploración frente a su relación con la mortalidad<sup>485, 486, 487, 488, 489</sup>. En el caso del estudio de Lund confirmó que factores ya conocidos como el sexo, leucocitos, precursor T y otros se relacionaron con la muerte mientras otros factores no se asociaron<sup>490</sup>.

En el estudio de Gupta con niños de cáncer, describió 106 episodios de neutropenia febril; el 22% fueron con infección microbiológicamente documentada y 13 (12,0%) fallecieron. Las infecciones identificadas se localizaron en sangre (23,57%), piel y boca (23,2%), gástrico (23,2%) y aparato urinario (23,8%). El único predictor de

---

<sup>483</sup> ELMANTASER M, et al. Skeletal morbidity in children receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child*. 2010, 95(10). p. 805–9.

<sup>484</sup> KANG Seungcheol, et al. Influence of Musculoskeletal Manifestations as the Only Presenting Symptom in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr*. 2017, 182. p. 290-295.e1.

<sup>485</sup> KUO Fu Chun, Wang SM, Shen CF, Ma YJ, Ho TS, Chen JS, et al. Bloodstream infections in pediatric patients with acute leukemia : Emphasis on gram-negative bacteria infections. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015, 08(013). p. 1–7.

<sup>486</sup> AGUADO, José María, et al. Manejo de la infección y la neutropenia febril en el paciente con cáncer sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015, 35(7). p. 451–60.

<sup>487</sup> KLASTERSKY Jean, AWADA Ahmad. Prevention of febrile neutropenia in chemotherapy-treated cancer patients: Pegylated versus standard myeloid colony stimulating factors. Do we have a choice? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011, 78(1). p. 17–23.

<sup>488</sup> LI Si Dan, et al. Infections During Induction Therapy of Protocol CCLG-2008 in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia : A Single-center Experience with 256 Cases in China. *Chinese medical journal*. 2015, 128(4). p. 72–6.

<sup>489</sup> MARTÍNEZ RUEDA Silvia Cristina, RUEDA ARENAS Ernesto. Eventos adversos y complicaciones del tratamiento antineoplásico administrados durante la infancia TT - Adverse events and complications of antineoplastic treatment administered during childhood. *Medicas UIS*. 2014, vol. 27, nro (3). p. 77–88.

<sup>490</sup> LUND. Op. cit., p. 551–559.

mortalidad fue tener neumonía (OR: 6,6, IC95% 1,8-30,0; p=0,005) entre otros<sup>491</sup>. Basu reportó una tasa de mortalidad del 3,0% en niños con cáncer y neutropenia<sup>492</sup>. Kuo y colaboradores en pacientes de cáncer en menor de 18 años, identificaron 115 episodios de infección del torrente sanguíneo y 126 aislamientos bacterianos, 83,5% tipo infecciones del torrente sanguíneo asociados a neutropenia y 73,0% neutropenia febril; las complicaciones sistémicas presentadas fueron gástricas (6,1%), sepsis o shock (24,3%), complicación renal (5,6%) y compromiso del SNC 4,2%, con letalidad del 10,4%<sup>493, 494</sup>. Botrha encontró que los predictores de eventos adversos en niños con neutropenia febril hasta los 18 años, fueron tener más de tres episodios de NF (OR 4,83; IC95% 1,65 a 14,10), recibir antibióticos (OR 2,88; IC95%1,28 a 6,48) y tener alteración radiográfica en pulmón (OR 3,26; IC95% 1,44 a 7,379)<sup>495</sup>. Düzenli, en pacientes con leucemias agudas, linfoma y tumores sólidos, reportó 200 eventos de neutropenia, con focos de infección por mucositis (33,4%) y neumonía (24,7%); falleció el 13,2% de los pacientes por sepsis confirmada microbiológicamente<sup>496</sup>. Afzal en su estudio en Toronto con pacientes con LLA hasta los 18 años, encontró que la presencia de neutropenia al inicio de un proceso infeccioso, la menor edad y factores de riesgo genéticos, entre otros, se asocian a la presencia de una infección microbiológicamente documentada<sup>497</sup>. Finalmente, Inaba, en su estudio en pacientes con LLA, encontró que la edad mayor de 9 años, la raza y la infección documentada se relacionó con la presencia de neutropenia en

---

<sup>491</sup> GUPTA Sumit, et al. Microbiology and Mortality of Pediatric Febrile Neutropenia in El Salvador. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011, 33(4). p. 276–80.

<sup>492</sup> BASU Swati, et al. Length of Stay and Mortality Associated With Febrile Neutropenia Among Children With Cancer. *J Clin Oncol*. 2005, 23(31). p. 7958–66.

<sup>493</sup> KUO. Op. cit., p. 1–7.

<sup>494</sup> PIZZO Philip, POPLACK David. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 2011. p. 1531.

<sup>495</sup> BOTHRA Meenakshi, et al. Evaluation of predictors of adverse outcome in febrile neutropenic episodes in pediatric oncology patients. *Indian J Pediatr*. 2013, 80(4). p. 297–302.

<sup>496</sup> KAR Yeter Düzenli, ÖZDEMİR Zeynep Canan y BÖR Özcan. Evaluation of febrile neutropenic attacks of pediatric hematology-oncology patients. *Turk Pediatr Ars*. 2017, 52(4). p. 213–20.

<sup>497</sup> AFZAL Samina, et al. Risk factors for infection-related outcomes during induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(12). p. 1064–8.

la inducción<sup>498</sup>. Poele informó que los pacientes durante la fase de mantenimiento debido a la exposición de la dexamentasona se relaciona con un aumento de las infecciones<sup>499</sup>. El estudio de Zapata y colaboradores en México en pacientes con LLA menores de 18 años, encontró que los niños que tenían shock séptico, consultaban con fiebre y presentaban neutropenia tenían riesgo de morir<sup>500</sup>. Así mismo, Lepe con niños de LLA en Chiapas encontró que los factores que se relacionaron con la mortalidad temprana durante los primeros 60 días de inicio del tratamiento fueron fiebre, hepatomegalia, sangrado, plaquetas menos de 10.000/mm<sup>3</sup> y LDH >542 U/L; la letalidad fue de 14%<sup>501, 502</sup>. El estudio de Sano encontró que los factores que se relacionan con la sepsis para fallecer fue tener un proteína C reactiva > 50 mg/L en un episodio febril (HR 4,75; IC95% 1,20 a 18,9) y tener antecedente de recaída (HR 4,17; IC95% 1,02 a 17,00)<sup>503</sup>.

Finamente, y relativo a otras complicaciones dadas por el tratamiento, Micho caracterizó el síndrome de lisis tumoral en pacientes con cáncer y reportó una incidencia de SLT de 29,5% confirmados por clínica y laboratorio; otros autores han reportado frecuencias del 25% en niños con cáncer<sup>504, 505</sup>. Las complicaciones renales puede darse por procesos de obstrucción y otros como hemorragias, infecciones, fallas renales o hipertensión<sup>506</sup>. Cheng reportó que de los pacientes con

---

<sup>498</sup> INABA H, et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol.* 2017;28(2). p. 386–92.

<sup>499</sup> TE POELE Esther et al. Dexamethasone in the maintenance phase of acute lymphoblastic leukaemia treatment: Is the risk of lethal infections too high? *Eur J Cancer.* 2007, 43(17).p. 2532–6.

<sup>500</sup> ZAPATA TARRÉS Marta, et al. Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2012 Dec; vol. 69, nro 3. p. 218–25.

<sup>501</sup> LEPE. Op. cit., p. 1–6.

<sup>502</sup> TEUFFEL Oliver, et al. Anemia and survival in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2008, 93(11). p. 1652–7.

<sup>503</sup> SANO Hirozumi, et al. Risk factors for sepsis-related death in children and adolescents with hematologic and malignant diseases. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015, 50(2). p. 232–238.

<sup>504</sup> PIZZO Philip, POPLACK David. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 2011. p. 1531.

<sup>505</sup> MICHU Haileleul, et al. Evaluation and characterization of tumor lysis syndrome before and after chemotherapy among pediatric oncology patients in Tikur Anbessa specialized hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Hematol.* 2018, 18(1). p. 1–7.

<sup>506</sup> PIZZO. Op. cit. p. 1531

LLA que reciben metrotexate, tiene mayor riesgo de lesión renal los de mayor edad y los que reciben las dosis más altas<sup>507</sup>; adicionalmente, este mismo estudio encontró que el 64% de todos los pacientes con LLA presentaron fiebre, 39% infecciones clínicamente documentada y 44% infecciones microbiológicamente documentadas. De hecho, otro estudio documentó que el ser mujer y el tener obesidad fueron factores aditivos para presentar infecciones del aparato urinario<sup>508</sup>.

Se debe considerar que los resultados de este estudio, por no contar con información más amplia de otros posibles pacientes tratados durante este periodo, los resultados solo podrían ser aplicables o de uso para las dos instituciones participantes. Es posible que un tamaño de muestra mayor y la información de otras variables, así como el contar en algunos casos con más información hubiera permitido encontrar algunos factores previamente establecidos. Por el periodo de tiempo no se encontró cierta información en las historias clínicas de las instituciones. Aspectos que pueden ser considerados desde el inicio de la captación del paciente lo cual podría orientar estrategias en las instituciones de salud tratantes que permitan no solo mejorar la adherencia al tratamiento si no otras acciones integrales necesarias para lograr resultados exitosos.

---

<sup>507</sup> CHENG D, et al. Identification of Risk Factors in High-Dose Methotrexate-Induced Acute Kidney Injury in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Chemotherapy*. 2018, 63(2). p. 101–7.

<sup>508</sup> LI Meng Ju, et al. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated with the Taiwan Pediatric Oncology Group protocol: A 16-year tertiary single-institution experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2017, (601). p. 1–9.

## 9. CONCLUSIONES

El presente trabajo dado el tipo de población y las condiciones que rodean a estos pacientes se considero explorar otro tipo de factores mas alla de los biológicos que pudieran identificarse como factores que afectan la supervivencia y que de esta forma y que de manera posterior fuera insumo para considerar la atención de esta población mas alla de su atención clinica. La sobrevida global encontrada en este estudio, aunque similar al contexto que se presenta en otras regiones del país, es inferior a lo reportado en otros lugares. Los factores encontrados en el estudio que se afectan la sobrevida de los niños con leucemia linfoide son una guía para que sean considerados al momento del diagnóstico con el fin de que se puedan desarrollar estrategias que permitan por un lado disminuir las barreras de acceso al tratamiento, seguimiento a la terapia y mitigar de otra forma las situaciones socioeconómicas que acompañan a estos pacientes logrando una mejor adherencia al mismo. Sin embargo, se debe resaltar lo encontrado en un segundo análisis de aquellos pacientes que siguieron dentro de las instituciones durante su tratamiento y seguimiento final siendo insumo para los médicos tratantes, donde se observo una alta sobrevida en la fase de inducción resaltando así el compromiso que existe por parte de los profesionales e instituciones que inician el tratamiento a estos pacientes al garantizar el mismo en esta fase tan importante para los pacientes. Una de las debilidades encontradas no fue poder hacer un seguimiento a los pacientes que fueron trasladados a otras instituciones, lo cual hubiera permitido hacer un seguimiento completo a su proceso de tratamiento e identificar otros desenlaces si los hubo. A pesar de que la mayoría de los pacientes contaban con historia clínica en físico esta era fraccionada en varios archivos y algunas veces complementada con el medio electrónico en el proceso se contó con el apoyo del personal de estas instituciones para poder reconstruirlas. Por otro lado se hizo un análisis del calculo de las supervivencias de aquellos pacientes que siguieron en las instituciones.

## BIBLIOGRAFÍA

ADVANI S, et al. Acute lymphoblastic leukemia in India: an analysis of prognostic factors using a single treatment regimen. *Ann* [en línea]. 1999, 10:167–76. [Consultado el 15 de diciembre de 2019]. DOI: 10.1023/a:1008366814109

AFZAL Samina, et al. Risk factors for infection-related outcomes during induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Infect Dis J* [en línea]. 2009;28(12). 1064–8. [Consultado el 18 de marzo de 2019]. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181aa6eae

AGUADO, José María, et al. Manejo de la infección y la neutropenia febril en el paciente con cáncer sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [en línea]. 2015, 35(7). 451–60. [Consultado el 08 de febrero de 2019]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.06.005>

ALVAREZ CÁCERES Rafael. Analisis de supervivencia: regresion de cox. España. Alfanova. 2013. p. 1–132.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos 2012-2014 [sitio web]. Atlanta, Estados Unidos; 2014. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/cancer-facts-and-figures-for-hispanics-and-latinos/datos-y-estadísticas-sobre-el-cáncer-entre-los-hispanos-latinos-2012-2014.pdf>

ANDERSEN Mette K, et al. Paediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia with t(1;19)(q23;p13): clinical and cytogenetic characteristics of 47 cases from the Nordic countries treated according to NOPHO protocols. *Br J Haematol* [en línea]. 2011;155(2):235–43. [Consultado el 15 de mayo de 2019]. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08824.x>

ANTILLÓN Federico G., et al. The treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in Guatemala: Biologic features, treatment hurdles, and results. *Cancer* [en línea]. 2017, 123(3). 436–48. [Consultado el 29 de septiembre de 2019]. DOI: 10.1002/cncr.30257

ANTILLON Federico, et al. Nutritional Status of Children During Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia in the Central American Pediatric Hematology Oncology Association (AHOPCA): Preliminary. *Pediatr Blood Cancer* [en línea]. 2008, 50(2). 502–5. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.1002/pbc.21398

ARICÒ Maurizio, et al. Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. *J Clin Oncol* [en línea]. 2010 Nov 1, 28(31):4755–61. [Consultado el 12 de mayo de 2019]. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.1325

ARICO Maurizio, et al. Good steroid response in vivo predicts a favorable outcome in children with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* [en línea]. 1995 Apr 1, 75(7). 1684–93. [Consultado el 27 de agosto de 2019]. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19950401\)75:7<1684::AID-CNCR2820750720>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19950401)75:7<1684::AID-CNCR2820750720>3.0.CO;2-2)

ARICO Maurizio, et al. Improved outcome in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia defined by prednisone-poor response treated with double Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II. *Blood* [en línea]. 2002 Jun 28, 100(2). 420–6. [Consultado el 15 de diciembre de 2019]. <https://doi.org/10.1182/blood.V100.2.420>

ARICÒ Maurizio, et al. Outcome of Treatment in Children with Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* [en línea]. 2000 Jul 11, 342(14). 998–1006. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.1056/NEJM200004063421402

ARORA, Ramandeep Singh; EDEN, Tim; PIZER, Barry. The problem of treatment abandonment in children from developing countries with cancer. *Pediatric blood &*

*cancer* [en línea]. 2007, 49(7). 941-946. [Consultado el 29 de septiembre de 2019]. <https://doi.org/10.1002/pbc.21127>

ASIM Muhammad, et al. Death analysis of childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia; experience at Shaukat Khanum Memorial Cancer Hospital and Research Centre, Pakistan. *J pakistan* [en línea]. 2011, vol. 61, nro 7. 2001–7. [Consultado el 15 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://jpma.org.pk/PdfDownload/2864>

ASOCIACION COLOMBIANA DE HEMATOLOGIA Y ONCOLOGIA ACHOP. Protocolo para tratamiento de leucemia linfoide aguda en niños LLA-ACHOP 2006 basado en BFM-Intercontinental 2002 [Sitio web]. 2006. p. 1–22. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.cancer.gov.co/documentos/Sistema de Desempeño Intitucional/LLA-ACHOP-2006.pdf>

ASTURIAS EJ, CORRAL JE, QUEZADA J. Evaluation of six risk factors for the development of bacteremia in children with cancer and febrile neutropenia. *Curr Oncol* [en línea]. 2010 Apr, 17(2). 59–63. [Consultado el 20 de junio de 2019]. Available from: DOI: 10.3747/co.v17i2.453

ATTARBASCHI Andishe, et al. Minimal residual disease values discriminate between low and high relapse risk in children with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia and an intrachromosomal amplification of chromosome 21: the Austrian and German acute lymphoblastic leukemia Berl. *J Clin Oncol* [en línea]. 2008 Jun 20, 26(18). 3046–50. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.1117

BAADE P.D., et al. Population-based survival estimates for childhood cancer in Australia during the period 1997-2006. *Br J Cancer* [Internet]. 2010 Nov 23. 103(11).1663–70. [Consultado el 18 de marzo de 2019].

DOI: 10.1038/sj.bjc.6605985

BACHANOVA Veronika, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation overcomes the adverse prognostic impact of CD20 expression in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* [en línea]. 2011 May 12 [cited 2013 Jan 15];117(19):5261–3. [Consultado el 31 de julio de 2019]. Doi: 10.1182/blood-2011-01-329573

BAILEY Helen, et al. Exposure to diagnostic radiological procedures and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [en línea]. 2010 Nov, 19(11).2897–909. [Consultado el 19 de noviembre de 2019]. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0542

BAKER Julian. Influence of length of time to diagnosis and treatment on the survival of children with acute lymphoblastic leukemia and hodgkin disease: a population-based study [en línea]. Tesis de maestría. Universidad de Toronto. 2010. [Consultado el 15 de febrero de 2019]. Disponible en: [https://tspace.library.utoronto.ca/bitstream/1807/24535/1/Baker\\_Jillian\\_M\\_201006\\_MSc\\_thesis.pdf](https://tspace.library.utoronto.ca/bitstream/1807/24535/1/Baker_Jillian_M_201006_MSc_thesis.pdf)

BASU Swati, et al. Length of Stay and Mortality Associated With Febrile Neutropenia Among Children With Cancer. *J Clin Oncol* [en línea]. 2005, 23(31). 7958–66. [Consultado el 15 de diciembre de 2019]. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.6378

BAYRAM Ibrahim, et al. Flow Cytometry Results at Diagnosis and Relapse in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev* [en línea]. 2010, 11:1321–4. [Consultado el 07 de marzo de 2019].

BELSON Martín, KINGSLEY Beverely, HOLMES Adrienne. Risk Factors for Acute Leukemia in Children: A Review. *Environ Health Perspectives* [en línea]. noviembre 2006, vol. 115, nro. 1. 138-145. [Consultado 08 octubre 2019]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1817663/pdf/ehp0115-000138.pdf>

BHATIA Smita, et al. Racial and ethnic differences in survival of children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* [en línea]. 2002 Sep 15, 100(6). 1957–64. [Consultado el 27 de noviembre de 2019]. DOI: 10.1182/blood-2002-02-0395

BOGGIO Gabriela Susana, et al. Estudio de la capacidad predictiva de un modelo de supervivencia en pacientes sometidos a angioplastia carotídea. Instituto de Investigaciones Teóricas y Aplicadas de la Escuela de Estadística. Universidad Nacional de Rosario. 2017. [Consultado el 18 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/2133/10221>

BONILLA Miguel, et al. Predictors of outcome and methodological issues in children with acute lymphoblastic leukaemia in El Salvador. *Eur J Cancer* [en línea]. 2010 Dec, 46(18). 3280–6. [Consultado el 20 de marzo de 2019]. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.07.001.

BONILLA Miguel, et al. Prevalence and predictors of abandonment of therapy among children with cancer in El Salvador. *Int J Cancer* [en línea]. 2009 Nov 1, 125(9). 2144–6. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.1002/ijc.24534

BORATO VIANA, Marcos, et al. Low socioeconomic status is a strong independent predictor of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer Suppl* [en línea]. 1998 Jan, vol. 11. 56–61. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9876480>

BORATO VIANA, Marcos, et al. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukaemia: a multivariate analysis. *Arch Dis Child* [en línea]. 1994 Oct, vol. 71, nro (4). 304–10. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.1136/adc.71.4.304

BORATO VIANA, Marcos, et al. Nutritional and socio-economic status in the prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr blood &* [en línea]. 2001, vol. 86, nro 2. 113–20. [Consultado el 18 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.haematologica.org/content/86/2/113>

BORGAN Ørnulf. Nelson–Aalen Estimator. *In: Encyclopedia of Biostatistics* [en línea]. American Cancer Society; 2005. [Consultado el 08 de marzo de 2019]. <https://doi.org/10.1002/9781118445112.stat06045>

BORKHARDT Arndt, et al. Incidence and clinical relevance of TEL/AML1 fusion genes in children with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the German and Italian Multicenter Therapy Trials. *Blood*. 1997;90(2):571–7. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. <https://doi.org/10.1182/blood.V90.2.571>

BOROWITZ Michael J, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children’s Oncology Group study. *Blood* [en línea]. 2008 Jul 15, 111(12). 5477–85. [Consultado el 20 de junio de 2019]. DOI: 10.1182/blood-2008-01-132837

BOTHRA Meenakshi, et al. Evaluation of predictors of adverse outcome in febrile neutropenic episodes in pediatric oncology patients. *Indian J Pediatr* [en línea]. 2013, 80(4). 297–302. [Consultado el 23 de junio de 2019]. DOI: 10.1007/s12098-012-0925-3

BOYLE Peter y LEVIN Bernard. *World Cancer Report 2008*. Lyon, France: IARC Press, International Agency for Research on Cancer, 2008. p. 1–51.

BRAVO Luis Eduardo, et al. Reliable information for cancer control in Cali, Colombia. *Colomb Med* [en línea]. 2018, 49(1). [Consultado el 18 de septiembre de 20149]. <http://dx.doi.org/10.25100/cm.v49i1.3689>.

BRAVO O LE, et al. Resúmenes de Trabajos de Investigación – XII Simposio de Investigación Facultad de Salud, Universidad del Valle. Cali; 2010.

CALVENTE I, et al. Exposure to electromagnetic fields (non-ionizing radiation) and its relationship with childhood leukemia: a systematic review. *Sci Total Environ* [en línea]. 2010 Jul 15, 408(16). 3062–9. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2010.03.039

CALVO F. 8.22 Leucemia, Plasmocitoma y mieloma Múltiple en oncología Radioterápica. España. ARAN. 2010. p. 1138–53.

CALVO Felipe, et al. Oncología Radioterápica: principios, métodos, gestion y práctica clínica. España. ARAN. 2010. p. 1–1391.

CANADIAN CANCER SOCIETY. Childhood cancer statistics [Sitio web]. 2019. Disponible en: <https://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-101/childhood-cancer-statistics/?region=on>

CANADIAN CHILDHOOD CANCER SURVILLANCE AND CONTROL PROGRAM. Diagnosis and initial treatment of cancer in Canadian children 0 to 14 years, 1995-2000 [En línea]. Vol. 6, Rev. Colomb. Cancerol. Ottawa, Canada; 2003. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ditccc-dticce/index-eng.php>

CANCER RESEARCHS UK. Cancer Stasts Leukemia -UK [Sitio web]. Cancer Stats-Leukemia -UK. England; 2019. Disponible en: <http://info.cancerresearchuk.org>

CANCER RESEARCHS UK. Children's cancers statistics [Sitio web]. England; 2016. Disponible en: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/childrens-cancers/mortality#heading-One>

CANCER S. The surveillance Epidemiology and end report (SEER). Cancer statistic review. 2016.

CARPIO DEHEZA, Gonzalo., LAFUENTE RIVEROLA, Víctor Hugo., SALAS MENDOZA, Beatriz Tatiana. Análisis clínico-epidemiológico de la presentación y diagnóstico del cáncer pediátrico en cochabamba, estudio multi-institucional en los hospitales pediátricos: HNMAV Y CPAP. *Revista Médico Científica "Luz y Vida"*. [en línea]. 2011, vol. 2 nro. 1. 34-38. [Consultado Consulta 28 de Julio de 2019]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=325028222007>

CASTAGNOLA Elio, et al. A Prospective Study on the Epidemiology of Febrile Episodes during Chemotherapy-Induced Neutropenia in Children with Cancer or after Hemopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2007, 45(10). 1296–304. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. <https://doi.org/10.1086/522533>

CASTRO ARECHAGA, Stephanie, et al. Sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblastica aguda. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [en línea]. 2018, 35(3). 416–25. [Consultado el 15 de febrero de 2019]. <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2018.353.2947>

CASTRO DAJÉR Ángel. Evaluación del evento traslado durante el tratamiento para leucemia linfoblástica aguda en niños en un centro de referencia de oncología pediátrica en Bogotá. [en línea]. Universidad Nacional de Colombia, 2012. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://bdigital.unal.edu.co/6372/1/598765.2012.pdf>

CASTRO JIMÉNEZ Miguel Angel y OROZCO VARGA, Luis Carlos. Parental Exposure to Carcinogens and Risk for Childhood Acute Lymphoblastic. *Prev chronic Dis* [en línea]. 2011, vol. 8, nro 5. 1–14. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181179/>

CHARALAMPOPOULOU A, et al. An integrated evaluation of socioeconomic and clinical factors in the survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia: a study in Greece. *Eur J* [en línea]. 2004 Oct, 13(5). 397–401. [Consultado el 23 de noviembre de 2019]. DOI: 10.1097/00008469-200410000-00007

CHATENOUD Liliane, et al. Childhood cancer mortality in America, Asia, and Oceania, 1970 through 2007. *Cancer* [en línea]. 2010 Nov 1, 116(21). 5063–74. [Consultado el 23 de julio de 2019]. DOI: 10.1002/cncr.25406

CHEN Xiao, et al. Regression with Stata: Regression diagnostics. Stata web books regression with Stata [en línea]. 2003. [Consultado el 15 de diciembre de 2019]. <https://stats.idre.ucla.edu/stat/stata/webbooks/re>.

CHENG D, et al. Identification of Risk Factors in High-Dose Methotrexate-Induced Acute Kidney Injury in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Chemotherapy*. 2018, 63(2). 101–7. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. <https://doi.org/10.1159/000486823>

CHRISTENSEN Merete Stubkjaer, et al. Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992-2001. *Br J Haematol* [en línea]. 2005 Oct;131(1). 50–8. [Consultado el 15 de diciembre de 2019]. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05736.x

CHUKWU BF, et al. Diagnostic Delay in Pediatric Cancer in Enugu, Nigeria: A Prospective Study. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2015, 32(2). 164–71. [Consultado el 23 de julio de 2019]. DOI: 10.3109/08880018.2014.957368

CLEVES Mario, et al. An introduction to survival analysis using stata. USA. LP S corp. 2008. p. 1–365.

COLOMBIA. CONGRESO DE LA REPÚBLICA. Ley 1388 (26 de mayo, 2010). Por el derecho a la vida de los niños con cáncer en Colombia. En: Diario Oficial. mayo de 2010. Nro. 47.721 1-9.

COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. Resolución 1383. (2, mayo, 2013). Por el cual se adopta el Plan Decenal para el Control del Cáncer en Colombia, 2012-2021. Bogotá. El Ministerio. 2013. 64 p.

COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. Resolución 1440 (27, julio, 2016). Por la cual se ordena la cancelación de matrícula masiva por deserción, de los aprendices de formaciones pertenecientes a programas titulados y complementarios de los años 2009 y 2010. Bogota. El Ministerio. 2016. 32 p.

COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. Resolución 1552. (14, mayo, 2013). Por medio de la cual se reglamentan parcialmente los artículos 123 y 124 del Decreto - Ley 019 de 2012 y se dictan otras disposiciones. Bogota. El Ministerio. 2013. 3 p.

COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. Resolución 418 (14, febrero, 2014). Por la cual se adopta la Ruta de Atención para niños y niñas con presunción o diagnóstico de Leucemia en Colombia. Bogotá. El Ministerio. 2014. 5 p.

COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. Resolución 4331 (19, diciembre, 2012). Por medio de la cual se adiciona y modifica parcialmente la Resolución 3047 de 2008, modificada por la Resolución 416 de 2009. Bogota. El Ministerio. 2012. 16 p.

COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCION. Resolución 0163 (01, febrero, 2012). Por la cual se reglamenta el funcionamiento del Consejo Nacional y

de los Consejos Departamentales Asesores en Cáncer Infantil. Bogotá. El Ministerio. 2012. 9 p.

CONTER Valentino, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFMALL2000 study. *blood Hematol.* [en línea]. 2010, 10(1). 3206–14. [Consultado el 08 de marzo de 2019]. DOI: 10.1182/blood-2009-10-248146.

CORREA José Alberto, GÓMEZ Juan Fernando y POSADA Ricardo. Fundamentos de pediatría. Medellín, Colombia. CIB. Fondo Editorial. 2004. p. 1743–1755.

COUSTAN SMITH Elaine, et al. Early t-cell precursor leukemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukemia identified in two independent cohorts. *the Lancet Oncology* [en línea]. 2010, 10(2). 147–56. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70314-0

COX, David R. y SNELL Joyce E. A General Definition of Residuals. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B* [en línea]. 1968, vol. 30, nro 2. 248–75. [Consultado el 18 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.jstor.org/stable/2984505>

CRIST WM, Carroll a J, Shuster JJ, Behm FG, Whitehead M, Vietti TJ, et al. Poor prognosis of children with pre-B acute lymphoblastic leukemia is associated with the t(1;19)(q23;p13): a Pediatric Oncology Group study. *Blood* [en línea]. 1990 Jul 1, 76(1). 117–22. [Consultado el 22 de julio de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2364165>

CUÑA L, et al. Situación del cáncer en Colombia 2015 [Sitio web]. 2015. p. 336. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/images/Situación del Cancer en>

Colombia 2015.pdf

CURADO Maria Paula, et al. Leukemia mortality trends among children, adolescents, and young adults in Latin America. *Rev Panam Salud Publica* [en línea]. 2011 Mar, 29(2). 96–102. [Consultado el 5 de septiembre de 2019] DOI: 10.1590/s1020-49892011000200004

DAMA Elisa, et al. Time trends and prognostic factors for survival from childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Registry of Piedmont (Italy). *Eur J Pediatr* [en línea]. 2006 Apr, 165(4). 240–9. [Consultado el 15 de diciembre de 2019]. DOI: 10.1007/s00431-005-0034-7

DANG-TAN Tam, et al. Determinants of delays in treatment initiation in children and adolescents diagnosed with leukemia or lymphoma in Canada. *Int J Cancer* [en línea]. 2010 Apr 15, 126(8). 1936–43. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.1002/ijc.24906

DE ANGELIS C, et al. The experience in Nicaragua: childhood leukemia in low income countries-the main cause of late diagnosis may be “medical delay”. *Int J Pediatr* [en línea]. 2012 Jan, 129707. [Consultado el 31 de julio de 2019]. DOI: 10.1155/2012/129707

DEMLER Olga V, PAYNTER Nina P. y COOK Nancy R. Tests of calibration and goodness-of-fit in the survival setting. *Stat Med* [en línea]. 2015, 34(10). 1659–80. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.1002/sim.6428

DÍAZ Yaisa Valeria, et al. Survival to leukemia and lymphomas in children at a University Hospital in Cali, Colombia. *J Pediatr Hematol Oncol* [en línea]. 2011 Oct, 33(7). e284-8. [Consultado el 29 de marzo de 2019]. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31820d0eb9

DÖRDELMANN Michael, et al. Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* [en línea]. 1999 Aug 15, vol. 94, nro 4. 1209–17. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10438708>

DOUAMBA Sonia, et al. Acute lymphoblastic leukemia among children in Ouagadougou (Burkina Faso): The results of treatment according to the protocol of the Franco-African pediatric oncology group 2005. *Pan Afr Med J* [en línea]. 2018, 29(5). e202–17. [Consultado el 22 de agosto de 2019]. DOI: 10.11604/pamj.2018.29.44.11902

DUPONT William. Statistical modeling for biomedical researchers. New York. Cambridge university press. 2002. p. 1–368.

DWORZAK Michael N, et al. CD20 up-regulation in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia during induction treatment: setting the stage for anti-CD20 directed immunotherapy. *Blood* [en línea]. 2008 Nov 15, 112(10). 3982–8. [Consultado el 22 de julio de 2019]. DOI: 10.1182/blood-2008-06-164129

EDEN Tim. Aetiology of childhood leukaemia. *Cancer Treat Rev* [en línea]. 2010 Jun, 36(4). 286–97. [Consultado el 22 de agosto de 2019]. DOI: 10.1016/j.ctrv.2010.02.004

ELMANTASER M, et al. Skeletal morbidity in children receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* [en línea]. 2010, 95(10). 805–9. [Consultado el 23 de julio de 2019]. DOI: 10.1136/adc.2009.172528

ESQUIAQUI FELIPE, Rafael, et al. Carga de enfermedad por cancer en Santander 2005. 2010. *Rev. Salud Pública* [en línea]. 2012, 14(2). 213-225, [Consultado el 15

de diciembre de 2019]. Disponible en:  
<http://www.scielo.org.co/pdf/rsap/v14n2/v14n2a03.pdf>

ETHIER Marie Chantal, Alexander S, Abla O, Green G, Lam R, Sung L. Association between obesity at diagnosis and weight change during induction and survival in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* [en línea]. 2012, 53(9). 1677–81. [Consultado el 31 de julio de 2019]. DOI: 10.3109/10428194.2012.664843

FADERL SH, Kantarjian HM. Acute lymphoblastic leukemia epidemiology and etiology. In: Estey EH, Faderl SH, Kantarjian H, editors. Hematology malignances: acute leukemias [Internet]. Springer B. New York; 2012 [cited 2012 May 5]. p. 345–63. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. Available from:  
[http://www.fk.uwks.ac.id/elib/Arsip/E-Library/e-book/DARAH-HEMATOLOGY/Acute Leukemias.pdf](http://www.fk.uwks.ac.id/elib/Arsip/E-Library/e-book/DARAH-HEMATOLOGY/Acute%20Leukemias.pdf)

FAJARDO GUTIÉRREZ Arturo, et al. Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer. *Med Pediatr Oncol* [en línea]. 2002, 39(1). 25–31. [Consultado el 23 de julio de 2019]. DOI: 10.1002/mpo.10100

FAJARDO GUTIÉRREZ Arturo. Mortalidad por cancer en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* [en línea]. 2005, vol. 62, nro. 1. 1–3. [Consultado el 08 de julio de 2019]  
Disponible en: [http://scielo.unam.mx/scielo.php?pid=S1665-11462005000100001&script=sci\\_arttext](http://scielo.unam.mx/scielo.php?pid=S1665-11462005000100001&script=sci_arttext)

FAUCY A. HARRISON. Principios de Medicina Interna. Mexico. Mc Graw Hill. 2009. VOL II.

FRAQUELLI Lidia Etel, et al. Morbi-mortalidad por infecciones en patients con leucemia linfoblastica aguda en recaida en induccion. *Med Infant* [en línea]. 2007, vol. XIV, nro 2. 101–7. [Consultado el 15 de febrero de 2019]. Disponible en:

[https://www.medicinainfantil.org.ar/images/stories/volumen/2007/xiv\\_2\\_101.pdf](https://www.medicinainfantil.org.ar/images/stories/volumen/2007/xiv_2_101.pdf)

GAJJAR Arnar, et al. Persistence of circulating blasts after 1 week of multiagent chemotherapy confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* [en línea]. 1995 Aug 15, vol. 86, nro 4. 1292–5. [Consultado el 22 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7632935>

GANDEMER Virginie, et al. Impact of age, leukocyte count and day 21-bone marrow response to chemotherapy on the long-term outcome of children with philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in the pre-imatinib era: results of the FRALLE 93 study. *BMC Cancer*. 2009, 9(14). 14. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.1186/1471-2407-9-14.

GARCÍA L, CABRERO M, del CAÑIZO C. Leucemias agudas. Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Vol. 12. 2016. [Consultado el 22 de marzo de 2019].

GARDNER J. Martín. Father's Occupational Exposure to Radiation and the Raised Level of Childhood Leukemia near the Sellafield Nuclear Plant. *Environ Health Perspect* [en línea]. 1991, 94. 5–7.[consultado el 23 de julio de 2019]. DOI: 10.1289/ehp.94-1567974

GARDNER Martín et la. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ* [en línea]. 1990, 300. 423–429. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.300.6722.423>

GATTA G, et al. Childhood cancer survival in Europe. *Ann Oncol* [en línea]. 2003 Dec 1. 14(90005). 119v–127. [Consultado el 28 de abril de 2019]. DOI: 10.1093/annonc/mdg755.

GAVIDIA Ronald, et al. Low Socioeconomic Status Is Associated with Prolonged

Times to Assessment and Treatment, Sepsis and Infectious Death in Pediatric Fever in El Salvador. *PLoS One* [en línea]. 2012, 7(8). 1–9. [Consultado el 07 de abril de 2019]. DOI: 10.1371/journal.pone.0043639

GAYNON PS, et al. Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a review. *Cancer* [en línea]. 1997, 80(9). 1717–26. [Consultado el 08 de marzo de 2019]. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19971101)80:9<1717::aid-cnrcr4>3.0.co;2-b

GONZÁLEZ M. Protocolo de vigilancia en salud pública: Cáncer Infantil. Inst Nac Salud [Internet]. 2014;1(1):52. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. Available from: [http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos\\_SIVIGILA/PRO\\_Cancer\\_Infantil.pdf](http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos_SIVIGILA/PRO_Cancer_Infantil.pdf)

GORDIS L. Epidemiologia. Maryland. Elsevier. 2005. p. 1–356.

GOTO Hiroaki, et al. Acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome: the collaborative study of the Tokyo Children's Cancer Study Group and the Kyushu Yamaguchi Children's Cancer. *Int J* [en línea]. 2011 Feb, 93(2):192–8. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.1007/s12185-011-0765-3

GOULD W. Final summary of tests of normality. Arizona; 1992.

GREENLAND Sander. Modeling and variable selection in Epidemilogic analysis. *AJPH* [en línea]. 1989, 79(3).340–9. [Consultado el 22 de junio de 2019]. DOI: 10.2105/ajph.79.3.340

GRØNNESBY Jon Ketil, BORGAN Ornulf. A method for checking regression models in survival analysis based on the risk score. *Lifetime Data Anal* [en línea]. 1996, 2(4). 315–28. [Consultado el 23 de julio de 2019]. DOI: 10.1007/BF00127305

GÜNEŞ Adelet Meral era, et al. The long-term results of childhood acute lymphoblastic leukemia at two centers from Turkey: 15 years of experience with the ALL-BFM 95 protocol. *Ann Hematol*. 2014, 93(10). 1677–84. [Consultado el 29 de septiembre de 2019]. DOI: 10.1007/s00277-014-2106-0

GUPTA Sumit, et al. Incidence and predictors of treatment-related mortality in paediatric acute leukaemia in El Salvador. *Br J Cancer* [en línea]. 2009 Apr 7, 100(7). 1026–31. [Consultado el 15 de febrero de 2019]. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604895

GUPTA Sumit, et al. Microbiology and Mortality of Pediatric Febrile Neutropenia in El Salvador. *J Pediatr Hematol Oncol* [en línea]. 2011, 33(4). 276–80. [Consultado el 08 de marzo de 2019]. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31820ff632

GUPTA Sumit, et al. Socioeconomic status and event free survival in pediatric acute lymphoblastic leukemia: A population-based cohort study. *Leuk Res* [en línea]. 2014, 38(12). 1407–12. [Consultado el 22 de agosto de 2019]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2014.08.017>

GUTIÉRREZ A, et al. Supervivencia de cáncer de niños en Cali, Colombia, 1994-2003. In: XI Simposio de investigaciones en Salud Innovación y Tecnología para la Salud. 2007. p. 1–2.

HAKIM Hana, et al. Etiology and Clinical Course of Febrile Neutropenia in Children with Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* [en línea]. 2010, 31(9). 623–629. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181b1edc6

HANN I, et al. Determinants of outcome after intensified therapy of childhood lymphoblastic leukaemia: results from Medical Research Council United Kingdom acute lymphoblastic leukaemia XI protocol. *Br J* [en línea]. 2001 Apr, 113(1). 103–

14. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02668.x

HARGRAVE DR, et al. Progressive reduction in treatment-related deaths in Medical Research Council childhood lymphoblastic leukaemia trials from 1980 to 1997 (UKALL VIII, X and XI). *Br J Haematol* [Internet]. 2001 Feb;112(2):293–9. [Consultado el 15 de febrero de 2019]. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02543.x

HARNED Theresa., GAYNON Paul. Relapsed acute lymphoblastic leukemia: current status and future opportunities. *Curr Oncol Rep*. [en línea]. noviembre 2008, vol. 10, nro. 6. 453-458, [consultado 15 diciembre 2019] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18928659>

HARRELL Frank E., LEE Kerry L, MARK Daniel B. Tutorial in biostatistics multivariable prognostic models. *Stat Med* [en línea]. 1996, 15(4). 361–387. [Consultado el 20 de junio de 2019]. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19960229\)15:4<361::AID-SIM168>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19960229)15:4<361::AID-SIM168>3.0.CO;2-4)

HARVEY Richard C, et al. Rearrangement of CRLF2 is associated with mutation of JAK kinases, alteration of IKZF1, Hispanic/Latino ethnicity, and a poor outcome in pediatric B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* [en línea]. 2010 Jul 1 [cited 2012 Jul 21];115(26):5312–21. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.1182/blood-2009-09-245944

HAY William et al. Diagnóstico y tratamiento pediátrico. Mexico. McGraw-Hill. 2010. p. 1–1323.

HAZAR Volkan, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia in Turkey: Factors influencing treatment and outcome: A single center experience. *J Pediatr Hematol Oncol* [en línea]. 2010, 32(8). e317–22. [Consultado el 08 de marzo de 2019]. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181ed163c

HEEREMA NA, et al. Secondary cytogenetic aberrations in childhood Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia are nonrandom and may be associated with outcome. *Leuk Off J Leuk Soc Am Leuk Res Fund, UK* [en línea]. 2004 Apr, 18(4). 693–702. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.1038/sj.leu.2403324

HEINRICH S. D. et al. The Prognostic Significance of the Skeletal Manifestations of Acute Lymphoblastic Leukemia of Childhood. *J Pediatr Orthop* [en línea]. 2011, 14(1). 105–11. [Consultado el 23 de julio de 2019]. DOI: 10.1097/01241398-199401000-00021

HERNÁNDEZ ÁVILA Mauricio. Epidemiología Diseño y análisis de estudios. México. 2009. Médica Panamericana. 1–385 p.

HESS Kenneth R. Graphical methods for assessing violations of the proportional hazards assumption in cox regression. *Stat Med* [en línea]. 1995, 14(15). 1707–23. [Consultado el 23 de julio de 2019]. <https://doi.org/10.1002/sim.4780141510>

HIJIYA Nobuko, et al. Body mass index does not influence pharmacokinetics or outcome of treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* [en línea]. 2006 Dec 15, 108(13). 3997–4002. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.1182/blood-2006-05-024414

HOLMES L, et al. Sex variability in pediatric leukemia survival: large cohort evidence. *ISRN Oncol* [en línea]. 2012 Jan, 2012, 439070. [Consultado el 08 de marzo de 2019]. DOI: 10.5402/2012/439070

HORIBE K, et al. Prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia in Japan. Japan Association of Childhood Leukemia Study. *Int J Hematol* [en línea].

2000, vol. 72, nro 1. 61–8. [Consultado el 22 de abril de 2019]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10979211/>

HOSMER D, Lemeshow S. Applied survival analysis: regression modeling of time to event data. New York. Songs W.p. 1999. 1–347.

IMBACH Paul, KUHNE Thomas y ARCECI Robert. Pediatric Oncology. Berlin, Heidelberg. Springer. 2011. p. 1–246.

INABA H, et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol* [en línea]. 2017;28(2):386–92. [Consultado el 25 de mayo de 2019]. DOI: 10.1093/annonc/mdw557

INSTITUTE NC. SEER Cancer Stat Facts: Childhood Leukemia [Internet]. Cancer Stat Facts: *Childhood Leukemia* (Ages 0-19). 2019. p. 1. [Consultado el 22 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/childleuk.html>

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA -INC, [Sitio web]. DANE. Datos de mortalidad en Colombia. Sistema de información de cáncer en Colombia -SICC (Versión 1.0). [Consulta: el 19 de abril de 2019]. Disponible en: [www.infocancer.co](http://www.infocancer.co)

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD [Sitio web] Bogota: Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública. Casos totales y acumulados en la semana epidemiológica 52 de 2010 [Consultado el 13 de junio de 2019]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/>

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD [Sitio web]. Bogota: Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública; Sistema de Vigilancia en Salud Pública SIVIGILA. Informe Epidemiológico Nacional, 2009. [Consultado el 08 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/>

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD [Sitio web]. Bogotá: Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública. Comportamiento epidemiológico de las leucemias pediátricas agudas en Colombia, año 2008. [Consultado el 23 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/>

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD [Sitio web]. Bogotá: Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública; Sistema de Vigilancia en Salud Pública SIVIGILA. Reporte de casos de leucemia aguda pediátrica linfocítica: casos semanales y acumulados [Consultado el 15 de julio de 2019]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/>

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD [Sitio web]. Bogotá: Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública; Sistema de Vigilancia en Salud Pública SIVIGILA. Informe del evento de leucemias agudas pediátricas, hasta el periodo epidemiológico 24 de año 2012. Vol. 23. Bogotá, Colombia; 2012.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. [Sitio web]. Bogotá: Informe de Evento Cáncer en menores de 18 años Colombia, 2018. Disponible en: [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/CÁNCER EN MENORES DE 18 AÑOS\\_2018.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/CÁNCER_EN_MENORES_DE_18_AÑOS_2018.pdf)

INTERNATIONAL AGENCY RESEARCH CANCER (IARC). Estimated crude mortality rates in 2018, both sexes, ages 0-14-GLOBOCAN 2018 [Sitio web]. Lyon, France; 2018. Disponible en: [http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=cancer&mode\\_population=countries&population=900&populations=904&key=crude\\_rate&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=2&nb\\_item](http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=904&key=crude_rate&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=2&nb_item)

INTERNATIONAL AGENCY RESEARCH CANCER (IARC). Estimated number of

new cases in 2018-both sexes, ages 0-14 - GLOBOCAN 2018. Lyon, France; 2018. Disponible en: [http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=170&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=2&nb\\_items=5&group\\_c](http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=170&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=2&nb_items=5&group_c)

INTERNATIONAL AGENCY RESEARCH CANCER (IARC). Globocan 2008, leukemia mortality age [0-14]: both sexes [Sitio web]. Lyon, France; 2012. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>

JAMES BJ, et al. Factors influencing time to diagnosis of childhood cancer in Ibadan, Nigeria. *Afr Health Sci* [Internet]. 2009, vol. 9, nro 4. 247–53. [Consultado el 22 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.ajol.info/index.php/ahs/article/view/52528>

JEMAL Ahmedin, et al. Cancer statistics. *CA cancer J clin* [en línea]. 2006. marzo - abril, vol. 56(2). 106-109. [Consultado el 10 de octubre de 2019]. DOI: 10.3322/canjclin.56.2.106

JEMAL Ahmedin, et al. The Cancer Atlas. Atlanta. The American Cancer Society. Atlanta, Georgia. 2019. Disponible en: [https://canceratlas.cancer.org/wp-content/uploads/2019/10/ACS\\_CA3\\_Book.pdf](https://canceratlas.cancer.org/wp-content/uploads/2019/10/ACS_CA3_Book.pdf)

JIMENEZ DE SAMUDIO, Angélica; SAMUDIO, Margarita y CANIZA, Miguela A. Factores de riesgo asociados a la sobrevivencia en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr (Asunción)* [en línea]. 2016, 43(1). 18–26. [Consultado el 23 de noviembre de 2019]. <http://dx.doi.org/10.18004/ped.2016.abril.18-26>.

