



Pediatría

http://www.revistapediatria.org/
DOI: https://doi.org/10.14295/rp.v55i2.281



Originales

Caracterización de leucemia linfocítica aguda en pacientes con protocolo BFM-ALLIC-2009 en fase de inducción. Montería (Córdoba), Colombia

Shirly Carolina Villadiego Peña^a, Luisa Fernanda Ruiz Espitia^a, Wilson José German Serpa^a, Fabio Javier Molina-Morales^b, Sara C. Soto-De León^c

a. Universidad del Sinú, Facultad de Ciencias de la Salud, Programa de Medicina, Montería, Colombia.

b. Clínica IMAT-Oncomédica Montería, Colombia.

c. Laboratorio de Investigación Biomédica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Sinú, Montería, Colombia.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 25 noviembre 2021

Aceptado: 16 agosto 2022

Editor adjunto

Alvaro León Jácome Orozco

Palabras clave:

Leucemia linfocítica

Epidemiología

Colombia

R E S U M E N

Objetivo: Caracterizar los pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA) que recibieron protocolo BFM-ALL IC-2009 en la fase de inducción entre los años 2014 y 2019 en la clínica IMAT de la ciudad de Montería, Córdoba, Colombia. **Métodos:** Estudio retrospectivo de corte transversal, de pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA, en los que se aplicó el protocolo BFM-ALL-IC-2009 en fase de inducción, caracterizando la población según origen y sexo, e identificando asociaciones con variables sociodemográficas, por medio de una regresión logística ordinal con estratificación. **Resultados:** Se incluyeron datos de 50 pacientes, con una media de edad de diagnóstico de 5.8 años. IC-95 % [4.7- 6.89]. El sexo de los pacientes fue de proporciones similares, siendo mujeres el 52 % (n=26) de los casos. El diagnóstico de ingreso principal fue sospecha de enfermedad linfoproliferativa 54 % (n=27), seguido por alteraciones hematológicas (bicitopenia 28 % (n=14). La estratificación final se asoció con estadio más grave en pacientes mayores ($p=0.025$. OR: 1.204. IC-95 % [1.023-1.418]), así como aquellos pertenecientes al alto Sinú ($p=0.036$. OR:15.76. IC-95 % [1.195-207.8]). Dos pacientes presentaron infiltraciones extramedulares y dos fallecieron. **Conclusión:** El 84 % de los pacientes con diagnóstico de LLA, que recibieron protocolo BFM ALLIC-2009 en la fase de inducción, mantuvieron su estratificación al finalizar la fase. Los pacientes provenientes del alto Sinú presentaron estratificación alta o intermedia, uno de ellos con infiltración testicular. Las complicaciones más frecuentes fueron los procesos infecciosos (neumonía, urosepsis y mucositis grado I por *Staphylococcus aureus*).

*Autor para correspondencia. Sara Cecilia Soto-De León
Correo electrónico: sarasoto@unisnu.edu.co

Characterization of acute lymphoid leukemia in patients with BFM-ALLIC-2009 protocol in the induction phase. Montería (Córdoba), Colombia.

A B S T R A C T

Keywords:

Leukemia, Lymphoid
Epidemiology
Colombia

Objective: To characterize the patients with acute lymphoid leukemia (ALL) who received the BFM-ALL IC-2009 protocol in the induction phase between 2014 and 2019 at IMAT clinic in Montería, Córdoba, Colombia. **Methods:** In the induction phase, a retrospective cross-sectional study of pediatric patients diagnosed with ALL, in whom the BFM-ALL-IC-2009 protocol was applied—characterizing the population according to origin and sex and identifying associations with sociodemographic variables through an ordinal logistic regression. **Results:** Data from 50 patients were included, with a mean age at diagnosis of 5.8 years 95 % CI, 4.7- 6.89. The sex of the patients was of similar proportions, being women 52 % (n=26) of the cases. The principal admission diagnosis was suspected lymphoproliferative disease 54 % (n=27), followed by hematological abnormalities (bicytopenia 28 % (n=14). The final stratification was associated with a more severe stage in older patients ($p=0.025$ OR: 1.204. 95 % CI, 1.023-1.418, as well as those belonging to Alto Sinú ($p=0.036$. OR: 15.76. 95 % CI, 1.195-207.8. Two patients presented extramedullary infiltrations, and two died. **Conclusion:** 84 % of patients diagnosed with ALL, who received the BFM ALLIC-2009 protocol in the induction phase, maintained their stratification at the end of the phase. Patients from Alto Sinú presented high or intermediate stratification, one of them with testicular infiltration. The most frequent complications were infectious processes (pneumonia, urosepsis, and grade I mucositis due to *Staphylococcus aureus*).

Introducción

Las Leucemias se definen como un conjunto de alteraciones presentadas en el sistema hematopoyético caracterizadas principalmente por la proliferación de leucocitos anormales en la médula ósea, en relación con esto puede existir infiltración a sitios extramedulares tales como el sistema nervioso central (SNC), testículos, timo, entre otros, lo que constituye en forma general un peor pronóstico para quienes manifiestan esta enfermedad (1). Las leucemias se clasifican inicialmente de acuerdo con su evolución en aguda y crónica, y con relación a su estirpe celular en linfoblástica, mieloblástica y bifenotípica (2). La leucemia linfoblástica aguda (LLA), surge de las células hematopoyéticas en el precursor de células B (BCP-ALL) o linajes de células T (T-ALL), tanto el grupo inmunofenotipo BCP-ALL como T-ALL comprenden múltiples subtipos definidos por alteraciones genéticas, en algunos casos no identificables, y traslocaciones recurrentes que se cree que son las lesiones que inician la leucemia (3).