JONG Katherine E., et al. Remoteness of residence and survival from cancer in New

South Wales. *Med J Aust* [en línea]. 2004 Jun 21, vol. 180, nro 12. 618–22. [Consultado el 22 de julio de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15200358>

KADAN LOTTICK Nina S, et al. Survival variability by race and ethnicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* [en línea]. 2003 Oct 15, 290(15). 2008–14. [Consultado el 15 de diciembre de 2019]. DOI: 10.1001/jama.290.15.2008

KANG Seungcheol, et al. Influence of Musculoskeletal Manifestations as the Only Presenting Symptom in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr* [en línea]. 2017, 182. 290-295.e1. [Consultado el 22 de junio de 2019]. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.072>

KAR Yeter Düzenli, ÖZDEMİR Zeynep Canan y BÖR Özcan. Evaluation of febrile neutropenic attacks of pediatric hematology-oncology patients. *Turk Pediatr Ars* [en línea]. 2017, 52(4). 213–20. [Consultado el 08 de marzo de 2019]. DOI:10.5152/TurkPediatriArs.2017.5312

KINLEN J, CLARKE K, BALKWILL A. Paternal preconceptional radiation exposure in the nuclear industry. *Bmj* [en línea]. 1993, 306(6886). 1153–8. [Consultado el 11 de noviembre de 2019]. DOI: 10.1136/bmj.306.6886.1153.

KLASTERSKY Jean, AWADA Ahmad. Prevention of febrile neutropenia in chemotherapy-treated cancer patients: Pegylated versus standard myeloid colony stimulating factors. Do we have a choice? *Crit Rev Oncol Hematol* [en línea]. 2011, 78(1). 17–23. [Consultado el 23 de julio de 2019]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2010.02.005>

KLEIMBAUM David, KLEIN Mitchel. Survival analysis. USA. Springer. 2005. p. 1–590.

KLÜNDER KLÜNDER Miguel, et al. Frecuencia de abandono del tratamiento en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda Treatment abandonment in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Bol Med Hosp Infant Mex* [en línea]. 2012, vol. 69, nro 3. 226–32. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v69n3/v69n3a10.pdf>

KOO Hong Hoe. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Korean J Pediatr* [en línea]. 2011 Mar, 54(3). 106–10. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.3345/kjp.2011.54.3.106

KRAEV KADEMOVA VM, RUEDA AE. Comparación de dos protocolos de quimioterapia para el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda de riesgo estándar en el Hospital Universitario Ramón González Valencia, Bucaramanga – Colombia. *Chemistry & Universidad Industrial de Santander*; 2004.

KULKARNI KP, MARWAHA RK. Pattern and implications of therapy abandonment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev* [en línea]. 2010 Jan, 11(5). 1435–6. [Consultado el 08 de abril de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21198307>

KUO Fu Chun, Wang SM, Shen CF, Ma YJ, Ho TS, Chen JS, et al. Bloodstream infections in pediatric patients with acute leukemia : Emphasis on gram-negative bacteria infections. *J Microbiol Immunol Infect* [en línea]. 2015, 08(013). 1–7. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2015.08.013>

LA VECCHIA C, et al. Trends in childhood cancer mortality as indicators of the quality of medical care in the developed world. *Cancer* [en línea]. 1998 Nov 15, vol. 83, nro 10. 2223–7. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9827729>

LAKS Dani, et al. Survival evaluation of children with acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Munich trial. *J Pediatr* (Rio J) [en línea]. 2003, vol. 79, nro 2. 149–58. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14502336>

LANDIER Wendy. Adherence to oral chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: an evolutionary concept analysis. *Oncol Nurs Forum* [en línea]. 2011 May, 38(3). 343–52. [Consultado el 27 de agosto de 2019]. DOI: 10.1188/11.ONF.343-352

LANZKOWSKY Philip, ARCECI Robert. Manual of pediatric hematology and oncology. London. Elsevier. 2011. p. 2027.

LANZKOWSKY Philip, LIPTON, Jeffrey y FISH, Jonathan. Manual of pediatric Hematology and Oncology. United States of America. Elsevier. 2005. p. 1–851.

LAUSEN Birgitte, et al. Infections during induction therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia--no association to mannose-binding lectin deficiency. *Eur J Haematol* [en línea]. 2006 Jun, 76(6) 481–7. [Consultado el 20 de junio de 2019]. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2006.00632.x

LEHTINEN Matti, et al. Maternal Herpesvirus Infections and Risk of Acute Lymphoblastic Leukemia in the Offspring. *Am J Epidemiol* [en línea]. 2003 Aug 1, 158(3). 207–13. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.1093/aje/kwg137

LEPE ZUNIGA Jose L, y RAMIREZ NOVA Virginia. Elements Associated with Early Mortality in Children with B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Chiapas, Mexico: A Case-control Study. *J Pediatr Hematol Oncol* [en línea]. 2019, 41(1). 1–6. [Consultado el 31 de julio de 2019]. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001337

LI Meng Ju, et al. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated with the Taiwan Pediatric Oncology Group protocol: A 16-year tertiary single-institution experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2017, (601). 1–9. [Consultado el 29 de septiembre de 2019]. DOI:10.1002/pbc.26535

LI Si Dan, et al. Infections During Induction Therapy of Protocol CCLG-2008 in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia : A Single-center Experience with 256 Cases in China. *Chinese medical journal* [en línea]. 2015, 128(4). 72–6. [Consultado el 31 de julio de 2019]. DOI: 10.4103/0366-6999.151085

LIGHTFOOT T, et al. Survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia: the impact of social inequality in the United Kingdom. *Eur J* [en línea]. 2012 Jan, 48(2). 263–9. [Consultado el 23 de julio de 2019]. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.10.007

LINABERY Amy., Ross Julie. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). [En línea]. *Cancer* 2008, 112(2). 416-432. [Consultado el 2 de mayo de 2019]. DOI: 10.1002/cncr.23169

LINET Martha S, et al. Residential Exposure to Magnetic Fields and Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med* [en línea]. 1997, 337(1). 1–8. [Consultado el 31 de julio de 2019]. DOI: 10.1056/NEJM199707033370101

LINET MS, et al. Cancer Surveillance Series: Recent Trends in Childhood Cancer Incidence and Mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst.* [en línea]. 1999, 91(12). 1051-1058. [Consultado el 15 de noviembre de 2019] DOI:10.1093/jnci/91.12.1051

LINS Macneide, et al. Delayed diagnosis of leukemia and association with morbidity-mortality in children in Pernambuco, Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol* [en línea]. 2012,

34(7). e271–6. [Consultado el 15 de febrero de 2019]. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3182580bea

LOH Mignon L, et al. Prospective analysis of TEL/AML1-positive patients treated on Dana-Farber Cancer Institute Consortium Protocol 95-01. *Blood* [en línea]. 2006 Jun 1, 107(11). 4508–13. [Consultado el 10 de febrero de 2019]. DOI: 10.1182/blood-2005-08-3451

LUND Bendik, et al. Risk Factors for Treatment Related Mortality in Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Pediatr Blood Cancer* [en línea]. 2011, 56(4). 551–559. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. <https://doi.org/10.1002/pbc.22719>

LUO Xue Qun, et al. High Risk Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in China: Factors Influencing the Treatment and Outcome. *Pediatr Blood Cancer* [en línea]. 2009, 52(2). 191–5. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.1002/pbc.21810.

LUSTOSA DE SOUSA Daniel Willian, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: Prognostic factors and analysis of survival. *Rev Bras Hematol Hemoter* [en línea]. 2015, 37(4). 223–9. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2015.03.009>

MACARTHUR AC, McBride ML, Spinelli JJ, Tamaro S, Gallagher RP, Theriault G. Risk of childhood leukemia associated with parental smoking and alcohol consumption prior to conception and during pregnancy: the cross-Canada childhood leukemia study. *Cancer Causes Control* [en línea]. 2008 Apr, 19(3). 283–95. [Consultado el 15 de diciembre de 2019]. DOI: 10.1007/s10552-007-9091-8

MALUMBRES Raquel, et al. LMO2 expression reflects the different stages of blast maturation and genetic features in B-cell acute lymphoblastic leukemia and predicts clinical outcome. *Haematologica* [en línea]. 2011, 96(7). 980–6. [Consultado el 07

de marzo de 2019]. DOI: 10.3324/haematol.2011.040568

MAMAN Eran, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children: correlation of musculoskeletal manifestations and immunophenotypes. *J Child Orthop* [en línea]. 2007, 1(1). 63–68. [Consultado el 15 de diciembre de 2019]. DOI: 10.1007/s11832-007-0013-9

MANABE Atsushi, et al. Significance of the complete clearance of peripheral blasts after 7 days of prednisolone treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Haematologica* [en línea]. 2008 Aug, 93(8). 1155–60. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.3324/haematol.12365

MANNELLI Francesco, et al. CD20 expression has no prognostic role in Philadelphia-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia: new insights from the molecular study of minimal residual disease. *Haematologica* [en línea]. 2012 Apr, 97(4). 568–71. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.3324/haematol.2011.054064

MARIN LOPEZ Antonio, LOBATO MENDIZABAL Eduardo, RUIZ ARGUELLES Guillermo. Malnutrition is an adverse prognostic factor in the response to treatment and survival of patients with acute lymphoblastic leukemia at the usual risk. *Gac Med Mex* [en línea]. 1991, 127(2):122–5. [Consultado el 15 de julio de 2019].

MARSÁN SUÁREZ, Vianed, et al. Significado biológico y clínico de la expresión de antígenos mieloides en la leucemia linfocítica aguda pediátrica. *Rev Cuba* [en línea]. 2009, vol. 25, nro 3. 66–76. [Consultado el 25 de junio de 2019]. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892009000300007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000300007)

MARTÍNEZ GONZÁLEZ, Miguel Angel, et al. Bioestadística Amigable. España. Díaz de Santos S.A. 2001. p. 1–500.

MARTÍNEZ L, Linares A, Lopera JE, Reyes ID los, Vizcaíno M. Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes. *Rev Colomb Cancerol*. [en línea]. 2015, 20(1). 17–27. [Consultado el 07 de marzo de 2019].

MARTÍNEZ RUEDA Silvia Cristina, RUEDA ARENAS Ernesto. Eventos adversos y complicaciones del tratamiento antineoplásico administrados durante la infancia TT - Adverse events and complications of antineoplastic treatment administered during childhood. *Medicas UIS* [en línea]. 2014, vol. 27, nro (3). 77–88. [Consultado el 31 de julio de 2019]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/muis/v27n3/v27n3a09.pdf>

MASERA G, et al. North-South twinning in paediatric haemato-oncology: The La Mascota programme, Nicaragua. *Lancet* [en línea]. 1998, 352(9144). 1923–6. [Consultado el 08 de marzo de 2019]. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07077-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07077-9)

MC NEIL Don. *Epidemiological Research methods*. USA. Jhon Wiley - Sons Ltd. 1996. p. 1–297.

MCHALE Cliona, et al. Prenatal origin of TEL-AML1-positive acute lymphoblastic leukemia in children born in California. *Genes Chromosomes Cancer* [en línea]. 2003 May, 37(1). 36–43. [Consultado el 18 de noviembre de 2019]. DOI: 10.1002/gcc.10199

MCKINNEY PA. Parental occupation at periconception: findings from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Occup Env Med* [en línea]. 2003 Dec, 60(12). 901–9. [Consultado el 30 de julio de 2019]. DOI: 10.1136/oem.60.12.901

MCLAUGHLIN JR, et al. Paternal radiation exposure and leukaemia in offspring: the Ontario case-control study. *BMJ* [en línea]. 1993 Oct 16, 307(6910). 959–66. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.1136/bmj.307.6910.959

MEJÍA ARANGURÉ Juan Manuel, et al. Incidence of leukemias in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: population-based data. *BMC Cancer* [en línea], 2005, 5(1). 33. [Consultado 25 de mayo de 2019]. DOI: 10.1186/1471-2407-5-33

MELESHKO Alexander N, et al. Prognostic value of MRD-dynamics in childhood acute lymphoblastic leukemia treated according to the MB-2002/2008 protocols. *Leuk Res* [en línea]. 2011 Oct, 35(10). 1312–20. [Consultado el 20 de junio de 2019]. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.04.013

MENEGAUX F, et al. Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukaemia. *Occup Environ Med* [en línea]. 2006 Feb, 63(2). 131–4. [Consultado el 15 de septiembre de 2019]. DOI: 10.1136/oem.2005.023036

METZGER Monica, et al. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukaemia in resource-poor countries. *Lancet* [en línea]. 2003 Aug 30. 362(9385)-. 706–8. [Consultado el 7 de abril de 2019]. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14228-6

MICHO Haileleul, et al. Evaluation and characterization of tumor lysis syndrome before and after chemotherapy among pediatric oncology patients in Tikur Anbessa specialized hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Hematol* [en línea]. 2018, 18(1). 1–7. [Consultado el 29 de septiembre de 2019]. DOI: 10.1186/s12878-018-0117-0

MOGHRABI Albert, et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* [Internet]. 2007, 109(3). 896–904. [Consultado el 12 de marzo de 2019].

DOI: 10.1182/blood-2006-06-027714

MOLINA J, SAGASETA I, LEZAUN I. Factores pronosticos en pediatria oncologica. *An sis San Navarra*. 2001, 24(1). 159–67. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: <https://doi.org/10.23938/ASSN.0442>

MÖRICKE A, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* [en línea]. 2010 Feb, 24(2). 265–84. [Consultado el 23 de julio de 2019]. DOI: 10.1038/leu.2009.257

MORICKE A, et al. Prognosis impact age in children and adolescent with acute lymphoblastic leukemia: data from the trials ALL- BFM 86,90, and 95. *Klin Padiatr* [en línea]. 2005, 217(6). 310-320. [Consultado el 22 de agosto de 2019].m DOI: 10.1055/s-2005-872515

MORICKE A, et al. Prognosis impact age in children and adolescent with acute lymphoblastic leukemia: data from the trials ALL- BFM 86,90, and 95. *Klin Padiatr* [en línea]. 2005, 217(6). 310-320. [Consultado el 22 de agosto de 2019].m DOI: 10.1055/s-2005-872515

MOSAD Eman, et al. Persistence of TEL-AML1 fusion gene as minimal residual disease has no additive prognostic value in CD 10 positive B-acute lymphoblastic leukemia: a FISH study. *J Hematol Oncol* [en línea]. 2008 Jan, 1:17. [Consultado el 31 de julio de 2019]. DOI: 10.1186/1756-8722-1-17

MOSTERT Saskia, et al. Abandonment of treatment for childhood cancer: position statement of a SIOP PODC Working Group. *Lancet Oncol* [en línea]. 2011 Aug, 12(8).719–20. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70128-0

MOSTERT Saskia, et al. Influence of socioeconomic status on childhood acute lymphoblastic leukemia treatment in Indonesia. *Pediatrics* [en línea]. 2006 Dec, 118(6). e1600-6. [Consultado el 10 de febrero de 2019]. DOI: 10.1542/peds.2005-3015

MOSTERT Saskia, et al. Parental experiences of childhood leukemia treatment in Indonesia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008, 30(10). 738–43. [Consultado el 22 de noviembre de 2019]. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31817e4aad

MOSTERT Saskia, et al. Two overlooked contributors to abandonment of childhood cancer treatment in Kenya: parents' social network and experiences with hospital retention policies. *Psychooncology* [en línea]. 2014, 23(6). 700–7. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. <https://doi.org/10.1002/pon.3571>

NAVAS PEROZO Rita y ROJAS MORALES Thais. Desigualdades sociales en salud: su expresión en niños y adolescentes con cáncer ingresados en el servicio de oncohematología del hospital de especialidades pediátricas de Maracaibo. Estado Zulia. *Acta Odontol Venez* [en línea]. 2007, vol. 47, nro 2. 7–21. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. Disponible en: [http://www.scielo.org/ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-63652009000200002](http://www.scielo.org/ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652009000200002)

Njuguna Festus, et al. Abandonment of childhood cancer treatment in Western Kenya. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* [en línea]. 2014, 99(7). 609–14. [Consultado el 08 de marzo de 2019]. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-305052>

ØBRO Nina F. et al. Identification of residual leukemic cells by flow cytometry in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: verification of leukemic state by flow-sorting and molecular/cytogenetic methods. *Haematologica* [en línea]. 2012 Jan, 97(1). 37–41. [Consultado el 07 de marzo de 2019].

DOI: 10.3324/haematol.2011.051383

PARDO Constanza, et al. CASOS nuevos de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia, 2002. *Rev colomb cancerol* [en línea]. 2003, vol. 7 nro. 3. [Consultado el 25 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcc/v7n3/v7n3a02.pdf>

PELISSARI Daniele Maria, Barbieri Flavio Eitor, y FILHO Victor Wünsch. Magnetic fields and acute lymphoblastic leukemia in children: a systematic review of case-control studies. *Cad Saude Publica* [en línea]. 2009, 25(3). 441–52. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://scielosp.org/pdf/csp/v25s3/09.pdf>

PÉREZ MARTÍNEZ A, et al. Veinte años de experiencia en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. *An Pediatría* [en línea]. 2006 Sep, 65(3). 198–204. [Consultado el 10 de febrero de 2019]. <https://doi.org/10.1157/13092154>

PÉREZ SALDIVAR María Luisa, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer* [en línea], 2011, vol. 11 nro. 1. 355. [Consultado el 03 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3171387&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

PIETERS R. Infant acute lymphoblastic leukemia: lessons learned and future directions. *Curr Hematol Malig Rep* [en línea]. 2009 Jun 30, 4(3). 167–74. [Consultado el 25 de noviembre de 2019]. DOI: 10.1007/s11899-009-0023-4

PIETERS Rob y CARROL William. Biología y tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. *Clin Pediatr Norteamerica* [en línea]. 2008, vol. 55, 1–20. [Consultado el 23 de abril de 2019]. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2897917>

PIÑEROS Marion, GAMBOA Oscar y SUAREZ Amaranto. Mortalidad por cancer infantil en Colombia durante 1985 a 2008. *Rev Panam Salud Publica* [en línea]. 2011, vol. 30, nro 1. [Consultado el 12 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v30n1/v30n1a03.pdf>

PIÑEROS MP, et al. Anuario estadístico 2009. Chemistry & Bogotá, Colombia; 2011.

PIZZO Philip, POPLACK David. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 2011. p. 1531.

POLLOCK BH, et al. Racial differences in the survival of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* [en línea]. 2000 Feb, 18(4). 813–23. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.4.813

PREVENTION C FOR DC AND. MMWR 2007. [Sitio web]. Vol. 56. Atlanta, Estados Unidos; Disponible en: <http://www.cdc.gov/search.do?action=search&subset=mmwr&queryText=Trends+in+Childhood+Cancer+Mortality+----+United+States%2C+1990--2004&volumeFrom=&issueFrom=&pageFrom=&monthFrom=&dayFrom=&yearFrom=2007&volumeTo=&issueTo=&pageTo=&monthTo=&dayTo=&yearTo=&SEARCH-H-97.x=22&SEARCH-97.y>

PUI C, E W, Pharm E. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Lancet*. 1998; 352 (9144). 1923–6.

PUI C, et al. Clinical significance of CD34 expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* [en línea]. 1993 Aug 1, vol. 82, nro. 3. 889–94.

[Consultado el 22 de abril de 2019]. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7687897>

PUI CH, et al. Heterogeneity of presenting features and their relation to treatment outcome in 120 children with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* [en línea]. 1990 Jan 1, 75(1). 174–9. [Consultado el 07 de marzo de 2019].

PUI C-H. Treatment of Acute Leukemias: new directions for clinical research. New Jersey: Humana Press; 2003. p. 1–580.

PUI Ching - Hon, et al. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet* [en línea]. 2002, 359:1909–15. [Consultado el 19 de septiembre de 2019].  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08782-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08782-2)

PUI Ching - Hon, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* [en línea]. 2009 Jun 25; 360(26), 2730–41. [Consultado el 08 de mayo de 2019]. DOI: 10.1056/NEJMoa0900386

PUI Ching - Hon. Recent research advances in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Formos Med Assoc* [en línea]. 2010 Nov; 109(11), 777–87. [Consultado el 23 de abril de 2019]. DOI: 10.1016/S0929-6646(10)60123-4

PUI Ching Hon, et al. Results of Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in Black and White Children. *J Am Med Assoc* [en línea]. 2003, 290(15). 2001–7. [Consultado el 23 de julio de 2019]. DOI: 10.1001/jama.290.15.2001

PUI Ching Hon, et al. Sex differences in prognosis for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin* [en línea]. 1999, vol. 17, nro 3. 818–24. [Consultado el 23 de marzo de 2019]. Disponible en:  
<http://jco.ascopubs.org/content/17/3/818.short>

PUI, CH et al. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet* [Internet]. Leukemia: official. 1998, vol. 359. nro. 9321. p. 1909-1915. [Consultado el 18 de noviembre de 2019]. Disponible en: [https://www.rug.nl/research/portal/en/publications/outcome-of-treatment-in-childhood-acute-lymphoblastic-leukaemia-with-rearrangements-of-the-11q23-chromosomal-region\(0ad4c2d2-7e63-4c77-94da-4951400c8158\).html](https://www.rug.nl/research/portal/en/publications/outcome-of-treatment-in-childhood-acute-lymphoblastic-leukaemia-with-rearrangements-of-the-11q23-chromosomal-region(0ad4c2d2-7e63-4c77-94da-4951400c8158).html)

PUUMALA Susan, E., et al. Reproductive history, infertility treatment, and the risk of acute leukemia in children with down syndrome. *Cancer* [en línea]. 2007, 110(9). 2067–74. [Consultado el 25 de septiembre de 2019]. <https://doi.org/10.1002/cncr.23025>

QUERO-HERNÁNDEZ, Armando, et al. Supervivencia de pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica en el Hospital de la Niñez Oaxaqueña. *Revista Mexicana de Pediatría*, [en línea]. 2018, vol. 84(6). 230-236. [consultado el 23 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2017/sp176d.pdf>

QUINTERO DE CHARRY, Margarita. Resultados del tratamiento de leucemia linfoblástica aguda en niños. *Colomb Med.* [en línea]. 1998, vol. 30, nro 4. 148–56. [Consultado el 22 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/283/28330401.pdf>

RADHAKRISHNAN Venkatraman, et al. Acute lymphoblastic leukemia: A single center experience with Berlin, Frankfurt, and Munster-95 protocol. *Indian J Med Paediatr Oncol* [en línea]. 2015;36(4):261. [Consultado el 23 de julio de 2019]. DOI: 10.4103/0971-5851.171552

REDANIEL M,T. et al. Geographic and ethnic differences in childhood leukaemia

and lymphoma survival: comparisons of Philippine residents, Asian Americans and Caucasians in the United States. *Br J* [en línea]. 2010 Jun 29, 103(1). 149–54. [Consultado el 15 de diciembre de 2019]. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605703

REGISTRO POBLACIONAL DE CÁNCER DE CALI RPCC. [Sitio web]. Cali. Sistema de vigilancia epidemiológica de cáncer pediátrico para la ciudad de Cali, VIGICANCER. [Consulta el 18 de marzo de 2019]. Disponible en: [http://rpcc.univalle.edu.co/Estadisticas\\_uicc/Estadisticas/index.php?accion=mostrar\\_estadistica](http://rpcc.univalle.edu.co/Estadisticas_uicc/Estadisticas/index.php?accion=mostrar_estadistica)

RENDÓN MACÍAS, Mario Enrique, et al. Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda . Revisión de las últimas cuatro décadas. *Bol Med Hosp Infant Mex* [en línea]. 2012, Vol. 69, nro 3. 153–163. [Consultado el 01 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/bmhim/hi-2012/hi123b.pdf>

RESEARCH MSG OF CALL. [Multi-center trial based on SCMC-ALL-2005 for children's acute lymphoblastic leukemia]. *Chin J Pediatr* [en línea]. 2013, vol. 51, nro 7. 495–501. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24267129>

RIBEIRO Karina, LOPES Luis, CAMARGO Beatriz. Trends in childhood leukemia mortality in Brazil and correlation with social inequalities. *Cancer* [en línea]. 2007 Oct 15, 110(8).1823–31. [Consultado el 23 de febrero de 2019]. DOI: 10.1002/cncr.22982

RIBEIRO NEVES Gustavo. Avaliação do impacto dos fatores geográficos e socioeconômicos na apresentação inicial da criança e do adolescente com câncer [en línea]. Tesis magister. Universidad de Sao Paulo. 2016. [consultado el 15 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5155/tde->

[22092010-122156/publico/GustavoRibeiroNeves.pdf](https://doi.org/10.22092/22092010-122156/publico/GustavoRibeiroNeves.pdf)

RODRIGUEZ GALINDO Carlos, et al. Global challenges in pediatric oncology. *Curr Opin* [en línea]. 2013 Feb. 25(1). 3–15. [Consultado el 22 de septiembre de 2019]. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32835c1cbe

ROTHMAN Kenneth. *Epidemiologia Moderna*. Madrid. Diaz Santos. 1987. p. 1–391.

RPCC RP de C de C. Sistema de vigilancia epidemiológica de cáncer pediátrico para la ciudad de Cali, VIGICANCER. 2005.

RUBNITZ Jeffrey, et al. Prospective analysis of TEL gene rearrangements in childhood acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* [en línea]. 2008 May 1, 26(13):2186–91. [Consultado el 22 de agosto de 2019]. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.3552

SALA Alessandra, et al. Nutritional status at diagnosis is related to clinical outcomes in children and adolescents with cancer: a perspective from Central America. *Eur J Cancer* [en línea]. 2012 Jan, 48(2). 243–52. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.06.006.

SALA Alessandra, PENCHARZ Paul, BARR Ronald D. Children, cancer, and nutrition--A dynamic triangle in review. *Cancer* [en línea]. 2004 Feb 15, 100(4). 677–87. [Consultado el 22 de agosto de 2019]. DOI: 10.1002/cncr.11833

SALZER W, et al. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group. *Leukemia* [en línea]. 2009 Feb, 24(2). 355–70. [Consultado el 12 de marzo de 2019]. DOI: 10.1038/leu.2009.261

SALZER W, et al. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group. *Leukemia* [en línea]. 2009 Feb, 24(2). 355–70. [Consultado el 12 de marzo de 2019]. DOI: 10.1038/leu.2009.261

SAMUDIO Angélica, et al. Estrategias para prevenir el abandono de tratamiento en niños con cáncer en un país en vías de desarrollo Strategies for Preventing Patient Dropout in Children with Cancer in a Developing Country (Paraguay). *Pediatr (Asunción)* [en línea]. 2013, vol 40, nro 2. 119–23. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/ped/v40n2/v40n2a02.pdf>

SANO Hirozumi, et al. Risk factors for sepsis-related death in children and adolescents with hematologic and malignant diseases. *J Microbiol Immunol Infect* [en línea]. 2015, 50(2). 232–238. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2015.04.002>

SARMIENTO W EP, RUEDA AE. Relación entre las coexpresiones mieloides y de células b maduras y la clasificación de riesgo de leucemia linfocítica aguda en niños. *Chemistry & biodiversity* [en línea]. 2011, vol. 1. [Consultado el 15 de diciembre de 2019].

SCHOENFELD David. Partial Residuals for the Proportional Hazards Regression-Model. *Biometrika* [en línea]. 1982, vol. 69, nro 1. 239–41. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/2335876>

SCHRAPPE Martín, et al. Outcomes after Induction Failure in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* [en línea]. 2012, 366(15). 1371–81. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.1056/NEJMoa1110169

SCHULTZ Kirk, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-

precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood* [en línea]. 2007 Feb 1. 109(3), 926–35. [Consultado el 17 de marzo de 2019]. DOI: 10.1182/blood-2006-01-024729

SERGENTANIS Theodoros, et al. Socioeconomic status, area remoteness, and survival from childhood leukemia: Results from the Nationwide Registry for Childhood Hematological Malignancies in Greece. *Eur J Cancer Prev* [en línea]. 2013, 22(5).473–9. [Consultado el 23 de julio de 2019]. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e32835c7f69

SHAH A, COLEMAN MP. Increasing incidence of childhood leukaemia: a controversy re-examined. *Br J Cancer* [en línea]. 2007 Oct 8, 97(7). 1009–1012. [Consultado el 20 de octubre de 2019]. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603946.

SHU Xiao Ou, et al. Diagnostic X-rays and ultrasound exposure and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia by immunophenotype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [en línea]. 2002, vol. 11, nro 2. 177–85. [Consultado el 18 de julio de 2019]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11867505/>

SHU Xiao Ou, et al. Parental alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of infant leukemia: A Childrens Cancer Group study. *J Natl Cancer Inst*. 1996, vol. 88, nro 1. 24–31. [Consultado el 10 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/3dce/7b93ae7beb1fe2a931e067703d4749d92da0.pdf>

SHU XO, et al. Association of paternal diagnostic X-ray exposure with risk of infant leukemia. Investigators of the Childrens Cancer Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 1994 Dec, vol. 3, nro 8. 645–53. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7881337>

SHU XO, et al. Parental occupational exposure to hydrocarbons and risk of acute lymphocytic leukemia in offspring. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* [en línea]. 1999, vol. 8, nro 9. 783–91. [Consultado el 25 de septiembre de 2019].

SIDHOM Iman, et al. Clinical significance of immunophenotypic markers in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Egypt Natl Canc Inst* [en línea]. 2008, vol. 20, nro 2. 111–20. [Consultado el 22 de julio de 2019]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/40759955\\_Clinical\\_significance\\_of\\_immunophenotypic\\_markers\\_in\\_pediatric\\_T-cell\\_acute\\_lymphoblastic\\_leukemia](https://www.researchgate.net/publication/40759955_Clinical_significance_of_immunophenotypic_markers_in_pediatric_T-cell_acute_lymphoblastic_leukemia)

SIDHOM Iman, et al. Clinical significance of immunophenotypic markers in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Egypt Natl Canc Inst* [en línea]. 2008 Jun, vol. 20, nro 2. 111–20. [Consultado el 31 de julio de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20029466>

SIEGEL Rebecca, et al. The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA cancer J Clin* [en línea] 2011, vol. 61(4). 212-236. [Consultado el 30 de junio de 2019]. <https://doi.org/10.3322/caac.20121>.

SIERRASESÚMAGA Luis. Tratado de oncología pediátrica. Madrid. Pearson. 2006. p. 1–936.

SILVA I dos S. Epidemiología del Cáncer: Principios y Métodos. 1999. p. 1–470.

SILVERMAN Lewis, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* [en línea]. 2001 Mar 1, 97(5). 1211–8. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. <https://doi.org/10.1182/blood.V97.5.1211>

SIMINOFF L, ROSS L. Access and equity to cancer care in the USA: a review and assessment. *Postgrad Med J* [en línea]. 2005 Nov, 81(961). 674–9. [Consultado el 08 de marzo de 2019]. DOI: 10.1136/pgmj.2005.032813

SINIGAGLIA ricardo, et al. Musculoskeletal manifestations in pediatric acute leukemia. *J Pediatr Orthop* [en línea]. 2008, 28(1). 20–8. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.1097/BPO.0b13e31815ff350

SITARESMI Mei Neni, et al. Treatment refusal and abandonment in childhood acute lymphoblastic leukemia in Indonesia: an analysis of causes and consequences. *Psycho- Oncol* [en línea]. 2010, 19(4). 361–7. [Consultado el 22 de julio de 2019]. DOI: 10.1002/pon.1578

SITARESMI Mei Neni, et al. Treatment refusal and abandonment in childhood acute lymphoblastic leukemia in Indonesia: an analysis of causes and consequences. *Psycho- Oncol* [en línea]. 2010, 19(4). 361–7. [Consultado el 22 de julio de 2019]. DOI: 10.1002/pon.1578

SOCIETY T LEUKEMIA & L. FACTS 2010 – 2011. New York; 2011.

SON Mia, et al. Inequalities in childhood cancer mortality according to parental socioeconomic position: A birth cohort study in South Korea. *Soc Sci Med* [en línea]. 2011 Jan, 72(1). 108–15. [Consultado el 27 de agosto de 2019]. DOI: 10.1016/j.socscimed.2010.10.007

STAT/SE 12.1 for Windows.StataCorp LP, College Station. USA, United States; 2012.

STAT/TRASNFER ELEVEN. Cicle Systems. Seattle, USA; 2013.

STATA. estat gof-pearson or Hosmer-Lemeshow [Internet]. 2013. 1–9 p. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. Available from: <https://www.stata.com/manuals13/restatgof.pdf>

STEINHERZ PG, et al. Cytoreduction and prognosis in acute lymphoblastic leukemia-the importance of early marrow response: report from the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol* [en línea]. 1996 Feb 1, 14(2). 389–98. [Consultado el 22 de julio de 2019]. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.2.389>

STOW Patricia, et al. Clinical significance of low levels of minimal residual disease at the end of remission induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* [en línea]. 2010 Jul 10, 115(23). 4657–63. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.1182/blood-2009-11-253435

SUAREZ Amaranto, et al. A Strategy to Improve Treatment-Related Mortality and Abandonment of Therapy for Childhood ALL in a Developing Country Reveals the Impact of Treatment Delays. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62. 1395–402. [Consultado el 22 de noviembre de 2019]. DOI: 10.1002/pbc.25510

SUÁREZ Amaranto, et al. Abandono del tratamiento : una causa de muerte evitable en el niño con cáncer. *Rev Colomb Cancerol* [Internet]. 2011, 15(9). 22–9. [Consultado el 18 de julio de 2019]. DOI: 10.1016/S0123-9015(11)70077-4

SUÁREZ Gloria, CANO Gabriel, RODRÍGUEZ Libia. Desnutrición como factor pronóstico en la supervivencia del paciente pediátrico con cáncer en una institución colombiana. *Rev Colomb Cancerol* [en línea]. 2013, 15(4). 190–201. [Consultado el 08 de marzo de 2019]. DOI: 10.1016/S0123-9015(12)70049-5

SZCKLO Moyses, NIETO Javier. *Epidemiología intermedia*. España. Diaz santos.; 2003. p. 1–425.

TE POELE Esther et al. Dexamethasone in the maintenance phase of acute lymphoblastic leukaemia treatment: Is the risk of lethal infections too high? *Eur J Cancer* [en línea]. 2007, 43(17). 2532–6. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI:10.1016/the prognosticj.ejca.2007.07.002

TERSELICH ZORKO Greti., MARTÍNEZ PALOMINO Teresa., VEGA RAMÍREZ Ramón Miguel. Cáncer en niños y adolescentes en el Instituto Nacional de Cancerología. *Rev colomb cancerol* [en línea]. Bogotá, Colombia: revisión de dos décadas. 2002, vol 6 nro. 3. [Consultado el 23 de abril de 2019]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-342833>

TEUFFEL Oliver, et al. Anemia and survival in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* [en línea]. 2008, 93(11). 1652–7. [Consultado el 22 de agosto de 2019].\_Doi:10.3324/haematol.13156

TEZCAN Gulsun, et al. Episodes of fever and neutropenia in children with cancer in a tertiary care medical center in Turkey. *Pediatr Hematol Oncol* [en línea]. 2006, 23(3):217–29. [Consultado el 20 de junio de 2019]. DOI: 10.1080/08880010500506719

THE LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY (LLS). Childhood Blood Cancer Facts and statistics. United States of America; 2019.

THERNEAU Terry M, GRAMBSCH Patricia M. Proportional Hazards Tests and Diagnostics Based on Weighted Residuals. *Biometrika* [Internet]. 1994;81(3):515–26. [Consultado el 07 de abril de 2019]. <https://doi.org/10.1093/biomet/81.3.515>

TOMLINSON Deborah y KLINE Nancy E. *Pediatric Oncology Nursing*. London New York. Springer. 2005. p. 1–605.

TRUJILLO Angela María, LINARES Adriana y SARMIENTO Isabel Cristina. Intensive chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Interim analysis in a referral center in Colombia. *Rev Fac Med* [en línea]. 2016, 64(3). 417–25. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v64n3.53961>

TSUCHIDA M, et al. Long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984-1999. *Leukemia* [en línea]. 2010 Feb; 24(2):383–96. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.1038/leu.2009.260

UCKUN FM, et al. CD2 antigen expression on leukemic cells as a predictor of event-free survival after chemotherapy for T-lineage acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood* [en línea]. 1996, 88(11). 4288 – 4295. [Consultado el 23 de abril de 2019]. <https://doi.org/10.1182/blood.V88.11.4288.4288>

UCKUN FM, et al. Clinical features and treatment outcome of children with biphenotypic CD2+ CD19+ acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood* [en línea]. 1997 Apr 1, vol. 89, nro. 7. 2488–93. [Consultado el 24 de junio de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9116293>

UCKUN FM, et al. Clinical significance of translocation t(1;19) in childhood acute lymphoblastic leukemia in the context of contemporary therapies: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* [en línea]. 1998 Feb 1, 16(2). 527–35. [Consultado el 19 de septiembre de 2019]. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.2.527>

URIBE Claudia Janeth, et al. Cáncer infantil en el Área Metropolitana de Bucaramanga, Colombia, 2003-2007. *Med Unab* [en línea]. Bucaramanga (Colombia). Universidad Autónoma de Bucaramanga. 2011, vol. 14, nro. 2. 86–93.

[Consultado el 18 de octubre de 2019]. Disponible en:  
<https://revistas.unab.edu.co/index.php/medunab/article/view/1383>

URIBE PÉREZ, Claudia Janeth; SERRANO GÓMEZ, Sergio Eduardo, HORMIGA SÁNCHEZ, Claudia Milena. Incidencia de cáncer en el Área Metropolitana de Bucaramanga, 2000-2004. *Med Unab* [en línea]. 2007, 10(3). 73-80. [Consultado el 25 de noviembre de 2019]. DOI: 10.25100/cm.v49i1.3632.

URIBE, Claudia ; OSMA, Sonia ; HERRERA V, Article O. Cancer incidence and mortality in the Bucaramanga metropolitan area, 2003-2007. *Colomb Med* [en línea]. 2012, 43(4). 209–97. [Consultado el 3 de mayo de 2019]. DOI: <https://doi.org/10.25100/cm.v43i4.1196>

VAITKEVICIENE Goda, et al. Cure rates of childhood acute lymphoblastic leukemia in Lithuania and the benefit of joining international treatment protocol. *Med* [en línea]. 2014, 50(1). 28–36. [Consultado el 31 de julio de 2019]. <https://doi.org/10.1016/j.medic.2014.05.005>

VALSECCHI MG. et al. Clinical epidemiology of childhood cancer in Central America and Caribbean countries. *Ann Oncol* [en línea]. 2004 Apr 1, 15(4). 680–685. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh148>

VARDIMAN, James W et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* [en línea]. 2009 Jul 30, 114(5). 937–51. [Consultado el 18 de julio de 2019]. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262

VERA Anyul Milena, et al. Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomédica* [en línea]. 2012, 32(3). 1–28. [Consultado el 25 de noviembre de 2019].

DOI: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v32i3.691>

VERA LÓPEZ, I. et al. Mortalidad por cáncer en niños y adolescentes de la Comunidad de Madrid, 1977-2001. *An Pediatría* [en línea]. 2005, 62(5). 420–426.[Consultado el 01 de agosto de 2019]. DOI: 10.1157/13074615.

VILLASIS KEEVER, Miguel Angel, et al. Metaanálisis sobre los factores pronóstico relacionados con la mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda Meta-analysis. *Bol Med* [en línea]. 2012, vol. 69, nro 3. 226–32. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-11462012000300004](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462012000300004)

WALSH Paul, et al. Childhood cancer survival in Ireland: temporal, regional and deprivation-related patterns. *Eur J Cancer* [en línea]. 2011 Aug. 47(12). 1852–62. [consultado el 08 de abril de 2019]. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.03.021

WANG Yan Rong, et al. A report about treatment refusal and abandonment in children with acute lymphoblastic leukemia in China, 1997-2007. *Leuk Res* [en línea]. 2011 Dec, 35(12).1628–31. [Consultado el 15 de diciembre de 2019]. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.07.004

WELLS Robert J. Relapsed acute lymphocytic leukemia. *Curr Oncol Rep.* [en línea]. 2008 Noviembre, 10(6). 451-452. [Consultado el 25 de agosto de 2019. DOI.org/10.1007/s11912-008-0069-9

WIDJAJANTO Pudjo H, et al. Early Response to Dexamethasone as Prognostic Factor: Result from Indonesian Childhood WK-ALL Protocol in Yogyakarta. *J Oncol* [en línea]. 2012 Jan, 2012. 417941. [Consultado el 07 de marzo de 2019].

DOI: 10.1155/2012/417941

WIEMELS JL, et al. Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Lancet*. 1999;354(9189):1499–503. [Consultado el 07 de marzo de 2019]. DOI: 10.1016/s0140-6736(99)09403-9

WORDEN William J. y WEISMAN Avery D. Psychosocial components of lagtime in cancer diagnosis. *J Psychosom Res* [en línea]. 1975, 19(1). 69–79. [Consultado el 22 de noviembre de 2019]. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(75\)90052-5](https://doi.org/10.1016/0022-3999(75)90052-5)

YANG Yung - Li, et al. Multiplex reverse transcription-polymerase chain reaction as diagnostic molecular screening of 4 common fusion chimeric genes in Taiwanese children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* [en línea]. 2010 Nov;32(8):e323-30. [Consultado el 19 de septiembre de 2019]. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181ed1655

YEOH Amelia, et al. Treatment delay and the risk of relapse in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* [en línea]. 2017, 34(1). 38–42. [Consultado el 23 de julio de 2019]. <https://doi.org/10.1080/08880018.2016.1276235>

YOULDEN Danny R, et al. Differentials in Survival for Childhood Cancer in Australia by Remoteness of Residence and Area Disadvantage . *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [en línea]. 2011 Aug 1, 20(8). 1649–56. [Consultado el 29 de septiembre de 2019]. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0432

ZAPATA TARRÉS Marta, et al. Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex* [en línea]. 2012 Dec; vol. 69, nro 3. 218–25. [Consultado el 20 de junio de 2019]. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-)

11462012000300009

ZEIDLER Lutz, et al. Low platelet counts after induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia are strongly associated with poor early response to treatment as measured by minimal residual disease and are prognostic for treatment outcome. *Haematologica* [en línea]. 2012 Mar, 97(3). 402–9. [Consultado el 23 de julio de 2019]. DOI: 10.3324/haematol.2011.045229

## **ANEXOS**

## Anexo 1. Variables Independientes

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Categorías</b>
Edad	Número de años cumplidos según fecha de nacimiento	Cuantitativa discreta	
Sexo	Condición orgánica del niño	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino
Escolaridad del acudiente	Nivel educativo del padre o la madre	Cualitativa nominal	
Actividad económica del acudiente	Actividad laboral a la que se dedica el padre o madre	Cualitativa nominal	
Procedencia	Lugar de residencia habitual del niño/familia, al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal	
Departamento	Lugar al cual pertenece el lugar de residencia habitual del niño/familia, al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal	
Área	Área geográfica donde se ubica la vivienda	Cualitativa nominal dicotómica	Urbana Rural
Tipo de aseguramiento	Régimen al cual pertenece su prestación de servicios	Cualitativa nominal politómica	Subsidiado Contributivo Ninguno Otro
Esplenomegalia	Es el aumento del tamaño del bazo por encima de los límites estimados del reborde izquierdo en el examen físico inicial	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Hepatomegalia	La hepatomegalia es el aumento del tamaño del hígado, por sobre los límites estimados, en el examen físico inicial	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Dolor óseo	Manifestación de dolor por el niño antes o durante el primer examen físico en las articulaciones	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Fiebre	Registro único de temperatura axilar $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ o dos mediciones $\geq 38^{\circ}\text{C}$ con una separación, entre ambas determinaciones, $< 1$ hora	Cuantitativa continua	Si No

Tiempo de evolución	Tiempo antes del diagnóstico durante el cual el niño o su familia perciben síntomas de enfermedad en el niño	Cuantitativa continua	
Peso	Masa corporal de niño medida en kilogramos	Cuantitativa continua	
Talla	Altura del niño medida en metros	Cuantitativa continua	
Hemoglobina	Valor de laboratorio de la hemoglobina en sangre periférica	Cuantitativa continua	
Hematocrito	Valor del hematocrito en sangre periférica	Cuantitativa continua	
plaquetas	Valor de plaquetas en sangre periférica	Cuantitativa discreta	
neutrófilos	Valor de los granulocitos en sangre periférica	Cuantitativa continua	
Leucocitos	Valor de los leucocitos en sangre periférica	Cuantitativa discreta	
Porcentaje de blastos	Porcentaje de células inmaduras en sangre periférica o medula ósea	Cuantitativa discreta	
Clasificación FAB	Clasificación morfológica de los blastos leucémicos según sus características visibles al microscopio de luz, según FAB.	Cualitativa nominal politémica	L1 L2 L3
Neutropenia febril	<b>Neutropenia:</b> Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 500 céls/mm <sup>3</sup> o < 1.000 céls/mm <sup>3</sup> cuando se predice una caída a una cifra < 500 céls/mm <sup>3</sup> en las 24 ó 48 horas siguientes. Un RAN < 100 céls/mm <sup>3</sup> es considerado como neutropenia profunda <b>Fiebre:</b> Registro único de temperatura axilar ≥38,5°C o dos mediciones ≥38°C con una separación, entre ambas determinaciones, de al menos una hora	Cualitativa nominal	Si No
Fase de tratamiento con presencia de neutropenia febril	Nombre de la fase en que se encuentra en tratamiento en el momento en que se diagnostica la presencia de neutropenia febril	Cualitativa nominal	

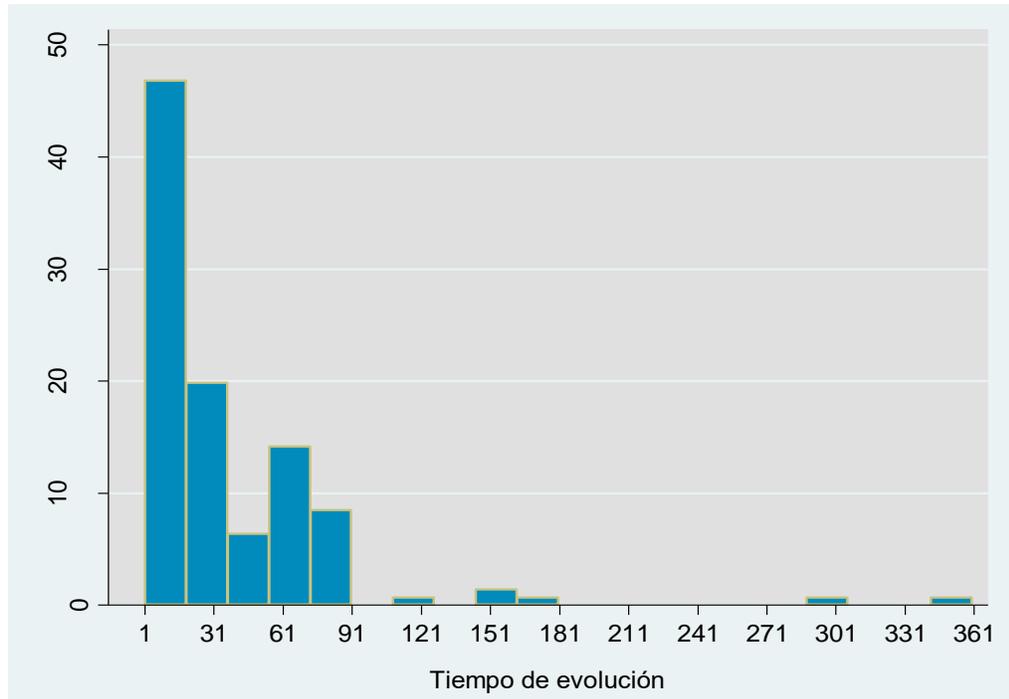
Tipo de protocolo administrado	Nombre del protocolo administrado	Cualitativa nominal politómica
Fecha de inicio de tratamiento	Identificación del día en que inicio tratamiento en la institución	Cuantitativa discreta
Clasificación del Riesgo para administración de tratamiento	Clasificación de riesgo en la cual queda el niño antes de iniciar el tratamiento según clasificación que utiliza el protocolo	Cualitativa nominal politómica