LLA constituye la enfermedad maligna infantil más común, representa entre el 75 al 80 % de los casos de leucemia y el 25 % de todas las neoplasias malignas en pediatría (4). Existe actualmente mayor índice de incidencia de LLA en países desarrollados, por ejemplo, en Estados Unidos cada año se diagnostica leucemia, a 3 100 niños y adolescentes menores de 15 años, lo que supone una incidencia anual de 4.5 casos por 100 000 niños (5). En Colombia la incidencia en edades específicas de 0 a 18 años entre 1992-2013 fue de 58.4 casos/millón de personas/año y una prevalencia a 5 años de 7.8/100.000 habitantes. Así mismo, se documentó una mortalidad por leucemia en población de 0 a 14 años para el 2015 de 1.78/100.000 habitantes(6). Según un estimado a nivel nacional, se plantea que las leucemias agudas representan el 42.5 % de todos los tipos de

cáncer en la niñez, con una mayor prevalencia en niños que en niñas (2). En cuanto al departamento de Córdoba, Colombia, no se tiene un registro exacto, sin embargo, recientemente se publicó un estudio de la Universidad El Bosque de Bogotá D.C., en donde la incidencia por LLA en población de 0 a 18 años, fue en promedio de 2.08 en los años entre 2010 a 2015(6).

El tratamiento de la LLA ha tenido grandes avances en los últimos 50 años, lo que ha permitido mejorar las tasas de curación, desde aproximadamente un 10 % a un 90 % (1, 5). Diversos grupos colaborativos de investigación a nivel mundial han hecho una ardua labor en el estudio de la LLA infantil, entre estos grupos figura el grupo alemán llamado Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) (7), los norteamericanos *Children Oncology Group* (COG) y el italiano *Associazione Italiana Oncologia Ematologia Pediátrica* (AIEOP), quienes se han encargado de realizar los protocolos actuales que llevan sus nombres para el tratamiento de LLA. Los protocolos de estos grupos en forma general incluyen las siguientes etapas: inducción a la remisión, profilaxis al sistema nervioso central con o sin radioterapia, consolidación/intensificación; tratamiento de mantenimiento y en algunos casos específicos trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y otras terapias (6).

En Colombia el protocolo más frecuentemente usado es el BFM ALL IC 2009, del inglés: *Berlin-Frankfurt-Münster, acute lymphoblastic leukemia, induction chemotherapy 2009*, en el cual la fase de inducción tiene como objetivo incitar la eliminación de al menos 95% o más de las células de la médula ósea, a través del uso de glucocorticoides (prednisona o dexametasona), asociado al uso de agentes alquilantes, con el objetivo de erradicar las células leucémicas, y llevar al paciente a remisión de la enfermedad. Esta fase tiene una duración estimada alrededor de un mes.

ALL IC-BFM 2009 : CLASIFICACION

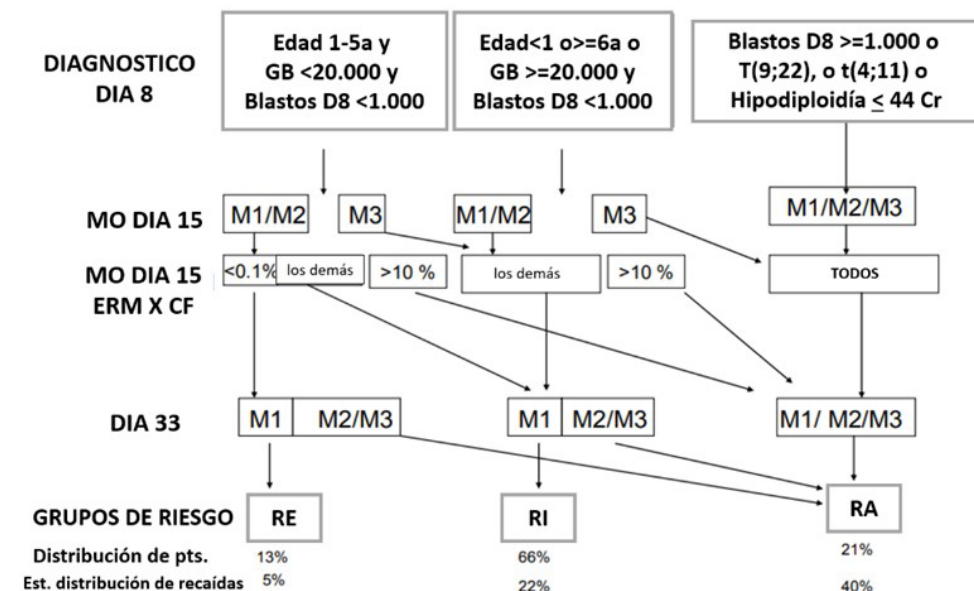


Figura 1. Clasificación para la estratificación de riesgo. Adaptado del “Protocolo de estudio y tratamiento de la leucemia linfoblástica infantil LLA IC BFM 2009” (7).

Recientemente se han estudiado los factores que afectan el pronóstico de los pacientes con leucemia, tales como la edad, el tipo de leucemia, las alteraciones genéticas recurrentes y la respuesta al tratamiento, lo que ha permitido estratificarlos por grupo de riesgo y dirigir la terapia antineoplásica.

Realizar una adecuada estratificación de riesgo de los pacientes a tratar es fundamental, dado que aquellos categorizados como riesgo estándar reciben una terapia de intensidad menor, comparado con los del grupo de riesgo intermedio y alto, y es de resaltar que la aplicación de protocolos menos intensivos tienen menor probabilidad de complicaciones fatales (8).

En la figura 1, se muestra la clasificación actual para la estratificación del riesgo que usa el protocolo, en la cual los reordenamientos cromosómicos estructurales, tipo translocación [t(4;11) y t(9;22)], generan genes de fusión con expresión proteica. La translocación t(4;11) se relaciona con el gen, denominado (del inglés): *ALL1-fused gene from chromosome 4* (AF4, 4q21.3-q22.1) y con el gen, denominado (del inglés): *mixed-lineage leukemia gene* (MLL, 11q23.3). El gen de fusión resultado de la traslocación se denomina: MLL-AF4

En relación con la t(9;22) esta se relaciona con el gen, denominado (del inglés): *Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1*, o *Protooncogene 1, nonreceptor tyrosine kinase* (ABL, 9q34.12) y con el gen, denominado (del inglés): *Activator of rhogef and GTPase o Breakpoint cluster region* (BCR, 22q11.23). El gen de fusión, resultado de la traslocación, se denomina: BCT/ABL.

BCR/ABL y MLL/AF4, junto con características clínicas como el recuento de glóbulos blancos en el momento del diagnóstico, la edad, el número de blastos al día 8 de tratamiento y el estado de enfermedad mínima residual al día 15 y 33, son la base principal para la estratificación del riesgo de la LLA infantil (3).

La infiltración Extramedular no está directamente asociada a la estratificación del protocolo, sin embargo, es necesario tenerla en cuenta para el tratamiento, para la respuesta y el seguimiento.

Este artículo presenta la caracterización de pacientes diagnosticados con LLA, que recibieron protocolo BFM ALLIC 2009 en fase de inducción en la clínica Instituto Médico de Alta Tecnología S.A. (IMAT) de la ciudad de Montería, Córdoba, Colombia, en un periodo comprendido entre el año 2014 a 2019, siendo el primer estudio según conocimiento de los autores, que caracterice esta población en el departamento de Córdoba, Colombia.

Métodos

Este es un estudio retrospectivo de corte transversal, que revisó los casos en donde se aplicó el protocolo BFM-ALL IC-2009 a los pacientes con diagnóstico confirmado de LLA por citometría de flujo, los cuales fueron atendidos en el IMAT.

Se inició con la solicitud al comité de ética de la clínica IMAT para la autorización respectiva del protocolo de revisión de la base de datos, incluyendo a pacientes con diagnóstico de LLA entre enero de 2014 a diciembre de 2019, los cuales fueron tratados con el protocolo BFM ALL IC-2009.

Como criterios de exclusión se incluyeron pacientes que no realizaron fase de inducción del protocolo en la clínica, aquellos que presentaron información incompleta con respecto al protocolo y pacientes diagnosticados y tratados en años diferentes al estudio.

Al contar con la base de datos se procedió a realizar una revisión de las historias clínicas, lo cual permitió identificar variables como la edad, el sexo, el fenotipo, recuento de leucocitos iniciales, tipo de infiltración, respuesta a los días 8, 15 y 33, así como la estratificación del riesgo.

Se tomó como base la página web de la gobernación de Córdoba para realizar una estratificación de la población según su zona de procedencia, generando subregiones (Alto Sinú, Bajo Sinú, Medio Sinú, Centro Sinú, Costanera, Sabana, y San Jorge) dentro del departamento y dejando en una sola categoría aquellos pacientes que provenían de otro departamento.

Análisis estadístico

Las variables del estudio fueron analizadas con herramientas de estadística descriptiva, utilizando la media, medidas de dispersión como la desviación estándar y reportando para la edad el mínimo y máximo valor de esta muestra.

Variables como edad, sexo, zona de vivienda (descrita como rural o urbana) y subregión geográfica (descrita para el departamento de Córdoba) fueron tratadas como variables categóricas y se expresan en términos de frecuencias. Todas las frecuencias se presentan en porcentajes, con sus intervalos de confianza IC al 95%.

Para el análisis de asociación, se establece como variable dependiente el desenlace (estratificación final) dado por la aplicación del protocolo BFM ALL IC-2009 después del día 33 de la fase de inducción. La estratificación final se establece como variable ordinal, ya que los datos varían de estándar a alto, en orden de gravedad, siendo estándar el menos grave. Las variables independientes son los datos sociodemográficos descritos (edad, sexo, zona de vivienda y subregión geográfica). La fuerza de asociación se evaluó utilizando métodos de regresión logística ordinal reportando los OR con sus respectivos IC del 95 %, Todos los procedimientos estadísticos fueron realizados en el programa STATA14®.

Consideraciones Éticas.

De acuerdo con lo contenido en el inciso A del artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993, el estudio se clasificó como una investigación sin riesgo debido a su carácter retrospectivo. Además, este estudio se desarrolló velando por resguardar la privacidad de los pacientes en el marco de la investigación, por lo que no se presentan datos individualizados, asociados a ningún nombre o números de identificación personal.

Resultados.

Este estudio recopiló información sobre un total de 142 pacientes. Según los criterios de inclusión y exclusión detallados en la Figura 2 se obtuvo un total de 50 pacientes para incluir en el estudio, diagnosticados con LLA y que recibieron protocolo BFM ALLIC 2009 entre los años 2014 y 2019. En la tabla 1 se consigna la información detallada de las variables sociodemográficas según el sexo de los pacientes. Se evidenció que hubo predominio del sexo femenino con un 52 % (n=26), la media de la edad de diagnóstico fue de 5.8 años, estuvo alrededor de 5

años (DS: 3.87; IC 95 % [4.7 – 6.89]), con edad mínima de presentación de 1 año y máxima de 14 años. El mayor número de casos ocurrieron en los menores de 6 años con un 58 % (n=29).