## Anexo 2. Variables Dependientes

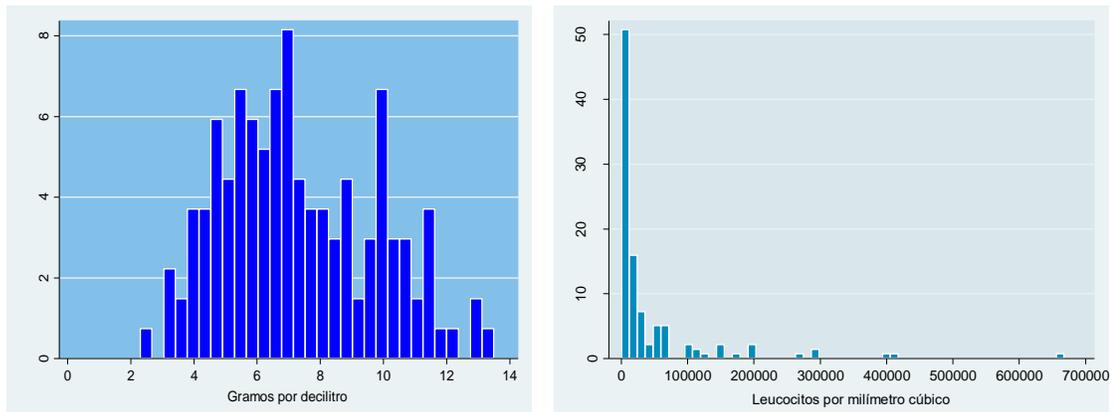
<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Categorías</b>
Mala respuesta en Medula ósea al 15 día de tratamiento	Paciente con >25% de blastos o Aspirado de Medula Ósea M3: > 25% blastos al día 15	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Mala respuesta a la prednisona al 8 día de tratamiento	Paciente con conteo absoluto de blastos en el día 8 >1000/UL en sangre periférica	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Remisión completa al final de la inducción	Paciente con ≤ 5% de blastos en Aspirado de Medula ósea al final de la fase de inducción M1	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Recaída	Presencia de síntomas, hallazgos paraclínicos e imágenes luego de un periodo de ausencia.	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Recaída medula ósea	Reporte de aspirado de medula ósea M2:(5-25% blastos) o M3(>25% blastos)	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Recaída SNC por laboratorio: cito químico y citológico de LCR	SNC 1: citoquímico norma y citología negativa no presencia de linfoblastos SNC 2: <5 mononucleares en citoquímico y citología positiva SNC 3: >5 mononucleares en citoquímico y citología positiva	Cualitativa nominal politómica	Si No
Recaída SNC por clínica	Signos neurológicos de hipertensión endocraneana o parálisis de nervios craneanos a examen físico, o alteraciones en el examen de fondo de ojo asociadas a disminución de la agudeza visual	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Recaída SNC por imaginología	Presencia de masa en parénquima cerebral o meníngeas en TAC o RM, interpretada por pediatra hematooncólogo o radiólogo como compromiso infiltrativo del SNC	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Categorías</b>
Recaída testicular	Aumento indoloro y duro del volumen testicular uni o bilateral por examen comparativo con anteriores controles del paciente masculino por el	Cualitativa nominal dicotómica	Si No

	pediatra hematooncólogo tratante acompañada de una biopsia testicular con blastos		
Recaída combinada	Combinación de dos sitios anteriormente comprometidos en una recaída, medula ósea >5% con blastos	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Fecha de la recaída	Registro de la fecha en que se confirma la recaída	Cuantitativa discreta	
Finaliza tratamiento	Determinar si cumplió con el tratamiento	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Muerte	Condición final del niño	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Causa	Enfermedad de clasificación como causa de la muerte	Cualitativa nominal	
Fecha del último contacto	Fecha que se registra en la historia clínica del ultimo control medico	Cuantitativa discreta	
Abandono	Inasistencia a más de cuatro semanas de tratamiento activo	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Perdido	Paciente que dejo de asistir al tratamiento y no se volvió a tener contacto con el	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Traslado a otra institución	Cambio de lugar de tratamiento del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Eventos	Identificación de los eventos presentados durante la hospitalización	Cualitativa nominal	Si No

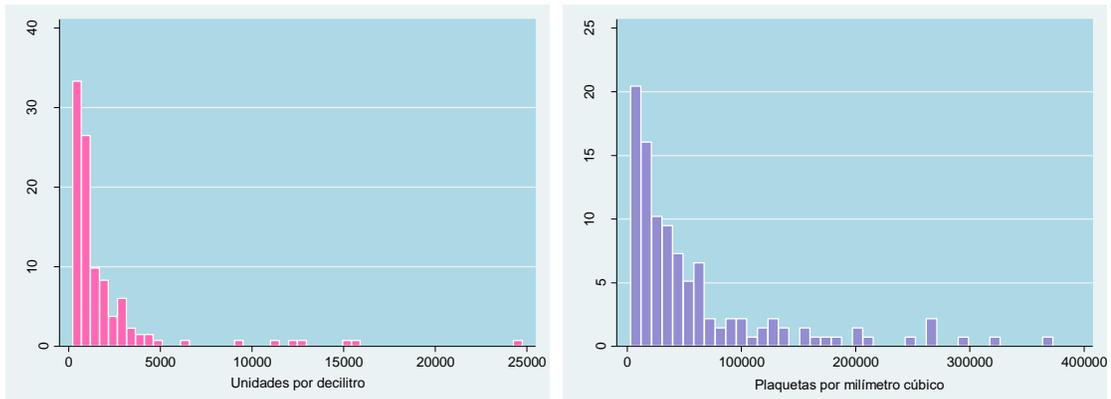
### Anexo 3. Pruebas de laboratorio al momento del diagnóstico



**Figura 3.1.** Tiempo de evolución de la enfermedad



**Figura 3.2.** Distribución de valores de hemoglobina (Izquierda), distribución de valores de leucocitos (derecha)



**Figura 3.3.** Distribución de valores de LDH (Izquierda), distribución de valores de plaquetas (derecha)

#### Anexo 4. Relación entre las variables independientes con morir durante la inducción

**Tabla 4.1** Variables sociodemográficas según condición vital al final de la inducción

Variables sociodemográficas	Fallece		Valor de p
	No (n=137)	Si (n=12)	
<b>Sexo masculino</b>	77 (56,2%)	9 (75,0%)	0,240
<b>Edad</b>	5 (3-8)	5,5 (2,5-11)	0,618
<i>Edad mayor 9 años</i>	22 (16,1%)	5 (41,7%)	<b>0,027</b>
<b>Área rural</b>	46 (33,6%)	3 (25,0%)	0,751
<b>Régimen de afiliación</b>			
<i>Subsidiado</i>	73 (53,3%)	5 (41,7%)	0,641
<i>Contributivo</i>	44 (32,1%)	5 (41,7%)	
<i>No afiliado</i>	20 (14,6%)	3 (25,0%)	
<b>Lugar de procedencia</b>			
<i>Santander</i>	114 (83,2%)	7 (58,3%)	<b>0,028</b>
<i>Otras regiones</i>	12 (8,8%)	1 (8,3%)	
<i>Región Caribe</i>	11 (8,0%)	4 (33,3%)	
<b>Tiempo de movilización</b>			
<i>&lt;2 horas</i>	65 (47,4%)	4 (33,3%)	0,675
<i>2 a 4 horas</i>	43 (31,4%)	5 (41,7%)	
<i>&gt;4 horas</i>	29 (21,2%)	3 (25,0%)	
<b>Tiempo de evolución (días)</b>	(n=130)	(n=12)	
<i>Mediana y RIQ</i>	20 (9-60)	30 (15-60)	0,217
<i>1-20 días</i>	71 (51,8%)	3 (25,0%)	<b>0,122</b>
<i>21-60 días</i>	42(30,7%)	7 (58,3%)	
<i>Más de 60 días</i>	17 (12,4%)	1 (8,3%)	

**Tabla 4.2** Características clínicas al diagnóstico según condición vital al final de la inducción

Características clínicas al diagnóstico	Fallece		Valor de p
	No (n=137)	Si (n=12)	
Palidez	119/135 (88,1%)	10 (83,3%)	0,643
Síndrome febril >2 semanas	95/135 (70,4%)	6 (50,0%)	<b>0,145</b>
Adenopatías	75/135 (55,5%)	8 (66,6%)	0,553
Manifestaciones hemorrágicas	57/135 (42,2%)	8 (66,6%)	<b>0,102</b>
Dolor musculo esquelético	55/135 (40,7%)	4 (33,3%)	0,763
Hepatomegalia	92/135 (68,1%)	9 (75,0%)	0,754
Esplenomegalia	78/135 (57,8%)	9 (75,0%)	0,361
Lisis tumoral	8 /135 (5,9%)	3 (25,0%)	<b>0,048</b>
Presencia de masa	8 /135 (5,9%)	-	1,000
Compromiso confirmado SNC	5/135 (3,7%)	-	1,000

**Tabla 4.3.** Pruebas de laboratorio, según condición vital al final de la inducción

Características de pruebas de laboratorio	Fallece		Valor de p
	No (n=139)	Si(n=12)	
<b>Hemoglobina</b>	124	11	
<i>Hemoglobina (g/dL)*</i>	6,8 (5,3-9,0)	7 (5,9-9,9)	0,533
<i>Hemoglobina (&lt;10 gr/dL)</i>	102 (82,3%)	9 (81,8%)	1,000
<b>Plaquetas</b>	[n=126]	[n=11]	
<i>Plaquetas (mil por mm<sup>3</sup>)*</i>	35,0 (15,0-72,0)	25 (12,6-56)	0,339
<i>Plaquetas (&lt;100.000 mil por mm<sup>3</sup>)</i>	102 (81,0%)	10 (90,9%)	0,689
<b>Leucocitos</b>	[n=126]	[n=12]	
<i>Leucocitos (mil por mm<sup>3</sup>)*</i>	96 (4,5-34,4)	40,2 (11,3-155,5)	0,020
<i>Leucocitos (&gt;50.000 mm<sup>3</sup>)</i>	26 (20,6%)	6 (50,0%)	0,021
<b>LDH</b>	[n=122]	[n=10]	
<i>LDH (UI/dL)*</i>	936,5(627-1804)	1869 (853-3356)	0,106
<i>LDH elevado(&gt;480 UI/dL)</i>	109 (89,3%)	9 (90,0%)	1,000
<b>Blastos en sangre periférica</b>	[n=130]	[n=12]	
<i>Presencia</i>	98 (75,4%)	10 (83,3%)	1,000
<i>Blastos (%)*</i>	53,0 (17-78)	80,5 (65,0-91,0)	0,014
<b>Clasificación morfológica</b>	[n=137]	[n=12]	
<i>L<sub>1</sub></i>	105 (76,6%)	10 (83,3%)	1,000
<i>L<sub>2</sub></i>	27 (19,7%)	2 (16,7%)	
<i>Indeterminado</i>	5 (3,6%)	-	
<b>Inmunofenotipo</b>	[n=108]	[n=7]	
<i>Precursor B fenotipo común</i>	96 (88,9%)	4 (57,1%)	0,046
<i>Precursor T</i>	12 (11,1%)	3 (42,9%)	
<b>Protocolo asignado</b>	[n=137]	[n=12]	
<i>BFM 90</i>	54 (39,4%)	4 (33,3 %)	0,766
<i>ACHOP 2006</i>	83 (60,6%)	8 (66,7%)	
<b>Clasificación de riesgo</b>	[n=139]	[n=12]	
<i>Estándar</i>	74 (53,2%)	-	0,001
<i>Alto</i>	63 (44,6%)	12 (100,0%)	

\*Mediana e RIQ

**Tabla 4.4.** Eventos presentados durante la hospitalización según condición vital al final de la inducción

Sistema afectado	Fallece		Valor de p
	No (n=134)	Si(n=12)	
Sistema hematológico	92 (68,7%)	10 (83,3%)	0,512
Neutropenia febril	24(17,9%)	5 (41,7%)	<b>0,048</b>
Sistema gastrointestinal	11(8,2%)	3 (30,0%)	0,092
Sistema psicológico	13 (9,7%)	1 (8,3%)	1,000
Sistema pulmonar	5 (3,7%)	1 (8,3%)	0,408
Sistema renal	4 (3,0%)	-	1,000
Sistema endocrino	2 (1,5%)	1(8,3%)	0,228
Sistema urinario	2 (1,5%)	1(8,3%)	0,228
Sistema nervioso central	5 (3,7%)	-	0,408
Sistema cardiovascular	1 (0,7%)	-	1,000
Piel y anexos	2 (1,5%)	-	1,000
Complicaciones infecciosas	29 (21,6%)	1 (8,3%)	0,460
Síndrome de lisis tumoral	11 (8,2%)	6 (50,0%)	<b>0,001</b>
Complicación por medicamentos	7 (5,2%)	1 (8,3%)	0,449
Sepsis	1 (0,7%)	1 (8,3%)	<b>0,158</b>
Colitis neutropénica	1 (0,7%)	1 (8,3%)	0,158
Infección catéter	-	1 (8,3%)	0,082
Demora administrativa EAPB	4 (3,0%)	-	1,000
Transfusiones sanguíneas	120 (89,6%)	12 (100,0%)	0,606
<i>Transfusión con GRE</i>	107 (79,9%)	12 (100,0%)	<b>0,124</b>
<i>Transfusión con plaquetas</i>	86 (64,2%)	10 (83,3%)	<b>0,165</b>
Recibir antibióticos	84 (62,4%)	10 (83,3%)	0,213

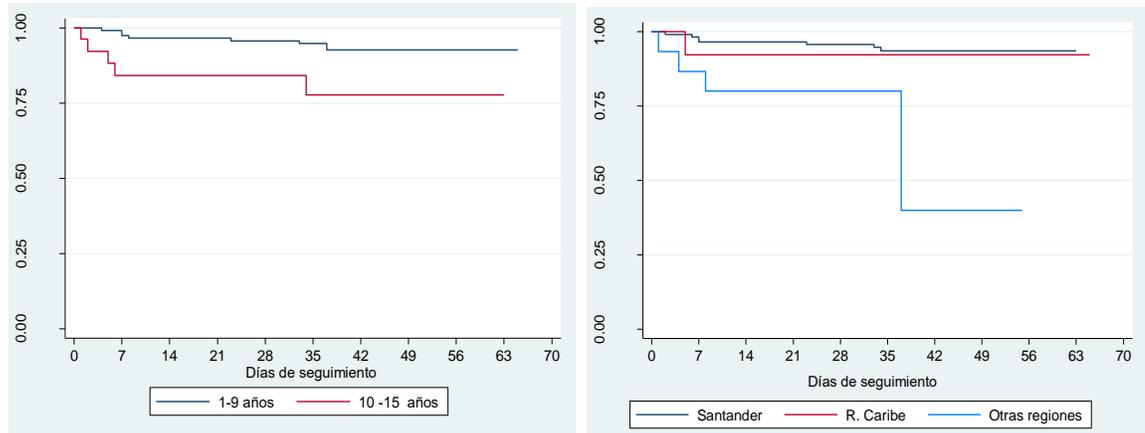
**Anexo 5. Análisis estratificado de las variables independientes en relación con morir durante la inducción**

<b>Variable estratificada/estratos</b>		<b>RR (IC95%)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Tiempo de evolución de síntomas</b>		2,96(0,83-10,50)	0,074
<b>Sexo</b>	Femenino	-	1,000
	Masculino	2,52(0,70-9,08)	
<i>Modelo ajustado</i>		3,46(0,92-12,88)	
<b>Edad</b>	1-9 años	2,66(0,54-12,40)	0,982
	9-15 años	2,75( 0,39-18,98)	
<i>Modelo ajustado</i>		2,69( 0,76-9,53)	
<b>Región de procedencia</b>		4,46(1,52-13,08)	0,0052
<b>Sexo</b>	Femenino	5,8 (0,72-46,55)	0,743
	Masculino	3,8 (1,15-12,94)	
<i>Modelo ajustado</i>		4,19 (1,43-12,20)	
<b>Edad</b>	1-9 años	6,28(1,76-22,44)	0,518
	9-15 años	3,12(0,46-21,11)	
<i>Modelo ajustado</i>		4,71 (1,63-13,60)	
<b>Presencia de síndrome febril al ingreso</b>		0,44 (0,15-1,31)	0,134
<b>Sexo</b>	Femenino	0,86 ( 0,08-9,14)	0,524
	Masculino	0,36 ( 0,11-1,21)	
<i>Modelo ajustado</i>		0,44( 0,14-1,31)	
<b>Edad</b>	1-9 años	0,96 ( 0,19-4,77)	0,233
	9-15 años	0,21( 0,03-1,22)	
<i>Modelo ajustado</i>		0,53( 0,15-1,88)	
<b>Presencia de hemorragias</b>		2,38 ( 0,74-7,57)	0,127
<b>Sexo</b>	Femenino	2,20 ( 0,22-21,97)	0,919
	Masculino	2,52(0,70-9,02)	
<i>Modelo ajustado</i>		2,44(0,77-7,71)	
<b>Edad</b>	1-9 años	-	1,000
	9-15 años	0,31 (0,04-2,10)	
<i>Modelo ajustado</i>		0,31(0,04-2,44)	
<b>Lisis tumoral al diagnóstico</b>		2,38 (0,74-7,57)	0,122
<b>Sexo</b>	Femenino	2,2 (0,22-21,97)	0,919
	Masculino	2,5 (0,70-9,02)	
<i>Modelo ajustado</i>		2,44(0,77-7,71)	
<b>Edad</b>	1-9 años	0	1,000
	9-15 años	0,31 ( 0,04-2,44)	
<i>Modelo ajustado</i>		0,31 ( 0,04-2,44)	
<b>Leucocitos &gt;50.000 por mm<sup>3</sup></b>		2,46 (0,84-7,22)	0,091

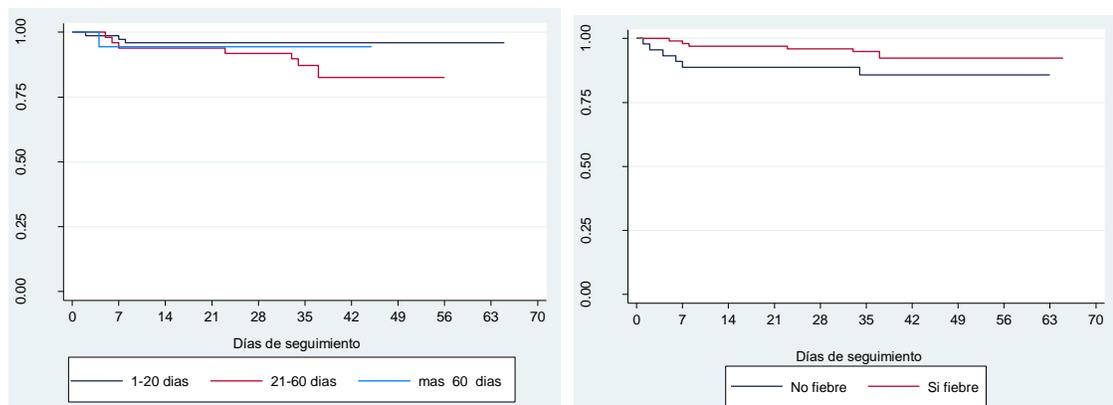
<b>Sexo</b>	Femenino	1,15 (0,10-12,25)	0,445
	Masculino	3,22(0,98-10,53)	
	<i>Modelo ajustado</i>	2,58( 0,87-7,67)	
<b>Edad</b>	1-9 años	3,45 (0,87-13,58)	0,386
	9-15 años	1,33 (0,25-6,87)	
	<i>Modelo ajustado</i>	2,25 ( 0,77-6,57)	
<b>LDH &gt; 480 UI/dL</b>		1,14 ( 0,15-8,19)	0,893
<b>Sexo</b>	Femenino	-	1,000
	Masculino	1,17 ( 0,16-8,46)	
	<i>Modelo ajustado</i>	1,17( 0,16-8,49)	
<b>Edad</b>	1-9 años	0,65 ( 0,084-5,07)	1,000
	9-15 años	-	
	<i>Modelo ajustado</i>	0,64 ( 0,08-4,99)	
<b>Precursor T</b>		4,08(1,21-12,89)	0,009
<b>Sexo</b>	Femenino	4,63 ( 0,54-39,56)	0,874
	Masculino	3,73 ( 1,09-12,75)	
	<i>Modelo ajustado</i>	3,93 ( 1,25-12,35)	
<b>Edad</b>	1-9 años	1,86 ( 0,44- 7,83)	1,000
	9-15 años	-	
	<i>Modelo ajustado</i>	1,86 ( 0,43- 7,90)	
<b>Blastos</b>		1,57 (0,36-6,85)	0,345
<b>Sexo</b>	Femenino	-	1,000
	Masculino	1,2 ( 0,27-5,34)	
	<i>Modelo ajustado</i>	1,20 (0,27-5,35)	
<b>Edad</b>	1-9 años	-	1,000
	9-15 años	0,45 ( 0,09-2,22)	
	<i>Modelo ajustado</i>	0,45 (0,09-2,09)	
<b>Neutropenia febril</b>		2,88 ( 0,98-8,42)	0,048
<b>Sexo</b>	Femenino	2,08 ( 0,20-20,95)	0,755
	Masculino	3,15 ( 0,96 – 10,29)	
	<i>Modelo ajustado</i>	2,88 ( 0,99- 8,39)	
<b>Edad</b>	1-9 años	3 ( 0,74-12,01)	0,948
	9-15 años	2,8 (0,58-13,45)	
	<i>Modelo ajustado</i>	2,90 ( 1,03-8,16)	
<b>Complicación gástrica</b>		3,14 ( 0,96-10,27)	0,058
<b>Sexo</b>	Femenino	-	1,000
	Masculino	4,16 ( 1,24-13,99)	
	<i>Modelo ajustado</i>	4,16 ( 1,25-13,89)	
<b>Edad</b>	1-9 años	3,6 ( 0,80- 16,03)	0,873
	9-15 años	3 ( 0,44-20,27)	
	<i>Modelo ajustado</i>	3,30 ( 1,07-10,15)	

<b>Complicación lisis tumoral</b>		6,45 ( 2,30-18,04)	0,001
<b>Sexo</b>	Femenino	-	0,389
	Masculino	11,23(3,94-31,95)	
	<i>Modelo ajustado</i>	11,23( 3,20-39,35)	
<b>Edad</b>	1-9 años	11,17( 3,51-35,61)	0,097
	9-15 años	1,90 ( 0,37-9,60)	
	<i>Modelo ajustado</i>	5,15 ( 1,83-14,55)	
<b>Complicación sepsis</b>		2,61 ( 0,41-16,53)	0,318
<b>Sexo</b>	Femenino	10 (1,48-67,56)	1,000
	Masculino	-	
	<i>Modelo ajustado</i>	10 (1,22-81,81)	
<b>Edad</b>	1-9 años	4,91 (0,76-31,61)	1,000
	9-15 años	-	
	<i>Modelo ajustado</i>	4,91 ( 0,75-31,83)	
<b>Complicación por colitis neutropenica</b>		6,45 ( 1,46-29,26)	0,030
<b>Sexo</b>	Femenino	-	1,000
	Masculino	10,37 ( 2,11 -50,79)	
	<i>Modelo ajustado</i>	10,37 ( 5,36-20,04)	
<b>Edad</b>	Femenino	-	1,000
	Masculino	6,25(1,08-36,06)	
	<i>Modelo ajustado</i>	6,25( 2,54-15,34)	
<b>Transfusión plaquetas</b>		2,60 (0,59-11,43)	0,184
<b>Sexo</b>	Femenino	1,17 ( 0,11-12,46)	0,460
	Masculino	3,78 (0,60-23,79)	
	<i>Modelo ajustado</i>	2,29 ( 0,49-10,65)	
<b>Edad</b>	Femenino	-	1,000
	Masculino	1,1,( 0,21-5,66)	
	<i>Modelo ajustado</i>	1,1 ( 0,21-5,50)	

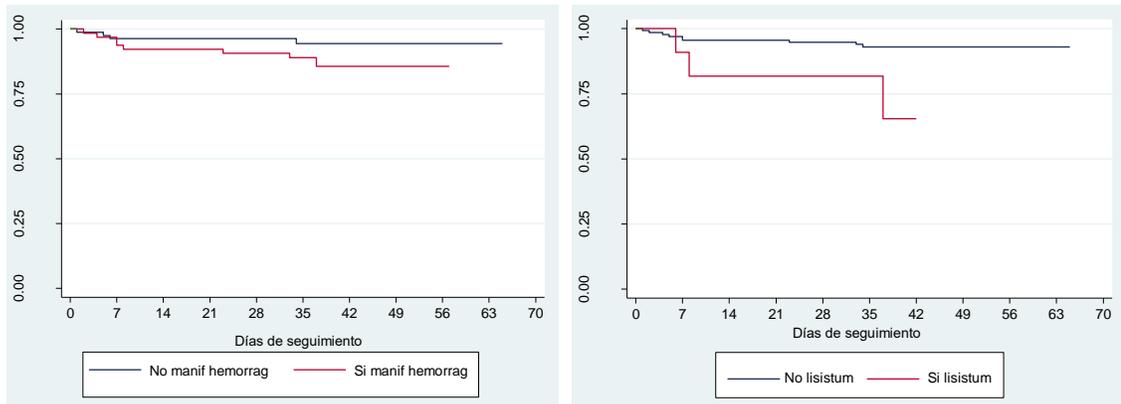
## Anexo 6. Curvas de Kaplan-Meier, sobrevida durante la inducción a la remisión



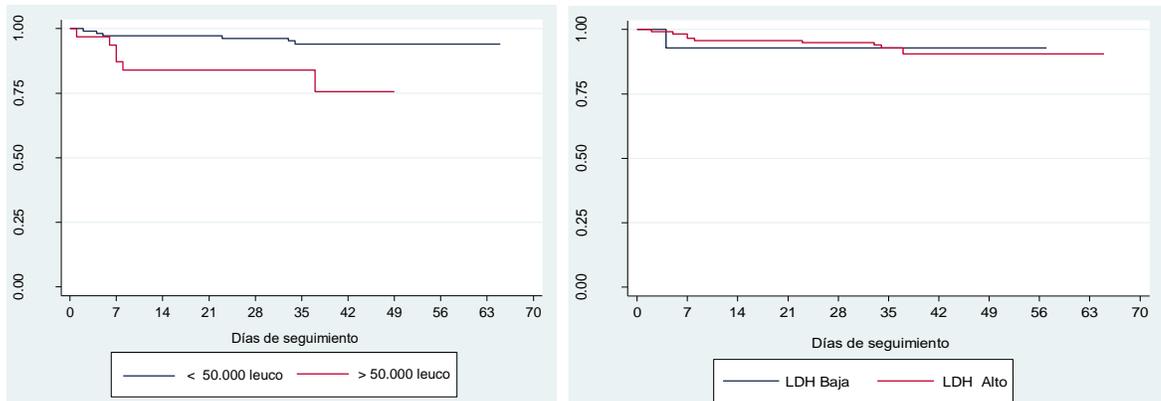
**Figura 6.1.** Sobrevida durante la inducción a la remisión según edad (izquierda,  $p=0,014$ ) o lugar de procedencia (derecha,  $p=0,010$ )



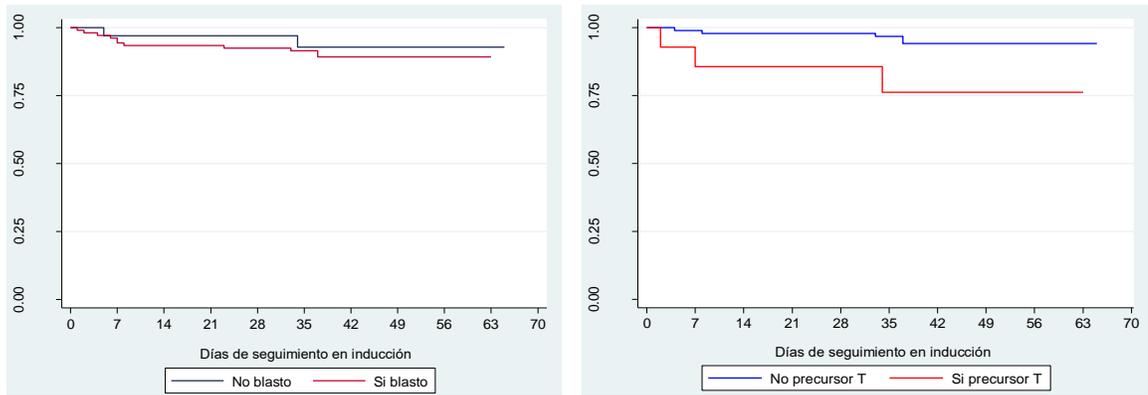
**Figura 6.2.** Sobrevida durante la inducción a la remisión según tiempo de evolución de síntomas (izquierda,  $p=0,165$ ) o presencia de fiebre como sintoma al diagnóstico (derecha,  $p=0,308$ )



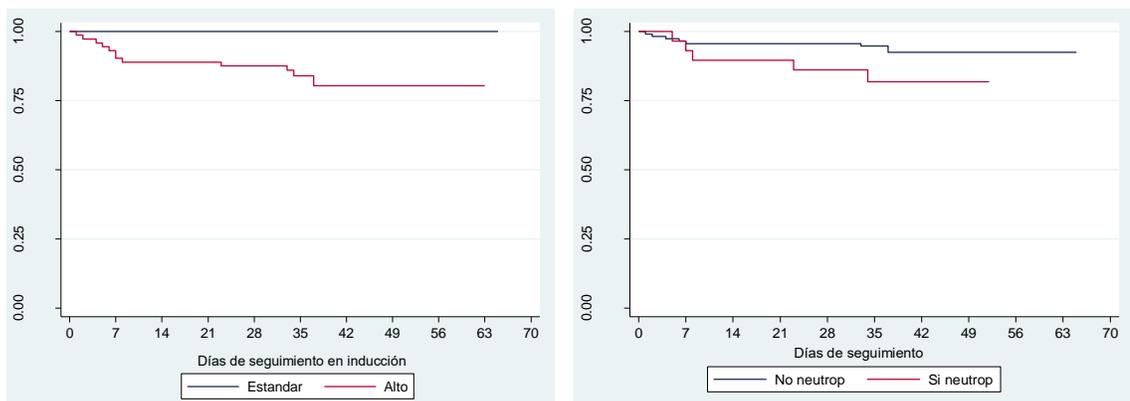
**Figura 6.3.** Sobrevida durante la inducción a la remisión presencia de manifestaciones hemorrágicas al diagnóstico (izquierda,  $p=0,309$ ) o lisis tumoral al diagnóstico (derecha,  $p=0,064$ ).



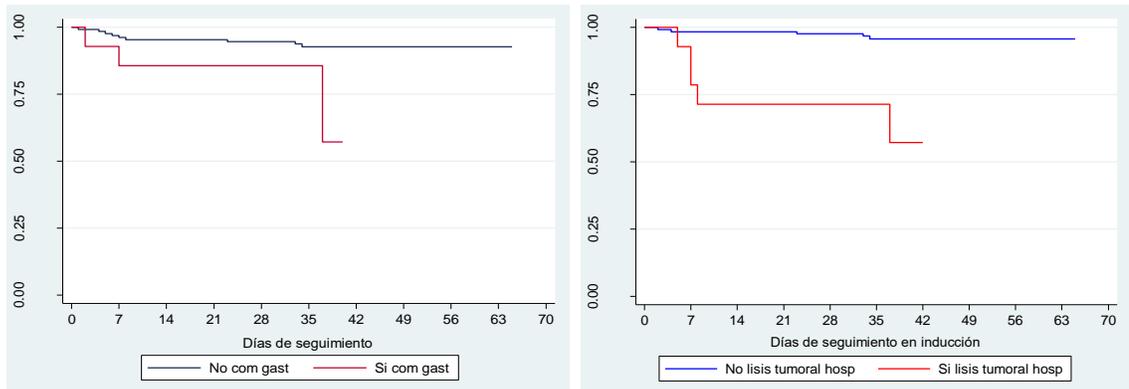
**Figura 6.4.** Sobrevida durante la inducción a la remisión según leucocitos por cien mil al ingreso (izquierda,  $p=0,031$ ) o LDH elevada al ingreso (derecha,  $p=0,649$ ).



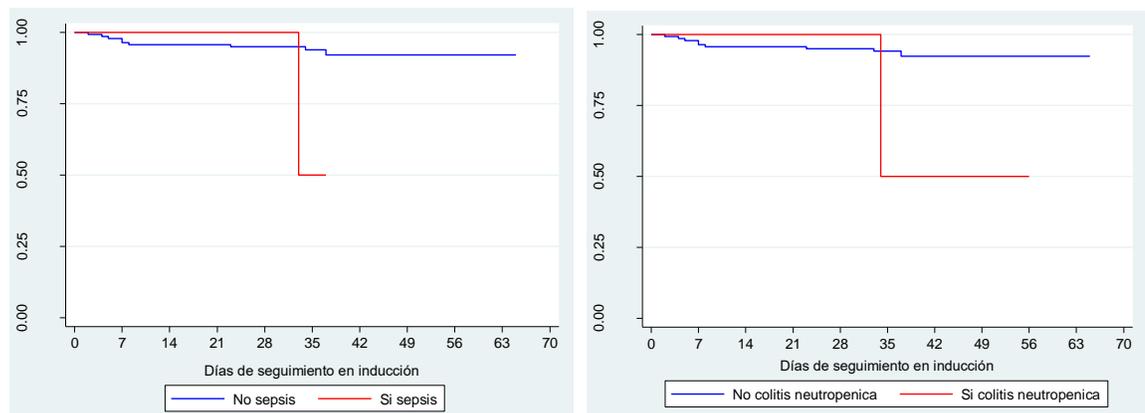
**Figura 6.5.** Sobrevida durante la inducción a la remisión según presencia de de blastos en sangre periférica (izquierda,  $p=0,538$ ) o tipo de precursor (derecha,  $p=0,019$ ).



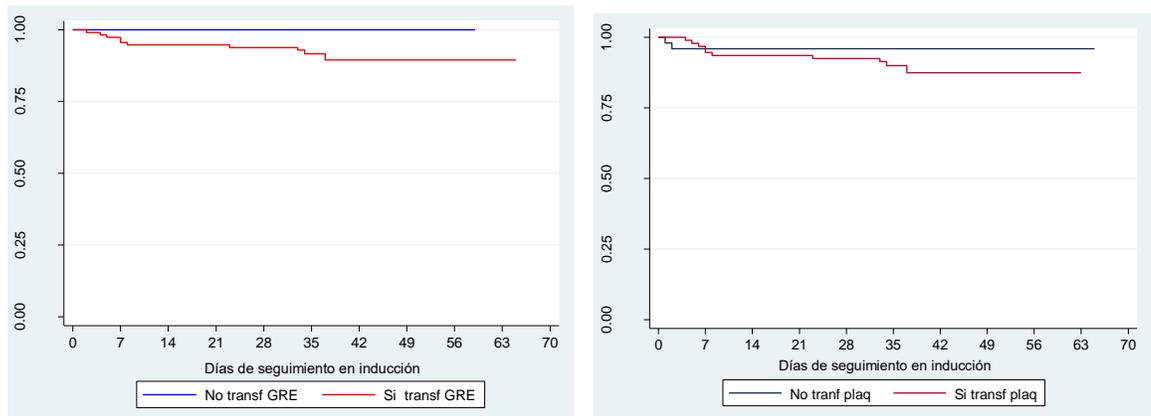
**Figura 6.6.** Sobrevida durante la inducción a la remisión según riesgo (izquierda,  $p=0,003$ ) y la presencia de neutropenia febril (derecha,  $p=0,064$ ).



**Figura 6.7.** Sobrevida durante la inducción a la remisión según presencia de complicaciones gástricas (izquierda,  $p=0,051$ ) o de lisis tumoral en hospitalización (derecha,  $p=0,064$ ).



**Figura 6.8.** Sobrevida durante la inducción a la remisión según tener la presencia de sepsis (izquierda,  $p=0,1319$ ) o colitis neutropenica (derecha,  $p=0,054$ ) durante el tratamiento.



**Figura 6.9.** Sobrevida durante la inducción a la remisión según transfusión de GRE (izquierda,  $p=0,085$ ) o transfusión de plaquetas (derecha,  $p=0,194$ )

## Anexo 7. Evaluación del modelo multivariado de la mortalidad durante la inducción a la remisión

### Modelo de riesgos proporcionales de Cox

La tabla 7.1 muestra el modelo de sobrevida de Cox para explicar el riesgo instantáneo (Hazard Ratio) de presentación de muerte durante la inducción; el modelo incluye cinco variables. Este modelo es adecuado dado que no hay diferencias significativas entre los valores predichos y los observados (tabla 7.2), además cumple con el principio de riesgos proporcionales en cada una de las variables incluidas en el modelo tanto desde la perspectiva numérica (tabla 7.3) como gráfica (figuras 7.1 a 7.4).

**Tabla 7.1.** Variables relacionadas con la mortalidad según modelo de sobrevida de Cox durante la inducción

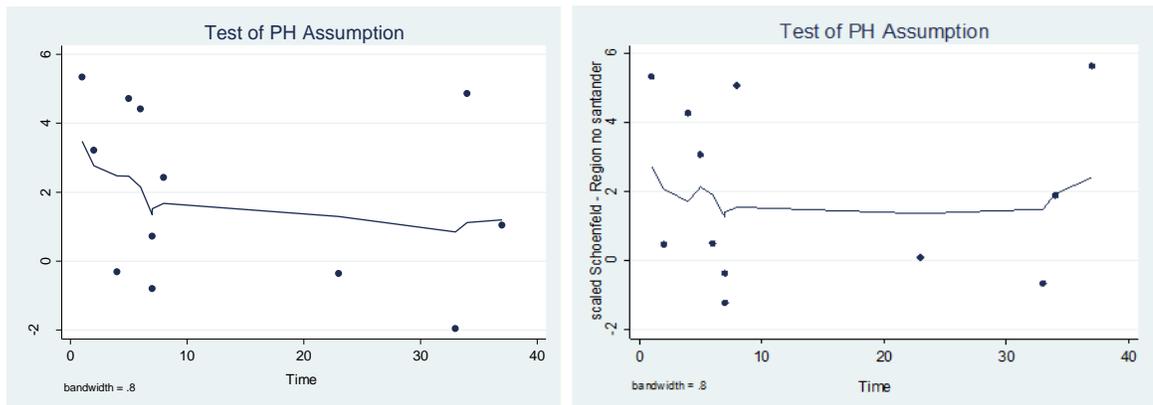
Variable	HR	IC 95%	Valor p
Edad >9 años	6,95	1,88-25,58	0,004
Vive región no Santander	7,48	1,98-28,17	0,003
Leucocitos > 50.000 mm <sup>3</sup>	3,88	1,19-12,61	0,022
Neutropenia en inducción	4,42	1,31-14,93	0,016

**Tabla 7.2.** Evaluación de la especificación del modelo de sobrevida de Cox para la mortalidad durante la inducción

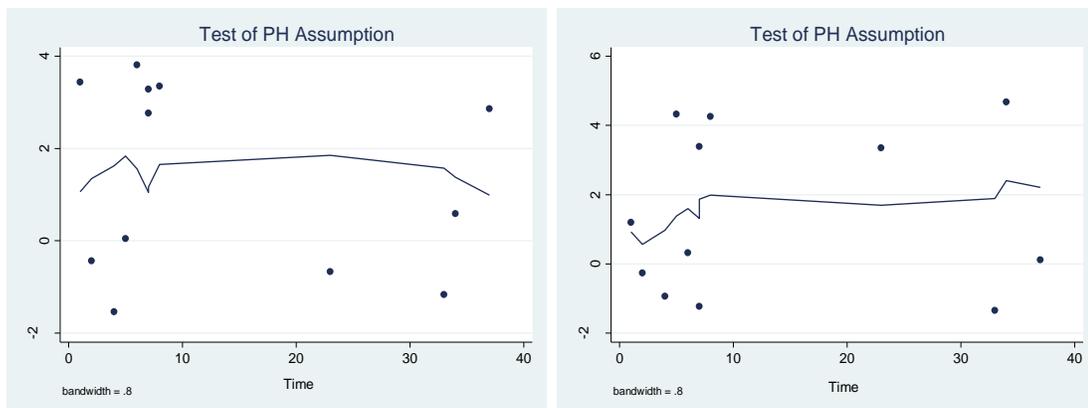
Variable	Coefficiente	Error Estándar	Z	Valor p	IC 95%
Valor predicho	0,975	0,226	4,31	0,001	0,53-1,41
Valor predicho al cuadrado	0,005	0,002	1,98	0,047	0,06-0,01

**Tabla 7.3.** Evaluación global de la presunción de riesgos proporcionales del modelo de sobrevida de Cox para la mortalidad durante la inducción

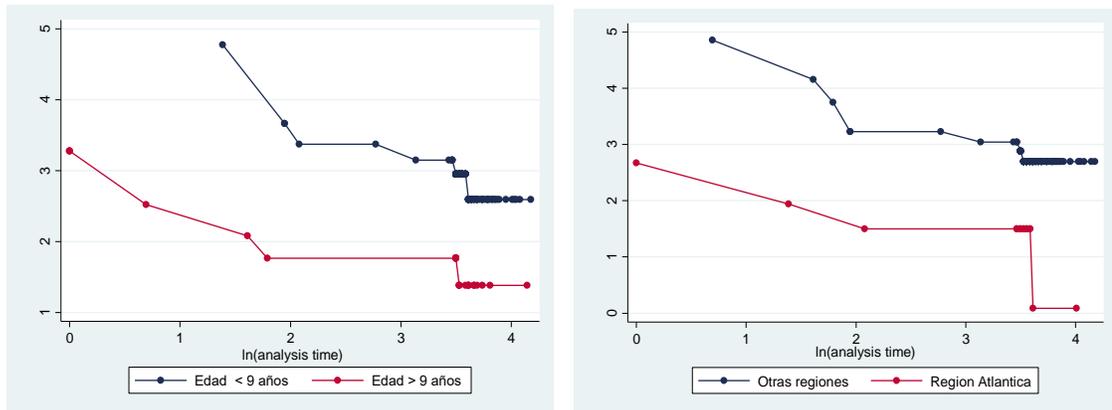
Variable	Rho	Chi <sup>2</sup>	gl	Valor de p
Edad >9 años	0,412	1,12	1	0,289
Vive región no Santander	-0,028	0,13	1	0,918
Leucocitos > 50.000 mm <sup>3</sup>	-0,207	0,47	1	0,492
Neutropenia en inducción	0,047	0,03	1	0,861
<b>Prueba global</b>		<b>1,91</b>	<b>4</b>	0,964



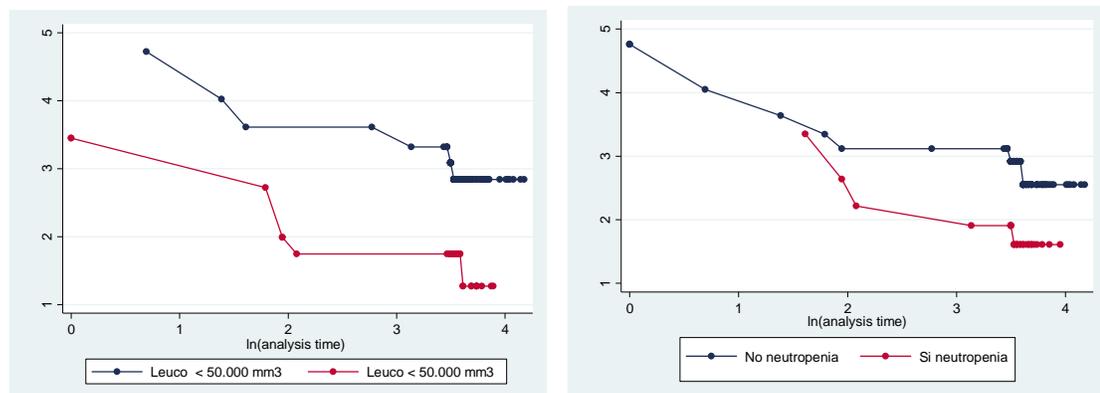
**Figura 7.1.** Prueba de Granbash de la proporcionalidad del riesgo en el modelo de sobrevivida de Cox para la mortalidad durante la inducción según edad (izquierda) y region de procedencia (derecha).



**Figura 7.2.** Prueba de Granbash de la proporcionalidad del riesgo en el modelo sobrevivida de Cox para la mortalidad durante la inducción según leucocitos > 50.000 mm<sup>3</sup> (izquierda) y neutropenia durante el tratamiento (derecha).

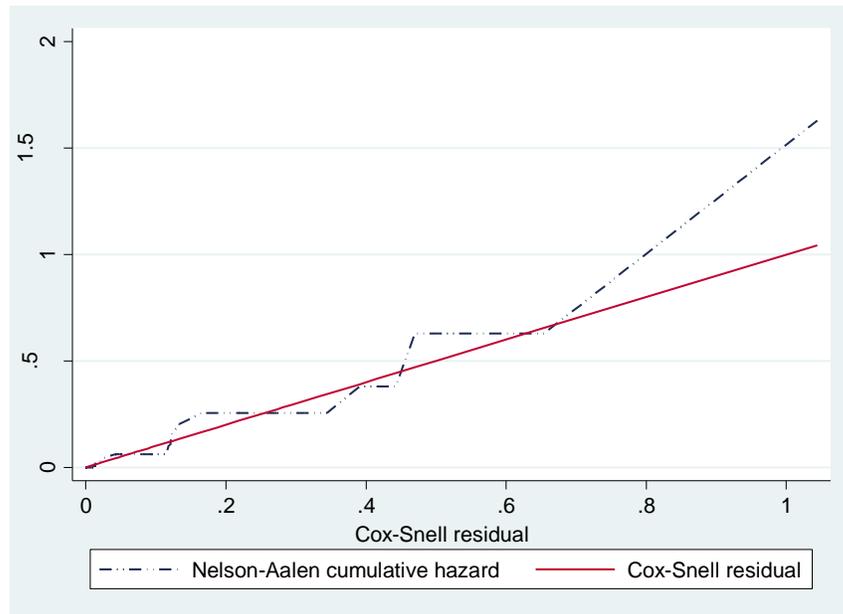


**Figura 7.4.** Prueba de la proporcionalidad del riesgo en el modelo de sobrevida de Cox para la mortalidad durante la inducción según edad (izquierda) y procedencia (derecha).



**Figura 7.5.** Prueba de la proporcionalidad del riesgo en el modelo de sobrevida de Cox para la mortalidad durante la inducción según manifestaciones leucocitos (izquierda) y neutropenia durante el tratamiento (derecha).

Al realizar la evaluación de la bondad de ajuste del modelo de sobrevida de Cox para la mortalidad durante la inducción se encontró que el riesgo acumulativo se ajusta razonablemente a la recta generada por los residuales de Cox-Snell (figura 7.7), lo cual se relaciona con la no significancia hallada con la prueba de Groonesby y Brogan para la bondad de ajuste del modelo (tabla 7.4), el *Score test* ( $p=0,851$ ), la prueba de máxima verosimilitud ( $p=0,850$ ), y con que la capacidad discriminatoria del modelo es adecuada (estadístico C de Harrell,  $p=0,813$ ).