Al analizar la población de donde provenían los casos se encontró una predominancia en la zona rural con un 54 % (n=27), el 74 % (n=37) de la población provenía del departamento de Córdoba. Al analizar el departamento en subregiones evaluadas (Ver figura 3) se halló que la mayoría de los casos provenían de la región Centro Sinú principalmente en la ciudad de Montería con un 28 % (n=14), y en segundo lugar los municipios fuera del departamento de Córdoba con un 26 % (n=13).

En cuanto a los diagnósticos iniciales por los que ingresaron los pacientes se encontró que el 54 % (n=27), ingresó por sospecha franca de padecer enfermedad linfoproliferativa sin distinción de esta, solo 12 % (n=3) de los pacientes presentaron sospecha de leucemia desde su ingreso, mientras que los diagnósticos más frecuentemente asociados fueron las alteraciones hematológicas incluyendo todas las líneas celulares (Ver figura 4).

Al evaluar los paraclínicos de ingreso de los pacientes en relación con los leucocitos iniciales se halló que en promedio los pacientes presentaron un total de 10 850 ml/mm³ leucocitos iniciales, lo más bajos encontrados en el estudio fueron de 1 100 ml/mm³ mientras que los más altos fue un total de 298 000 ml/mm³. Se encontró que del total de pacientes seleccionados para el estudio dos presentaron infiltración extramedular, uno de ellos fue un paciente masculino con diagnóstico de LLA a los 10 años, procedente de zona rural (Tierralta), con infiltración testicular y una paciente femenina diagnosticada a los 4 años procedente de zona rural, con infiltración al SNC, lo que empeoró el pronóstico final de estos pacientes. En el estudio también se evidenció que los pacientes diagnosticados y tratados con el protocolo BFM-ALLIC 2009 en fase de inducción presentaron ciertas complicaciones entre ellas las más comunes fueron los procesos infecciosos (neumonía, urosepsis y mucositis grado I por *Staphylococcus aureus*). Se encontró además que dos pacientes (4 %) presentaron mortalidad en fase de inducción.

En cuanto a la estratificación de riesgo encontramos que el 84 % de los pacientes mantuvieron la estratificación inicial con la que ingresaron ya sea de riesgo estándar o intermedio, mientras que el 16 % (n=8) de los pacientes presentaron un cambio en su estratificación, resultando todos en riesgo alto. La mitad de los pacientes (n=4) que presentaron aumento en su estratificación final, ingresaron con estratificación intermedia dada por leucocitos mayor a 20 000, y progreso a riesgo alto, debido a la presencia de enfermedad residual >10 % en el día 15 y 33. Del total de pacientes que ingresaron en riesgo estándar (n=4), dos presentaron aparición de enfermedad residual >10 % en el día 15 y 33, dado que la medida de enfermedad residual es mucho más sensible y específica es la que se tiene en cuenta en la institución. Uno de estos presentó mala respuesta a corticoides al día 8 y uno presentó infiltración extramedular a SNC, en relación con el sexo en estos pacientes la relación se mantuvo 1:1, 50 % niños (n=4) y 50 % niñas (n=4).

Se determinó la estratificación final de los pacientes del estudio encontrándose riesgo estándar en el 30 % (n=15), riesgo intermedio en el 54 % (n=27) y el riesgo alto en el 16 % (n=8) de pacientes.

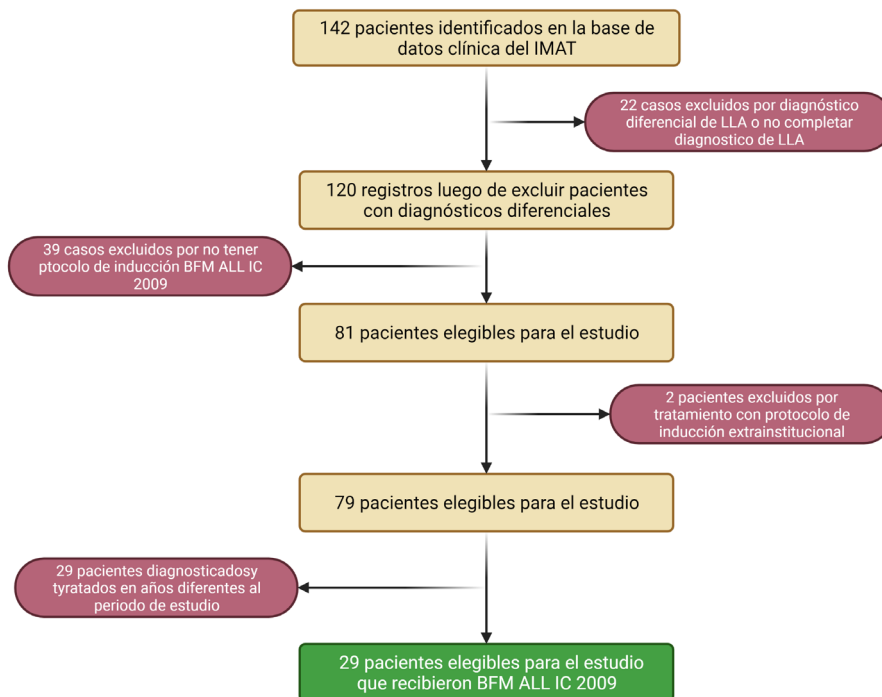


Figura 2. Flujograma de trabajo con la base de datos de pacientes pediátricos con LLA

Tabla 1. Datos sociodemográficos población del estudio según sexo.