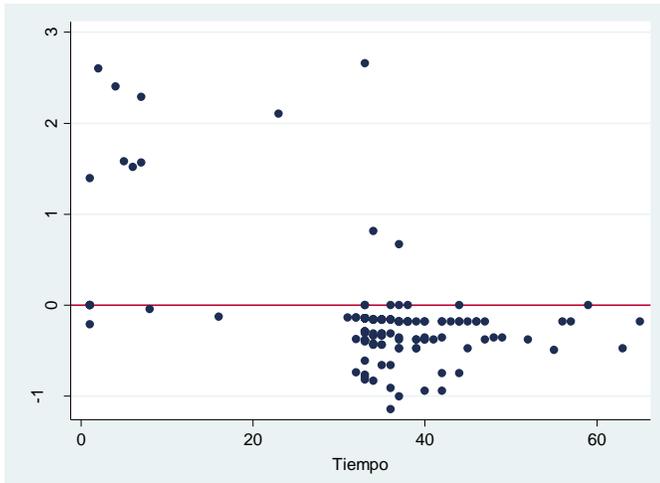


**Figura 7.7.** Residuos de Cox-Snell frente al riesgo acumulado de Nelson-Aalen para evaluar la bondad de ajuste del modelo de Cox para la mortalidad durante la inducción.

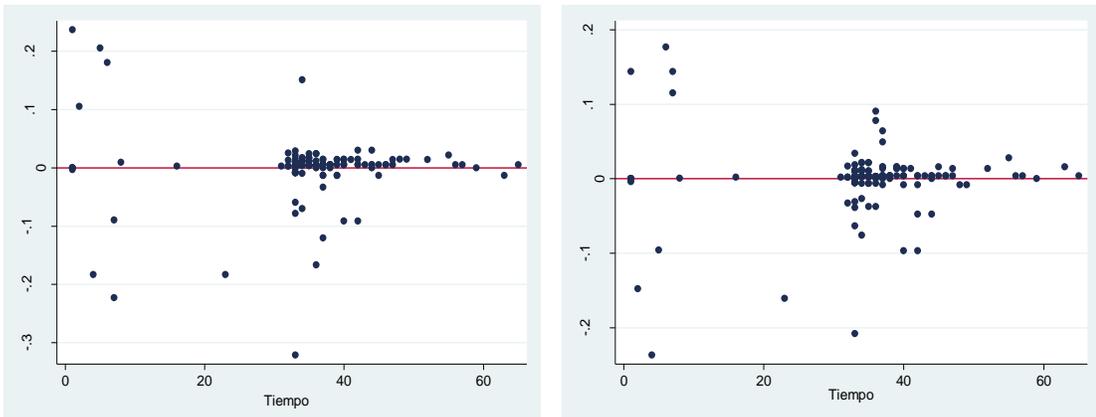
**Tabla 7.4.** Bondad de ajuste del modelo de sobrevivencia de Cox para la mortalidad durante la inducción según la prueba de Gronesby y Borgan

Cuantil de riesgo	observado	esperado	Valor z	Valor p	Observaciones
1	1	0,87	0,14	0,889	76
2	11	11,13	-0,039	0,969	73
Total	12	12			149

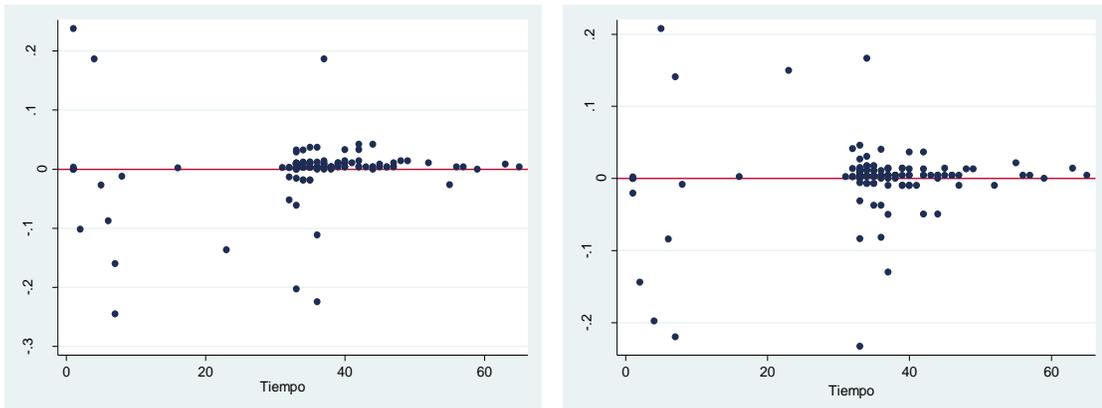
Como lo señala el análisis de los residuales de deviance (figura 7.8) están entre los valores normales (-1.4 -2,5) y los  $df\beta$  (-0,6- 0,2); figuras 7.9 a 7.11), en donde estos tienen distribución aproximada alrededor de cero.



**Figura 7.8.** Residuos de devianza del modelo de sobrevida de Cox para la mortalidad durante la inducción.



**Figura 7.9.** Residuos  $d\beta$  de las variables incluidas en el modelo de sobrevida de Cox para la mortalidad durante la inducción: edad (izquierda) y leucocitos (derecha).



**Figura 7.10.** Residuos dfbetas de las variables incluidas en el modelo de sobrevivencia de Cox para la mortalidad durante la inducción: lugar de procedncia (izquierda) y neutropenia durante el tratamiento (derecha).

**Anexo 8. Relación entre las variables independientes con presentar recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión**

**Tabla 8.1.** Características sociodemográficas al diagnóstico e incidencia de Recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión

Características sociodemográficas	Recaída o muerte		Valor de p
	No presentó (n=107)	Si presentó (n=23)	
<b>Sexo masculino</b>	58 (54,2%)	14 (60,9%)	0,560
<b>Años edad (mediana, RIQ)</b>	5 (3-8)	5 (3-10)	0,547
<b>Edad mayor 9 años</b>	14 (13,1%)	6 (26,1%)	<b>0,117</b>
<b>Área rural</b>	37 (34,6%)	7 (30,4%)	0,703
<b>Régimen de afiliación</b>			
<i>Subsidiado</i>	61 (57,0%)	9 (39,1%)	0,362
<i>Contributivo</i>	31 (29,0%)	9 (39,1%)	
<i>No afiliado</i>	15 (14,0%)	5 (21,8%)	
<b>Lugar de procedencia</b>			
<i>Santander</i>	88 (82,2%)	21 (91,3%)	0,719
<i>Otras regiones</i>	10 (9,3%)	1 (4,3%)	
<i>Región Caribe</i>	9 (8,4%)	1 (4,3%)	
<b>Tiempo de movilización</b>			
<i>&lt;2 horas</i>	48 (44,9%)	14 (60,9%)	0,412
<i>2 a 4 horas</i>	36 (33,6%)	5 (21,7%)	
<i>&gt;4 horas</i>	23 (21,5%)	4 (17,4%)	
<b>Tiempo de evolución (días)</b>	(n=104)	(n=23)	
<i>Mediana y RIQ</i>	20 (8,5-45)	30 (10-90)	<b>0,171</b>
<i>1-20 días</i>	59 (56,7%)	10 (43,5%)	<b>0,094</b>
<i>21-60 días</i>	35 (33,7%)	7 (30,4%)	
<i>Más de 60 días</i>	10 (9,6%)	6 (26,1%)	

**Tabla 8.2.** Características clínicas al diagnóstico e incidencia de Recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión

Características clínicas al diagnóstico	Recaída o muerte		Valor de p
	No presentó (n=107)	Si presentó (n=23)	
Palidez	96(89,7%)	20(87,0%)	0,713
Síndrome febril >2 semanas	75(70,1%)	17(73,9%)	0,715
Adenopatías	57(53,3%)	17(73,9%)	<b>0,070</b>
Manifestaciones hemorrágicas	45(42,1%)	11(47,8%)	0,612
Dolor musculo esquelético	43(40,2%)	10(43,5%)	0,771
Hepatomegalia	73(68,2%)	18(78,3%)	0,341
Esplenomegalia	62(57,9%)	15(65,2%)	0,520

Lisis tumoral	7(6,5%)	1(4,3%)	1,000
Presencia de masa	6(5,6%)	2(8,7%)	0,631
Compromiso del SNC (conf lab)	3(2,8%)	2(8,7%)	0,214

**Tabla 8.3.** Pruebas de laboratorio al diagnóstico e incidencia de Recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión

Características de pruebas	Recaída o muerte		Valor de p
	No presentó (n=107)	Si presentó (n=23)	
<b>Hemoglobina</b>	[n=99]	[n=22]	
<i>Hemoglobina (g/dL)*</i>	6,7(5,2-8,9)	8,4(6,5-10,1)	0,060
<i>Hemoglobina (&lt;10 gr/dL)</i>	83 (83,8%)	16 (72,7%)	0,222
<b>Plaquetas (mil por mm<sup>3</sup>)</b>	[n=101]	[n=22]	
<i>Plaquetas (mil por mm<sup>3</sup>)*</i>	35 (15-72)	27(14-60,2)	0,729
<i>Plaquetas (&lt;100,000 mil por mm<sup>3</sup>)</i>	81 (82,2%)	20 (82,6%)	0,359
<b>Leucocitos</b>	[n=101]	[n=22]	
<i>Leucocitos (mil por mm<sup>3</sup>)*</i>	9,2 (3,7-32,2)	13,2(4,7-63,8)	0,207
<i>Leucocitos (&gt;50.000 mm<sup>3</sup>)</i>	17 (16,8%)	8(36,3%)	0,039
<b>LDH</b>	[n=97]	[n=22]	
<i>LDH (UI/dL)*</i>	888(624-1666)	1283,5 (649-2617)	0,131
<i>LDH elevado</i>	85 (89,0%)	21 (86,9%)	0,458
<b>Blastos en sangre periférica</b>	[n=104]	[n=23]	
<i>Presencia</i>	78 (45,0%)	18 (78,2%)	0,742
<i>Blastos (%)*</i>	51% (20%-76%)	59%(17%-8%)	0,551
<b>Clasificación morfológica</b>	[n=107]	[n=23]	
<i>L<sub>1</sub></i>	84 (78,5%)	17 (73,9%)	0,760
<i>L<sub>2</sub></i>	20 (18,7%)	6 (26,1%)	
<i>Indeterminado</i>	3 (2,8%)	-	
<b>Inmunofenotipo</b>	[n=83]	[n=20]	
<i>Precursor B fenotipo común</i>	75 (90,4%)	17 (85,0%)	0,443
<i>Precursor T</i>	8 (9,6%)	3 (15,0%)	
<b>Protocolo asignado</b>	[n=107]	[n=23]	
<i>BFM 90</i>	43 (40,2%)	7 (30,4%)	0,383
<i>ACHOP 2006</i>	64 (59,8%)	16 (69,6%)	
<b>Clasificación de riesgo</b>	[n=107]	[n=23]	
<i>Estándar</i>	59(55,1%)	12(52,2%)	0,795
<i>Alto</i>	48(44,9%)	11(47,8%)	

\*Mediana e RIQ

**Tabla 8.4.** Presencia de eventos adversos e incidencia de Recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión

Sistema afectado	Recaída o muerte		Valor de p
	No presentó (n=107)	Si presentó (n=23)	
Neutropenia febril	21 (19,6%)	3 (13,0%)	0,566
Sistema cardiovascular	1 (0,9%)	-	1,000
Sistema pulmonar	4 (3,7%)	1 (4,3%)	1,000
Sistema gastrointestinal	8 (7,5%)	2 (8,7%)	1,000
Sistema hematológico	71 (66,4%)	18 (78,3%)	0,265
Sistema renal	3 (2,8%)	-	1,000
Sistema urinario	2 (1,9%)	-	1,000
Piel y anexos	1 (0,9%)	1 (4,3%)	0,324
Sistema nervioso central	-	3 (13,0%)	<b>0,005</b>
Efectos psicológicos	10 (9,3%)	2 (8,7%)	1,000
Sepsis	1 (0,9%)	-	1,000
Reproductor	1 (0,9%)	-	1,000
Complicaciones por medicamentos	6 (5,6%)	1 (4,3%)	1,000
Colitis neutropénica	1 (0,9%)	-	1,000
Síndrome de lisis tumoral	8 (7,5%)	1 (4,3%)	1,000
Complicaciones infecciosas	24 (22,4%)	5 (21,7%)	0,942
Demora administrativas EAPB	3 (2,8%)	1 (4,3%)	0,546
Transfusiones sanguíneas	96 (89,7%)	20 (87,0%)	0,713
<i>Transfusión con GRE</i>	85 (79,4%)	18 (78,3%)	0,899
<i>Transfusión con plaquetas</i>	71 (66,4%)	13 (56,5%)	0,371
Recibir antibióticos	68 (63,6%)	13 (56,5%)	0,528

**Tabla 8.5.** Presencia de eventos adversos e incidencia de Recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión

Sistema afectado	Recaída o muerte		Valor de p
	No presentó (n=107)	Si presentó (n=23)	
Neutropenia febril	31 (29,0%)	9 (39,1%)	0,338
Sistema cardiovascular	-	1 (4,3%)	<b>0,177</b>
Sistema pulmonar	18 (16,8%)	4 (17,4%)	1,000
Sistema gastrointestinal	45 (42,1%)	9 (39,1%)	1,000
Sistema hematológico	75 (70,1%)	22 (95,7%)	<b>0,008</b>
Sistema renal	1 (0,9%)	1 (4,3%)	0,324
Sistema urinario	4 (3,7%)	2 (8,7%)	0,287
Sistema reproductor	2 (1,9%)	-	1,000
Piel y anexos	4 (3,7%)	1 (4,3%)	1,000

Sistema nervioso central	1 (0,9%)	3 (13,0%)	0,017
Efectos psicológicos	4 (3,7%)	1 (4,3%)	1,000
Complicaciones por medicamentos	19 (17,8%)	8 (34,8%)	0,089
Colitis neutropénica	6 (5,6%)	-	0,590
Síndrome de lisis tumoral	1 (0,9%)	-	1,000
Complicaciones infecciosas	26 (24,3%)	11 (47,8%)	0,039
Sepsis	1 (0,9%)	3 (13,0%)	0,017
Infección de catéter	7 (6,5%)	-	0,352
Demora administrativa EAPB	14 (13,1%)	8 (34,8%)	0,027
Transfusiones sanguíneas	67 (62,6%)	17 (73,9%)	0,304
<i>Transfusión con GRE</i>	65 (60,7%)	19 (82,6%)	0,056
<i>Transfusión con plaquetas</i>	42 (39,3%)	11 (47,8%)	0,448
Recibir antibióticos	51 (47,7%)	15 (65,2%)	0,168

**Anexo 9. Análisis estratificados de las variables independientes en relación con la recaída o muerte durante la fase de tratamiento posterior a la inducción a la remisión**

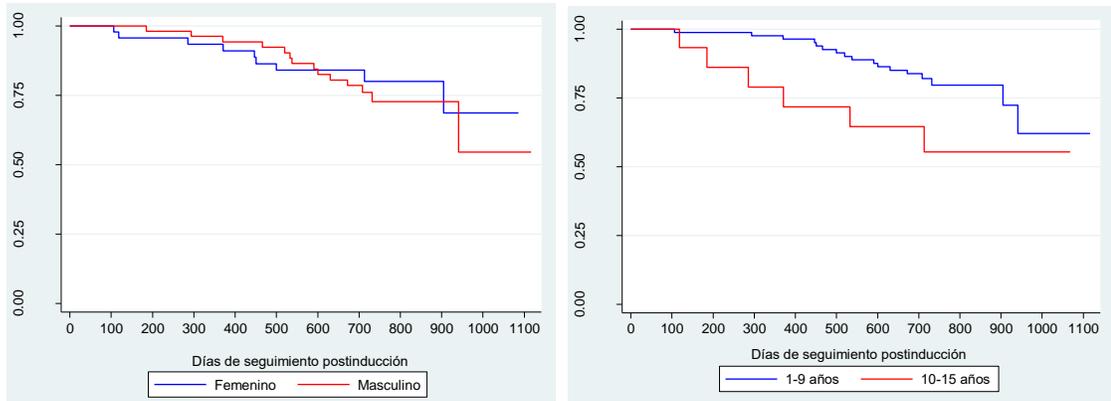
Variable estratificada/estratos		RR (IC95%)	Valor de p
<b>Tiempo de evolución de síntomas</b>		2,44 (1,13-5,28)	
<b>Sexo</b>	Femenino	2,04 (0,52-7,93)	0,734
	Masculino	2,71 (1,07-6,83)	
	<i>Modelo ajustado</i>	2,47 (1,15-5,32)	
<b>Edad</b>	1-9 años	2,43 (0,94-6,27)	0,809
	9-15 años	2,00 (0,54-7,31)	
	<i>Modelo ajustado</i>	2,27 (1,05-4,88)	
<b>Adenopatías al diagnóstico</b>		2,14 8 0,90-5,08)	
<b>Sexo</b>	Femenino	1,62 (0,44-5,87)	0,593
	Masculino	2,61 (0,79-8,58)	
	<i>Modelo ajustado</i>	2,10 (0,87-5,02)	
<b>Edad</b>	1-9 años	3,61 (1,10-11,85)	0,063
	9-15 años	0,66 (0,17-2,51)	
	<i>Modelo ajustado</i>	1,70 (0,70-4,12)	
<b>Compromiso del SNC al diagnóstico</b>		2,38 (0,75-7,46)	
<b>Sexo</b>	Femenino	1,68 (0,27-10,35)	0,220
	Masculino	5,46 (3,34-8,92)	
	<i>Modelo ajustado</i>	5,04 (3,13-8,09)	
<b>Edad</b>	1-9 años	3,53 (1,19-1,47)	1,000
	9-15 años	0	
	<i>Modelo ajustado</i>	3,53 (1,19-10,47)	
<b>Hemoglobina &lt;10 gr/dL</b>		0,59 (0,26-1,34)	
<b>Sexo</b>	Femenino	0	1,000
	Masculino	0,32 (0,13-0,77)	
	<i>Modelo ajustado</i>	0,32 (0,13-0,77)	
<b>Edad</b>	1-9 años	0,41 (0,17-1,00)	0,118
	9-15 años	2,33 (0,32-16,95)	
	<i>Modelo ajustado</i>	0,59 (0,26-1,34) 0,55 (0,24-1,24)	
<b>Leucocitos &gt;50.000 por mm<sup>3</sup></b>		2,24 (1,05-4,73)	
<b>Sexo</b>	Femenino	1,93 (0,53-7,03)	0,716
	Masculino	2,59 (1,05-6,36)	
	<i>Modelo ajustado</i>	2,35 (1,12-4,92)	
<b>Edad</b>	1-9 años	3,51 (1,54-8,00)	1,000
	9-15 años	0	
	<i>Modelo ajustado</i>	3,51 (1,54-8,00)	
<b>LDG &gt; 480 UI/dL</b>		2,57 (0,37-17,59)	
<b>Sexo</b>	Femenino	0	1,000

	Masculino <i>Modelo ajustado</i>	2,40 (0,35-16,40) 2,40 (0,35-16,40)	
<b>Edad</b>	1-9 años 9-15 años <i>Modelo ajustado</i>	1,97 (0,28-13,49) 0 1,97 (0,28-13,49)	1,000
<b>Precursor T</b>		1,47 (0,51-4,24)	
<b>Sexo</b>	Femenino Masculino <i>Modelo ajustado</i>	1,02 (0,15-6,93) 1,96 (0,58-6,55) 1,62 (0,58-4,52)	0,573
<b>Edad</b>	1-9 años 9-15 años <i>Modelo ajustado</i>	1,55 (0,26-9,13) 0,78 (0,19-3,21) 1,02 (0,34-3,08)	0,553
<b>Grupo de tratamiento</b>		1,42 (0,63-3,22)	
<b>Sexo</b>	Femenino Masculino <i>Modelo ajustado</i>	0,9 (0,25-3,20) 2 (0,69-5,78) 1,43 (0,63-3,25)	0,344
<b>Edad</b>	1-9 años 9-15 años <i>Modelo ajustado</i>	1,54 (0,58-4,06) 1,07 (0,25-4,48) 1,37 (0,61-3,06)	0,684
<b>Clasificación de riesgo</b>		1,03 (0,52-2,31)	
<b>Sexo</b>	Femenino Masculino <i>Modelo ajustado</i>	0,91 (0,27-3,07) 1,25(0,48-3,19) 1,11 (0,53-2,33)	0,693
<b>Edad</b>	1-9 años 9-15 años <i>Modelo ajustado</i>	1,62 (0,67-3,89) 0,21 (0,05-0,87) 0,92 (0,43-1,93)	0,016
<b>Complicación SNC inducción</b>		6,35 (4,24-9,49)	
<b>Sexo</b>	Femenino Masculino <i>Modelo ajustado</i>	7,12 (3,74-13,54) 5,83 (3,48-9,76) 6,30 (4,22-9,42)	0,634
<b>Edad</b>	1-9 años 9-15 años <i>Modelo ajustado</i>	7,64 (4,68-12,45) 0 7,64 (4,68-12,45)	1,000
<b>Complicación cardiovascular postinducción</b>		5,86 (4,00-8,57)	
<b>Sexo</b>	Femenino Masculino <i>Modelo ajustado</i>	0 5,46 (3,34-8,92) 5,46 (3,34-8,92)	1,000
<b>Edad</b>	1-9 años 9-15 años <i>Modelo ajustado</i>	6,81 (4,33-10,71) 0 6,81 (4,33-10,71)	1,000

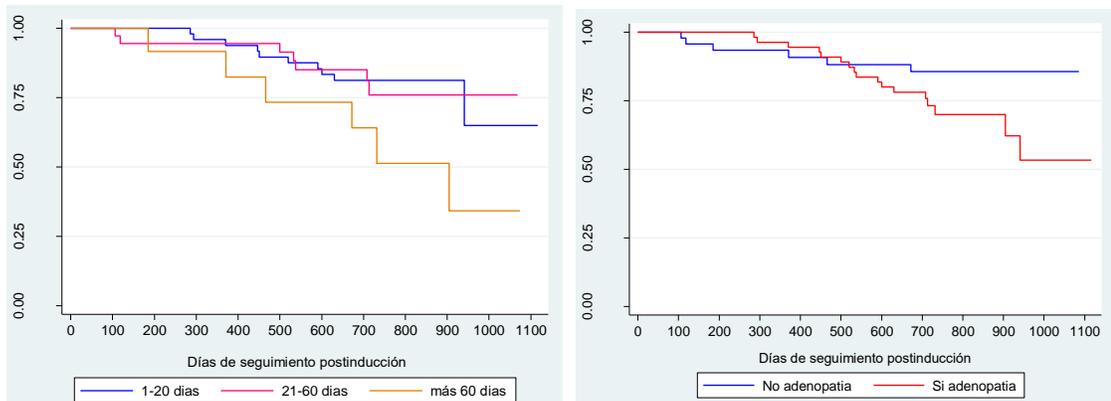
<b>Complicación hematológica postinducción</b>		7,48 (1,04-53,38)	
<b>Sexo</b>	Femenino	2,08 (0,28-15,10)	1,000
	Masculino	0	
	<i>Modelo ajustado</i>	2,08 (0,28-15,10)	
<b>Edad</b>	1-9 años	6,81 (4,33-10,71)	1,000
	9-15 años	0	
	<i>Modelo ajustado</i>	5,86 (4,00-8,57)	
<b>Complicación SNC postinducción</b>		4,72 (2,36-9,45)	
<b>Sexo</b>	Femenino	5,23 (1,81-15,08)	0,944
	Masculino	5,46 (3,34-8,92)	
	<i>Modelo ajustado</i>	5,42 (3,47-8,46)	
<b>Edad</b>	1-9 años	3,37 (0,78-14,50)	0,739
	9-15 años	4,50 (1,89-10,67)	
	<i>Modelo ajustado</i>	4,17 (1,98-8,78)	
<b>Complicación por medicamentos postinducción</b>		2,03 (0,96-4,29)	
<b>Sexo</b>	Femenino	3,01 (0,91-9,88)	0,481
	Masculino	1,69 (0,56-5,01)	
	<i>Modelo ajustado</i>	2,20 (0,98-4,91)	
<b>Edad</b>	1-9 años	1,66 (0,65-4,23)	0,457
	9-15 años	3,0 (0,86-10,36)	
	<i>Modelo ajustado</i>	2,06 (0,97-4,34)	
<b>Sepsis postinducción</b>		4,72 (2,36-9,45)	
<b>Sexo</b>	Femenino	3,5 (0,76-16,11)	0,534
	Masculino	5,83 (3,48-9,76)	
	<i>Modelo ajustado</i>	5,53 (3,39-9,01)	
<b>Edad</b>	1-9 años	3,37 (0,78-14,50)	0,739
	9-15 años	4,5 (1,89-10,67)	
	<i>Modelo ajustado</i>	4,17 (1,98-8,78)	
<b>Complicaciones por gérmenes postinducción</b>		2,30 (1,11-4,75)	
<b>Sexo</b>	Femenino	2,77 (0,84-9,14)	0,712
	Masculino	2,09 (0,83-5,24)	
	<i>Modelo ajustado</i>	2,32 (1,12-4,81)	
<b>Edad</b>	1-9 años	1,86 (0,78-4,45)	0,419
	9-15 años	3,71 (0,89-15,47)	
	<i>Modelo ajustado</i>	2,24 (1,07-4,72)	
<b>Demora administrativa EAPB</b>		2,61 (1,26-5,40)	
<b>Sexo</b>	Femenino	1,55 (0,38-6,31)	0,352
	Masculino	3,40 (1,42-8,13)	

	<i>Modelo ajustado</i>	2,73 (1,30-5,73)	
<b>Edad</b>	1-9 años	2,61 (1,10-6,19)	0,913
	9-15 años	2,83 (0,87-9,15)	
	<i>Modelo ajustado</i>	2,68 (1,34-5,38)	
<b>Transfusión GRE postinducción</b>		2,60 (0,94-7,18)	
<b>Sexo</b>	Femenino	1,70 (0,39-7,43)	0,473
	Masculino	3,60 (0,87-14,87)	
	<i>Modelo ajustado</i>	2,51 (0,90-6,97)	
<b>Edad</b>	1-9 años	2,56 (0,78-8,37)	0,966
	9-15 años	2,69 (0,38-18,74)	
	<i>Modelo ajustado</i>	2,59 (0,94-7,13)	
<b>Administración antibióticos postinducción</b>		1,81 (0,82-3,99)	
<b>Sexo</b>	Femenino	1,62 (0,44-,587)	0,796
	Masculino	2,01 (0,74-5,41)	
	<i>Modelo ajustado</i>	1,85 (0,84-4,07)	
<b>Edad</b>	1-9 años	2,07 (0,78-5,49)	0,894
	9-15 años	1,85 (0,50-6,88)	
	<i>Modelo ajustado</i>	1,99 (0,91-4,35)	

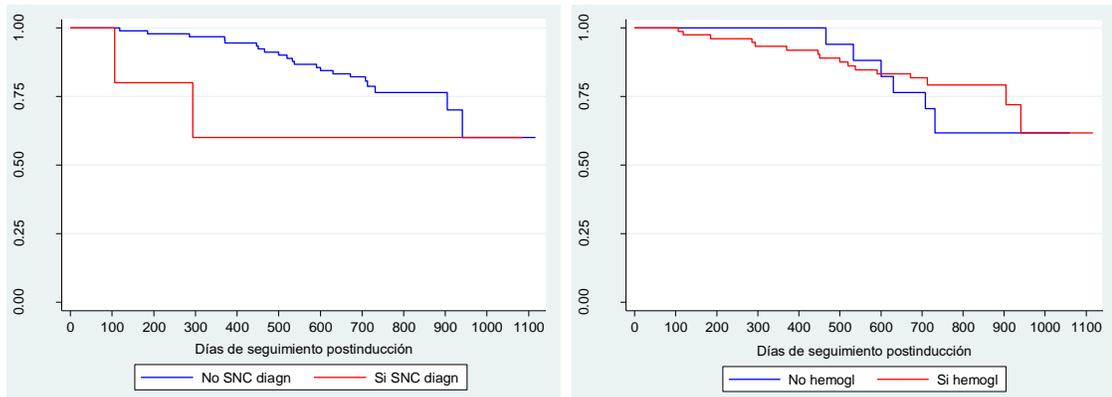
**Anexo 10. Curvas de Kaplan-Meier sobrevida libre de recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión**



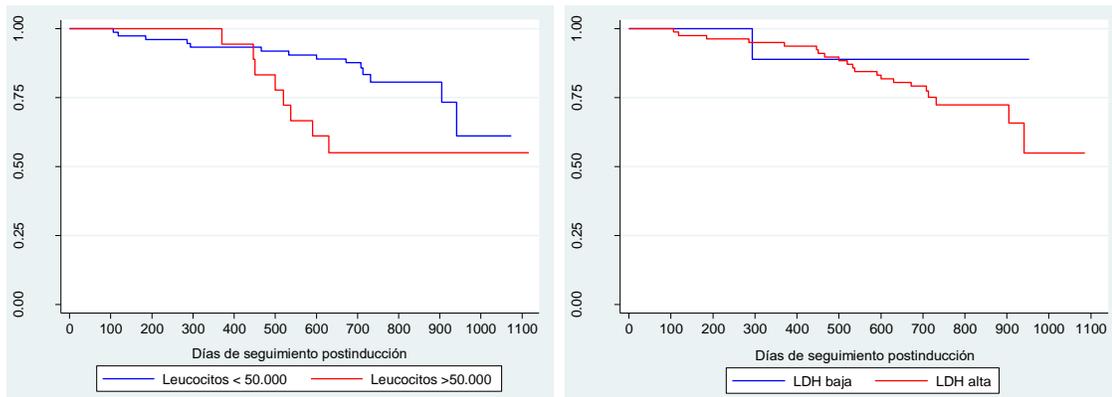
**Figura 10.1.** Sobrevida libre de recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión según sexo (izquierda,  $p=0,565$ ) o grupo de edad (derecha,  $p=0,049$ ).



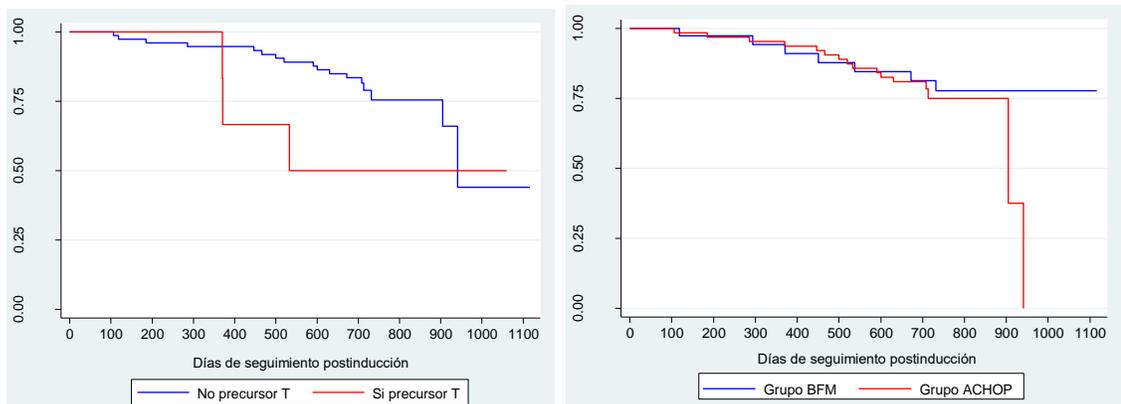
**Figura 10.2.** Sobrevida libre de recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión según tiempo de evolución de síntomas (derecha,  $p=0,105$ ) o tener adenopatías (izquierda,  $p=0,177$ ).



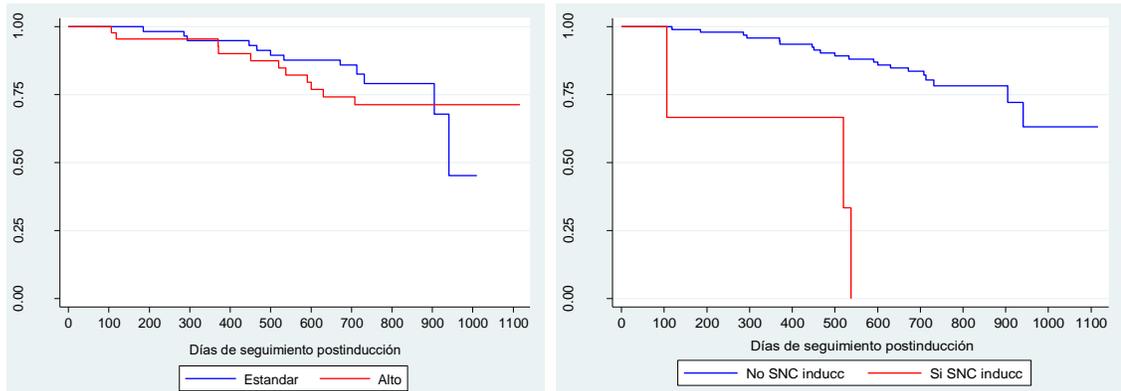
**Figura 10.3.** Sobrevida libre de recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión según presencia al ingreso de alteración del SNC confirmada (izquierda,  $p=0,348$ ) o tener hemoglobina  $<10$  gr/dL (derecha,  $p=0,394$ ).



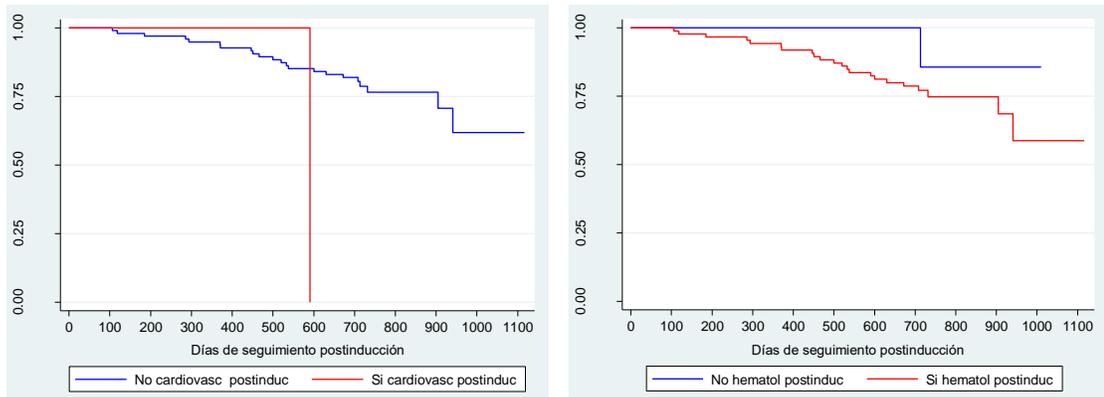
**Figura 10.4.** Sobrevida libre de recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión según tener al diagnóstico leucocitos  $>50.000$  por  $\text{mm}^3$  (izquierda,  $p=0,020$ ) o tener LDH  $>480$  UI/dL (derecha,  $p=0,319$ ).



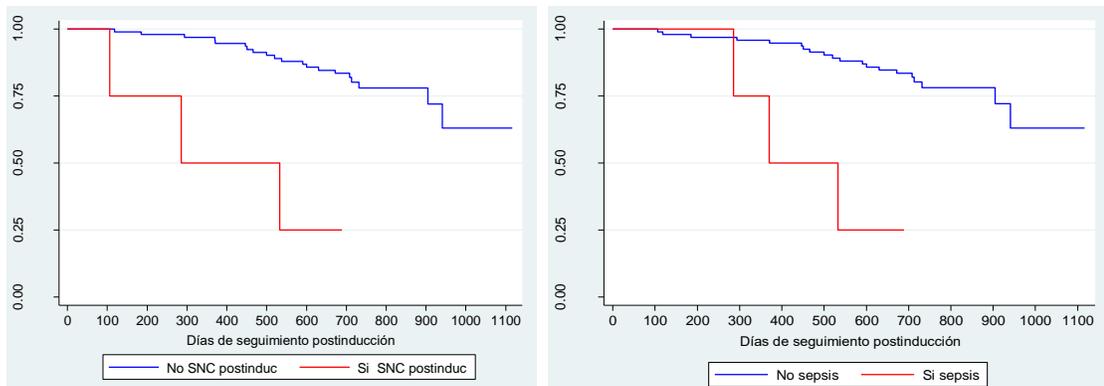
**Figura 10.5.** Sobrevida libre de recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión según precursor (izquierda,  $p=0,228$ ) o protocolo asignado (derecha,  $p=0,298$ ).



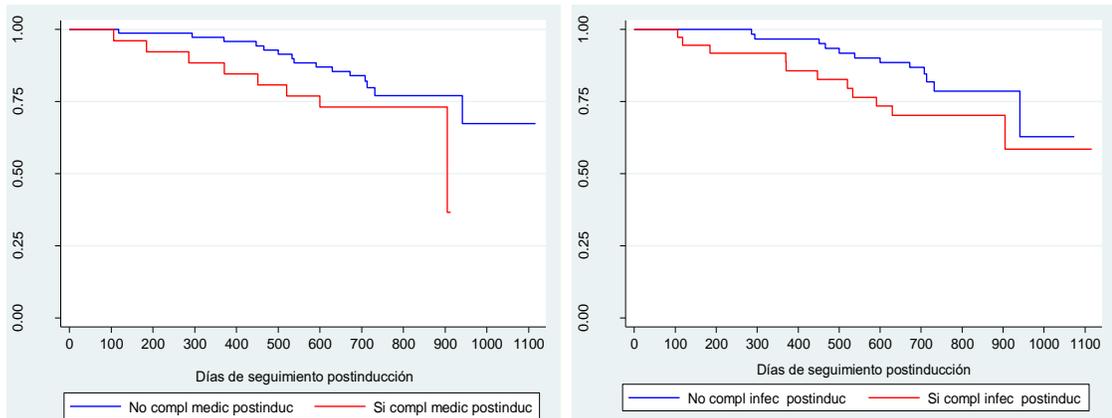
**Figura 10.6.** Sobrevida libre de recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión según riesgo para tratamiento (izquierda,  $p=0,489$ ) o alteración del SNC durante la inducción (derecha,  $p=0,001$ ).



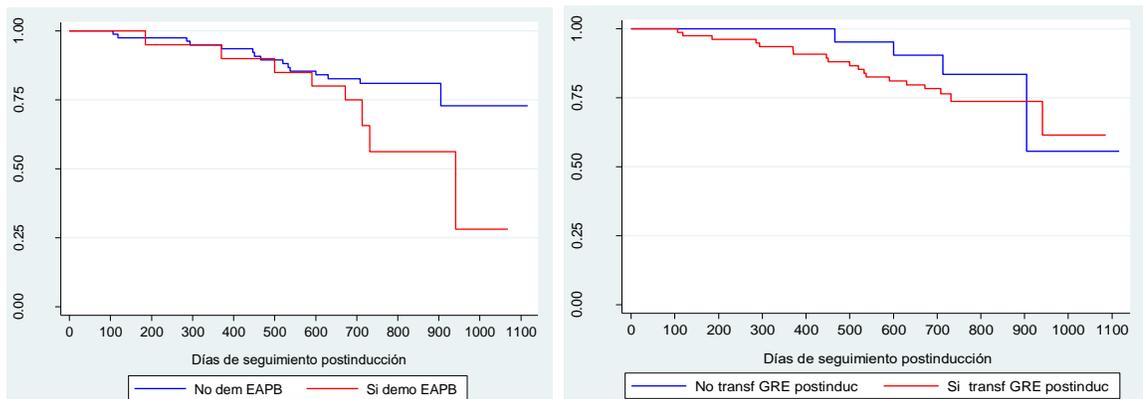
**Figura 10.7.** Sobrevida libre de recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión según haber presentado complicación por eventos cardiovasculares postinducción (izquierda,  $p=0,042$ ) o complicaciones hematológicas (derecha,  $p=0,251$ ).



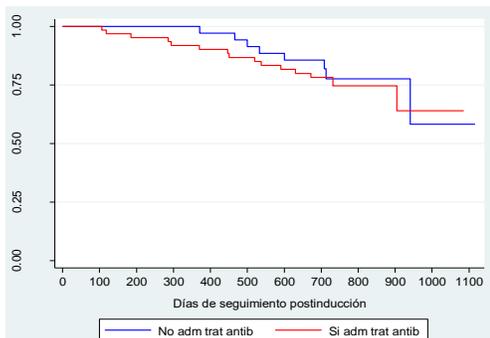
**Figura 10.8.** Sobrevida libre de recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión según haber presentado complicaciones en SNC (izquierda,  $p=0,001$ ) o sepsis (derecha,  $p=0,001$ ) durante la postinducción



**Figura 10.9.** Sobrevida libre de recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión según tener complicaciones por medicamentos (izquierda,  $p=0,179$ ) o complicaciones infecciosas (derecha,  $p=0,137$ ) durante la postinducción.



**Figura 10.10.** Sobrevida libre de recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión según si en la postinducción se presentaron demoras por las EAPB (izquierda,  $p=0,095$ ) o recibir transfusiones de GRE (der,  $p=0,435$ ).



**Figura 10.11.** Sobrevida libre de recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión según suministro de antibióticos ( $p=0,601$ ) durante la postinducción.

## Anexo 11. Evaluación del modelo multivariado que explican la recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión

### Modelo 1: Modelo de riesgos proporcionales de Cox

La tabla 11.1 muestra el modelo de sobrevida de Cox para explicar el riesgo instantáneo (Hazard Ratio) de presentación para recaída o muerte durante la postinducción; el modelo incluye cinco variables. Este modelo es adecuado dado que no hay diferencias significativas entre los valores predichos y los observados (tabla 11.2), además cumple con el principio de riesgos proporcionales en cada una de las variables incluidas en el modelo tanto desde la perspectiva numérica (tabla 11.3) como gráfica (figuras 11.1 a 11.4).

**Tabla 11.1.** Variables relacionadas con recaída o muerte según modelo de sobrevida de Cox durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión

Variable	HR	IC 95%	Valor p
Tiempo de evolución >60 días	5,94	1,77-19,95	0,004
Leucocitos >50,000/mm <sup>3</sup>	6,35	1,79-22,55	0,004
Complic SNC inducción	11,42	2,53-51,41	0,002
Complic SNC postinducción	59,70	10,09-353,08	0,000
Demoras admon EAPB postinducción	5,03	1,78-14,23	0,002

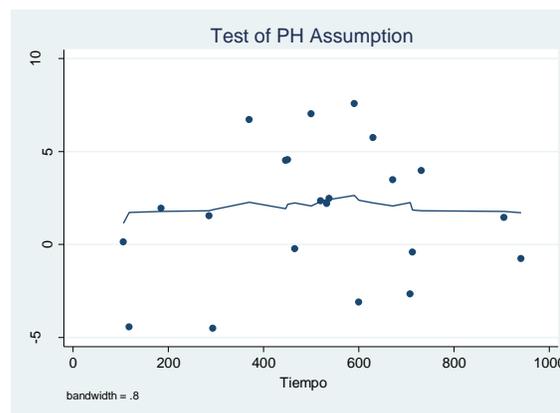
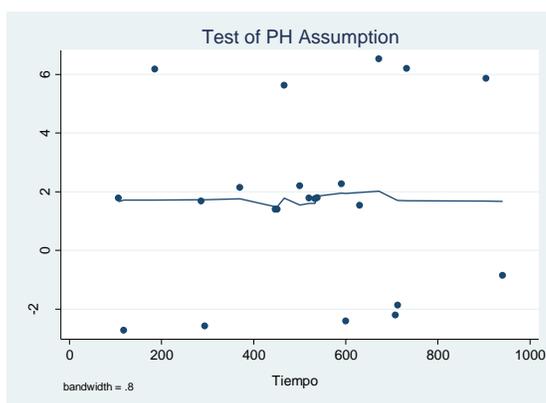
**Tabla 11.2.** Evaluación de la especificación del modelo de sobrevida de Cox para recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión

Variable	Coefficiente	Error Estándar	Z	Valor p	IC 95%
Valor predicho	0,637	0,473	1,35	0,178	-0,28-1,56
Valor predicho al cuadrado	0,109	0,137	0,80	0,425	-0,15-0,37

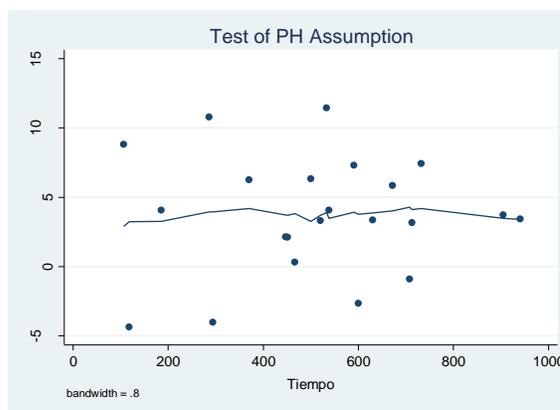
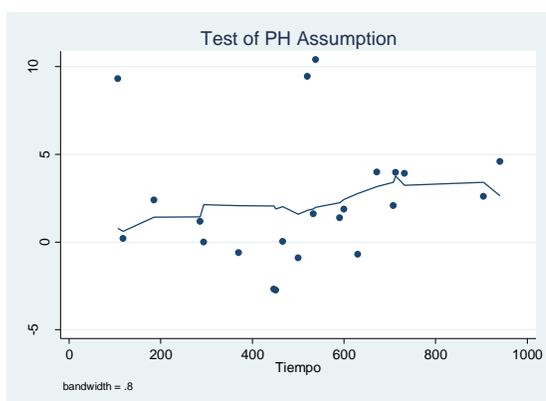
**Tabla 11.3.** Evaluación global de la presunción de riesgos proporcionales del modelo de sobrevida de Cox para recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión

Variable	Rho	Chi <sup>2</sup>	gl	Valor de p
Tiempo de evolución de síntomas >60 días	0,063	0,09	1	0,761
Leucocitos >50,000/mm <sup>3</sup>	0,103	0,34	1	0,560
Complic SNC inducción	0,085	0,17	1	0,679
Complic SNC postinducción	0,012	0,01	1	0,942

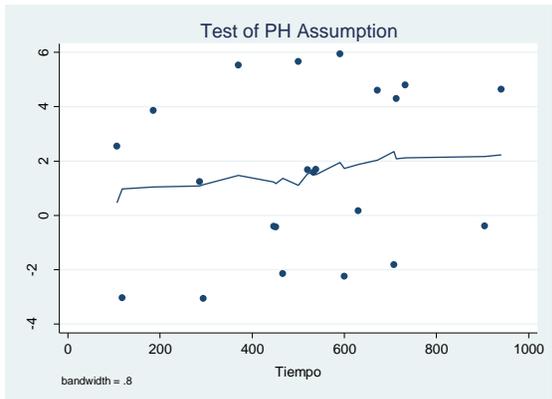
Demoras admin EAPB postind	0,212	1,45	1	0,228
<b>Global test</b>		<b>2,15</b>	<b>5</b>	<b>0,975</b>



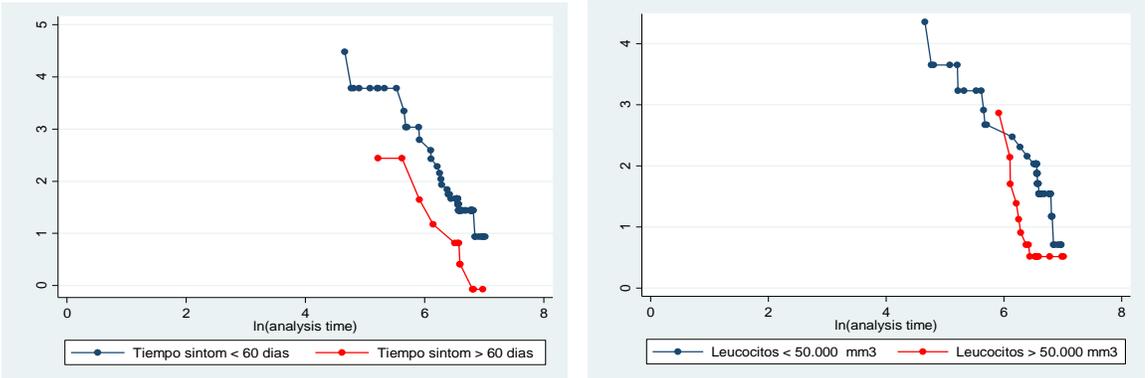
**Figura 11.1.** Prueba de Granbash de la proporcionalidad del riesgo en el modelo de sobrevida de Cox para recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión según el tiempo de evolución >60 días (izquierda) o hiperleucocitosis al diagnóstico (derecha).