VARIABLE		SEXO		TOTAL	p
		FEMENINO	MASCULINO		
		% (n)	% (n)		
Edad	<6	58.62 (17)	41.38 (12)	58 (29)	0.21
	6 - 11	33.33 (5)	66.67 (10)	30 (15)	
	>11	66.67 (4)	33.33 (2)	12 (6)	
Zona	rural	51.85 (14)	48.15 (13)	54 (27)	0.98
	urbana	52.17 (12)	47.83 (11)	46 (23)	
	Alto Sinú	25 (1)	75 (3)	8 (4)	
Subregión	Bajo Sinú	60 (3)	40 (2)	10 (5)	0.15
	Medio Sinú	66.67 (2)	33.33 (1)	6 (3)	
	Centro Sinú	42.86 (6)	57.14 (8)	28 (14)	
	Costanera	66.67 (2)	33.33 (1)	6 (3)	
	Sabana	75 (3)	25 (1)	8 (4)	
	San Jorge	0 (0)	100 (4)	8 (4)	
Fuera de Córdoba	69.23 (9)	30.7 (4)	26 (13)		

Al evaluar la posible asociación de los factores sociodemográficos recopilados en el estudio y el resultado de estratificación final en fase de inducción, determinada por el protocolo BFM-ALLIC 2009, se encontró que dos variables tuvieron un resultado relevante en esta población. La primera de ellas es la edad (OR=1.2, p=0.025, IC 95% [1.023 -1.418]) lo que es coheren-

te con los criterios para la estratificación, dado que aquellos pacientes con edad mayor de 6 años son clasificados, solo por la edad, en riesgo intermedio. Adicionalmente, los pacientes provenientes del Alto Sinú tenían un riesgo mayor en la estratificación inicial (OR= 15) en comparación, con aquellos que provenían de lugares fuera del departamento de Córdoba.

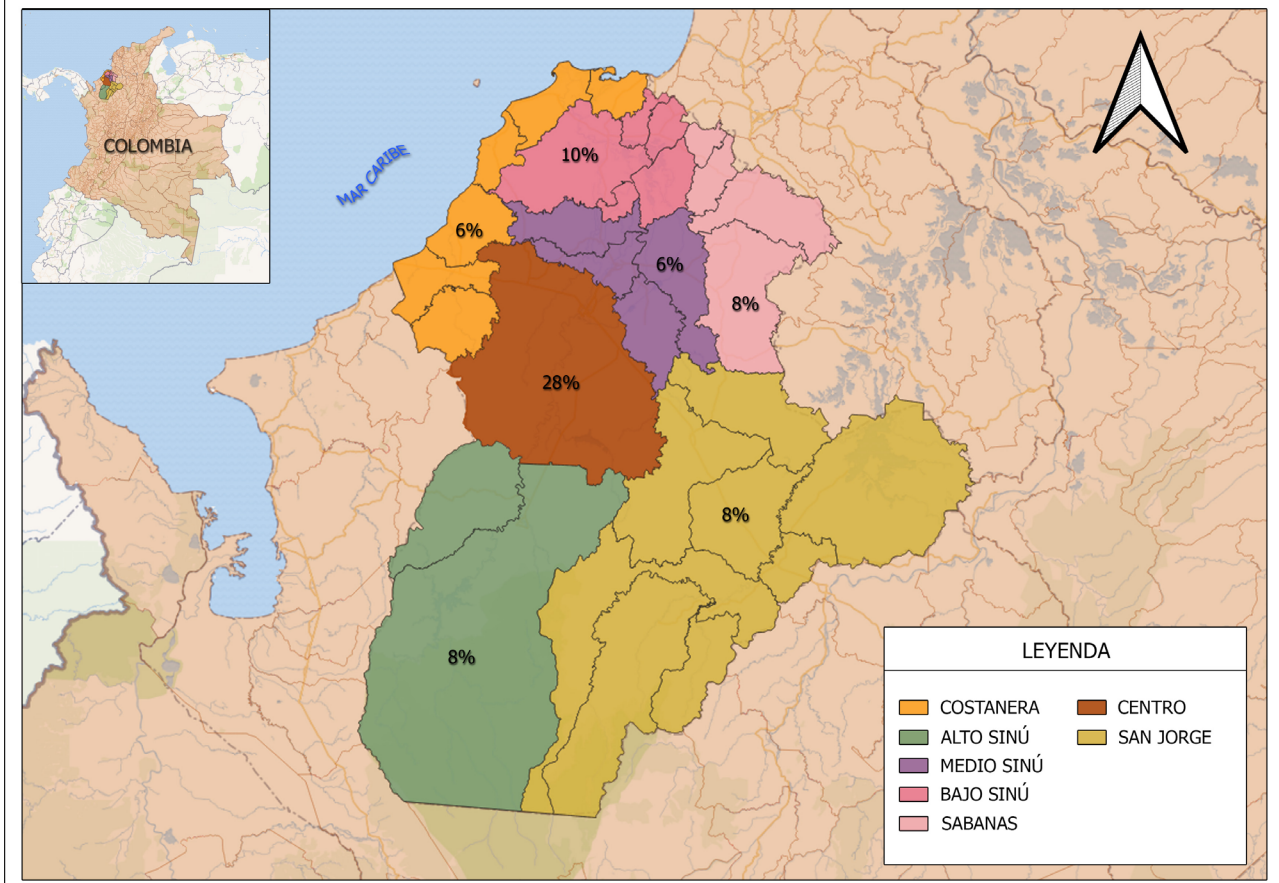


Figura 3. Mapa de distribución casos LLA pediátrico en subregiones del departamento de Córdoba.