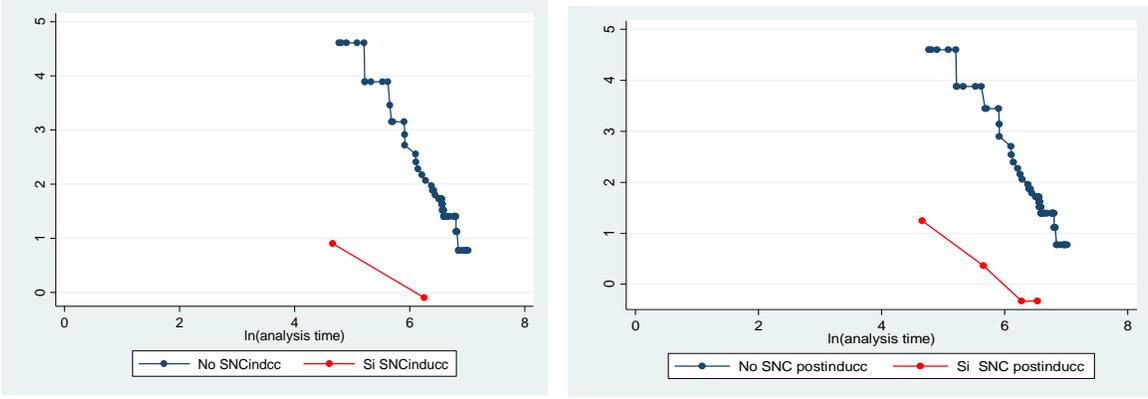
**Figura 11.2.** Prueba de Granbash de la proporcionalidad del riesgo en el modelo de sobrevida de Cox para recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión según manifestaciones del SNC (izquierda) o del SNC durante postinducción (derecha).



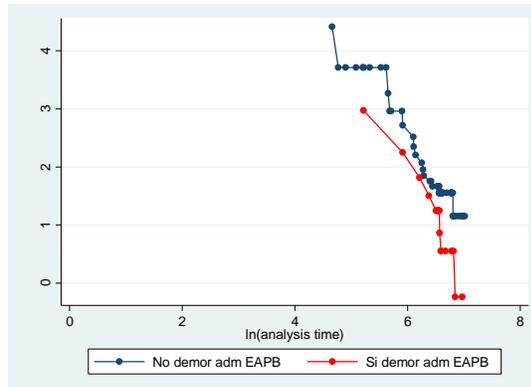
**Figura 11.3.** Prueba de Granbash de la proporcionalidad del riesgo en el modelo de sobrevida de Cox para recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión según demoras administrativas de las EAPB (izquierda)



**Figura 11.4.** Prueba de la proporcionalidad del riesgo en el modelo de sobrevida de Cox para recaída o muerte el tratamiento posterior a la inducción a la remisión según el tiempo de evolución de síntomas >60 días (izquierda) o leucocitos al diagnóstico >50,000/mm<sup>3</sup> (derecha).

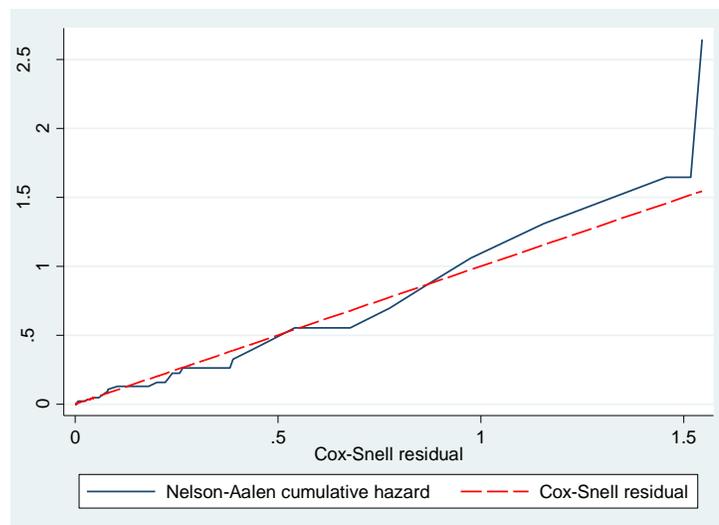


**Figura 11.5.** Prueba de la proporcionalidad del riesgo en el modelo de sobrevida de Cox para recaída o muerte del tratamiento posterior a la inducción a la remisión según manifestaciones del SNC (izquierda) o del SNC durante postinducción (derecha).



**Figura 11.6.** Prueba de la proporcionalidad del riesgo en el modelo de sobrevida de Cox para recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión según demoras administrativas de las EAPB.

Al realizar la evaluación de la bondad de ajuste del modelo de sobrevida de Cox para la para recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión se encontró que el riesgo acumulado se ajusta razonablemente a la recta generada por los residuales de Cox-Snell (figura 11.7), lo cual se relaciona con la no significancia hallada con la prueba de Groonesby y Brogan para la bondad de ajuste del modelo (tabla 11.4) y las pruebas del puntaje (*Score test*,  $p=0,435$ ) y de máxima verosimilitud (*likelihood-ratio test*,  $p=0,312$ ), y con que la capacidad discriminatoria de este modelo es adecuada (estadístico C de Harrell,  $p=0,713$ ).

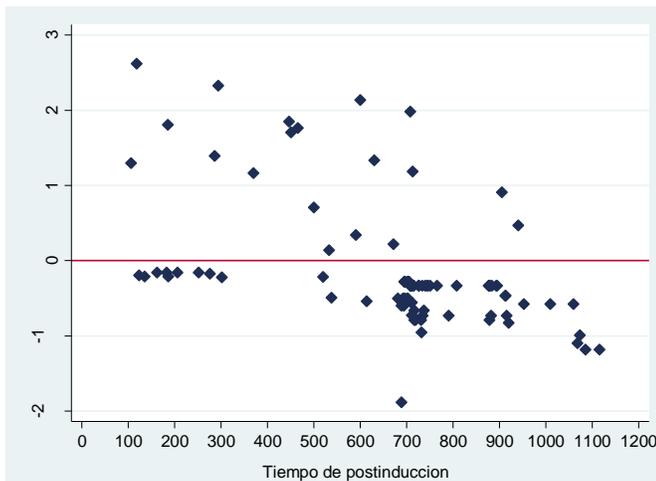


**Figura 11.7.** Residuos de Cox-Snell frente al riesgo acumulado de Nelson-Aalen para evaluar la bondad de ajuste del modelo de sobrevida de Cox

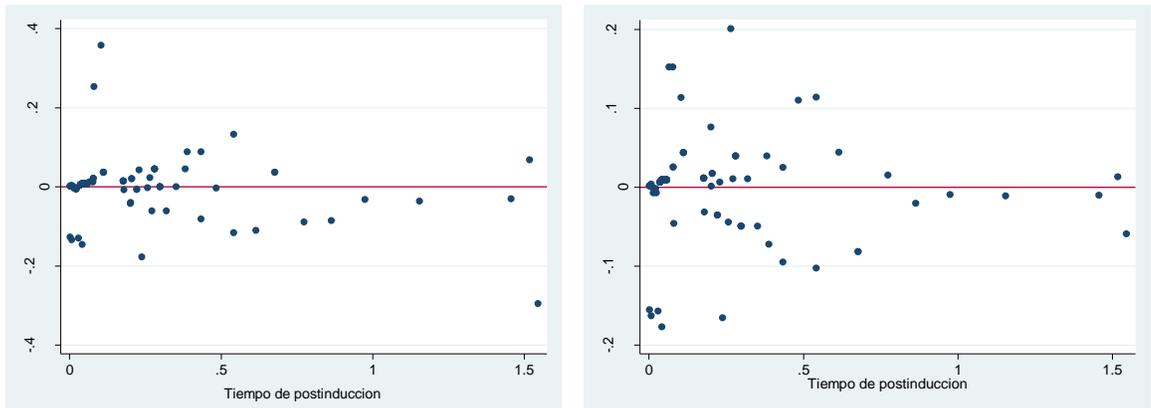
**Tabla 11.4.** Bondad de ajuste del modelo de sobrevida de Cox para recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión según la prueba de Gronesby y Borgan

Cuantil de riesgo	observado	esperado	Valor z	Valor p	observaciones
1	4	3,204	0,445	0,657	36
2	2	3,229	-0,684	0,494	39
3	4	2,76	0,747	0,455	25
4	13	13,808	-0,217	0,828	30
<b>Total</b>	23	23			130

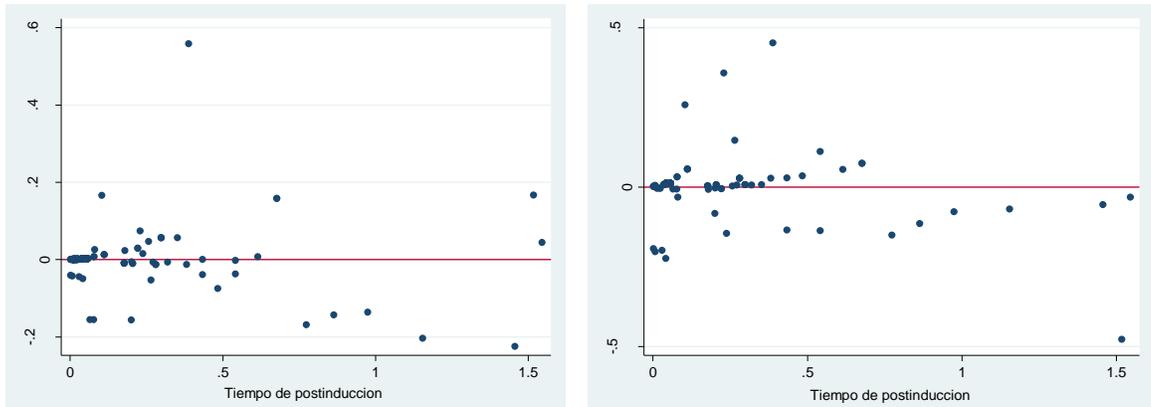
Finalmente, el análisis de los residuales de deviance (figura 11.9) están entre los valores normales de  $\pm 3$  y los dfbeta  $\pm 2$  (figuras 11.8 a 11.11), en donde estos tienen distribución aproximada alrededor de cero.



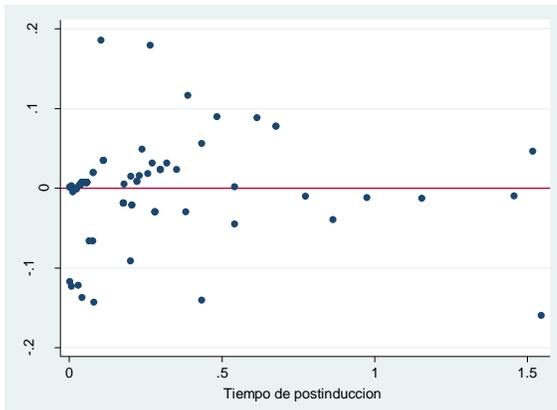
**Figura 11.8.** Residuos de devianza del modelo de sobrevida de Cox para recaída o muerte durante durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión



**Figura 11.9** Residuos dfbetas de las variables incluidas en el modelo de sobrevida de Cox para recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión según el tiempo de evolución >60 días (izq) o hiperleucocitosis (derecha).



**Figura 11.10.** Residuos dfbetas de las variables incluidas en el modelo de sobrevida de Cox para recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión según manifestaciones del SNC (izquierda) y SNC durante postinducción (derecha).



**Figura 11.11.** Residuos dfbetas de las variables incluidas en el modelo de sobrevivencia de Cox para recaída o muerte durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión según demoras administrativas de las EAPB (izquierda).

## Anexo 12. Relación entre las variables independientes con presentar recaída o muerte luego de terminado el tratamiento

**Tabla 12.1.** Características sociodemográficas al diagnóstico e incidencia de recaída o muerte luego de terminado el tratamiento

Características sociodemográficas	Recaída o muerte		Valor de p
	No se presentó (n=61)	Se presentó (n=11)	
<b>Sexo masculino</b>	32 (52,5%)	6 (54,5%)	0,898
<b>Años edad (mediana, RIQ)</b>	5 (3-7)	7 (10-3)	0,501
<i>Edad mayor 9 años</i>	5 (8,2%)	3 (27,3%)	<b>0,098</b>
<b>Área rural</b>	17 (27,9%)	2 (18,2%)	0,716
<b>Régimen de afiliación</b>			
<i>Subsidiado</i>	33 (54,1%)	5 (45,5%)	<b>0,061</b>
<i>Contributivo</i>	22 (36,1%)	2 (18,2%)	
<i>No afiliado</i>	6 (9,8%)	4 (36,4%)	
<b>Lugar de procedencia</b>			
<i>Santander 0</i>	53 (86,9%)	10 (90,9%)	0,402
<i>Otras regiones 1</i>	6 (9,8%)	-	
<i>Región Caribe 2</i>	2 (3,3%)	1 (9,1%)	
<b>Tiempo de movilización</b>			
<i>&lt;2 horas</i>	31 (50,85%)	5 (45,5%)	0,624
<i>2 a 4 horas</i>	18 (29,5%)	5 (45,5%)	
<i>&gt;4 horas</i>	12 (19,7%)	1 (9,1%)	
<b>Tiempo de evolución (días)</b>			
<i>Mediana y RIQ</i>	20 (8-45)	30 (15-45)	0,434
<i>1-20 días</i>	33(56,9%)	5 (45,5%)	
<i>21-60 días</i>	20(34,5%)	6 (54,5%)	
<i>Más de 60 días</i>	5(8,6%)	-	

**Tabla 12.2.** Características clínicas al diagnóstico e incidencia de recaída o muerte luego de terminado el tratamiento

Características clínicas al diagnóstico	Recaída o muerte		Valor de p
	No se presentó (n=61)	Se presentó (n=11)	
Palidez	54 (88,5%)	9 (81,8%)	0,619
Síndrome febril >2 semanas	44 (72,1%)	8 (72,7%)	1,000
Adenopatías	34 (55,7%)	4 (36,4%)	<b>0,196</b>
Manifestaciones hemorrágicas	25 (41,0%)	5 (45,5%)	0,782
Dolor musculo esquelético	19 (31,1%)	4 (36,4%)	0,736
Hepatomegalia	41 (67,2%)	7 (63,6%)	1,000

Esplenomegalia	33 (54,1%)	7 (63,6%)	0,744
Lisis tumoral	2 (3,3%)	2 (18,2%)	0,108
Presencia de masa	3 (4,9%)	-	1,000
Compromiso del SNC	2 (3,3%)	1 (9,1%)	0,397

**Tabla 12.3.** Pruebas de laboratorio al diagnóstico e incidencia de recaída o muerte luego de terminado el tratamiento

Características de pruebas de laboratorio	Recaída o muerte		Valor de p
	No se presentó (n=61)	Se presentó (n=11)	
<b>Hemoglobina</b>			
<i>Hemoglobina (g/dL)*</i>	6,6 (5,0-8,9)	7,15 (5,7-8,9)	0,624
<i>Hemoglobina (&lt;10 gr/dL)</i>	45/55 (81,8%)	9/10 (90,0%)	1,000
<b>Plaquetas (mil por mm<sup>3</sup>)</b>			
<i>Plaquetas (mil por mm<sup>3</sup>)*</i>	26 (15,3-64)	62,7 (34-101)	0,151
<i>Plaquetas (&lt;100,000/mm<sup>3</sup>)</i>	46/57 (80,7%)	7/10 (70,0%)	0,425
<b>Leucocitos</b>			
<i>Leucocitos (mil por mm<sup>3</sup>)*</i>	61 (2,6-24)	28,7 (9,3-61,7)	0,043
<i>Leucocitos (&gt;50.000 mm<sup>3</sup>)</i>	6/57 (10,5%)	4/10 (40,0%)	0,035
<b>LDH</b>			
<i>LDH (UI/dL)*</i>	1015,9 (618-1460)	968 (705-1740)	0,890
<i>LDH elevado</i>	47/54 (87,0%)	8/9 (88,9%)	1,000
<b>Blastos sangre periférica</b>			
<i>Presencia</i>	2/50 (4,0%)	1/9 (11,1%)	0,397
<i>Blastos (%)*</i>	34,0% (10,0%-77,0%)	52,5% (37,0%-74,0%)	
<b>Clasificación morfológica</b>			
<i>L<sub>1</sub></i>	44 (72,1%)	9 (81,8%)	1,000
<i>L<sub>2</sub></i>	15 (24,6%)	2 (18,2%)	
<i>Indeterminado</i>	2 (3,3%)	-	
<b>Inmunofenotipo</b>	(n=50)	(n=9)	
<i>Precursor B fenotipo común</i>	48 (96,0%)	8 (88,9%)	0,397
<i>Precursor T</i>	2 (4,0%)	1 (11,1%)	
<b>Protocolo asignado</b>			
<i>BFM 90</i>	20 (32,8%)	5 (45,5%)	0,417
<i>ACHOP 2006</i>	41 (67,2%)	6 (54,5%)	
<b>Clasificación de riesgo</b>			
<i>Estándar</i>	39 (63,9%)	6 (54,5%)	0,736
<i>Alto</i>	22 (36,1%)	5 (45,5%)	

\*Mediana e RIQ

**Tabla 12.4.** Presencia de eventos adversos e incidencia de recaída o muerte luego de terminado el tratamiento

Sistema afectado	Recaída o muerte		Valor de p
	No se presentó (n=61)	Se presentó (n=11)	
Neutropenia febril	12	2 (18,2%)	1,000
Sistema cardiovascular	1 (1,6%)	-	1,000
Sistema pulmonar	1 (1,6%)	1 (9,1%)	0,284
Sistema gastrointestinal	4 (6,6%)	1 (9,1%)	0,575
Sistema hematológico	42 (68,9%)	7 (63,6%)	0,736
Sistema renal	1 (1,6%)	-	1,000
Sistema urinario	0	2 (18,2%)	<b>0,022</b>
Piel y anexos	1 (1,6%)	-	1,000
Efectos psicológicos	6 (9,8%)	-	0,581
Sepsis	0	1 (9,1%)	<b>0,153</b>
Complicaciones por medicamentos	3 (4,9%)	1 (9,1%)	0,493
Colitis neutropénica	1 (1,6%)	-	1,000
Síndrome de lisis tumoral	2 (3,3%)	2 (18,2%)	<b>0,108</b>
Complicaciones infecciosas	12 (19,7%)	4 (36,4%)	0,247
Demora administrativas EAPB	3 (4,9%)	-	1,000
Transfusiones sanguíneas	53 (86,9%)	10 (90,9%)	0,710
<i>Transfusión con GRE</i>	47 (77,0%)	7 (63,6%)	0,450
<i>Transfusión con plaquetas</i>	39 (63,9%)	10 (90,9%)	<b>0,093</b>
Recibir antibióticos	35 (57,4%)	8 (72,7%)	0,507

**Tabla 12.5.** Presencia de eventos adversos e incidencia de recaída o muerte luego de terminado el tratamiento

Sistema afectado	Recaída o muerte		Valor de p
	No se presentó (n=61)	Se presentó (n=11)	
Neutropenia febril	23 (37,7%)	3 (27,3%)	0,735
Sistema pulmonar	14 (23,0%)	1 (9,1%)	0,439
Sistema gastrointestinal	34 (55,7%)	7 (63,6%)	0,747
Sistema hematológico	53 (86,9%)	10 (90,9%)	1,000
Sistema renal	1 (1,6%)	-	1,000
Sistema urinario	3 (4,9%)	1 (9,1%)	0,493
Sistema reproductor	1 (1,6%)	1 (9,1%)	0,284
Piel y anexos	2 (3,3%)	2 (18,2%)	<b>0,108</b>
Sistema nervioso central	1 (1,6%)	-	1,000

Efectos psicológicos	4 (6,6%)	-	1,000
Complicaciones por medicamentos	16 (26,2%)	2 (18,2%)	0,719
Colitis neutropénica	3 (4,9%)	3 (27,3%)	0,042
Síndrome de lisis tumoral	-	1 (9,1%)	0,153
Complicaciones infecciosas	15 (24,6%)	8 (72,7%)	0,003
Sepsis	1 (1,6%)	-	1,000
Infección de catéter	5 (8,2%)	2 (18,2%)	0,289
Demora administrativa EAPB	11 (18,0%)	1 (9,1%)	0,677
Transfusiones sanguíneas	48 (78,7%)	8 (72,7%)	0,699
<i>Transfusión con GRE</i>	47 (77,0%)	8 (72,7%)	0,714
<i>Transfusión con plaquetas</i>	35 (57,4%)	3 (27,3%)	0,101
Recibir antibióticos	37 (60,7%)	7 (63,6%)	1,000

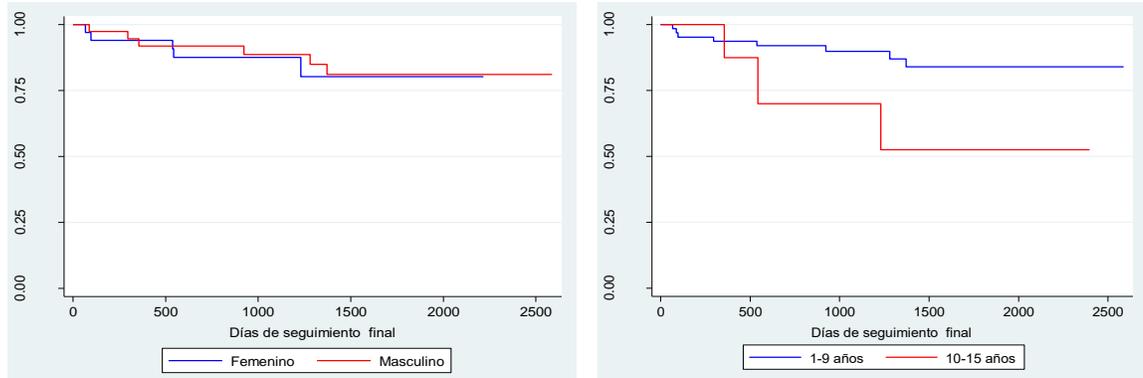
**Anexo 13. Análisis estratificado de las variables independientes en relación con recaer o morir luego de terminado el tratamiento**

Variable estratificada/estratos		RR (IC95%)	Valor de p
<b>Aseguramiento</b>		3,54 (1,26-9,93)	0,019
<b>Sexo</b>	Femenino	5,78 (1,18-28,11)	0,457
	Masculino	2,33 (0,37-14,03)	
	Modelo ajustado	3,88 (1,18-12,74)	
<b>Edad</b>	1-9 años	2,71 (0,67-10,94)	0,865
	9-15 años	3,33 (0,48-22,89)	
	Modelo ajustado	2,91 (0,94-9,01)	
<b>Adenopatías al diagnóstico</b>		0,51 (0,16-1,59)	
<b>Sexo</b>	Femenino	0,66 (0,12-3,49)	0,668
	Masculino	0,40 (0,08-1,95)	
<b>Edad</b>	1-9 años	0,52 (0,13-2,03)	0,962
	9-15 años	0,50 (0,07- 3,54)	
	Modelo ajustado	0,51 (0,17-1,57)	
<b>Síndrome de lisis tumoral al</b>		3,77 (1,19-11,97)	
<b>Sexo</b>	Femenino	4,00 (0,75-21,07)	0,928
	Masculino	3,60 (0,72-17,95)	
	Modelo ajustado	3,78 (0,72-17,95)	
<b>Edad</b>	1-9 años	2,90 (0,50-16,64)	0,862
	9-15 años	3,50 (1,08-11,29)	
	Modelo ajustado	3,30 (1,24-8,73)	
<b>Plaquetas &lt;10.000 por mm<sup>3</sup></b>		0,61 (0,18-2,08)	0,442
<b>Sexo</b>	Femenino	0,42 (0,08-2,04)	0,508
	Masculino	1,00 (0,13-7,60)	
<b>Edad</b>	1-9 años	0,63 (0,18-2,08)	0,971
	9-15 años	0,66 (0,11-3,98)	
<b>Leucocitos &gt;50.000 por mm<sup>3</sup></b>		3,80 (1,30-11,10)	0,015
<b>Sexo</b>	Femenino	3,60 (0,79-16,35)	0,923
	Masculino	4,00 (0,87-18,25)	
	Modelo ajustado	3,79 (1,29-11,08)	
<b>Edad</b>	1-9 años	4,78 (1,30-17,51)	0,304
	9-15 años	1,50 (0,25-8,97)	
	Modelo ajustado	3,20 (1,12-9,16)	

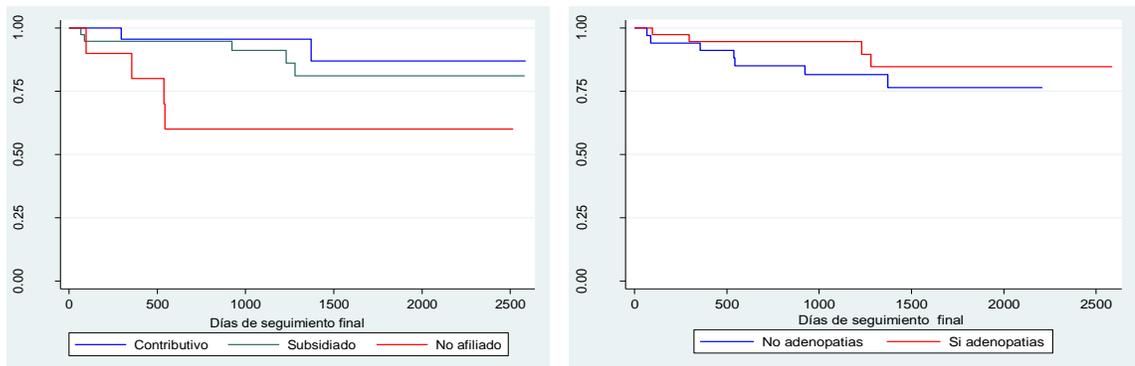
<b>Precursor T</b>		2,33 (0,41-13,08)	0,371
<b>Sexo</b>	Femenino	4,60 (0,81-26,8)	1,000
	Masculino	0	
	Modelo ajustado	4,66 (0,81-26,86)	
<b>Edad</b>	1-9 años	0	1,000
	9-15 años	3,00 (0,96-9,30)	
	Modelo ajustado	3,00 (0,96-9,30)	
<b>Grupo de tratamiento</b>		0,63 (0,21-1,88)	0,416
<b>Sexo</b>	Femenino	0,54 (0,10-2,72)	0,789
	Masculino	0,72 (0,16-3,14)	
<b>Edad</b>	1-9 años	0,31 (0,08-1,19)	1,000
	9-15 años	0	
<b>Clasificación de riesgo</b>		1,38 (0,46-,411)	0,553
<b>Sexo</b>	Femenino	2,42 (0,46-12,61)	0,370
	Masculino	0,85 (0,17-4,09)	
<b>Edad</b>	1-9 años	1,32 (0,34-4,99)	0,090
	9-15 años	0,28 (0,08-0,92)	
<b>Complicación urinaria inducción</b>		7,77 (4,22-14,32)	0,001
<b>Sexo</b>	Femenino	8,25 (3,29-20,67)	0,862
	Masculino	7,40 (3,27-16,72)	
<b>Edad</b>	1-9 años	10,33 (4,83-22,10)	1,000
	9-15 años	0	
<b>Sepsis inducción</b>		7,10 (3,99-12,61)	0,001
<b>Sexo</b>	Femenino	8,26 (3,29-20,67)	1,000
	Masculino	0	
	Modelo ajustado	8,25 (3,29-20,67)	
<b>Edad</b>	1-9 años	9,00 (4,47-18,09)	1,000
	9-15 años	0	
	Modelo ajustado	9,00 (4,47-18,09)	
<b>Síndrome lisis tumoral inducción</b>		3,77 (1,19-11,97)	0,04
<b>Sexo</b>	Femenino	4,00 (0,75-21,07)	0,928
	Masculino	3,6 (0,72 – 17,95)	
<b>Edad</b>	1-9 años	2,90 (0,50-16,64)	0,862
	9-15 años	3,50 (1,08-11,29)	
	Modelo ajustado	3,30 (1,24-8,73)	
<b>Transfusión inducción</b>		1,42 (0,20-9,87)	0,710
<b>Sexo</b>	Femenino	0	1,000
	Masculino	0,75 (0,10-5,21)	

<b>Edad</b>	1-9 años	0	1,000
	9-15 años	0,66 (0,11-3,98)	
<b>Transfusión plaquetas inducción</b>		4,69 (0,63-34,51)	0,077
<b>Sexo</b>	Femenino	0	1,000
	Masculino	2,03 (0,26-15,50)	
<b>Edad</b>	1-9 años	0	1,000
	9-15 años	2,00 (0,28-14,19)	
<b>Complicaciones de la piel</b>		3,77 (1,19-11,97)	0,047
<b>Sexo</b>	Femenino	2,58 (0,40-16,31)	0,306
	Masculino	7,40 (3,27-16,72)	
<b>Edad</b>	1-9 años	2,90 (0,50-16,64)	0,862
	9-15 años	3,50 (1,08-11,29)	
<b>Colitis neutropénica postinducción</b>		4,12 (1,47-11,56)	0,013
<b>Sexo</b>	Femenino	1,87 (0,27-12,87)	0,153
	Masculino	9,00 (3,57-22,67)	
<b>Edad</b>	1-9 años	3,93 (1,05-14,64)	0,886
	9-15 años	3,50 (1,08-11,29)	
<b>Síndrome lisis tumoral postinducción</b>		7,10 (3,99-12,61)	0,017
<b>Sexo</b>	Femenino	0	1,000
	Masculino	7,40 (3,27-16,72)	
<b>Edad</b>	1-9 años	9,00 (4,47-18,09)	1,000
	9-15 años	0	
	Modelo ajustado	9,00 (4,47-18,09)	
<b>Complicación por gérmenes</b>		5,60 (1,65-19,45)	0,001
<b>Sexo</b>	Femenino	7,33 (0,92-58,42)	0,761
	Masculino	4,90 (1,04-23,03)	
<b>Edad</b>	1-9 años	15,4 (2,02-116,97)	0,041
	9-15 años	0,82 (0,12-5,72)	
<b>Transfusión postinducción</b>		0,76 (0,22-2,54)	0,661
<b>Sexo</b>	Femenino	0,68 (0,09-4,97)	0,896
	Masculino	0,81 (0,17-3,82)	
<b>Edad</b>	1-9 años	0,91 (0,20-4,08)	0,227
	9-15 años	0,28 (0,08-0,92)	
<b>Transfusión plaquetas postinducción</b>		0,33 (0,09-1,16)	0,065
<b>Sexo</b>	Femenino	0,46 (0,08-2,43)	0,580
	Masculino	0,22 (0,02-1,72)	
<b>Edad</b>	1-9 años	0,29 (0,06-1,34)	0,675
	9-15 años	0,50 (0,07-3,54)	

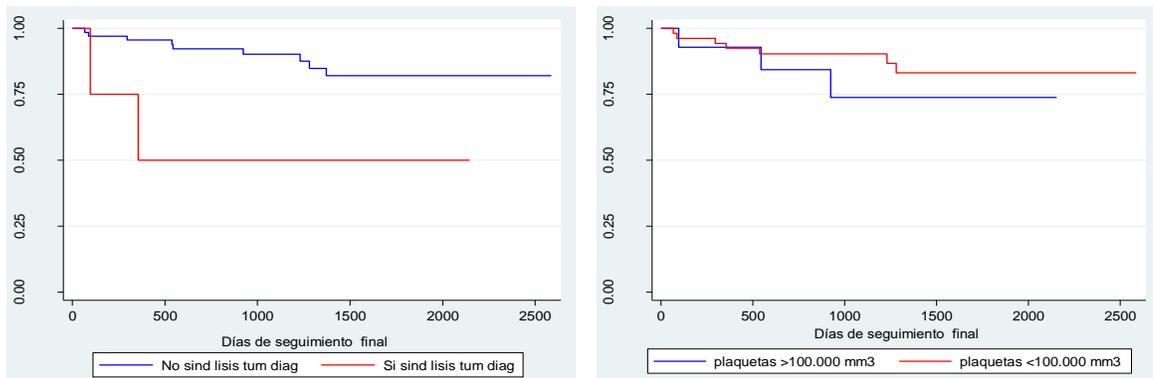
### Anexo 14. Curvas de Kaplan-Meier sobrevida libre de recaída o muerte luego de terminado el tratamiento



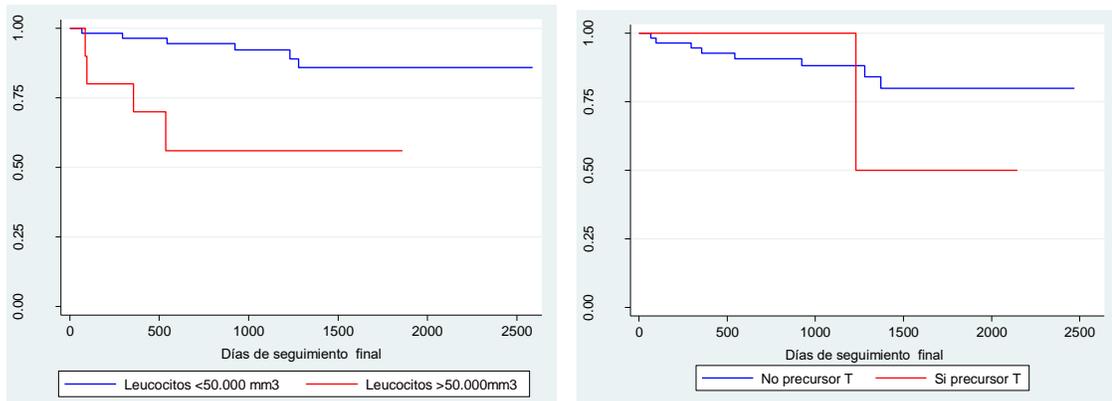
**Figura 14.1.** Sobrevida libre de recaída o muerte luego de terminado el tratamiento según sexo (izquierda,  $p=0,839$ ) o grupo de edad (derecha,  $p=0,060$ ).



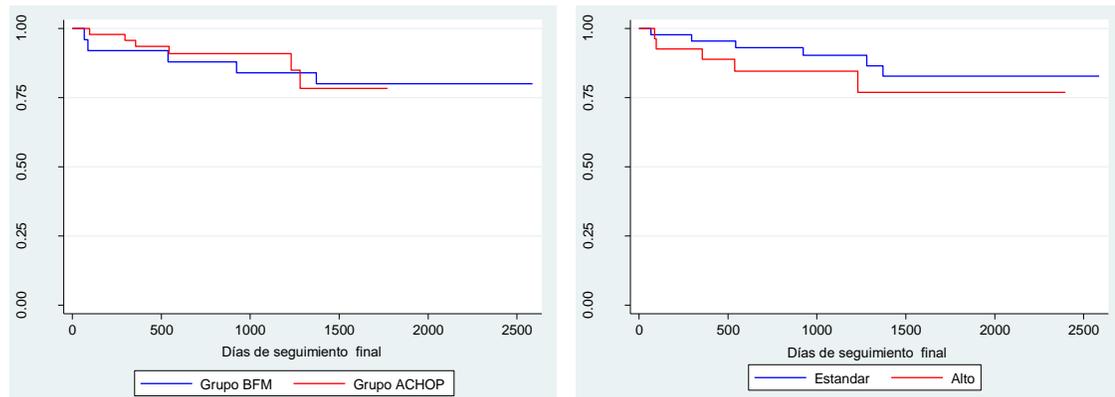
**Figura 14.2.** Sobrevida libre de recaída o muerte luego de terminado el tratamiento según tipo de aseguramiento (derecha,  $p=0,108$ ) o tener adenopatías al ingreso (izquierda,  $p=0,298$ ).



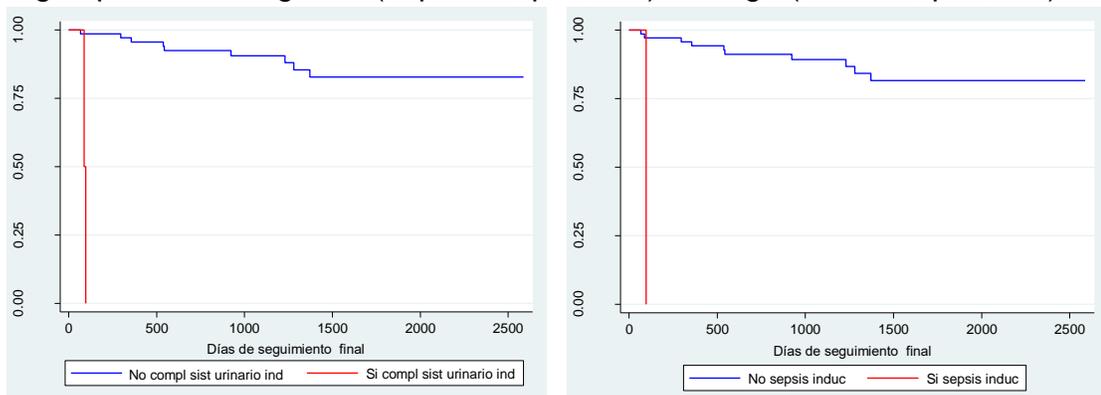
**Figura 14.3.** Sobrevida libre de recaída o muerte luego de terminado el tratamiento según presencia de síndrome lisis tumoral al ingreso (izquierda,  $p=0,042$ ) o tener plaquetas  $<100,00$  por  $\text{mm}^3$  (derecha,  $p=0,431$ ).



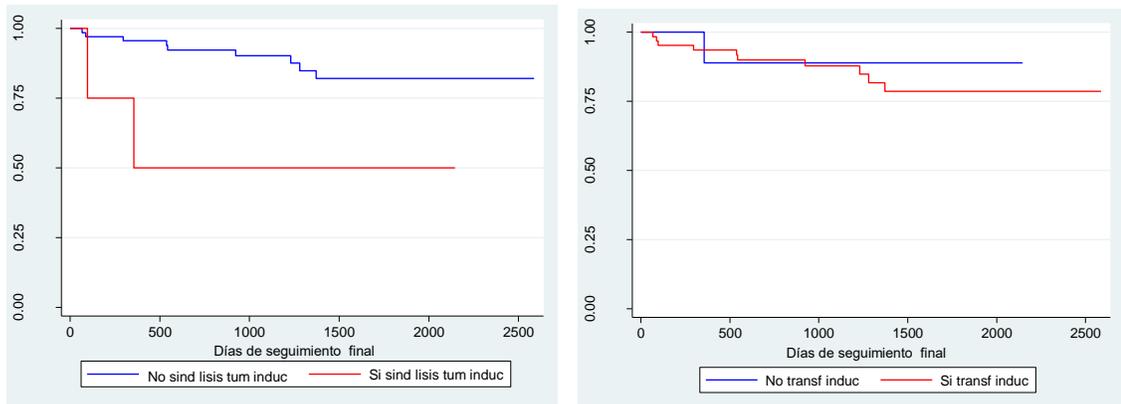
**Figura 14.4.** Sobrevida libre de recaída o muerte luego de terminado el tratamiento según tener al diagnóstico leucocitos  $>50,000$  por  $\text{mm}^3$  (izquierda,  $p=0,002$ ) o según precursor (derecha,  $p=0,464$ ).



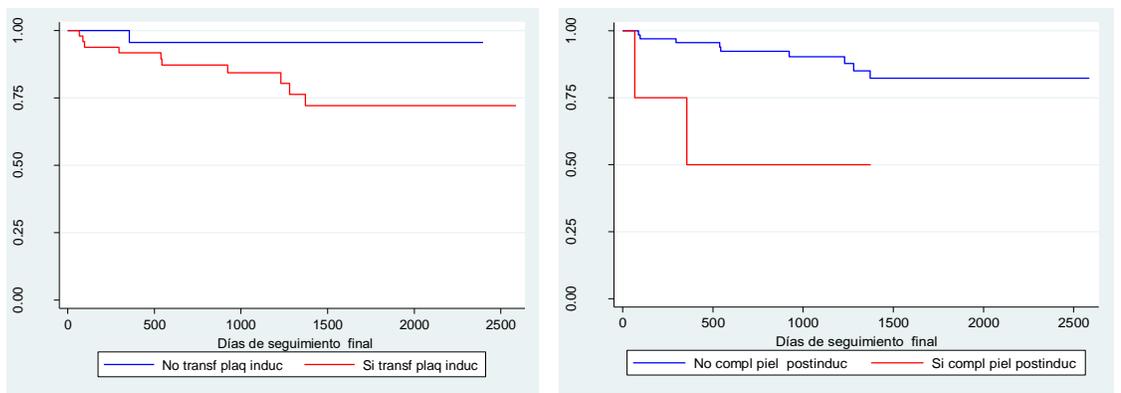
**Figura 14.5.** Sobrevida libre de recaída o muerte luego de terminado el tratamiento según protocolo asignado (izquierda,  $p=0,883$ ) o riesgo (derecha,  $p=0,416$ ).



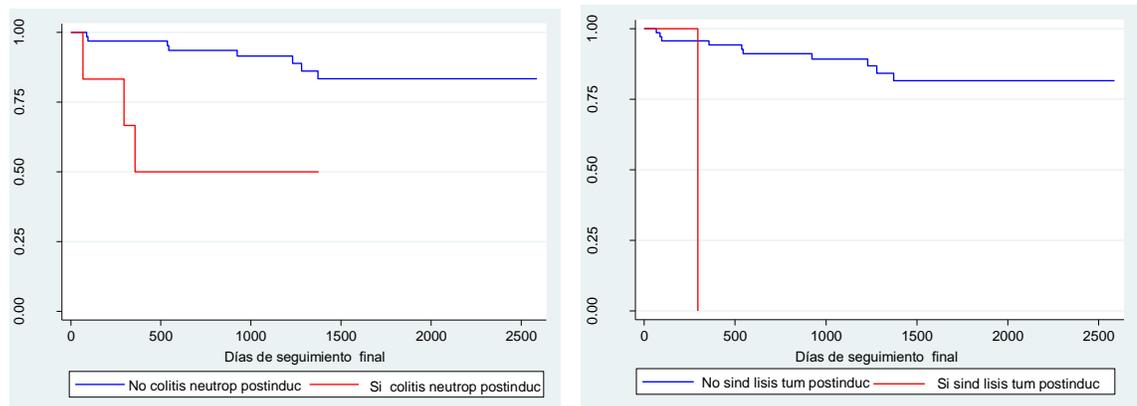
**Figura 14.6.** Sobrevida libre de recaída o muerte luego de terminado el tratamiento según haber presentado complicaciones en el sistema urinario (izquierda,  $p=0,001$ ) o sepsis (derecha,  $p=0,001$ ) durante la inducción



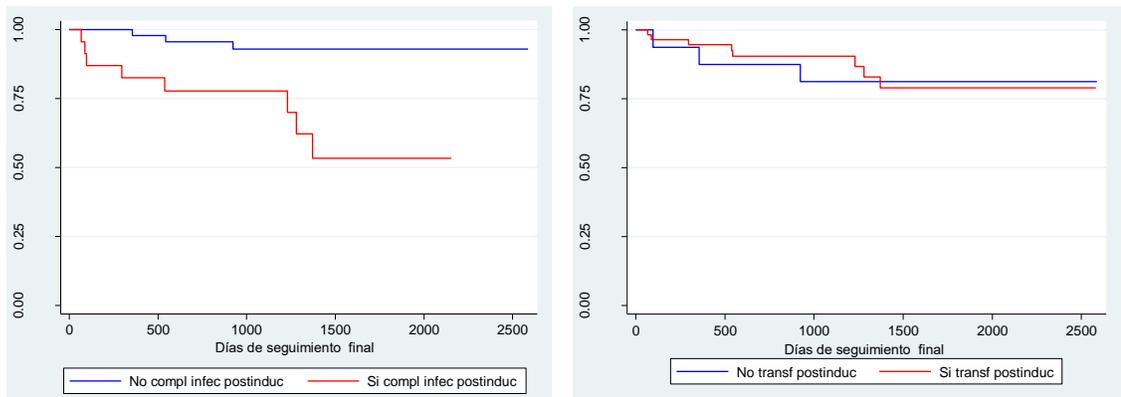
**Figura 14.7.** Sobrevida libre de recaída o muerte luego de terminado el tratamiento según tener síndrome de lisis tumoral (izquierda,  $p=0,042$ ) o necesitar transfusiones sanguíneas (derecha,  $p=0,596$ ) durante inducción.



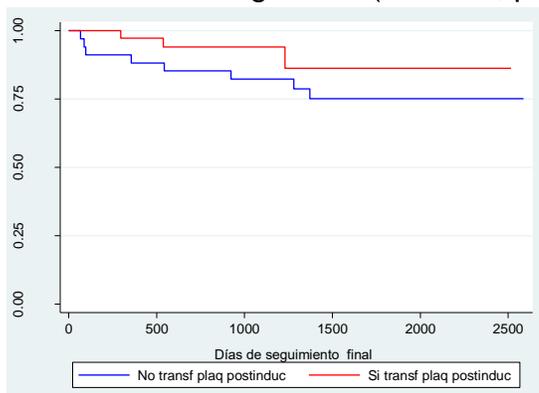
**Figura 14.8.** Sobrevida libre de recaída o muerte luego de terminado el tratamiento según recibir transfusiones sanguíneas con plaquetas durante inducción (izquierda,  $p=0,063$ ) o tener complicaciones de piel y otros (derecha,  $p=0,006$ ) durante la postinducción.



**Figura 14.9.** Sobrevida libre de recaída o muerte luego de terminado el tratamiento según tener colitis neutropénica (izquierda,  $p=0,001$ ) o tener síndrome de lisis tumoral (derecha,  $p=0,001$ ) durante la postinducción.



**Figura 14.10.** Sobrevida libre de recaída o muerte luego de terminado el tratamiento según tener complicaciones por gérmenes (izquierda,  $p=0,001$ ) o recibir transfusiones sanguíneas (derecha,  $p=0,936$ ) durante la postinducción.



**Figura 14.11.** Sobrevida libre de recaída o muerte luego de terminado el tratamiento según recibir transfusiones sanguíneas con plaquetas durante la postinducción ( $p=0,208$ ).

## Anexo 15. Evaluación del modelo multivariado que explica la recaída o muerte luego de terminado el tratamiento

### Modelo 1: Modelo de riesgos proporcionales de Cox

La tabla 15.1 muestra el mejor modelo de sobrevida de Cox para explicar el riesgo instantáneo (Hazard Ratio) de presentación de la recaída o muerte después de terminado el tratamiento; el modelo incluye cuatro variables. Este modelo es adecuado dado que no hay diferencias significativas entre los valores predichos y los observados (tabla 15.2), además cumple con el principio de riesgos proporcionales en cada una de las variables incluidas en el modelo tanto desde la perspectiva numérica (tabla 15.3) como gráfica (figuras 15.1 a 15.4).

**Tabla 15.1.** Variables relacionadas con la recaída o muerte según modelo de sobrevida de Cox luego de terminado el tratamiento

Variable	HR	IC 95%	Valor p
Edad mayor 9 años	5,80	1,31-25,50	0,020
Complicación del sistema urinario en inducción	501,70	23,51-10704,38	0,001
Complicación de la piel y anexo en postinducción	12,16	2,21-66,92	0,004
Síndrome de lisis tumoral en postinducción	194,57	9,28-4076,45	0,001

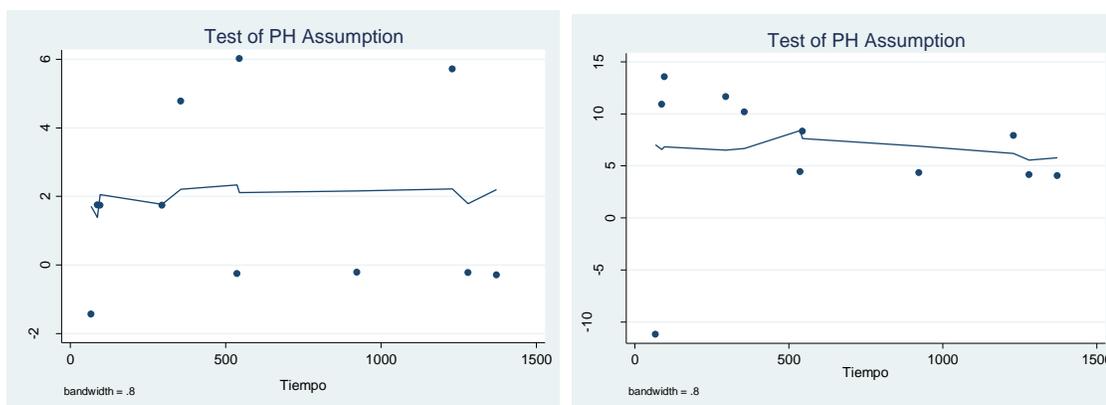
**Tabla 15.2.** Evaluación de la especificación del modelo de sobrevida Cox para la recaída o muerte luego de terminado el tratamiento

Variable	Coefficiente	Error Estándar	Z	Valor p	IC 95%
Valor predicho	0,900	0,507	1,77	0,076	-0,09-1,89
Valor predicho al cuadrado	0,020	0,094	0,22	0,828	-0,16-0,20

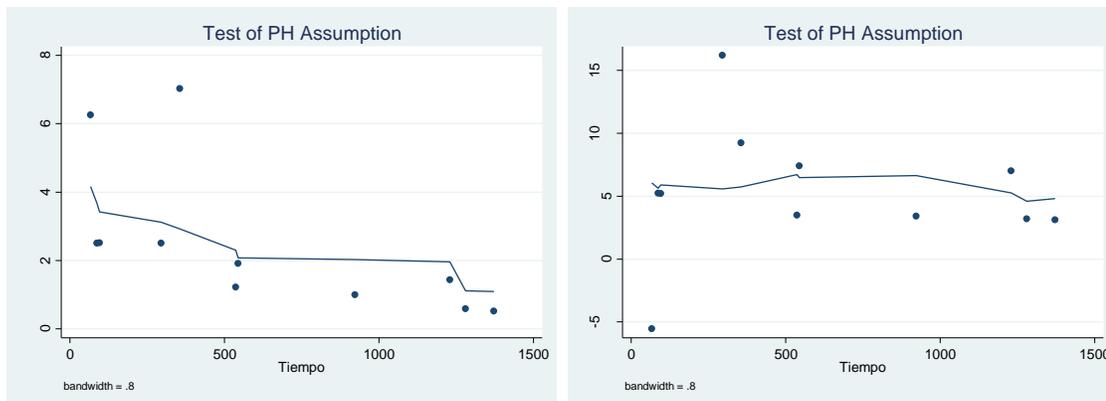
**Tabla 15.3.** Evaluación global de la presunción de riesgos proporcionales del modelo de sobrevida de Cox para la recaída o muerte luego de terminado el tratamiento

Variable	Rho	Chi <sup>2</sup>	gl	Valor de p
Edad mayor 9 años	-0,01	0,00	1	0,095
Complicación del sistema urinario en inducción	-0,06	0,06	1	0,803

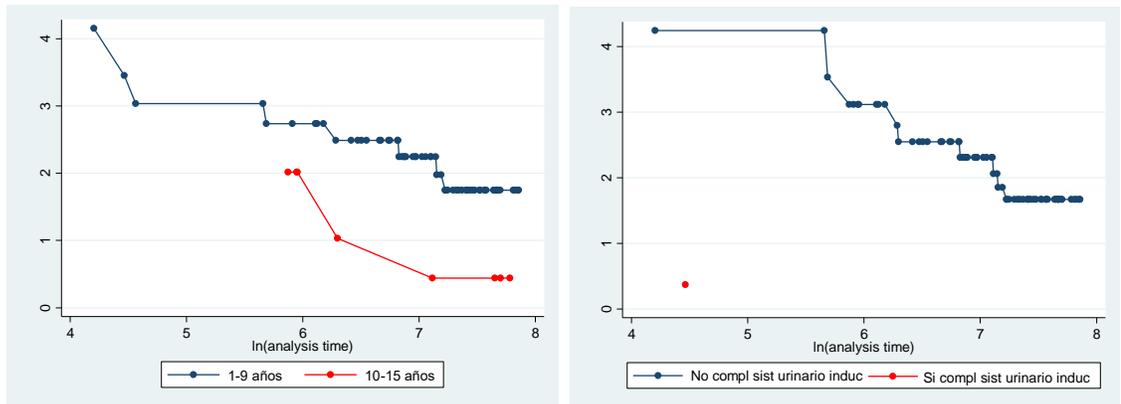
Compliacion de la piel y anexo en postinducción	-0,63	2,33	1	0,127
Sindrome de lisis tumoral en postinducción	-0,04	0,02	1	0,894
Global test		2,45	4	0,653



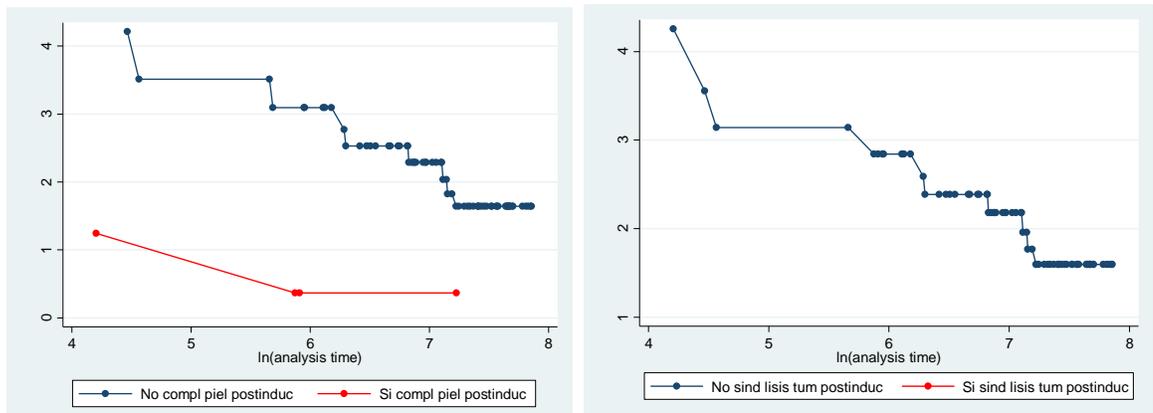
**Figura 15.1.** Prueba de Granbash de la proporcionalidad del riesgo en el modelo de sobrevivida de Cox para la recaída o muerte luego de terminado el tratamiento según edad (izquierda) o complicación del sistema urinario en inducción (derecha).



**Figura 15.2.** Prueba de Granbash de la proporcionalidad del riesgo en el modelo de sobrevivida de Cox para la recaída o muerte luego de terminado el tratamiento según complicación de la piel y anexos (izquierda) o síndrome de lisis tumoral posterior a la inducción (derecha).

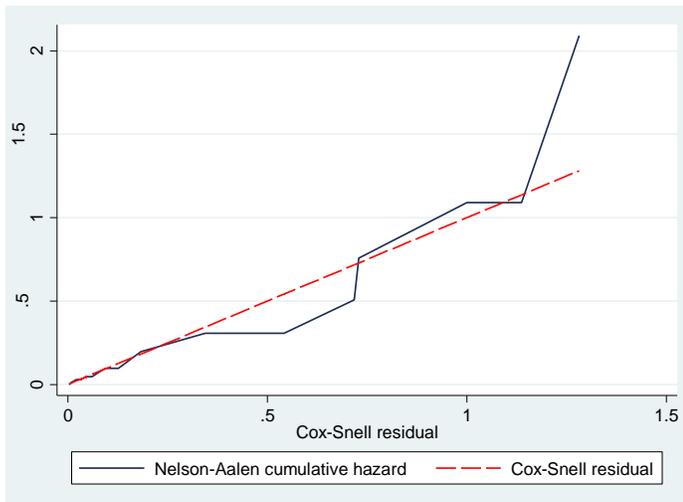


**Figura 15.3.** Prueba de Granbash de la proporcionalidad del riesgo en el modelo de sobrevida de Cox para la recaída o muerte luego de terminado el tratamiento según edad (izquierda) o complicación del sistema urinario en inducción (derecha).



**Figura 15.4.** Prueba de Granbash de la proporcionalidad del riesgo en el modelo de sobrevida de Cox para la recaída o muerte luego de terminado el tratamiento según complicación de la piel y anexos (izquierda) o Síndrome de lisis tumoral en postinducción (derecha)

Al realizar la evaluación de la bondad de ajuste del modelo de sobrevida de Cox para la recaída o muerte luego de terminado el tratamiento se encontró que el riesgo acumulativo se ajusta razonablemente a la recta generada por los residuales de Cox-Snell (figura 15.5), lo cual se relaciona con la no significancia hallada con la prueba de Groonesby y Brogan para la bondad de ajuste del modelo (tabla 15.4) y las pruebas del puntaje (*Score test*,  $p=0,614$ ) y de máxima verosimilitud (*likelihood-ratio test*,  $p=0,615$ ), y con que la capacidad discriminatoria de este modelo es adecuada (estadístico C de Harrell,  $p=0,411$ ).

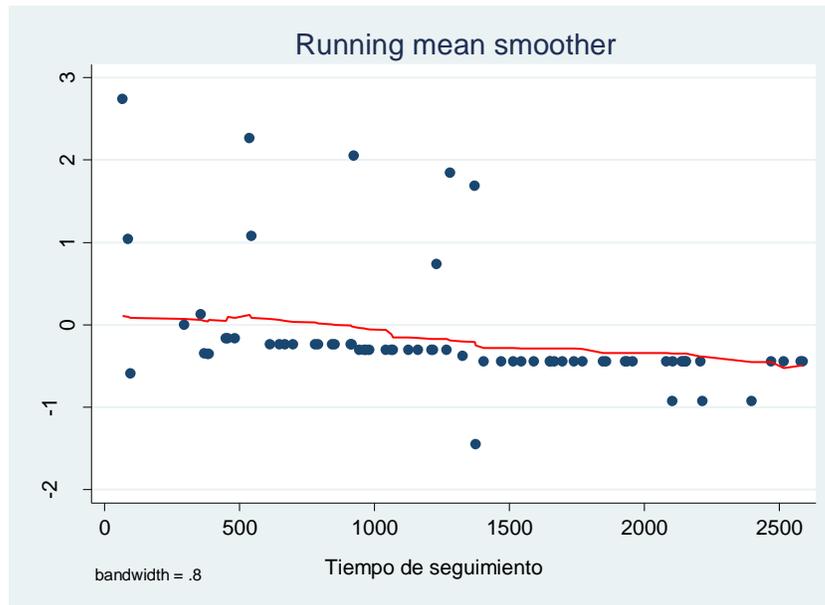


**Figura 15.5.** Residuos de Cox-Snell frente al riesgo acumulativo de Nelson-Aalen para evaluar la bondad de ajuste del modelo de sobrevida de Cox

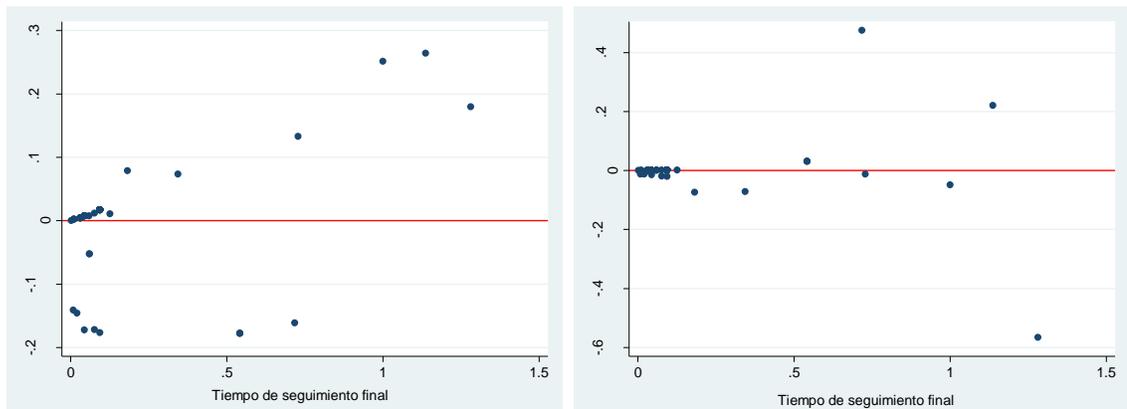
**Tabla 15.4.** Bondad de ajuste del modelo de sobrevida de Cox para la recaída o muerte luego de terminado el tratamiento según la prueba de Gronesby y Borgan

<b>Cuantil de riesgo</b>	<b>observado</b>	<b>esperado</b>	<b>Valor z</b>	<b>Valor p</b>	<b>observaciones</b>
1	9	8,88	0,04	0,968	65
6	2	2,11	-0,082	0,935	7
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>11</b>			<b>72</b>

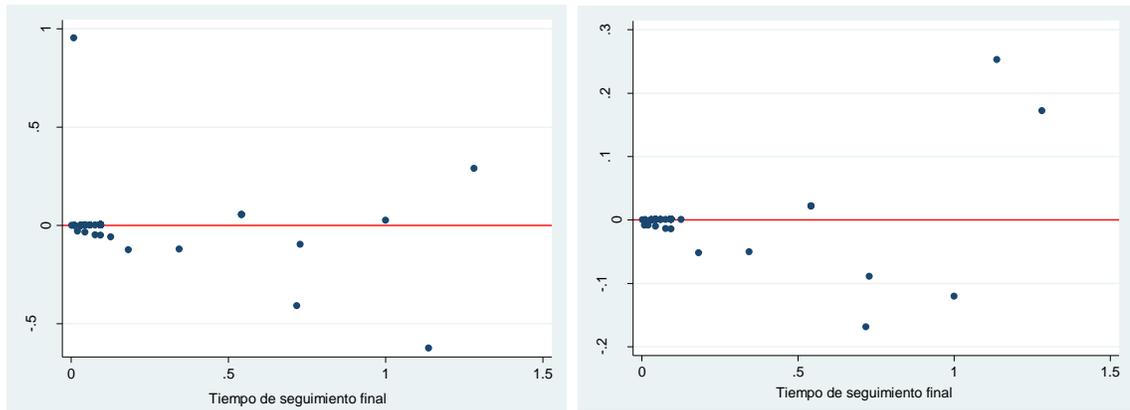
Finalmente, el análisis de los residuales de deviance (figura 15.6) están entre los valores normales de  $\pm 3$  y los  $df_{beta}$  están entre  $\pm 2$  (figuras 15.7 y 15.8), en donde estos tienen distribución aproximada alrededor de cero.



**Figura 15.6.** Residuos de devianza del modelo de sobrevivencia de Cox para la recaída o muerte luego de terminado el tratamiento



**Figura 15.7.** Residuos dfbetas de las variables incluidas en el modelo de sobrevivencia de Cox para la recaída o muerte luego de terminado el tratamiento según edad (izquierda) o complicación del sistema urinario en inducción (derecha).



**Figura 15.8.** Residuos  $dfbetas$  de las variables incluidas en el modelo de supervivencia de Cox para la recaída o muerte luego de terminado el tratamiento según complicación de la piel y anexos (izquierda) o Síndrome de lisis tumoral postinducción (derecha)

## Anexo 16. Relación entre variables con presentar recaída o muerte de toda la cohorte

**Tabla 16.1.** Características sociodemográficas al diagnóstico e incidencia de recaída o muerte de toda la cohorte

Características sociodemográficas	Recaída o muerte		Valor de p
	No se presentó (n=83)	Se presentó (n=66)	
<b>Sexo masculino</b>	43 (51,8%)	43 (65,1%)	<b>0,101</b>
<b>Años edad (mediana, RIQ)</b>	5 (3-7)	6 (3-10)	<b>0,190</b>
<i>Edad mayor 9 años</i>	10 (12,0)	17(25,8%)	<b>0,031</b>
<b>Área rural</b>	28(33,7%)	21(31,8%)	0,805
<b>Régimen de afiliación</b>			
Subsidiado	44 (53,0%)	34 (51,5%)	0,290
Contributivo	30 (36,1%)	18 (27,3%)	
No afiliado	9 (10,8%)	14 (21,2%)	
<b>Lugar de procedencia</b>			
Santander 0	70 (84,3%)	51 (77,3%)	<b>0,178</b>
Otras regiones 1	8 (9,6%)	5 (7,6%)	
Región Caribe 2	5 (6,0%)	10 (15,2%)	
<b>Tiempo de movilización</b>			
<2 horas	39 (59,1%)	30 (50,0%)	0,966
2 a 4 horas	26 (78,8%)	22 (33,3%)	
>4 horas	18 (27,3%)	14 (21,2%)	
<b>Tiempo de evolución (días)</b>			
Mediana y RIQ	20 (8-45)	30 (12-60)	<b>0,203</b>
1-20 días	43 (51,8%)	31 (47,0%)	0,551
21-60 días	26 (31,3%)	23 (34,8%)	
Más de 60 días	8 (9,6%)	10 (15,2%)	

**Tabla 16.2. Características clínicas al diagnóstico e incidencia de recaída o muerte de toda la cohorte**

Características clínicas al diagnóstico	Recaída o muerte		Valor de p
	No se presentó (n=83)	Se presentó (n=66)	
Palidez	73 (89,0%)	56 (86,2%)	0,598
Síndrome febril >2 semanas	58 (70,7%)	43/(66,2%)	0,552
Adenopatías	42 (51,2%)	41 (63,1%)	0,150
Manifestaciones hemorrágicas	33 (40,2%)	32 (49,2%)	0,276
Dolor osteomuscular	28 (34,1%)	31(47,7%)	0,096
Hepatomegalia	53(64,6%)	48 (73,8%)	0,232
Esplenomegalia	45 (54,9%)	42 (64,6%)	0,233
Lisis tumoral	4 (4,9%)	7 (10,8%)	0,218
Presencia de masa	6 (7,3%)	2(3,1%)	0,302
Compromiso del SNC	2 (2,4%)	3(4,6%)	0,656

**Tabla 16.3. Pruebas de laboratorio al diagnóstico e incidencia de recaída o muerte de toda la cohorte**

Características de pruebas de laboratorios	Recaída o muerte		Valor de p
	No se presentó (n=99)	Se presentó (n=66)	
<b>Hemoglobina</b>			
<i>Hemoglobina (g/dL)*</i>	6,45 (5,0-8,8)	7,7 (6,3-9,7)	0,019
<i>Hemoglobina (&lt;10 gr/dL)</i>	63/74 (85,1%)	48/61 (78,7%)	0,330
<b>Plaquetas (mil por mm<sup>3</sup>)</b>			
<i>Plaquetas (mil por mm<sup>3</sup>)*</i>	34 (14,1-87,5)	34 (15-66)	0,801
<i>Plaquetas (&lt;100,000/mm<sup>3</sup>)</i>	60/76 (78,9%)	52/61 (85,2%)	0,343
<b>Leucocitos</b>			
<i>Leucocitos (mil por mm<sup>3</sup>)*</i>	6,8(2,7-25,2)	18,2 (7,8-63,8)	0,001
<i>Leucocitos (&gt;50.000 mm<sup>3</sup>)</i>	10/76 (13,2%)	22/62 (35,5%)	0,002
<b>LDH</b>			
<i>LDH (UI/dL)*</i>	859 (570-1,4)	1,153 (653-2,868)	0,015
<i>LDH elevado</i>	63/73 (86,3%)	55/59 (93,2%)	0,260
<b>Blastos sangre periférica</b>			
<i>Presencia</i>	55/78 (70,5%)	53/64(82,8%)	0,087
<i>Blastos (%)*</i>	51,5 (13,5-77)	62 (39-85)	0,129
<b>Clasificación morfológica</b>	83	66	
<i>L<sub>1</sub></i>	62 (74,7%)	53 (80,3%)	0,485
<i>L<sub>2</sub></i>	17 (20,5%)	12 (18,2%)	
<i>Indeterminado</i>	4 (4,8%)	1 8(1,5%)	
<b>Inmunofenotipo</b>	78	36	

<i>Precursor B fenotipo común</i>	58 (90,6%)	42 (82,4%)	<b>0,191</b>
<i>Precursor T</i>	6 (9,4%)	9 (17,6%)	
<b>Protocolo asignado</b>			
<i>BFM 90</i>	48 (57,8%)	43(65.2%)	0,363
<i>ACHOP 2006</i>	35 (42,2%)	23(34,8%)	
<b>Clasificación de riesgo</b>			
<i>Estándar</i>	49 (57,8%)	25 (65,2%)	<b>0,010</b>
<i>Alto</i>	34 (42,2%)	41 (34,8%)	
<i>Traslado</i>	17(20,5%)	10 (15,1%)	0,401
<i>Abandono</i>	5(6,02%)	10 (15,1%)	<b>0,066</b>

\*Mediana e RIQ

**Anexo 17. Análisis estratificado de las variables de ingreso en relación con recaer o morir de toda la cohorte**

Variable estratificada/estratos		RR (IC95%)	Valor de p
<b>Región</b>		1,27(2,10-3,17)	0,278
<b>Sexo</b>	Femenino	0,79(0,30-2,10)	0,273
	Masculino	1,46 (0,91-2,34)	
	Modelo ajustado	1,33 (0,90-1,96)	
<b>Edad</b>	1-9 años	1,31 (0,78-2,21)	0,631
	9-15 años	1,07 (0,53-2,11)	
	Modelo ajustado	1,22 (0,40-1,26)	
<b>Tiempo de evolución síntomas</b>		1,11 (0,77-1,59)	0,557
<b>Sexo</b>	Femenino	1,09 (0,55-2,14)	0,808
	Masculino	1,20 (0,78-1,84)	
	Modelo ajustado	1,17 (0,82-1,67)	
<b>Edad</b>	1-9 años	1,12 (0,72-1,71)	0,739
	9-15 años	0,98 (0,53-1,78)	
	Modelo ajustado	1,06 (0,75-1,50)	
<b>Dolor muscular</b>		1,35 (0,95-1,93)	0,094
<b>Sexo</b>	Femenino	0,96 (0,49-1,86)	0,157
	Masculino	1,68 (1,10-2,56)	
	Modelo ajustado	1,43 (1,01-2,03)	
<b>Edad</b>	1-9 años	1,53 (0,99-2,35)	0,092
	9-15 años	0,82 (0,45-1,48)	
	Modelo ajustado	1,23 (0,87-1,73)	
<b>Adenopatías</b>		1,29 (0,88-1,90)	0,173
<b>Sexo</b>	Femenino	1,70 (0,83-3,47)	0,348
	Masculino	1,12 (0,72-1,73)	
	Modelo ajustado	1,24 (0,85-1,81)	
<b>Edad</b>	1-9 años	1,5 (0,94-2,38)	0,180
	9-15 años	0,9(0,49-1,62)	
	Modelo ajustado	1,21 (0,84-1,75)	
<b>Hemorragia dxs</b>		1,19 (0,83- 1,70)	0,340
<b>Sexo</b>	Femenino	1,2 (0,62-2,31)	0,990
	Masculino	1,20 (0,78-1,84)	
	Modelo ajustado	1,20 (0,84-1,71)	

<b>Edad</b>	1-9 años 9-15 años Modelo ajustado	1,04 (0,67-1,61) 1,78 (0,98-3,22) 1,25(0,83-1,78)	0,153
<b>Hemoglobina &lt; 10 g/L</b>		0,79 (0,52-1,22)	0,329
<b>Sexo</b>	Femenino Masculino Modelo ajustado	1,06 (0,39-2,88) 0,73 (0,45-1,20) 0,78(0,52-1,16)	0,512
<b>Edad</b>	1-9 años 9-15 años Modelo ajustado	0,69 (0,29-1,20) 1,35 (0,67-2,80) 0,84 (0,57-1,31)	0,142
<b>Leucocitos &gt;50.000 por mm3</b>		1,60 (1,13-2,25)	0,011
<b>Sexo</b>	Femenino Masculino Modelo ajustado	1,78 (0,92-3,42) 1,53 (0,98-2,36) 1,59 (1,14-2,24)	0,688
<b>Edad</b>	1-9 años 9-15 años Modelo ajustado	1,63 (1,05-2,54) 1,4 (0,77-2,54) 1,54 (1,11-2,20)	0,650
<b>LDH</b>		1,60 (0,68-3,75)	0,213
<b>Sexo</b>	Femenino Masculino Modelo ajustado	0 1,43 (0,69-2,96) 1,43 (0,63-3,21)	1,000
<b>Edad</b>	1-9 años 9-15 años Modelo ajustado	1,22 (0,55-2,71) 0 1,22 (0,53-2,81)	1,000
<b>Precursor T</b>		1,16 (0,80 -1,68)	0,420
<b>Sexo</b>	Femenino Masculino Modelo ajustado	1,23 (0,62-2,45) 1,10 (0,71 -1,71) 1,14 (0,79-1,64)	0,785
<b>Edad</b>	1-9 años 9-15 años Modelo ajustado	0,99 (0,61-1,60) 1,32 (0,73-2,40) 1,11 (1,60-4,57)	0,463
<b>Blastos en sangre</b>		1,51 (0,89-2,55)	0,087
<b>Sexo</b>	Femenino Masculino Modelo ajustado	5,80 (1,40-24,02) 1,10 (0,66-1,81) 1,22 (0,75-2,00)	0,092

<b>Edad</b>	1-9 años 9-15 años Modelo ajustado	1,34 (0,76-2,35) 2,25 (0,95-5,32) 1,49 (0,88-2,52)	0,437
<b>Riesgo de tratamiento</b>		1,61 (1,10-2,36)	0,010
<b>Sexo</b>	Femenino Masculino Modelo ajustado	1,71 (0,88-3,32) 1,53 (0,99-2,37) 1,58 (1,09-2,31)	0,739
<b>Edad</b>	1-9 años 9-15 años Modelo ajustado	1,33 (0,36-4,91) 1,69 (0,77-3,74) 1,60 (0,87-2,94)	0,739
<b>Abandono</b>		1,59 (1,05-2,40)	0,065
<b>Sexo</b>	Femenino Masculino Modelo ajustado	1,10 (0,34-3,54) 1,73 (1,01-2,97) 1,13(1,13-2,39)	0,457
<b>Edad</b>	1-9 años 9-15 años Modelo ajustado	1,97 (1,16-3,35) 0 1,97 (1,30-2,99)	1,000
<b>Lisis tumoral</b>		1,33 (0,81- 2,17)	0,309
<b>Sexo</b>	Femenino Masculino Modelo ajustado	0,99 (0,44-2,20) 1,76 (0,89 -3,51) 1,60 (1,15-2,22)	0,194
<b>Edad</b>	1-9 años 9-15 años Modelo ajustado	1,2 (0,453,17) 1,48 (0,76-2,86) 1,41 (0,89-2,21)	0,694

**Anexo 18. Curvas de Kaplan-Meier sobrevida libre de eventos (recaída o muerte de toda la cohorte)**

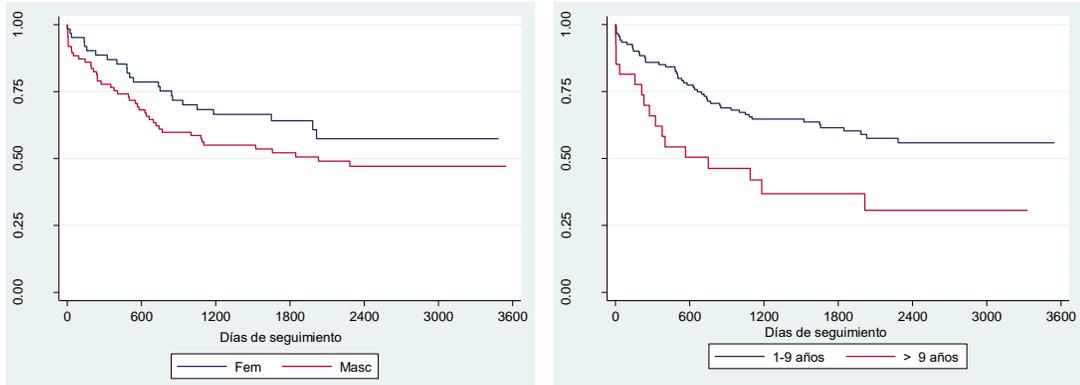


Figura 18.1. Sobrevida libre de eventos de toda la cohorte según sexo (izquierda,  $p=0,148$ ) o grupo de edad (derecha,  $p=0,003$ ).

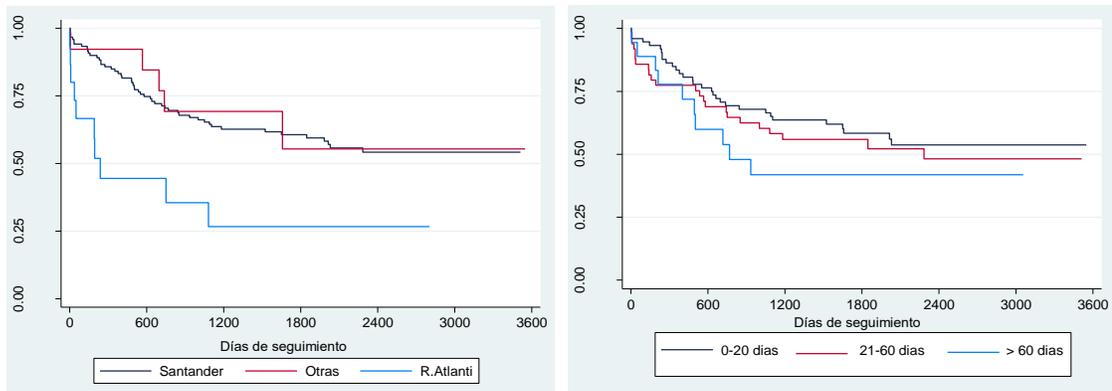


Figura 18.1. Sobrevida libre de eventos de toda la cohorte según región de procedencia (izquierda,  $p=0,019$ ) o tiempo de evolución de síntomas (derecha,  $p=0,378$ ).

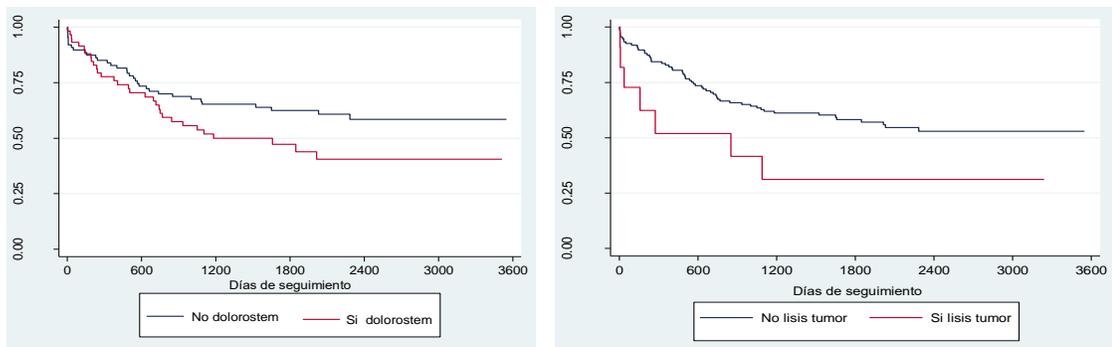


Figura 18.1. Sobrevida libre de eventos de toda la cohorte según dolor ostemuscular (izquierda,  $p=0,181$ ) o lisis tumoral al diagnóstico (derecha,  $p=0,101$ ).

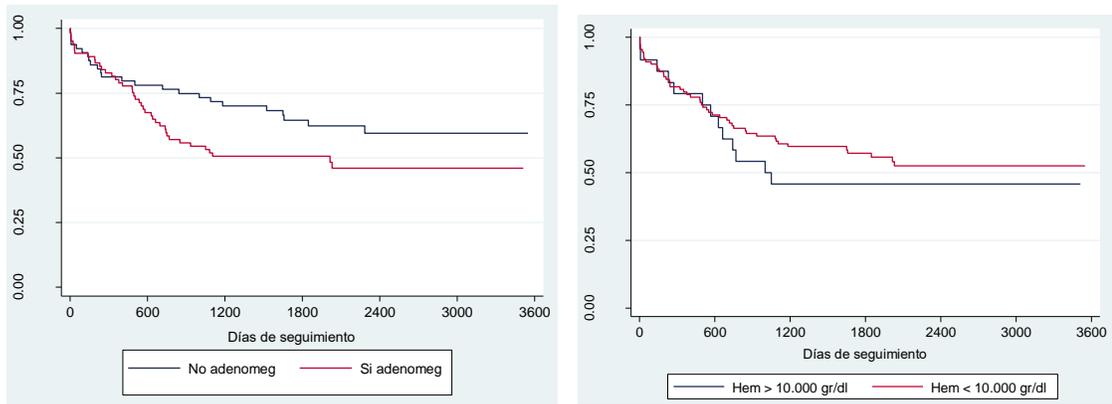


Figura 18.1. Sobrevida libre de eventos de toda la cohorte según tener adenomegalias (izquierda,  $p=0,204$ ) o hemoglobina menor a 10.000 gr/dl (derecha,  $p=0,090$ ).

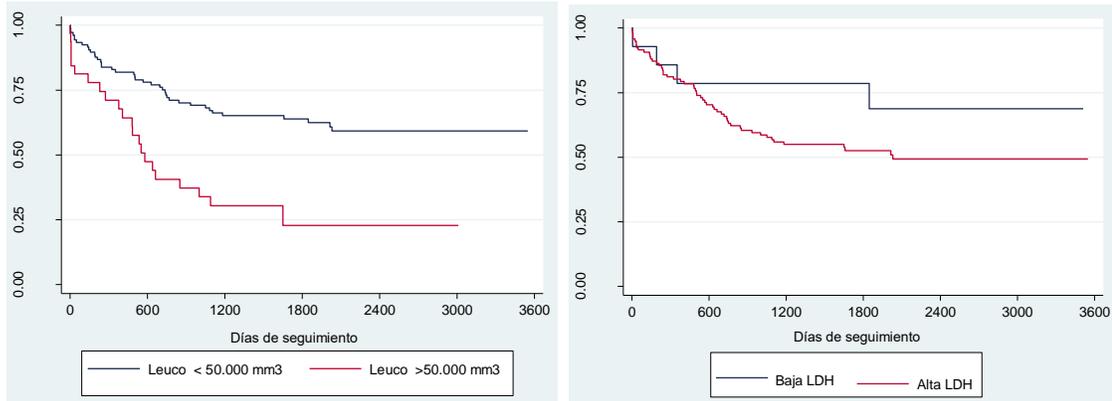


Figura 18.1. Sobrevida libre de eventos de toda la cohorte según leucocitos  $>50,000$  por  $\text{mm}^3$  (izquierda,  $p=0,001$ ) o LDH alta (derecha,  $p=0,307$ ).

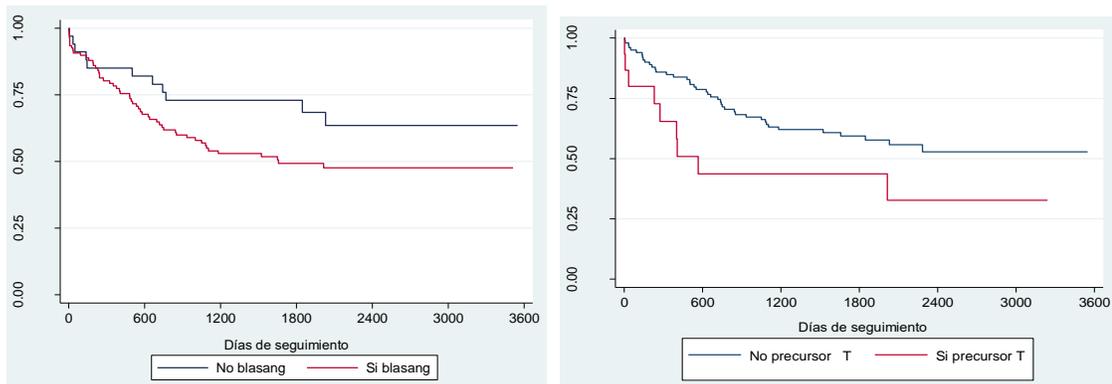


Figura 18.1. Sobrevida libre de eventos de toda la cohorte según presencia de blastos en sangre (izquierda,  $p=0,089$ ) o precursor T (derecha,  $p=0,159$ ).

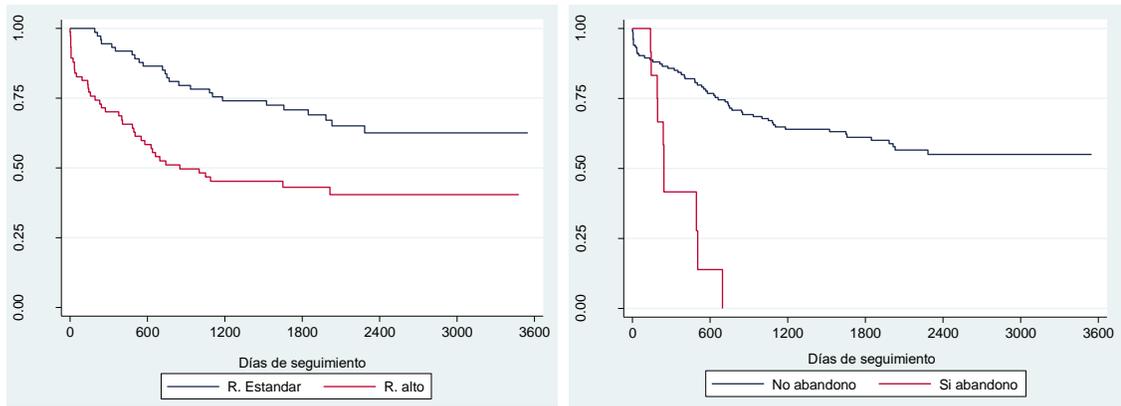


Figura 18.1. Sobrevida libre de eventos de toda la cohorte según clasificación de riesgo a tratamiento izquierda, ( $p=0,003$ ) o abandono (derecha,  $p=0,001$ ).

## Anexo 19. Evaluación del modelo multivariado de sobrevida libre de eventos de toda la cohorte

### Modelo de riesgos proporcionales de Cox

La tabla 19.1 muestra el mejor modelo de sobrevida de Cox para explicar el riesgo instantáneo (Hazard Ratio) de presentación de recaída o muerte de toda la cohorte; el modelo incluye tres variables. Este modelo es adecuado dado que no hay diferencias significativas entre los valores predichos y los observados (tabla 19.2), cumple con el principio de riesgos proporcionales en cada una de las variables incluidas en el modelo tanto desde la perspectiva numérica (tabla 19.3) como gráfica (figuras 19.1 a 19.4).

**Tabla 19.1.** Variables relacionadas con recaída o muerte según el modelo de sobrevida de Cox para toda la cohorte

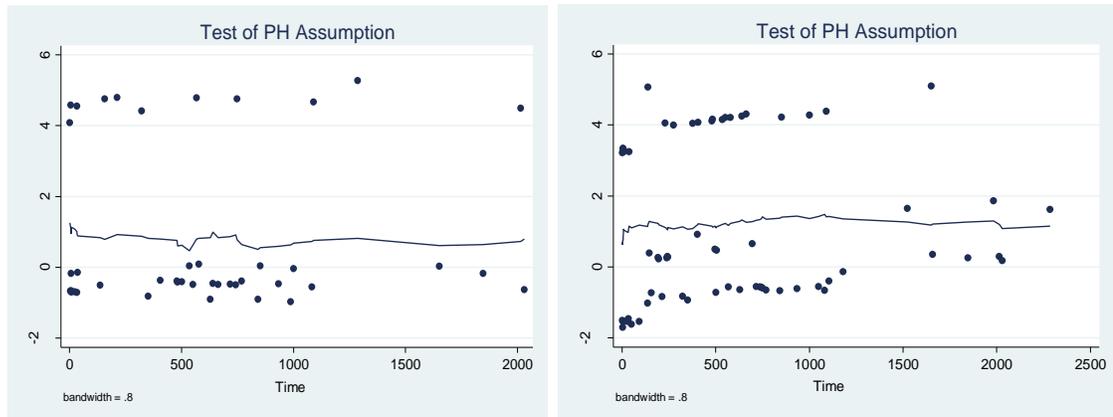
Variable	HR	IC 95%	Valor p
Edad: mayor a 9 años	2,67	1,51-4,72	0,001
Leucocitos > 50.000 mm <sup>3</sup>	3,06	1,79-5,22	<0,000
Región caribe	2,34	1,13-4,84	0,022
Abandono	5,95	2,61-13,55	<0,000

**Tabla 19.2.** Evaluación de la especificación del modelo de sobrevida de Cox para recaída o muerte para toda la cohorte

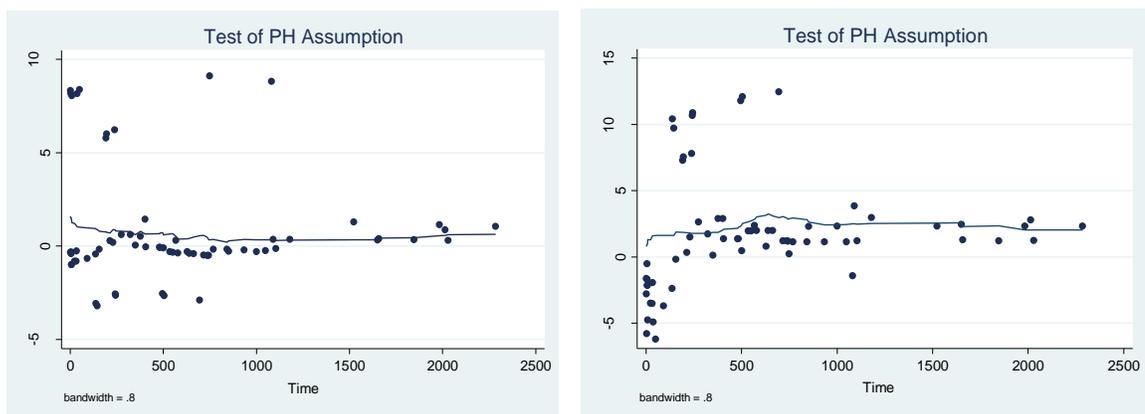
Variable	Coefficiente	Error Estándar	Z	Valor p	IC 95%
Valor predicho	1,5025	0,370	4,06	0,000	0,77-2,22
Valor predicho al cuadrado	-0,206	0,143	-1,44	0,150	-0,48-0,07

**Tabla 19.3.** Evaluación global de la presunción de riesgos proporcionales del modelo de sobrevivida de Cox para toda la cohorte

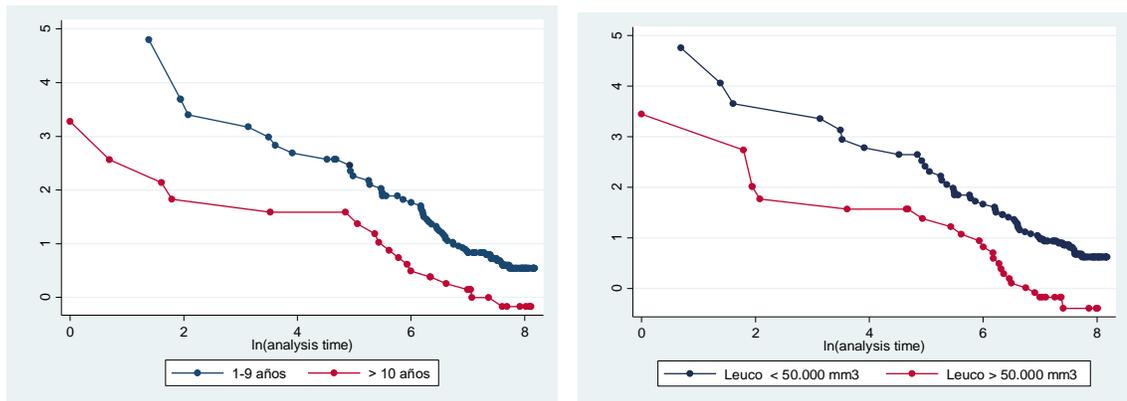
Variable	Rho	Chi <sup>2</sup>	gl	Valor p
Edad: mayor a 9 años	-0,106	0,71	1	0,399
Leucocitos > 50.000 mm <sup>3</sup>	0,059	0,23	1	0,630
Region caribe	-0,091	0,58	1	0,445
Abandono	0,144	2,09	1	0,148
Global test		3,15	4	0,103



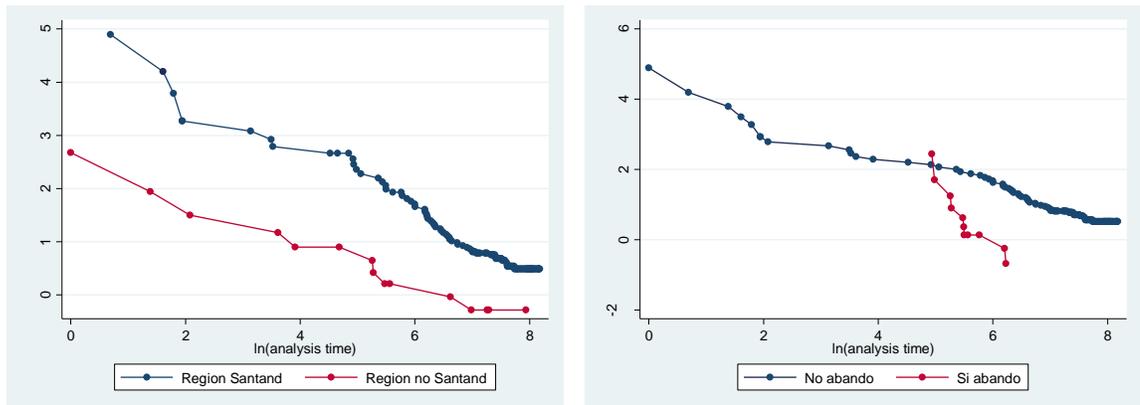
**Figura 19.1.** Prueba de Granbash de la proporcionalidad del riesgo en el modelo de sobrevivida de Cox para la recaída o muerte de toda la cohorte según edad (izquierda) o leucocitos mayor a 50.000 mm<sup>3</sup> (derecha).