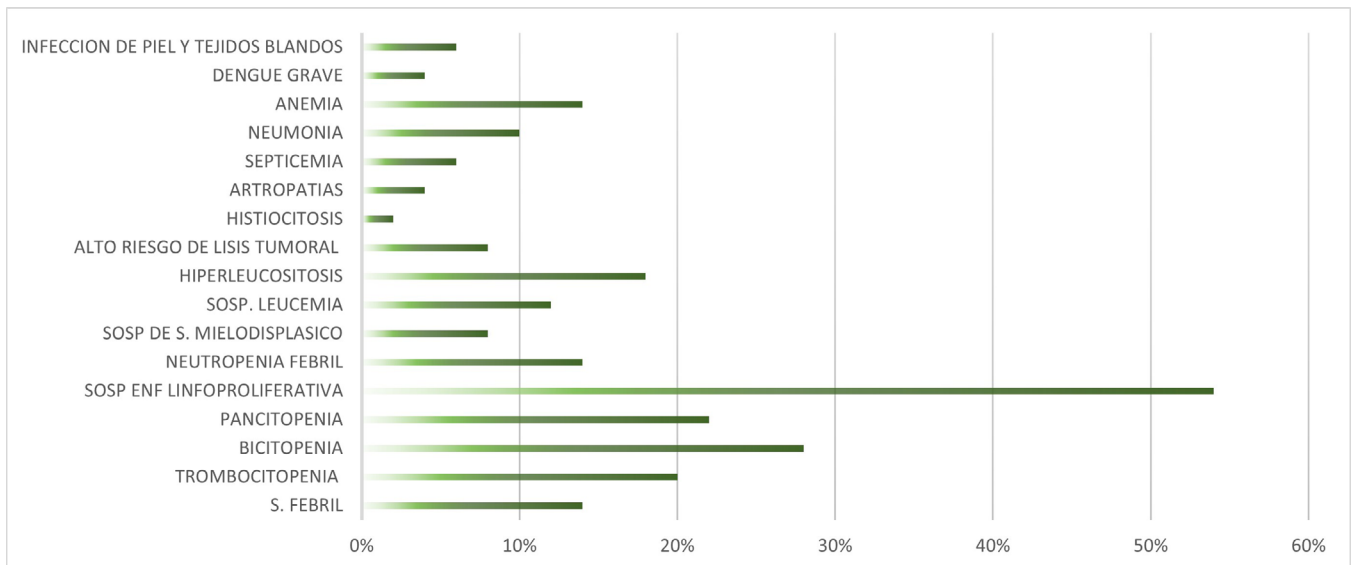


Figura 4. Diagnósticos Iniciales pacientes del estudio.

Tabla 2. Modelo de regresión logística ordinal para la estratificación final y asociación con factores sociodemográficos.

Variables	OR	p	IC 95 %
Sexo	0.554	0.381	[0.147 -2.075]
Zona	0.725	0.686	[0.153 - 3.424]
Edad	1.204	0.025	[1.023 -1.418]
San Jorge	1.415	1.415	[1.415 -1.415]
Medio Sinú	2.509	0.531	[0.140 - 44.731]
Bajo Sinú	0.286	0.233	[0.036 -2.236]
Centro	3.821	0.126	[0.687 -21.24]
Costanera	1.117	0.934	[0.079 -15.64]
Alto Sinú	15.76	0.036	[1.195 -207.8]
Sabana	0.358	0.512	[0.168 -7.648]

*valores en negrita $p < 0,05$.

Discusión

Este estudio es la primera caracterización demográfica, a nuestro conocimiento, que se realiza en el departamento de Córdoba sobre el análisis de pacientes con diagnóstico de LLA infantil que recibieron protocolo BFM ALLIC-2009 en la fase de inducción. Los hallazgos del presente estudio evidenciaron un predominio del sexo femenino en la prevalencia de total de casos, lo que connota una diferencia notable para tener en cuenta en la población de análisis, dado que a nivel mundial se reporta un predominio masculino de LLA y una predilección por LLA en niños (7,10).

En Colombia, el predominio se ha mantenido a favor del sexo masculino en los escasos registros que se tiene para la población general, (6, 11) sin embargo, en un estudio realizado en la clínica Universitaria Colombia se reporta una incidencia mayor en sexo femenino (12) vale la pena anotar que este estudio solo incluyó un total de 10 pacientes y recopiló información solo de una institución, por lo que es necesario realizar estudios posteriores para caracterizar adecuadamente la población nacional.

La media de la edad de presentación de LLA en este estudio fue de 5.8 años y las edades más frecuentes al momento del diagnóstico fueron los menores de 6 años, lo que es consistente con estudios previos que reportan una mayor incidencia de LLA entre los 2 y 5 años (13,14).

Los resultados sociodemográficos demostraron un mayor flujo de pacientes provenientes de zona rural (54 %), a diferencia de los reportes de estudios previos en los que se comenta una mayor incidencia de zonas urbanas (2,10). Teniendo en cuenta que IMAT se ha convertido en el centro de referencia oncológica a nivel departamental y de zonas aledañas, resulta interesante anotar como el 26 % de los pacientes procedían de zonas diferentes al departamento de Córdoba (Santander, Antioquia, Sincelejo, Choco).

Es preciso mencionar que en nuestro estudio obtuvimos significancia estadística en relación con los pacientes que provenían de la zona del Alto Sinú (Tierralta), dado que específicamente todos los pacientes que procedían de esta zona se clasificaron como de riesgo intermedio o alto. Si bien nuestro

estudio no puede ser conclusivo respecto a alguna asociación directa de la subregión con este tipo de enfermedad, se sugiere la realización de estudios a futuro que indaguen sobre las condiciones sociales, culturales, de exposición a agentes carcinogénicos y genéticos, con la finalidad de visualizar estos resultados en términos de mayor comprensión de las subregiones de Córdoba.

El Alto Sinú es una zona aledaña a cabildos indígenas por lo que analizar estas poblaciones y sus condiciones sería de gran interés para los investigadores de la región.

Respecto a los diagnósticos iniciales se reporta una mayor incidencia en aquellos pacientes que ingresaron con sospecha de enfermedad linfoproliferativa, lo que indica que la sospecha inicial fue acertada para estos casos, sin embargo son las alteraciones hematológicas las que principalmente hacen que el clínico tenga la suspicacia de hacer el diagnóstico, además estas se asocian a síntomas clínicos, por ejemplo: anemia (palidez), trombocitopenia (síndrome purpúrico), neutropenia (fiebre, la mayoría de las veces por infección intercurrente), y la infiltración extramedular leucémica como en el caso de adenopatías, hepatoesplenomegalia, dolores óseos, aumento de volumen testicular, compromiso del SNC, entre otros (15). Lo cual es concordante con los resultados de este estudio, puesto que después de la sospecha de enfermedad linfoproliferativa son las alteraciones hematológicas las que se presentaron con mayor frecuencia.

Es necesario para los pacientes en los que se sospecha LLA realizar desde su ingreso un hemograma y frotis de sangre periférica (15), dado que al momento de estratificar el riesgo se tiene en cuenta el total de los leucocitos. En este estudio encontramos que el promedio de leucocitos iniciales fue de 10 850 ml/mm³, lo que se considera en el límite normal alto, sin embargo dentro de los hallazgos de laboratorio que reporta LLA se comenta leucocitos aumentados en el 75 % de los enfermos y superior a 50 × 10⁹/L en el 25 % de los casos y del 15 % al 20 % de los pacientes presentan leucopenia (9). Lo cual no fue demostrable en este estudio puesto que el promedio de los pacientes no presentó alteraciones en el total de leucocitos de ingreso.

La literatura reporta poca incidencia en infiltraciones extramedulares en los pacientes con LLA, sin embargo, al encontrarse presentes empeoran el pronóstico y aumenta el riesgo de recaídas (11,16), en nuestro estudio pudimos evidenciar que los dos pacientes con infiltración extramedular, presentaron estratificación final de alto riesgo, y por lo tanto empeoró el pronóstico en ellos, por el riesgo de recaídas (12, 15). La leucemia es un proceso inmunosupresor, agregado a esto el tipo de tratamiento que se realiza con corticoides y quimioterapia deja propenso al organismo de permitir el desarrollo de infecciones con gran compromiso sistémico, por lo que se ha asociado a los pacientes con LLA recibiendo tratamientos con protocolo en fase de inducción a complicaciones principalmente infecciosas (12,13, 17). En IMAT se evidenció que al finalizar la fase de inducción la principal complicación que manifestaron los pacientes fue los procesos infecciosos (neumonía, urosepsis y mucositis grado I por *Staphylococcus aureus*), evidenciando concordancia con los estudios a nivel mundial (10, 14). Consecuente a esto a nivel mundial se estima que existe mayor mortalidad en los pacientes en la fase de inducción, sin embargo, en este estudio solo dos pacientes que corresponde al 4 % presentaron mortalidad en fase de inducción.

Según el estudio ALL IC BFM 2002, las frecuencias de estratificación de riesgo se establecieron con los siguientes porcentajes, riesgo estándar 32.6 %, riesgo intermedio 48.1 % y 19.3 % para el riesgo alto (18). El grupo BFM a partir de la recopilación de información sobre ALL durante 20 años estimaron para el protocolo BFM ALL IC 2009, las siguientes frecuencias de distribución (Ver figura 1), riesgo estándar 13 %, riesgo intermedio 66 % y riesgo alto 21 % (7); en el presente estudio las proporciones para la estratificación final se reportan similares a aquellas presentadas en el protocolo ALL IC BFM 2002.

Este estudio tiene como limitantes la falta de información complementaria como lo son los resultados de cariotipo por demoras en los tiempos de entrega de estos resultados que no son realizados en la institución. Esta información dilata algunos de los reportes y los resultados de cariotipos pueden variar la estratificación.

Conclusiones

Los hallazgos de este estudio en su mayoría son congruentes con lo reportado por otros investigadores, en lo que tiene relación con la edad, los diagnósticos iniciales, las infiltraciones extramedulares, las complicaciones y la distribución de pacientes en la estratificación de riesgo.

Nuestros hallazgos difieren en relación con la predominancia del sexo para LLA, dado que en este caso la predominancia se mantuvo a favor del sexo femenino; otra discordancia encontrada fue la zona de procedencia, por lo general se reportan provenientes de zona urbana, sin embargo, este estudio presentó mayor frecuencia de zona rural, otro hallazgo a destacar es en relación a la mortalidad en fase de inducción ya que se mantuvo en un porcentaje bajo, distinto a la mortalidad que se reporta a nivel mundial, la cual abarca un alto porcentaje.