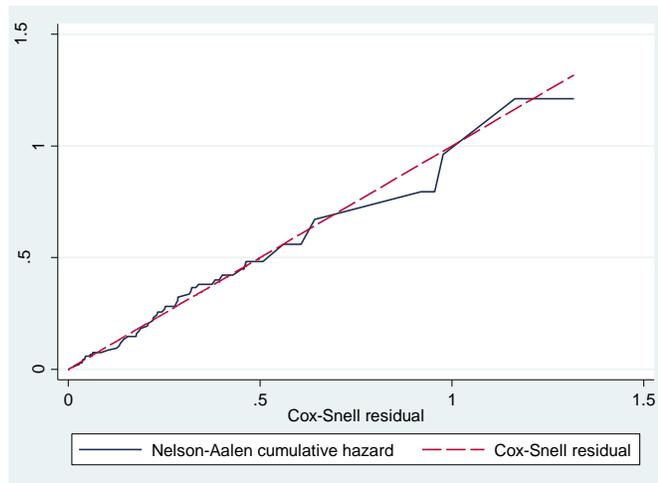
**Figura 19.1.** Prueba de Granbash de la proporcionalidad del riesgo en el modelo de sobrevivida de Cox para la recaída o muerte de toda la cohorte según region (izquierda) o labandono (derecha).



**Figura 19.3.** Prueba de la proporcionalidad del riesgo en el modelo de sobrevivida de Cox para la recaída o muerte de toda la cohorte según edad (izquierda) o leucocitos mayor a 50.000 mm<sup>3</sup> (derecha).



**Figura 19.4.** Prueba de la proporcionalidad del riesgo en el modelo de sobrevivida de Cox para la recaída o muerte de toda la cohorte según region (izquierda) o abandono (derecha)

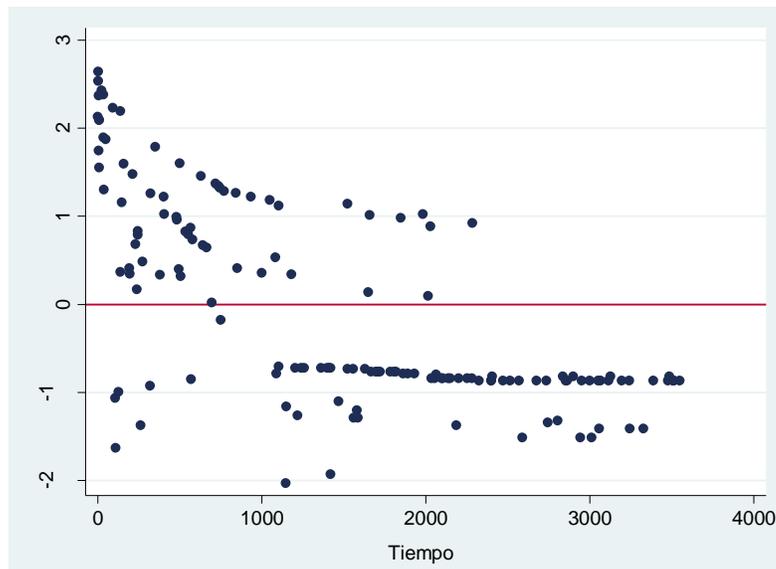


**Figura 19.5.** Residuos de Cox-Snell frente al riesgo cumulativo de Nelson-Aalen para evaluar la bondad de ajuste del modelo de supervivencia de Cox.

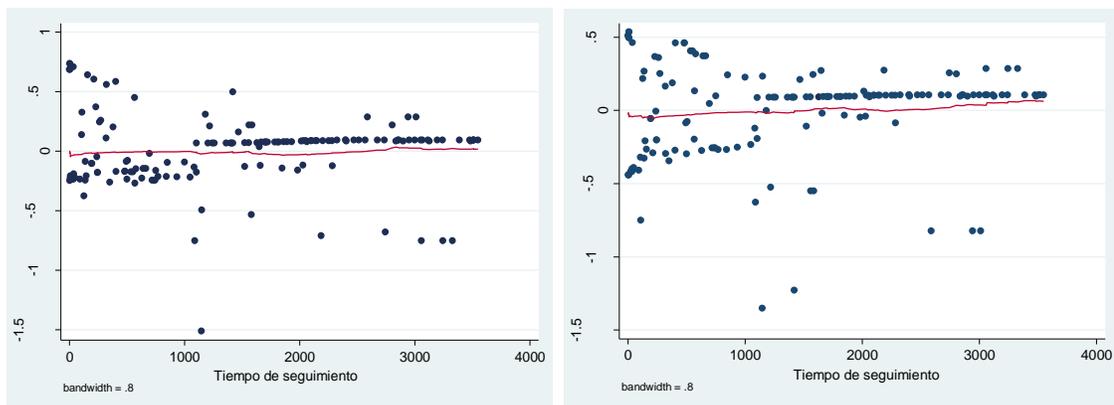
**Tabla 19.4.** Bondad de ajuste del modelo de supervivencia de Cox según la prueba de Gronesby y Borgan

<b>Cuantil de riesgo</b>	<b>observado</b>	<b>esperado</b>	<b>Valor z</b>	<b>Valor p</b>	<b>observaciones</b>
<b>1</b>	21	23,90	-0,594	0,552	81
<b>3</b>	13	11,48	0,446	0,656	23
<b>4</b>	13	11,28	0,512	0,609	19
<b>5</b>	19	19,32	-0,074	0,941	26
<b>Total</b>	66	66			149

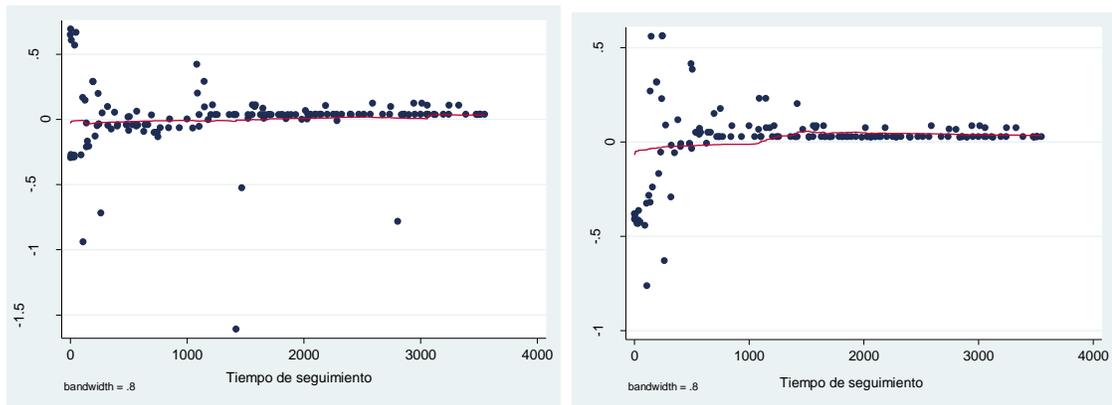
Finalmente, el análisis de los residuales de deviance (figura 19.7) están entre los valores  $-2,0$  y  $2,6$  normales de  $\pm 3$  y los  $df_{beta}$  están entre  $-0,2$  y  $0,3$  (figuras 19.6 y 19.8), en donde estos tienen distribución aproximada alrededor de cero.



**Figura 19.6.** Residuos de devianza del modelo de sobrevivida de Cox para la recaída o muerte de toda la cohorte.



**Figura 19.7.** Residuos dfbetas de las variables incluidas en el modelo de sobrevivida de Cox para la recaída o muerte de toda la cohorte según edad (izquierda) o leucocitos mayor a  $50.000 \text{ mm}^3$  (derecha).



**Figura 19.8.** Residuos dfbetas de las variables incluidas en el modelo de sobrevivencia de Cox para la recaída o muerte de toda la cohorte según region de procedencia ( izquierda) o abandono (derecha)

## Anexo 20. Relación entre las variables para sobrevivida libre de enfermedad de toda la cohorte

**Tabla 20.1.** Características sociodemográficas al diagnóstico según la presencia o no de recaída de toda la cohorte

Características sociodemográficas	Recaída		Valor de p
	No (n=87)	Si (n=43)	
<b>Sexo masculino</b>	44 (50,6%)	28 (65,1%)	0,117
<b>Años edad (mediana, RIQ)</b>	5 (3-7)	6 (4-9)	0,133
<i>Edad mayor 9 años</i>	11 (12,6%)	9 (20,9%)	0,218
<b>Área rural</b>	33 (37,9%)	11 (25,6%)	0,161
<b>Régimen de afiliación</b>			
<i>Subsidiado</i>	28 (32,18%)	12 (27,9%)	0,217
<i>Contributivo</i>	49 (56,3%)	21 (48,8%)	
<i>No afiliado</i>	10 (11,5%)	10 (23,3%)	
<b>Lugar de procedencia</b>			
<i>Santander 0</i>	74 (85,1%)	35 (81,4%)	0,195
<i>Otras regiones 1</i>	8 (9,2%)	3 (7,0%)	
<i>Región Caribe 2</i>	5 (5,7%)	5 (11,6%)	
<b>Tiempo de movilización</b>			
<i>&lt;2 horas 0</i>	39 (44,8%)	23 (53,5%)	0,385
<i>2 a 4 horas 1</i>	27 (31,0%)	14 (32,6%)	
<i>&gt;4 horas 2</i>	21 (24,1%)	6 (14,0%)	
<b>Tiempo de evolución (días)</b>	[n=84]	[n=43]	
<b>Mediana y RIQ</b>	20 (9-60)	18 (8-60)	0,851
<i>1-20 días</i>	45 (53,6%)	24 (55,8%)	0,870
<i>21-60 días</i>	29 (34,5%)	13 (30,2%)	
<i>Más de 60 días</i>	10 (10,5%)	6 (14,0%)	

**Tabla 20.2.** Características clínicas al diagnóstico según la presencia o no de recaída de toda la cohorte

Características clínicas al diagnóstico	Recaída		Valor de p
	No (n=87)	Si (n=43)	
Palidez	77 (88,5%)	39 (90,7%)	1,000
Síndrome febril >2 semanas	64 (73,6%)	28 (65,1%)	0,319
Adenopatías	46 (52,9%)	28 (65,1%)	0,185
Manifestaciones hemorrágicas	34 (39,1%)	22 (51,2%)	0,191
Dolor musculo esquelético	29 (33,3%)	24 (55,8%)	0,014
Hepatomegalia	57 (65,5%)	34 (79,1%)	0,113
Esplenomegalia	49 (56,3%)	28 (65,1%)	0,337
Lisis tumoral	4 (4,6%)	4 (9,3%)	0,438
Presencia de masa	7 (8,0%)	1 (2,3%)	0,269
Compromiso del SNC	3 (3,4%)	2 (4,7%)	1,000

**Tabla 20.3.** Pruebas de laboratorio al diagnóstico según la presencia o no de recaída de toda la cohorte

Características de pruebas de laboratorio	Recaída		Valor de p
	No (n=87)	Si (n=43)	
Hemoglobina			
<b>Hemoglobina (g/dL)*</b>	6,5 (5,0-8,9)	7,9 (6,5-9,5)	<b>0,024</b>
<b>Hemoglobina (&lt;10 gr/dL)</b>	68/80 (75,0%)	31/41 (75,6%)	<b>0,205</b>
Plaquetas (mil por mm <sup>3</sup> )			
<b>Plaquetas (mil por mm<sup>3</sup>)*</b>	34,3 (15,3-84)	38 (14-66)	0,889
<b>Plaquetas (&lt;100,000/mm<sup>3</sup>)</b>	65/82 (79,3%)	36/41 (87,8%)	0,244
Leucocitos			
<b>Leucocitos (mil por mm<sup>3</sup>)*</b>	7,3 (2,8-27,2)	17,4 (6,9-57,2)	<b>0,004</b>
<b>Leucocitos (&gt;50.000 mm<sup>3</sup>)</b>	13/87 (14,9%)	12/43 (27,9%)	<b>0,081</b>
LDH			
<b>LDH (UI/dL)*</b>	888 (570-1.400)	1.186 (651,5-2.811)	<b>0,081</b>
<b>LDH elevado</b>	69/87 (79,3%)	37/43 (86,0%)	0,633
Blastos sangre periférica			
<b>Presencia</b>	60/85 (70,6%)	36/42 (85,7%)	<b>0,062</b>
<b>Blastos (%)*</b>	43,0 (12,0-76,0)	64,0 (37-79)	<b>0,094</b>
Clasificación morfológica	87	43	
<b>L<sub>1</sub></b>	65 (74,7%)	36 (83,7%)	0,513
<b>L<sub>2</sub></b>	20 (23,0%)	6 (14,0%)	
<b>Indeterminado</b>	2 (2,3%)	1 (2,3%)	
Inmunofenotipo	87	43	
<b>Precursor B fenotipo común</b>	62 (71,3%)	30 (69,8%)	0,633
<b>Precursor T</b>	6 (6,9%)	5 (11,6%)	
Protocolo asignado	87	43	
<b>BFM 90</b>	51 (58,6%)	20 (46,5%)	<b>0,192</b>
<b>ACHOP 2006</b>	36 (41,4%)	23 (53,5%)	
Clasificación de riesgo	87	43	
<b>Estándar</b>	51 (58,6%)	20 (46,5%)	<b>0,192</b>
<b>Alto</b>	36 (41,4%)	23 (53,5%)	
Abandono	5 (5,7%)	-	<b>0,109</b>
Recaída	14 (16,0%)	-	<b>0,005</b>

\*Mediana e RIQ

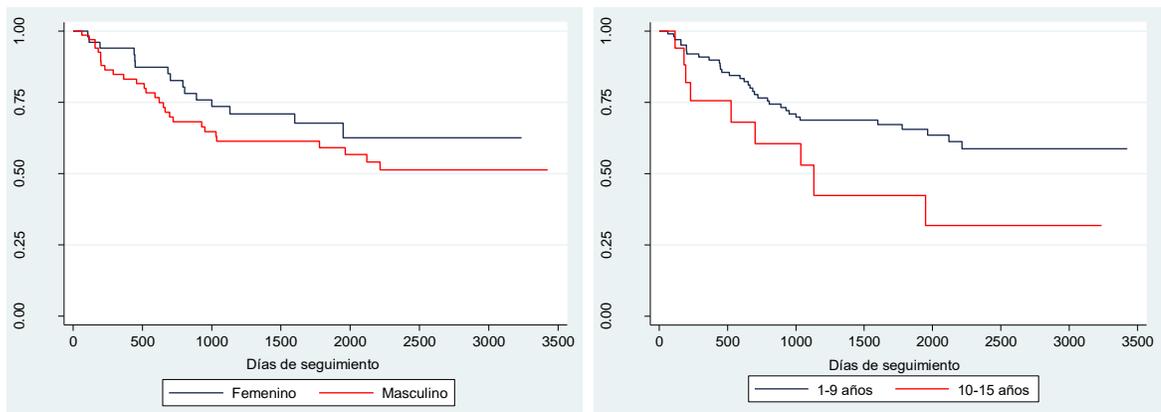
**Anexo 21. Análisis estratificado de las variables de ingreso en relación con recaer en toda la cohorte**

Variable estratificada/estratos		RR (IC95%)	Valor de p
<b>Área de residencia</b>		0,67 (0,37-1,20)	0,161
<b>Sexo</b>	Femenino	0,66 (0,26-1,66)	0,815
	Masculino	0,76 (0,37-1,54)	
	Modelo ajustado	0,72 (0,40-1,26)	
<b>Edad</b>	1-9 años	0,78 (0,42-1,45)	0,316
	9-15 años	0,29 (0,06-1,28)	
	Modelo ajustado	0,71 (0,39-1,28)	
<b>Regiones</b>		1,57 (0,80-3,09)	0,236
<b>Sexo</b>	Femenino	0,96 (0,16-5,61)	0,503
	Masculino	1,83 (0,80-4,16)	
	Modelo ajustado	0,69 (0,92-3,12)	
<b>Edad</b>	1-9 años	1,49 (0,62-3,55)	0,340
	9-15 años	2,37 (0,51-11,00)	
	Modelo ajustado	2,05 (1,32-3,19)	
<b>Adenopatías</b>		1,41 (0,83-2,38)	0,184
<b>Sexo</b>	Femenino	2,23 (0,84-5,88)	0,242
	Masculino	1,10 (0,60-2,00)	
	Modelo ajustado	1,32 (0,78-2,21)	
<b>Edad</b>	1-9 años	1,61 (0,89-2,93)	0,252
	9-15 años	0,83 (0,30-2,26)	
	Modelo ajustado	1,33 (0,79-2,24)	
<b>Manifestaciones hemorrágicas</b>		1,38 (0,85-2,25)	0,196
<b>Sexo</b>	Femenino	1,40 (0,58-3,38)	0,993
	Masculino	1,4 (0,78- 2,50)	
	Modelo ajustado	1,40 (0,86-2,26)	
<b>Edad</b>	1-9 años	0,97 (0,55-1,72)	0,036
	9-15 años	8(2,11-30,21)	
	Modelo ajustado	1,16 (0,67-1,99)	
<b>Dolor musculo esquelético</b>		1,83 (1,12-2,99 )	0,014
<b>Sexo</b>	Femenino	1,15 (0,47-2,78)	0,166
	Masculino	2,42 (1,32-4,32)	
	Modelo ajustado	1,92 (1,17-3,13)	

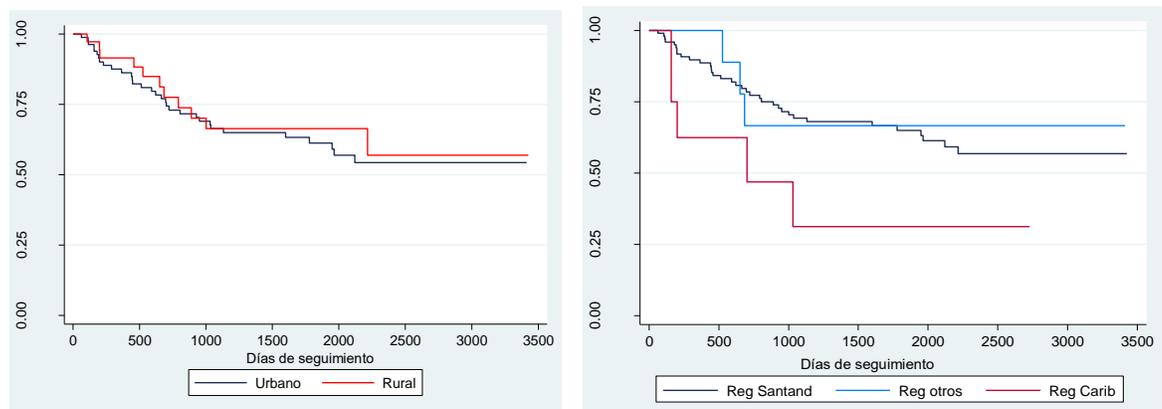
<b>Edad</b>	1-9 años	2,05 (1,17-3,56)	0,225
	9-15 años	1,02 (0,37-2,78)	
	Modelo ajustado	1,72 (1,06-2,80)	
<b>Hepatomegalia</b>		1,61 (0,86-3,04)	0,112
<b>Sexo</b>	Femenino	1,14 (0,422-3,07)	0,384
	Masculino	2,02 (0,96-4,26)	
	Modelo ajustado	1,60 (0,84-3,02)	
<b>Edad</b>	1-9 años	1,65 (0,83-3,28)	0,894
	9-15 años	1,50 (0,45-4,91)	
	Modelo ajustado	1,61 (0,86-3,01)	
<b>Hemoglobina &lt; 10 g/L</b>		0,68 (0,40-1,18)	0,204
<b>Sexo</b>	Femenino	0,78 (0,26-2,31)	0,794
	Masculino	0,66 (0,33-1,30)	
	Modelo ajustado	0,69 (0,40-1,18)	
<b>Edad</b>	1-9 años	0,61 (0,30-1,22)	0,298
	9-15 años	1,16 (0,41-3,27)	
	Modelo ajustado	0,73 (0,42-1,26)	
<b>Leucocitos &gt;50.000 por mm<sup>3</sup></b>		1,47 ( 0,89-2,43)	0,139
<b>Sexo</b>	Femenino	1,75 (0,72-4,24)	0,676
	Masculino	1,40 (0,73-2,66)	
	Modelo ajustado	1,50 (0,92-2,46)	
<b>Edad</b>	1-9 años	1,47 (0,80-2,66)	0,971
	9-15 años	1,5 (0,52-4,27)	
	Modelo ajustado	1,47 (0,90-2,41)	
<b>Blastos en sangre</b>		1,93 (0,90-4,15)	0,061
<b>Sexo</b>	Femenino	-	1,000
	Masculino	1,21 (0,59-2,47)	
	Modelo ajustado	1,21 (0,58-2,51)	
<b>Edad</b>	1-9 años	1,51 (0,72-3,16)	1,000
	9-15 años	-	
	Modelo ajustado	1,51 (0,70-3,27)	
<b>Precursor T</b>		1,04 (0,61-1,78)	0,859
<b>Sexo</b>	Femenino	1,04 (0,38-2,81)	0,956
	Masculino	1,00 (0,54-1,88)	
	Modelo ajustado	1,01(0,60-1,71)	
<b>Edad</b>	1-9 años	1,00 (0,53-1,89)	0,962
	9-15 años	0,97 (0,35-2,65)	

	Modelo ajustado	0,99 (0,58-1,69)	
<b>Clasificación de riesgo</b>		1,3 8(0,84-2,2,5)	0,192
<b>Sexo</b>	Femenino	1,72 (0,70-4,17)	0,555
	Masculino	1,25 (0,69-2,23)	
	Modelo ajustado	1,37 (0,84 -2,23)	
<b>Edad</b>	1-9 años	1,62 (0,93-2,83)	0,040
	9-15 años	0,53 (0,20-1,43)	
	Modelo ajustado	1,19 (0,74-1,92)	
<b>Grupo de tratamiento</b>		1,05 (0,63-1,75)	0,836
<b>Sexo</b>	Femenino	0,9 (0,35-2,28)	0,570
	Masculino	1,23 (0,68-2,24)	
	Modelo ajustado	1,12 (0,68-1,85)	
<b>Edad</b>	1-9 años	1,62 (0,93-2,83)	0,040
	9-15 años	0,53 (0,20-1,43)	
	Modelo ajustado	1,19 (0,74-1,92)	

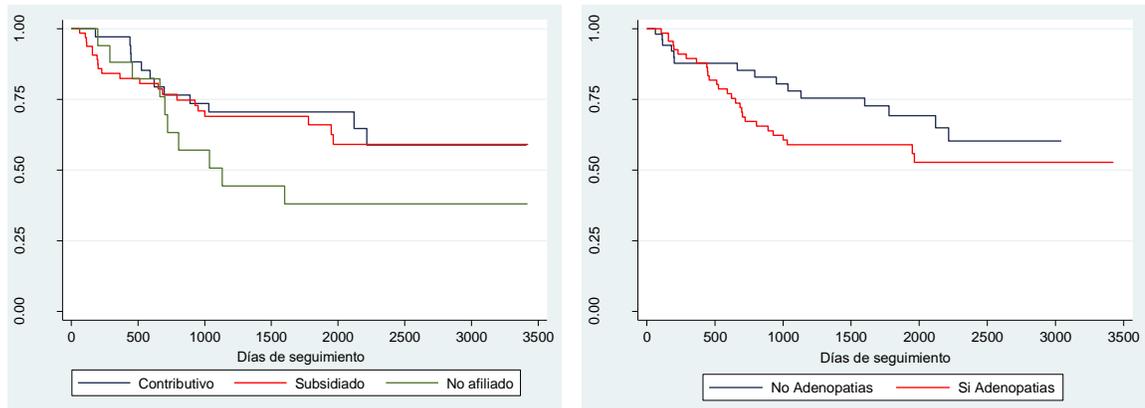
**Anexo 22. Curvas de Kaplan-Meier, sobrevida libre de enfermedad de toda la cohorte**



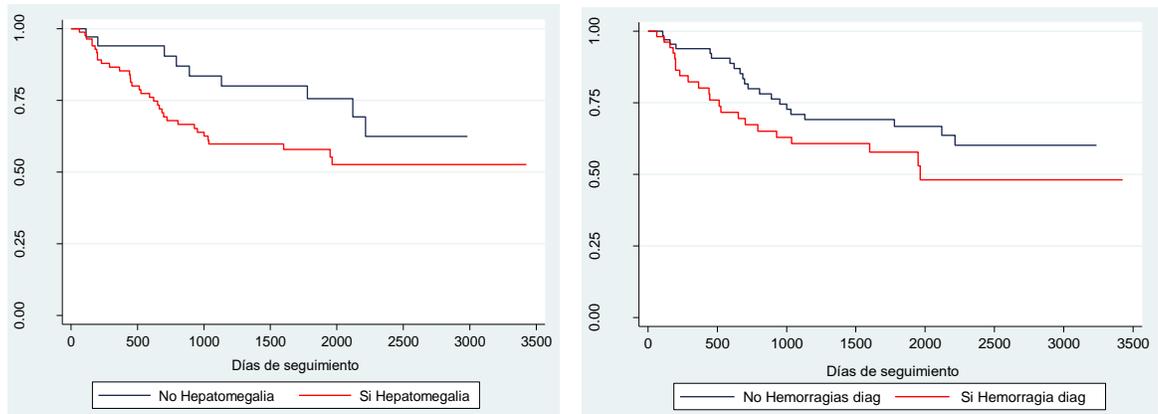
**Figura 22.1.** Sobrevida libre de enfermedad de toda la cohorte según sexo (izquierda,  $p=0,261$ ) o grupo de edad (derecha,  $p=0,051$ ).



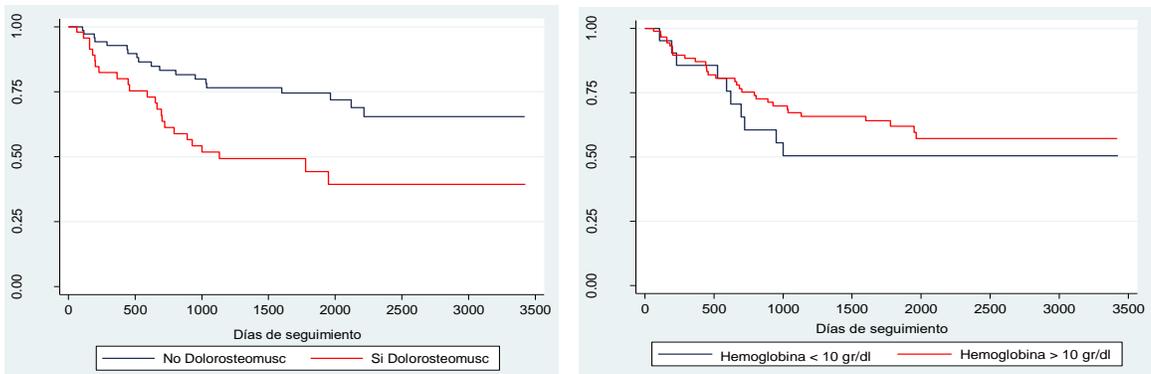
**Figura 22.2.** Sobrevida libre de enfermedad de la cohorte según el área de procedencia (izquierda,  $p=0,651$ ) o región de procedencia (derecha,  $p=0,095$ ).



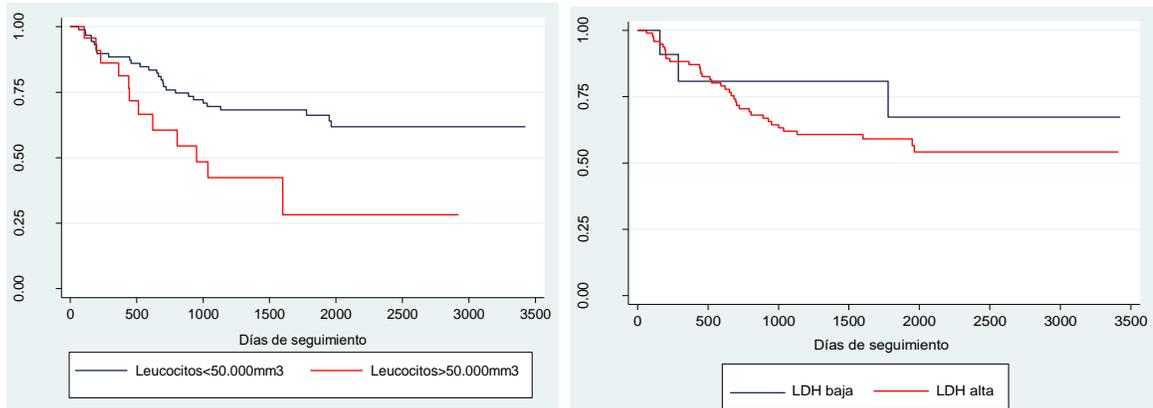
**Figura 22.2.** Sobrevida libre de enfermedad de la cohorte según tipo de aseguramiento (izquierda,  $p=0,317$ ) o según presencia de adenopatías (derecha,  $p=0,221$ ).



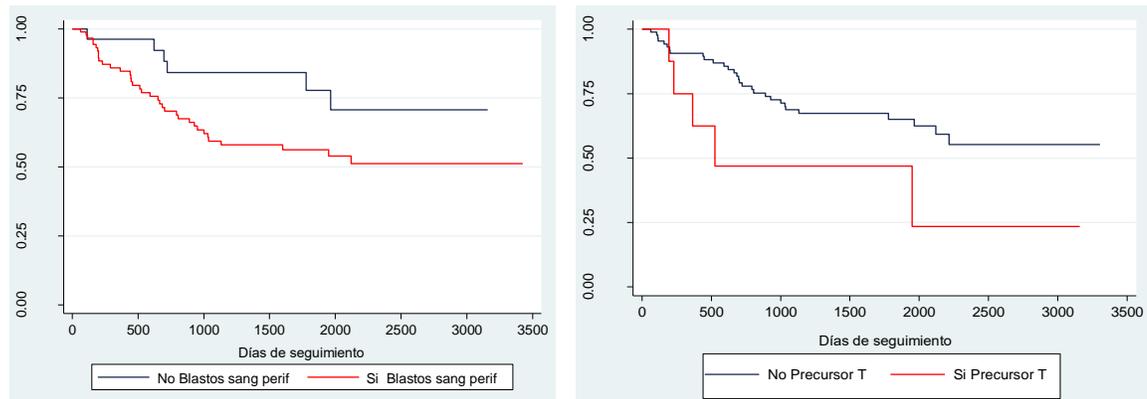
**Figura 22.3.** Sobrevida libre de enfermedad de la cohorte según hepatomegalia al diagnóstico (izquierda,  $p=0,092$ ) o tener manifestaciones hemorrágicas al ingreso (derecha,  $p=0,138$ ).



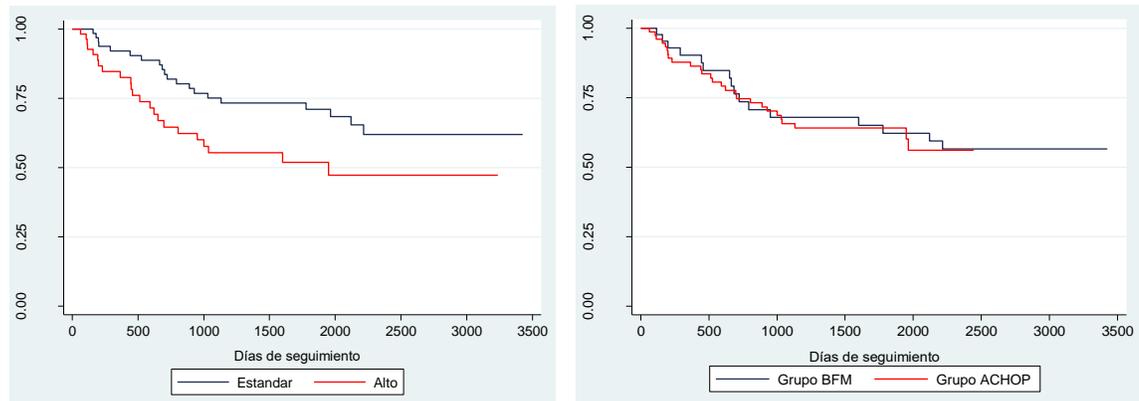
**Figura 22.4.** Sobrevida libre de enfermedad de toda cohorte según presencia de dolor musculoesqueletico al diagnóstico (izquierda,  $p=0,003$ ) o hemoglobina  $<10$  gr/dL (izquierda,  $p=0,346$ ).



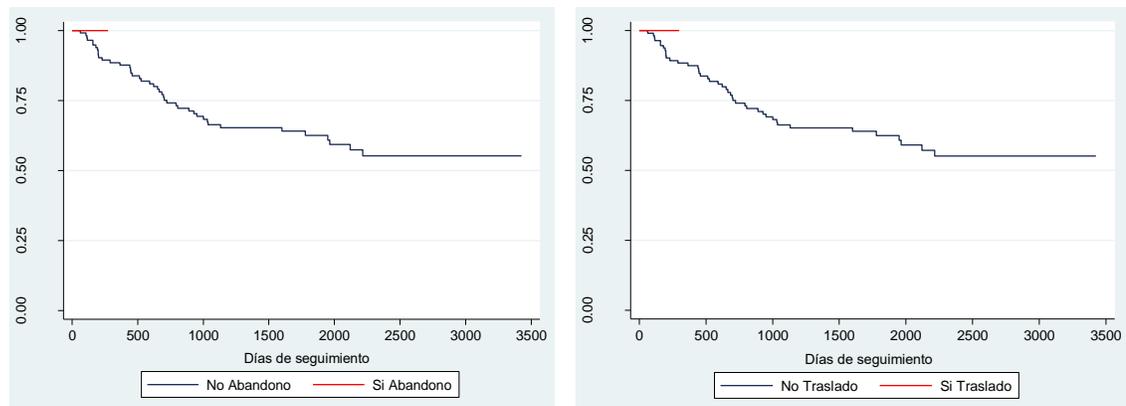
**Figura 22.5.** Sobrevida libre de enfermedad de toda la cohorte según leucocitos  $>50,000$  por  $\text{mm}^3$  (izquierda,  $p=0,026$ ) o según LDH alta (derecha,  $p=0,318$ )



**Figura 22.6.** Sobrevida libre de enfermedad de toda la cohorte según presencia de blastos en sangre al diagnóstico (izquierda,  $p=0,044$ ) o cohorte según precursor T (izquierda,  $p=0,141$ ).



**Figura 22.7.** Sobrevida libre de enfermedad de toda la cohorte según clasificación de riesgo (izquierda,  $p=0,033$ ) o cohorte según protocolo (derecha,  $p=0,778$ ).



**Figura 22.8.** Sobrevida libre de enfermedad de toda la cohorte según presentar abandono (izquierda,  $p=0,626$ ) o presentar traslado (derecha,  $p=0,480$ ).

### **Anexo 23. Evaluación del modelo multivariado sobrevida libre de enfermedad de toda la cohorte**

#### **Modelo de riesgos proporcionales de Cox**

La tabla 23.1 muestra el modelo de sobrevida de Cox que explica la sobrevida libre de enfermedad en toda la cohorte. Este modelo es adecuado dado que no hay diferencias significativas entre los valores predichos y los observados (tabla 23.2), también cumple con el principio de riesgos proporcionales en cada una de las variables incluidas en el modelo tanto desde la perspectiva numérica (tabla 23.3) como gráfica (figuras 23.1 a 23.4).

**Tabla 23.1.** Variables relacionadas con la recaída según el mejor modelo de sobrevida de Cox para toda la cohorte

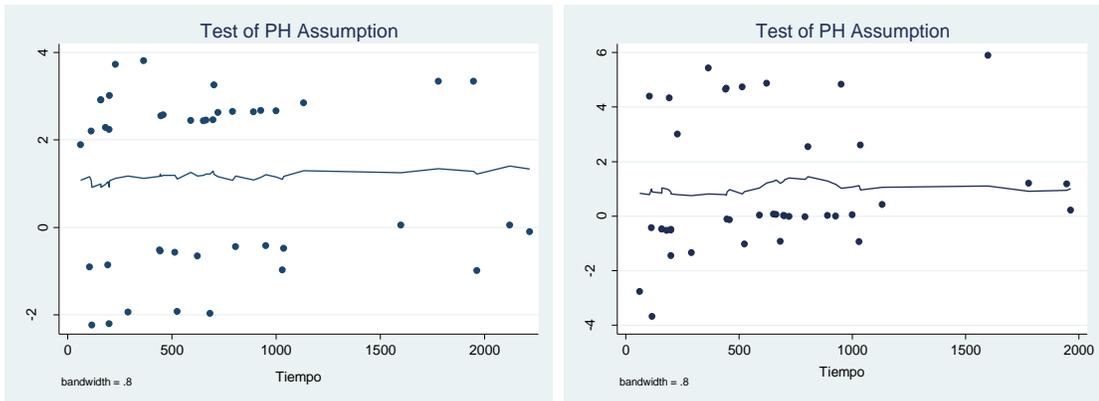
Variable	HR	IC 95%	Valor p
Dolor musculo esquelético	3,07	1,63-5,77	<0,001
Leucocitos >50.000/mm <sup>3</sup>	3,57	1,73-7,36	0,001
Region caribe	3,83	1,43-10,22	0,007

**Tabla 23.2.** Evaluación de la especificación del modelo de sobrevida de Cox para recaída de toda la cohorte

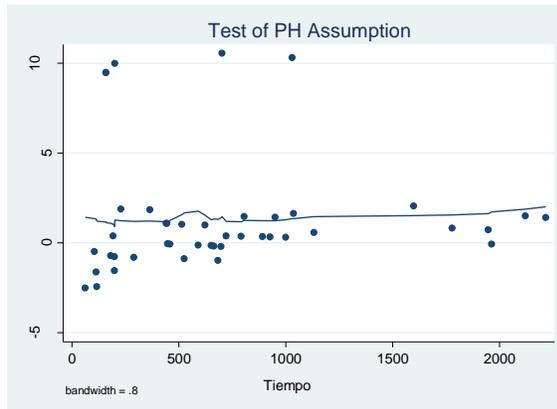
Variable	Coeficiente	Error Estándar	Z	Valor p	IC 95%
Valor predicho	1,419	0,549	2,58	0,010	0,34-2,49
Valor predicho al cuadrado	-0,178	0,215	-0,83	0,407	-0,60-0,25

**Tabla 23.3.** Evaluación global de la presunción de riesgos proporcionales del modelo de sobrevida de Cox para toda la cohorte en cuanto a recaída

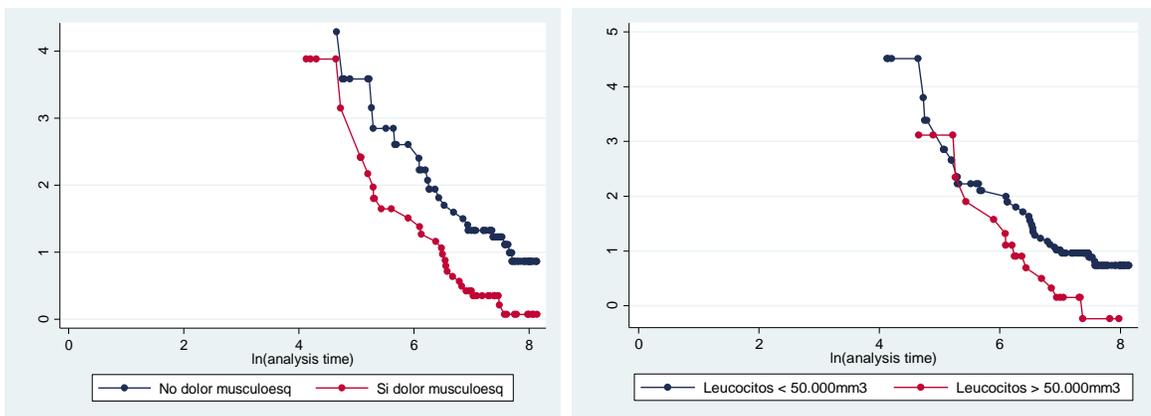
Variable	Rho	Chi <sup>2</sup>	gl	Valor de p
Dolor musculo esquelético	-0,018	0,01	1	0,912
Leucocitos >50.000/mm <sup>3</sup>	0,082	0,25	1	0,615
Procedencia otro departamento	0,003	0,00	1	0,982
Global test		8,34	3	0,079



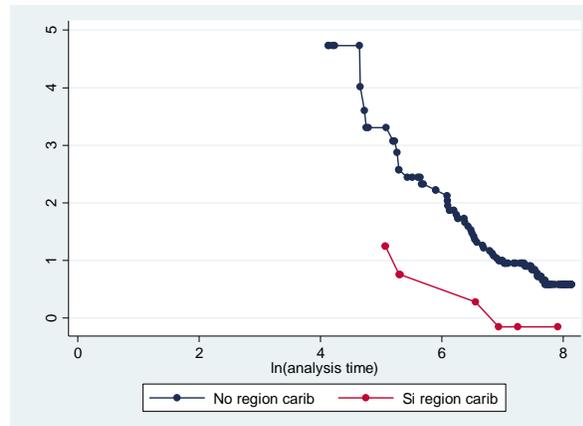
**Figura 23.1.** Prueba de Granbash de la proporcionalidad del riesgo en el modelo de sobrevida de Cox para recaída según dolor musculoesqueletico(izquierda), leucocitos  $>50.000/mm^3$  (derecha)



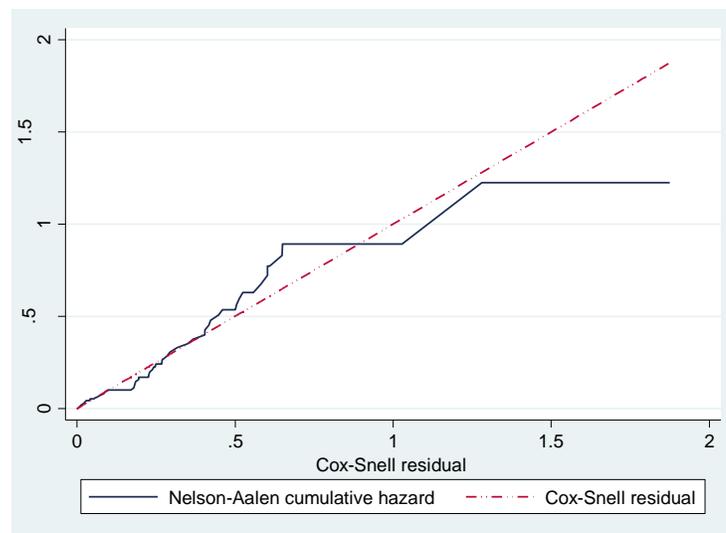
**Figura 23.2.** Prueba de Granbash de la proporcionalidad del riesgo en el modelo de sobrevida de Cox para recaída según procedencia región caribe (izquierda)



**Figura 23.3.** Prueba de la proporcionalidad del riesgo en el modelo de sobrevivida de Cox para la recaída según dolor musculoesqueletico(izquierda), leucocitos >50.000/mm<sup>3</sup> (derecha)



**Figura 23.4.** Prueba de la proporcionalidad del riesgo en el modelo de sobrevivida de Cox para la recaída según procedencia región caribe (izquierda)



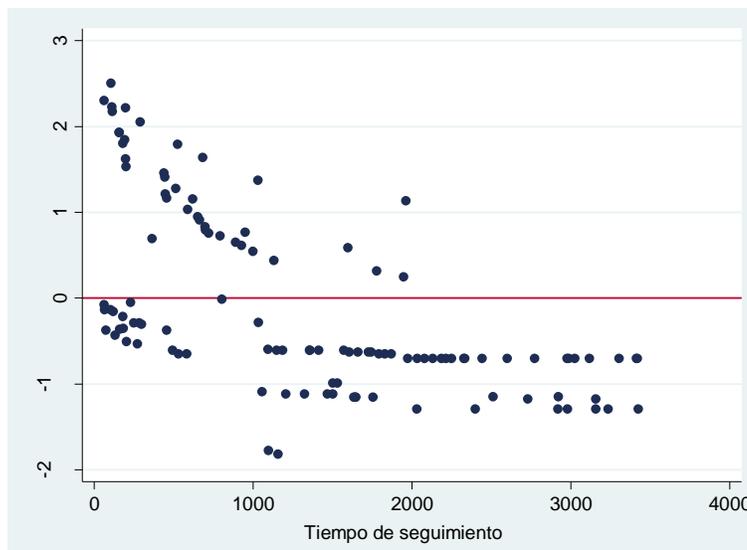
**Figura 23.5.** Residuos de Cox-Snell frente al riesgo acumulativo de Nelson-Aalen para evaluar la bondad de ajuste del modelo de sobrevivida de Cox.

Al realizar la evaluación de la bondad de ajuste del modelo de Cox para la recaída de toda la cohorte se encontró que el riesgo acumulativo se ajusta razonablemente a la recta generada por los residuales de Cox-Snell (figura 23.5), lo cual se relaciona con la no significancia hallada con la prueba de Groonesby y Brogan para la bondad de ajuste del modelo (tabla 23.4) y las pruebas del puntaje (*Score test*,  $p=0,585$ ) y de máxima verosimilitud (*likelihood-ratio test*,  $p=0,458$ ), y con que la capacidad discriminatoria de este modelo es adecuada (estadístico C de Harrell,  $p=0,702$ ).

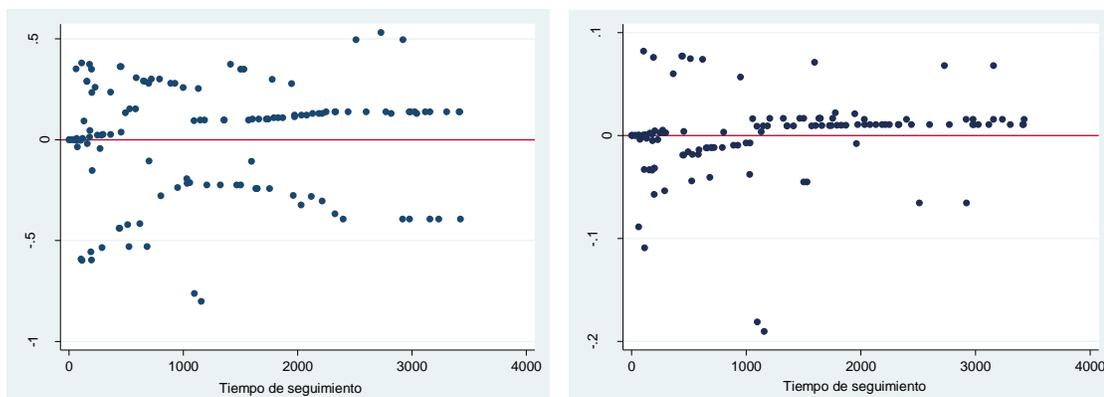
**Tabla 23.4.** Bondad de ajuste del modelo de sobrevida de sobrevida de Cox según la prueba de Gronesby y Borgan

Cuantil de riesgo	observado	esperado	Valor z	Valor p	observaciones
1	26	26,54	-0,050	0,96	97
2	17	16,74	0,062	0,951	33
<b>Total</b>	43	43			130

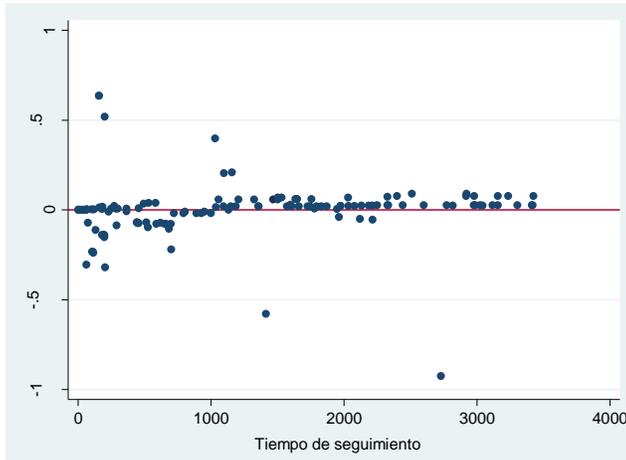
Finalmente, el análisis de los residuales de deviance (figura 23.6) están entre los valores normales de -1,19 a 2,79 y los  $df\beta$  están entre -0,9 a +0,6 (figuras 23.7 y 23.8), en donde estos tienen distribución aproximada alrededor de cero.