En nuestra población la mayoría de los pacientes con diagnóstico de LLA que recibieron protocolo BFM ALLIC 2009 en la

fase de inducción eran procedentes de zona rural, con predominio de sexo femenino, la media de la edad al diagnóstico fue de 5.8 años y mantuvieron su estratificación inicial al día 33. Los diagnósticos iniciales principalmente fueron sospecha de enfermedad linfoproliferativa y alteraciones hematológicas, las complicaciones más frecuentes fueron los procesos infecciosos (neumonía, urosepsis y mucositis grado I por *Staphylococcus aureus*).

Toda la población de la subregión alto Sinú presentó estratificación alta o intermedia, lo que se asoció a peor pronóstico clínico, se encontraron dos pacientes con infiltraciones extramedulares (SNC y testicular), uno de ellos quien presentó infiltración testicular proveniente además de la subregión alto Sinú. Se presentaron pacientes que corresponde al 4 % presentaron mortalidad en fase de inducción. La estratificación final de riesgo presentó un predominio del riesgo intermedio.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la doctora Paola Flores, residente de pediatría de tercer año, por su asesoría en la realización de esta investigación. A la Dra. Gisell, directora del área de investigación de IMAT, por la facilitación de bases de datos y valiosas sugerencias.

Nuestro más sincero agradecimiento a IMAT por permitirnos el acceso a la base de datos de sus pacientes. Le agradecemos a los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA y sus familiares por ser el motivo de llevar a cabo proyectos como este.

Los autores agradecemos a Dios por ser fuente de sabiduría para la producción científica de este artículo, a nuestros padres, por su apoyo y sobre todo por ser la fuente financiera principal de este proyecto.

Agradecemos a nuestros docentes de la Facultad de Medicina de la Universidad del Sinú, por habernos motivado a la investigación y producción científica y a Andrés Coneo por la creación del mapa de subregiones de Córdoba.

Conflictos de interés

Los autores manifiestan que no existe conflicto de intereses para la presente investigación.

REFERENCIAS

1. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013;381(9881):1943-55.
2. Villalba-Toquica CdP, Martínez-Silva PA, Acero H. Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes pediátricos con leucemias agudas en la Clínica Universitaria Colombia. Serie de casos 2011-2014. *Pediatrics*. 2016;49(1):6.
3. Nordlund J, Syvanen AC. Epigenetics in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Semin Cancer Biol*. 2018;51:129-38.
4. Jin MW, Xu SM, An Q. Central nervous disease in pediatric patients during acute lymphoblastic leukemia (ALL): a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(18):6015-9.
5. Bhojwani D, Yang JJ, Pui CH. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1):47-60.
6. García Villamizar, S. Y., La Rotta Wilches, D. C., Lobo Sánchez, C., & Rodríguez Herrera, C. A. (2020). Análisis descriptivo de la morbilidad por leucemia linfocítica aguda en menores de 20 años según departamento y régimen de aseguramiento en Colombia 2010-2015 (Bachelor's thesis, Universidad El Bosque).

7. Castillo, L., Janic, D., Jazbec, A. P. D. J., Kaiserova, E., Konja, J., Kovacs, G., et al. ALL IC-BFM 2009.
8. Colombia UNd. Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes . Colombia: Ministerio de Salud; 2013.
9. Vizcaíno M, Lopera JE, Martínez L, De-losReyes c, Linares A. Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2016;20(1):11.
10. Pui C-H, Mullighan CG, Evans WE, Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood*. 2012;120(6):1165-74.
11. Fuentes L, Flores M, Iglesias A, Luzuriaga A, Rendón N, Ordoñez R, et al. Características de la leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril en niños y adolescentes atendidos en un hospital de Guayaquil, Ecuador. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 2018;35:272-8.
12. Peña JA, Pantoja JA, Acosta ÁM, Argotty-Pérez E, Mafla AC. Complicaciones asociadas y análisis de supervivencia de niños con leucemias agudas tratados con el protocolo BFM-95. *Universidad y Salud*. 2014;16(1):13.
13. Li SY, Ye JY, Meng FY, Li CF, Yang MO. Clinical characteristics of acute lymphoblastic leukemia in male and female patients: A retrospective analysis of 705 patients. *Oncol Lett*. 2015;10(1):453-8.
14. Vera AM, Pardo C, Duarte MC, Suárez A. Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomédica*. 2012;32(3):355-64.
15. Fuentes L, Flores M, Iglesias A, Luzuriaga A, Rendón N, Ordoñez R, et al. Características de la leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril en niños y adolescentes atendidos en un hospital de Guayaquil, Ecuador. 2018. 2018:-263.
16. Castillo-Martínez ID, Juárez-Villegas LE, Palomo-Colli MÁ, Medina-Sansón A, Zapata-Tarrés M. Calidad de vida en niños con leucemia linfoblástica aguda durante la inducción a la remisión mediante el PedsQL Cancer Module®. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*. 2009;66:410-8.
17. Herrera-Lomonaco, S., Cabeza-Morales, M., Angulo-Díaz, I., Carmona-Meza, Z., & Corrales-Santander, H. R. (2017). Infiltración testicular por leucemia linfoblástica aguda, presentándose como masa testicular: reporte de un caso. *Horizonte Médico (Lima)*, 17(1), 66-71.
18. Kowalczyk JR, Zawitkowska J, Lejman M, et al. Long-term treatment results of Polish pediatric and adolescent patients enrolled in the ALL IC-BFM 2002 trial. *Am J Hematol*. 2019;94(11):E307-E310. doi:10.1002/ajh.25619