**Figura 23.6.** Residuos de devianza del modelo de sobrevida de Cox para la recaída de toda la cohorte.



**Figura 23.7.** Residuos dfbetas de las variables incluidas en el modelo de sobrevivencia de Cox para recaída según dolor musculoesquelético(izquierda), leucocitos  $>50.000/\text{mm}^3$  (derecha).



**Figura 23.8.** Residuos dfbetas de las variables incluidas en el modelo de sobrevivencia de Cox para recaída según procedencia región caribe (izquierda).

**Anexo 24. Relación entre las variables al ingreso y presentar el riesgo de morir de toda la cohorte**

**Tabla 24.1.** Características sociodemográficas al diagnóstico e incidencia de muerte de toda la cohorte

Características sociodemográficas	Muerte		Valor de p
	No (n=95)	Si (n=54)	
Sexo masculino	48 (50,5%)	38(70,4%)	0,018
Años edad (mediana, RIQ)	5 (3-7)	6,5(3-10)	0,731
<b>Edad mayor 9 años</b>	11(11,6%)	16(29,6%)	0,098
Área rural	31(32,6%)	18(33,3%)	0,930
<b>Régimen de afiliación</b>			
<i>Contributivo</i>	35 (36,8%)	13(24,1%)	0,221
<i>Subsidiado</i>	49 (51,6%)	29(53,7%)	
<i>No afiliado</i>	11 (11,6%)	12(22,2%)	
<b>Lugar de procedencia</b>			
<i>Santander 0</i>	80 (84,2%)	41(78,4%)	0,149
<i>Otras regiones 1</i>	9 (9,5%)	4 (7,8%)	
<i>Región Caribe 2</i>	6 (6,3%)	9(13,7%)	
<b>Tiempo de movilización</b>			
<i>&lt;2 horas 0</i>	44 (46,3%)	25(75,9%)	0,982
<i>2 a 4 horas 1</i>	31 (32,6%)	17 (31,5%)	
<i>&gt;4 horas 2</i>	20 (21,1%)	12(22,2%)	
<b>Tiempo de evolución (días)</b>	88	53	
<i>Mediana y RIQ</i>	20(8,5-47,5)	15(10 - 60)	0,047
<i>1-20 días</i>	46 (52,3%)	28 (52,8%)	0,429
<i>21-60 días</i>	33 (37,5%)	16 (30,2%)	
<i>Más de 60 días</i>	9 (10,2%)	9 (17,0%)	
<i>Traslado</i>	19(20,0%)	7(13,0%)	0,277
<i>Abandono</i>	7(7,4%)	8(14,8%)	0,146

**Tabla 24.2.** Características clínicas al diagnóstico e incidencia de muerte de toda la cohorte

Características clínicas al diagnóstico	Muerte		Valor de p
	No se presentó (n=95)	Se presentó (n=54)	
Palidez	84/93(90,3%)	45(83,3%)	0,303
Síndrome febril >2 semanas	65/93 (69,9%)	36(66,7%)	0,633
Adenopatías	50/93(53,8%)	33(61,1%)	0,508
Manifestaciones hemorrágicas	36/93(38,7%)	29(53,7%)	0,124
Dolor osteomuscular	31/93 (33,3%)	28(51,9%)	0,040

Hepatomegalia	63/93(67,7%)	38(70,3%)	0,689
Esplenomegalia	54/93(58,1%)	33(61,1%)	0,652
Lisis tumoral	6/93(6,3%)	5(9,3%)	0,545
Presencia de masa	7/93(7,4%)	1(1,9%)	0,298
Compromiso del SNC	2/93(2,2%)	3(5,6%)	0,349

**Tabla 24.3.** Pruebas de laboratorio al diagnóstico e incidencia de muerte de toda la cohorte

Características de pruebas	Muerte		Valor de p
	No se presentó (n=95)	Se presentó (n=54)	
<b>Hemoglobina</b>			
<i>Hemoglobina (g/dL)*</i>	6,6 (5,05-8,7)	7,4 (6,1-9,8)	<b>0,042</b>
<i>Hemoglobina (&lt;10 gr/dL)</i>	71/84(84,5%)	40/51(78,4%)	0,369
<b>Plaquetas (mil por mm<sup>3</sup>)</b>			
<i>Plaquetas (mil por mm<sup>3</sup>)*</i>	35 (15,3-84,0)	29,0(13,0-67,0)	0,773
<i>Plaquetas (&lt;100,000/mm<sup>3</sup>)</i>	68/86 (79,1%)	44/51 (86,3%)	0,291
<b>Leucocitos</b>			
<i>Leucocitos (mil por mm<sup>3</sup>)*</i>	7,350(3,6-27,2)	19,7(8,1-64,8)	<b>0,004</b>
<i>Leucocitos (&gt;50.000 mm<sup>3</sup>)</i>	13/86 (15,1%)	19/52 (36,5%)	<b>0,008</b>
<b>LDH</b>			
<i>LDH (UI/dL)*</i>	892,5(624-1514)	1010,5(649-3119)	<b>0,054</b>
<i>LDH elevado</i>	72/82 (87,8%)	46/50(92,0%)	0,393
<b>Blastos sangre periférica</b>			
<i>Presencia</i>	63/88 (71,6%)	45/54 (83,3%)	0,111
<i>Blastos (%)*</i>	43,0 (13,0-74,0)	65 (45,0-85,0)	<b>0,018</b>
<b>Clasificación morfológica</b>	95	54	
<i>L<sub>1</sub></i>	70 (73,7%)	45 (83,3%)	0,413
<i>L<sub>2</sub></i>	21 (22,1%)	8 (14,8%)	
<i>Indeterminado</i>	4 (4,2%)	1(1,9%)	
<b>Inmunofenotipo</b>	75	40	
<i>Precursor B fenotipo común</i>	69 (92,0%)	31 (77,5%)	<b>0,074</b>
<i>Precursor T</i>	6 (8,0%)	9 (22,5%)	
<b>Protocolo asignado</b>			
<i>BFM 90</i>	40 (72,7%)	17 (33,3%)	0,300
<i>ACHOP 2006</i>	55 (57,9%)	34 (66,7%)	
<b>Clasificación de riesgo</b>			
<i>Estándar</i>	56 (58,9%)	18 (35,3%)	<b>0,006</b>
<i>Alto</i>	39 (41,1%)	33 (64,7%)	

\*Mediana e RIQ

**Anexo 25. Análisis estratificado de las variables de ingreso en relación con morir de toda la cohorte**

Variable estratificada/estratos		RR (IC95%)	Valor de p
<b>Región</b>		1,78 (1,10-2,87)	0,043
<b>Sexo</b>	Femenino	1,65 (0,46-5,93)	0,955
	Masculino	1,71(0,93-3,15)	
	Modelo ajustado	1,70 (1,08-2,67)	
<b>Edad</b>	1-9 años	1,89(0,96-3,70)	0,797
	9-15 años	1,78(0,69-4,61)	
	Modelo ajustado	1,81(1,34-2,44)	
<b>Tiempo de evolución síntomas</b>		0,91 (0,59-1,40)	0,687
<b>Sexo</b>	Femenino	0,90(0,38-2,13)	0,802
	Masculino	1,02 (0g,63-1,65)	
	Modelo ajustado	0,99(0,65-1,50)	
<b>Edad</b>	1-9 años	0,86(0,50-1,47)	0,955
	9-15 años	0,88(0,46-1,67)	
	Modelo ajustado	0,87(0,58-1,30)	
<b>Hemorragias</b>		1,38 (0,90-2,11)	0,136
<b>Sexo</b>	Femenino	1,41(0,60-3,32)	0,987
	Masculino	1,40 (0,87-2,25)	
	Modelo ajustado	1,40 ( 0,92-2,12)	
<b>Edad</b>	1-9 años	1,30 (0,77-2,22)	0,616
	9-15 años	1,60(0,85-3,03)	
	Modelo ajustado	1,42(0,94-2,13)	
<b>Dolor musculo esquelético</b>		1,51 (0,99-2,30)	0,055
<b>Sexo</b>	Femenino	1,25(0,53-2,92)	0,528
	Masculino	1,69(1,05-2,72)	
	Modelo ajustado	1,58(1,05-2,38)	
<b>Edad</b>	1-9 años	1,71 (1,01-2,89)	0,131
	9-15 años	0,92(0,49-1,75)	
	Modelo ajustado	1,33(0,89-1,98)	
<b>Hemoglobina &lt; 10 g/L</b>		0,78 (0,47-1,29)	0,369
<b>Sexo</b>	Femenino	1,12(0,30-4,17)	0,543
	Masculino	0,74(0,42-1,27)	
	Modelo ajustado	0,78(0,49-1,24)	
<b>Edad</b>	1-9 años	0,72(0,36-1,41)	0,286
	9-15 años	1,25(0,58-2,68)	
	Modelo ajustado	0,89(0,54-1,46)	
<b>Leucocitos &gt;50.000 por mm<sup>3</sup></b>		1,56 (1,03-2,37)	0,041
<b>Sexo</b>	Femenino	1,38(0,57-3,34)	0,696
	Masculino	1,68(1,03-2,73)	

	Modelo ajustado	1,61(1,08-2,40)	
<b>Edad</b>	1-9 años	1,50 (0,87-2,60)	0,940
	9-15 años	1,55(0,82-2,94)	
	Modelo ajustado	1,53(1,03-2,25)	
<b>Blastos en sangre</b>		1,57(0,86-2,57)	0,111
<b>Sexo</b>	Femenino	4,14 (0,83-20,73)	0,226
	Masculino	1,29(0,72-2,29)	
	Modelo ajustado	1,43(0,80-2,54)	
<b>Edad</b>	1-9 años	1,40 (0,71-2,75)	0,565
	9-15 años	2,10 (0,84-5,24)	
	Modelo ajustado	1,55(0,85-2,85)	
<b>Precursor T</b>		1,51(0,99-2,29)	0,057
<b>Sexo</b>	Femenino	1,80 (0,77-4,20)	0,557
	Masculino	1,35(0,83-2,19)	
	Modelo ajustado	1,45(0,96-2,18)	
<b>Edad</b>	1-9 años	1,29 (0,74-2,259)	0,683
	9-15 años	1,54 (0,80-2,97)	
	Modelo ajustado	1,38 ( 0,90-2,11)	
<b>Clasificación de riesgo</b>		1,88 (1,17-3,02)	0,006
<b>Sexo</b>	Femenino	1,70 (0,69-4,18)	0,835
	Masculino	1,90 (1,13-3,20)	
	Modelo ajustado	1,85 (1,16-2,95)	
<b>Edad</b>	1-9 años	2,36 (1,36-4,09)	0,002
	9-15 años	0,56 (0,27-1,17)	
	Modelo ajustado	1,19 (0,79-1,80)	
<b>Grupo de tratamiento</b>		1,28 (0,79-2,06)	0,300
<b>Sexo</b>	Femenino	1,02 (0,39-2,62)	0,488
	Masculino	1,50 (0,88-2,53)	
	Modelo ajustado	1,36 (0,85-2,17)	
<b>Edad</b>	1-9 años	0,89 (0,51-1,58)	0,038
	9-15 años	6,11 (1,83-20,42)	
	Modelo ajustado	1,03 (0,61-1,74)	
<b>Abandono</b>		1,55 (0,91-2,63)	0,146
<b>Sexo</b>	Femenino	-	0,144
	Masculino	2,02 (1,14-3,59)	
	Modelo ajustado	2,02 (1,33-3,07)	
<b>Edad</b>	1-9 años	2,05 (1,08-3,88)	0,568
	9-15 años	-	
	Modelo ajustado	2,05 (1,19-3,55)	

## Anexo 26. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida libre de muerte de toda la cohorte

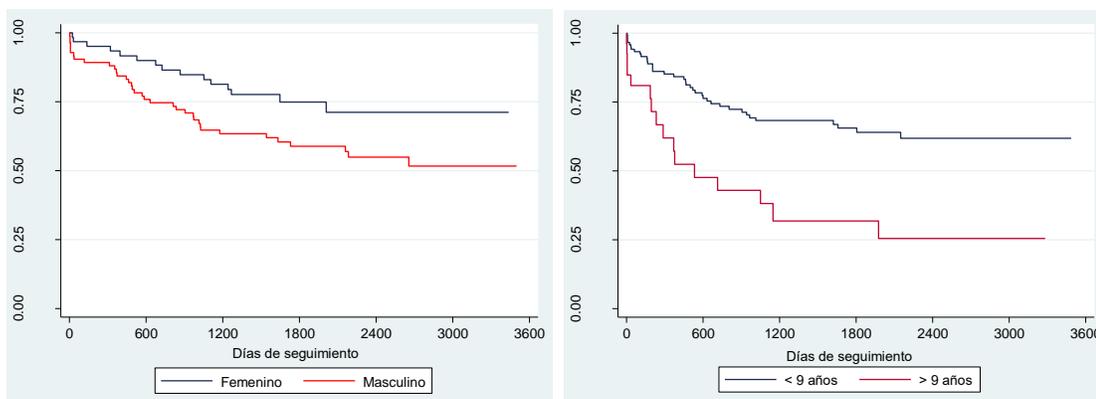


Figura 26.1. Sobrevida libre de muerte durante la cohorte según sexo (izquierda,  $p=0,045$ ) o grupo de edad (derecha,  $p=0,001$ ).

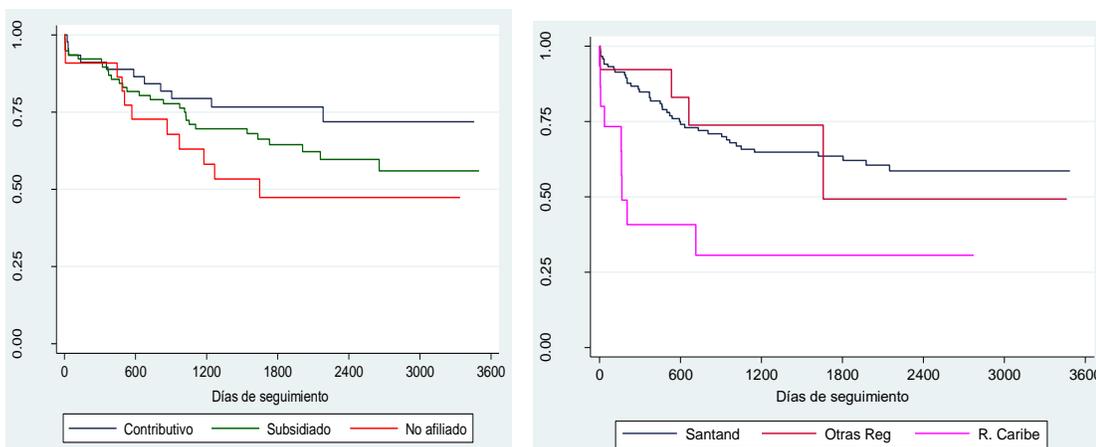


Figura 26.2. Sobrevida libre de muerte durante la cohorte según tipo de aseguramiento (izquierda,  $p=0,119$ ) o región de procedencia (derecha,  $p=0,001$ ).

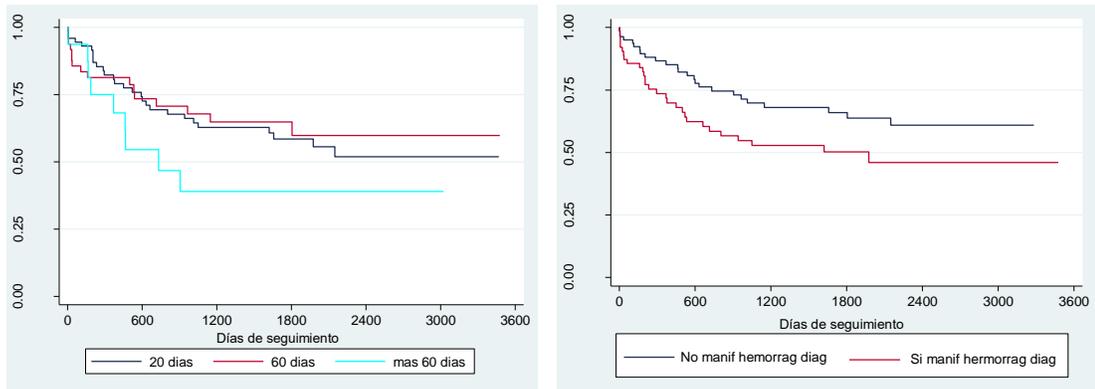


Figura 26.3. Sobrevida libre de muerte durante la cohorte según tiempo de evolución de síntomas (izquierda,  $p=0,310$ ) o según manifestación hemorrágica (derecha,  $p=0,051$ )

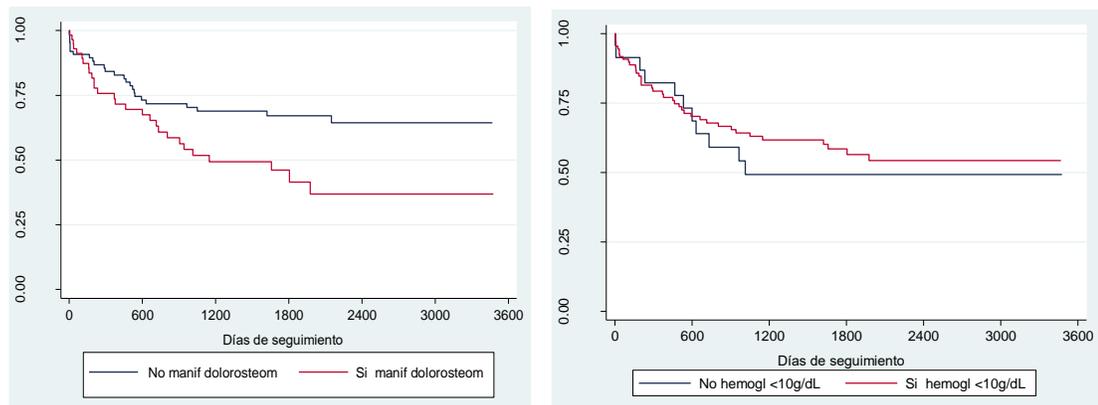


Figura 26.4. Sobrevida libre de muerte durante la cohorte según tener manifestaciones de dolor musculo esquelético (izquierda,  $p=0,023$ ) o hemoglobina menor a 10 g/dl (derecha,  $p=0,542$ )

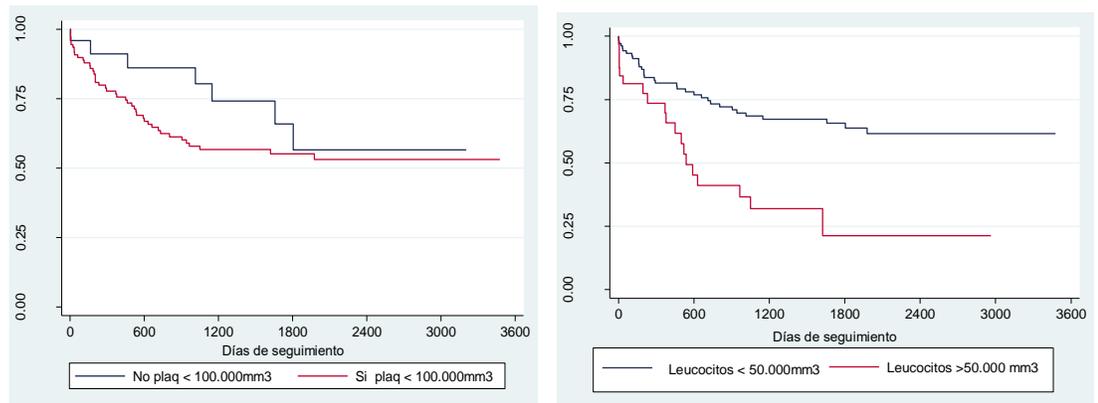


Figura 26.5. Sobrevida libre de muerte durante la cohorte según tener plaquetas < 100.000  $\text{mm}^3$  (izquierda,  $p=0,268$ ) o según leucocitos >50.000  $\text{mm}^3$  (derecha,  $p=0,001$ )

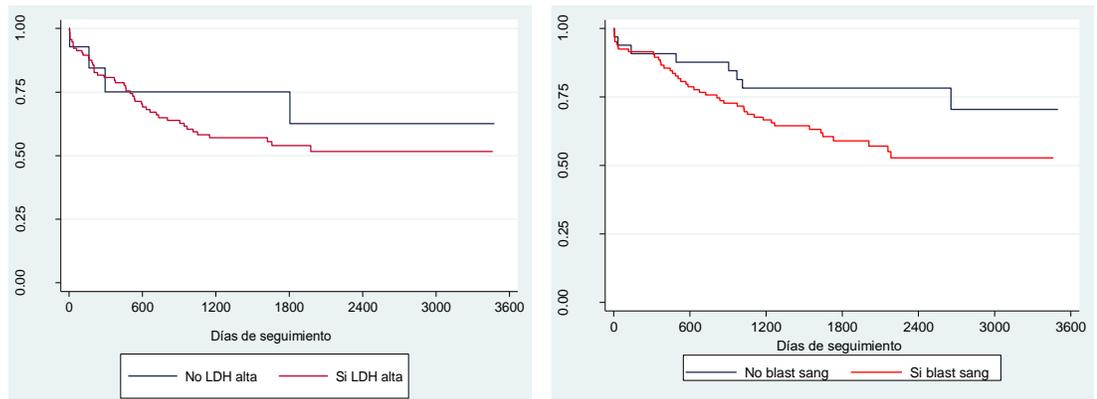


Figura 26.6. Sobrevida libre de muerte durante la cohorte o tener LDH alta (derecha,  $p=0,205$ ) o presencia de blastos en sangre (derecha,  $p=0,089$ )

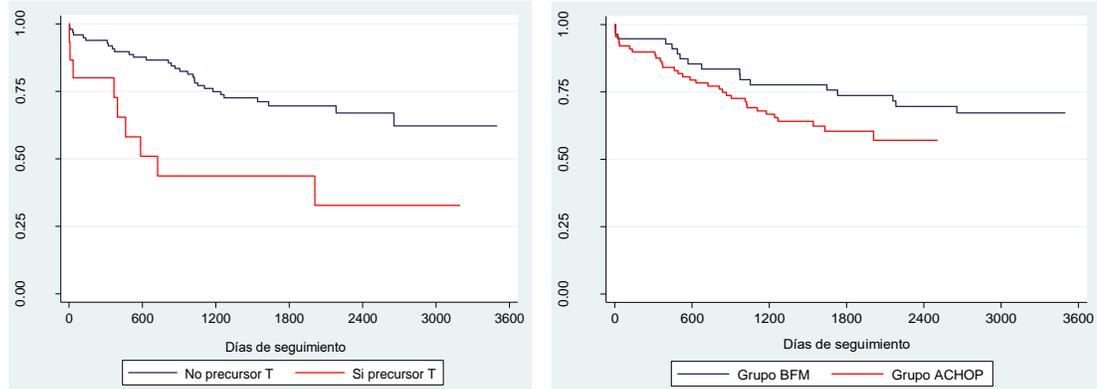


Figura 26.7. Sobrevida libre de muerte durante la cohorte precursor T (izquierda,  $p=0,005$ ) o según tipo de tratamiento (derecha  $p=0,306$ )

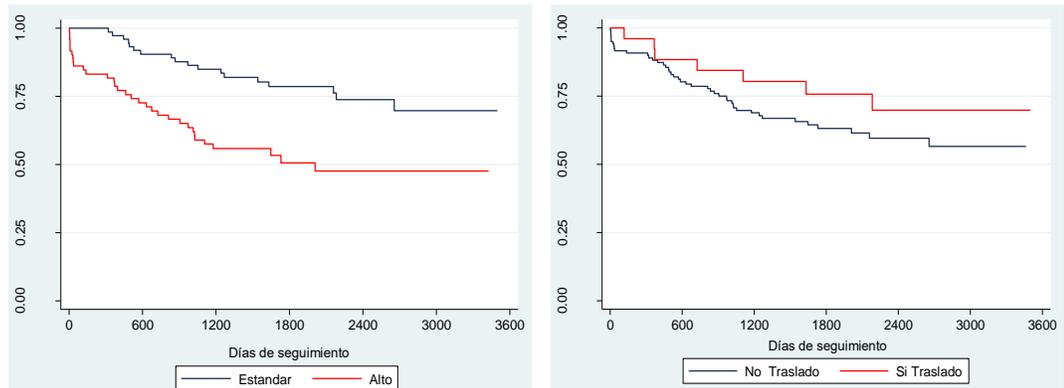


Figura 26.8. Sobrevida libre de muerte durante la cohorte según grupo de riesgo (izquierda,  $p=0,001$ ) o ser trasladado durante el tratamiento (derecha,  $p=0,767$ )

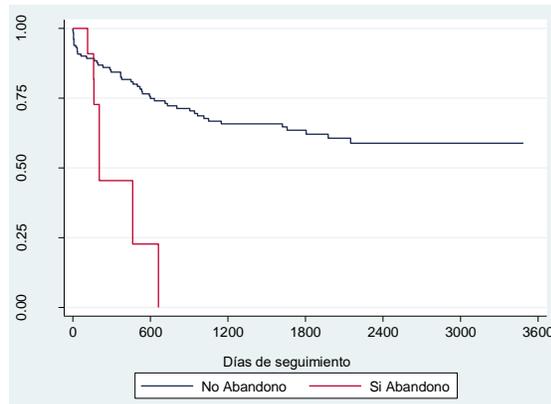


Figura 26.9. Sobrevida libre de muerte durante la cohorte según abandono (izquierda,  $p=0,002$ )

## Anexo 27. Evaluación del modelo multivariado sobrevida global de toda la cohorte

### Modelo de riesgos proporcionales de Cox

La tabla 27.1 muestra el mejor modelo de sobrevida de Cox para explicar el riesgo instantáneo (Hazard Ratio) de presentación de las muertes en toda la cohorte; el modelo incluye cuatro variables,. Este modelo es adecuado dado que no hay diferencias significativas entre los valores predichos y los observados (Tabla 27.2), cumple con el principio de riesgos proporcionales en cada una de las variables incluidas en el modelo tanto desde la perspectiva numérica (Tabla 27.3) como gráfica (Figuras 27.1 a 27.4).

**Tabla 27.1.** Variables relacionadas con la muerte según el modelo de sobrevida global de Cox de toda la cohorte

Variable	HR	IC 95%	Valor p
Sexo masculino	1,84	1,04-3,62	0,037
Edad > 9 años	3,15	1,72-5,75	<0,000
Leucocitos mayor 50.000 mm <sup>3</sup>	2,93	1,62-5,29	<0,000
Abandono	5,63	2,40-13,5	<0,000

**Tabla 27.2.** Evaluación de la especificación del modelo de sobrevida global de Cox de toda la cohorte

Variable	Coeficiente	Error Estándar	Z	Valor p	IC 95%
Valor predicho	1,514	0,501	3,02	0,003	0,53-2,49
Valor predicho al cuadrado	-0,180	0,165	-1,09	2,76	-0,50-0,14

**Tabla 27.3.** Evaluación global de la presunción de riesgos proporcionales del modelo de sobrevida global de Cox de toda la cohorte

Variable	Rho	Chi <sup>2</sup>	gl	Valor de p
Sexo masculino	-0,193	1,94	1	0,164
Edad: mayor 9 años	-0,028	0,04	1	0,838
Leucocitos mayor 50.000 mm <sup>3</sup>	0,100	0,54	1	0,462
Abandono	0,142	1,90	1	0,168
Global test		4,92	4	0,426

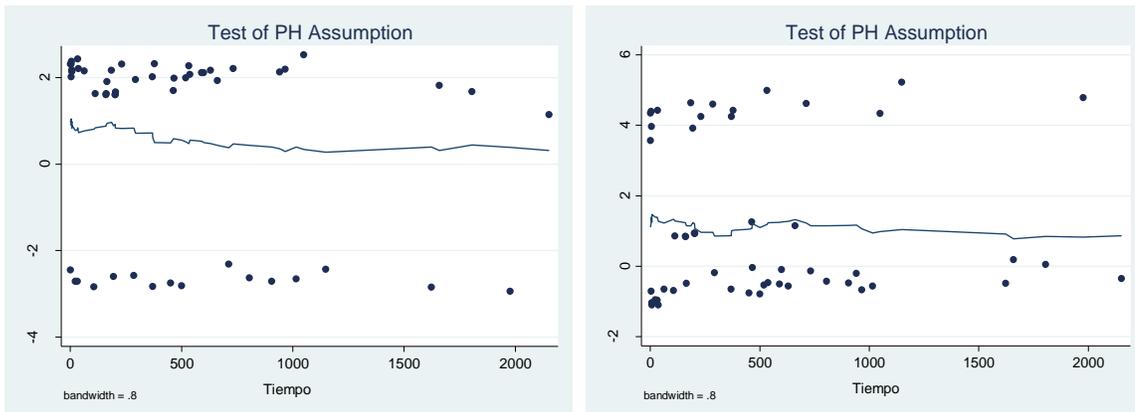


Figura 27.1. Prueba de Granbash de la proporcionalidad del riesgo en el modelo de sobrevivida global de Cox de toda la cohorte según Sexo (izquierda) o tener Edad mayor de 9 años (derecha).

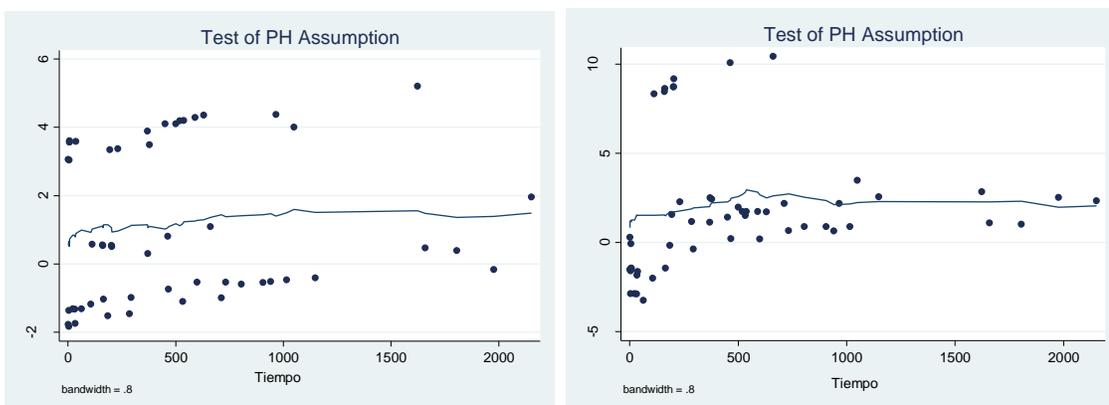


Figura 27.3. Prueba de Granbash de la proporcionalidad del riesgo en el modelo de sobrevivida global de Cox de toda la cohorte según Leucocitos mayor a 50.000  $\text{mm}^3$  (izquierda) o presentar abandono durante alguna fase del tratamiento.

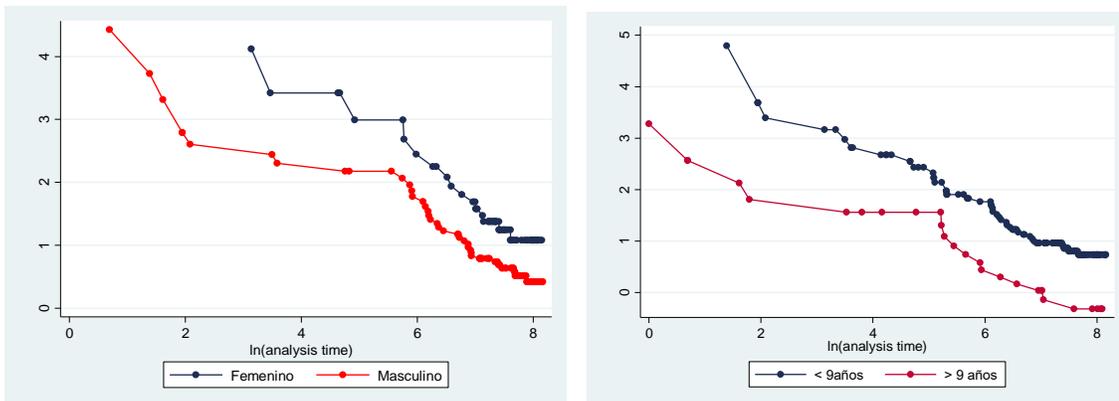


Figura 27.4. Prueba de la proporcionalidad del riesgo en el modelo de sobrevida global de Cox de toda la cohorte según sexo masculino (izquierda) o tener edad mayor de 9 años (derecha).

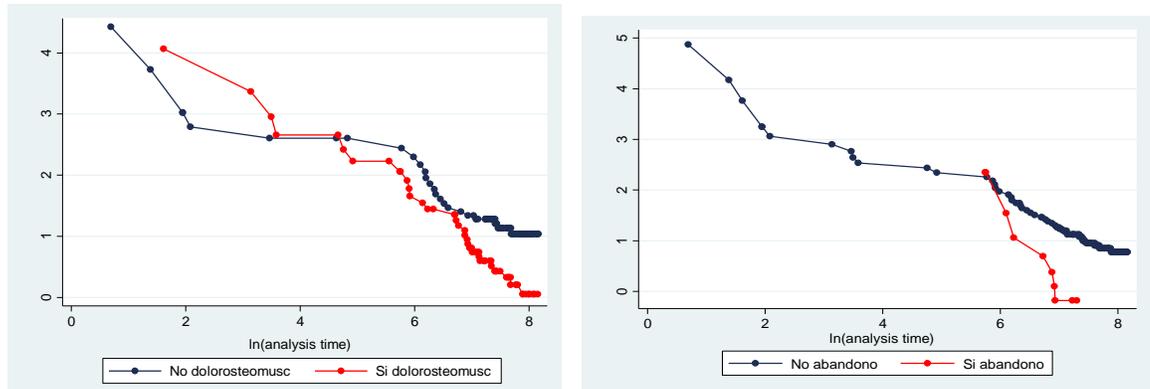
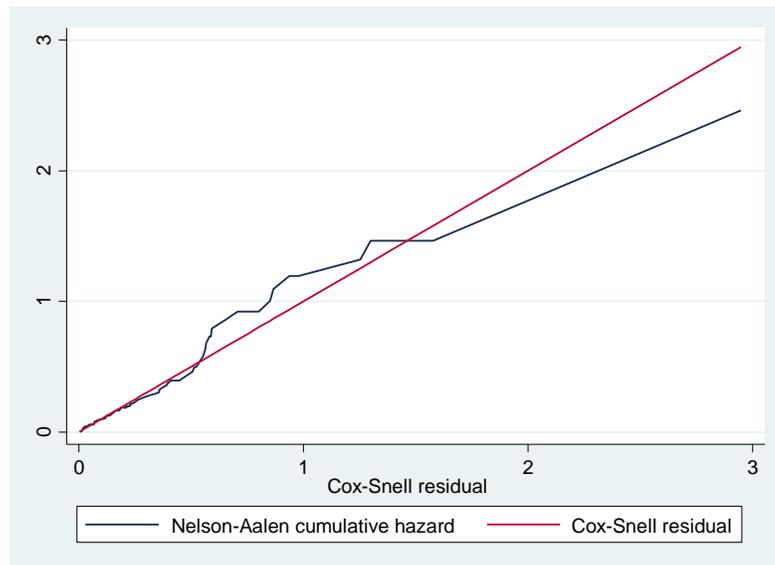


Figura 27.5. Prueba de la proporcionalidad del riesgo en el modelo de sobrevida global de Cox de toda la cohorte según Leucocitos mayor a 50.000 mm<sup>3</sup> (izquierda) o presentar abandono (derecha).

Al realizar la evaluación de la bondad de ajuste del modelo de sobrevida de Cox para Imortalidad de toda la cohorte se encontró que el riesgo acumulado se ajusta razonablemente a la recta generada por los residuales de Cox-Snell (figura 27.6), lo cual se relaciona con la no significancia hallada con la prueba de Groonesby y Brogan para la bondad de ajuste del modelo (tabla 27.4) y las pruebas del puntaje (*Score test*,  $p=0,618$ ) y de máxima verosimilitud (*likelihood-ratio test*,  $p=0,675$ ), y con que la capacidad discriminadora de este modelo es adecuada (estadístico C de Harrell,  $p=0,738$ ).



**Figura 27.6.** Residuos de Cox-Snell frente al riesgo acumulativo de Nelson-Aalen para evaluar la bondad de ajuste del modelo de sobrevivencia global de Cox.

**Tabla 27.4.** Bondad de ajuste del modelo de sobrevivencia de Cox según la prueba de Gronesby y Borgan

<b>Cuantil de riesgo</b>	<b>observado</b>	<b>esperado</b>	<b>Valor z</b>	<b>Valor p</b>	<b>observaciones</b>
<b>1</b>	7	6,65	0,135	0,892	41
<b>2</b>	11	13,75	-0,742	0,458	46
<b>3</b>	3	3,38	-0,208	0,835	9
<b>4</b>	14	11,13	0,860	0,390	24
<b>5</b>	19	19,08	-0,019	0,985	29
<b>Total</b>	54	54			149

Finalmente, el análisis de los residuales de deviance (figura 27.7) están entre los valores normales de  $\pm 3$  y los  $df_{beta}$  están entre  $\pm 3$  (figuras 27.8 y 27.9), en donde estos tienen distribución aproximada alrededor de cero.

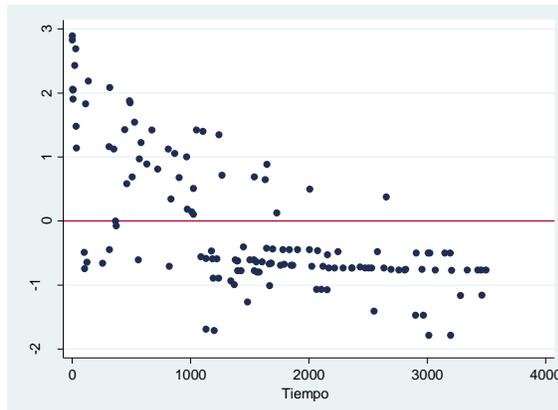


Figura 27.7. Residuos de devianza del modelo de supervida global de Cox de toda la cohorte

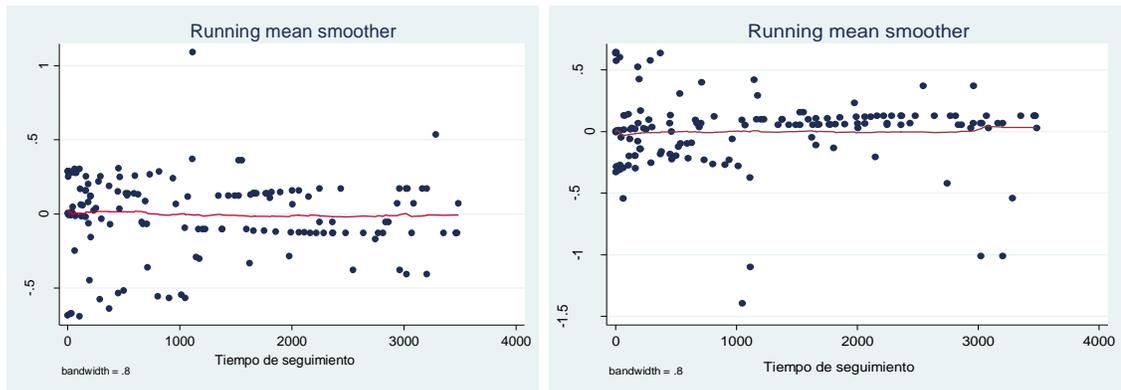


Figura 27.8. Residuos dfbetas de las variables incluidas en el modelo de supervida de Cox para la mortalidad de toda la cohorte según sexo (izquierda) o tener edad mayor de 9 años (derecha).

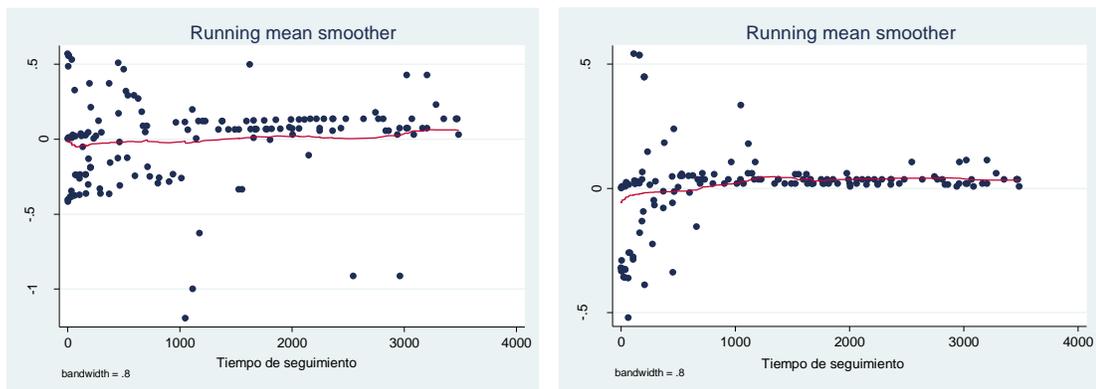


Figura 27.9. Residuos dfbetas de las variables incluidas en el modelo de supervida de Cox para la mortalidad de toda la cohorte según leucocitos  $> 50.000 \text{ mm}^3$  (izquierda) o presentar dolorosteomuscular (derecha).

## Anexo 28. Formato Recolección de datos

**Proyecto:** Factores asociados a la supervivencia en niños de 1-15 años con leucemia linfocítica aguda diagnosticados de *novo* en Bucaramanga entre 2004-2010



### INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### Datos generales del paciente

1. Código de identificación de la institución     1.1 Consecutivo

2. Número de Historia Clínica

Nombre y apellidos	Escolaridad	Ocupación
3. Paciente:	3.1	
4. Madre:	4.1	4.2
5. Padre	5.1	5.2

6. Fecha de nacimiento	D	D	M	M	A	A	7. Sexo: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino
8. Departamento de procedencia				8.1 Municipio de procedencia			
9. Área	<input type="checkbox"/> Urbana <input type="checkbox"/> Rural		10. Teléfono				
11. Régimen de afiliación	<input type="checkbox"/> Contributivo <input type="checkbox"/> Subsidiado <input type="checkbox"/> Excepción <input type="checkbox"/> Especial <input type="checkbox"/> No afiliado						
11.1 Nombre de la administradora de servicios de salud							
12. Grupo poblacional desplazado	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No		12.1 Lugar				

#### Hallazgos clínicos al momento del diagnóstico

13. Fecha de la primera consulta	D	D	M	M	A	A	14. Tiempo de evolución	Días: _____
15. Presencia de otra patología	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No		15.1 Cual: _____					

Síntomas y signos a la primera consulta a hematooncólogo	Si	No
16. Dolor osteomuscular		
17. Palidez		
18. Manifestación hemorrágica (morados, petequias, sangrado por mucosa)		
19. Síndrome febril prolongado más de 2 semanas		
20. Adenomegalias		
21. Hepatomegalia		
22. Esplenomegalia		
23. Otros:		

Laboratorio	Resultado	Laboratorio	Resultado	Laboratorio	Resultado		
24. Hemoglobina	g/dl	25. Hematocrito	%	26. Leucocitos	mm <sup>3</sup>		
27. Plaquetas	mm <sup>3</sup>	28. Blastos	%	29. LDH	U/dl		
30. Peso		Kg	31. Talla		cms		
32. Morfología de blancos			33. Citometría				
34. Fecha del diagnóstico	D	D	M	M	A	A	35. Clasificación del riesgo: <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/> Estándar <input type="checkbox"/> Otro

**Proyecto:** Factores asociados a la supervivencia en niños de 1-15 años con leucemia linfocítica aguda diagnosticados de *novo* en Bucaramanga entre 2004-2010



**Tratamiento**

36. Protocolo:  BFM Colombia  BFM ACHOP 2006  BFM intensivo  Otro: \_\_\_\_\_

	Fase de tratamiento	D	D	M	M	A	A	O	Motivo
37	Inducción								
38	Intensificación								
39	Fase M								
40	Reinducción (protocolo III)								
41	Reintensificación (protocolo III)								
42	Mantenimiento								
43	Mantenimiento								
44	Mantenimiento								
45	2º Reinducción (protocolo III)								
46	2º Reintensificación (protocolo III)								
47	3º Reinducción (protocolo III)								
48	3º Reintensificación (protocolo III)								
49									
50									
51									
52									

O: Ap: aplaza S: suspende De: demora At: Atraso

53. Intratecal <input type="checkbox"/> Sí Número dosis _____ <input type="checkbox"/> No	54. Terapia Radial: <input type="checkbox"/> Sí Fecha: día ___ mes ___ año ___ <input type="checkbox"/> No <b>Motivo:</b>
---	--

**Desenlaces**

<b>Respuesta 8º día</b>	55. Blastos SP: _____% Leucocitos: _____		55.1. Respuesta <input type="checkbox"/> Buena <input type="checkbox"/> Mala						
	Número de blastos:								
<b>Respuesta 15º día</b>	56. Blastos MO _____%		56.1. Respuesta <input type="checkbox"/> Buena <input type="checkbox"/> Mala						
<b>Respuesta 33º día</b>	57. Blastos MO _____%		57.1. Respuesta <input type="checkbox"/> Buena <input type="checkbox"/> Mala						
	57.2. Citometría								
Recaída	Sí	No	Fecha						Documentación
			D	D	M	M	A	A	
<b>58. Medular</b>			58.1						58.2
<b>59. Sistema nervioso</b>			59.1						59.2 <input type="checkbox"/> Laboratorio <input type="checkbox"/> Imagen <input type="checkbox"/> Clínica
<b>60. Testicular</b>			60.1						60.2 <input type="checkbox"/> Biopsia <input type="checkbox"/> Clínica
<b>61. Finaliza tratamiento (inicial)</b>			61.1						<b>62. Fecha del último contacto</b> D D M M A A
<b>63. Muerte</b>			63.1						<b>63.2 Causa de muerte:</b>
<b>64. Abandono</b>			64.1						64.2 Motivo 64.3 Fase
<b>65. Traslado a otra institución/ ciudad</b>			65.1						65.2 Fase de tratamiento 65.3 Lugar



