

Resultados de dos protocolos de tratamiento para la leucemia linfoide aguda infantil en un hospital peruano

Results of two treatment protocols for children's acute lymphoid leukemia in a Peruvian hospital

Cueva-Arica, D^{1,2} 

¹ Servicio de Hematología Clínica, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Perú

² Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú

doris.cueva@unmsm.edu.pe

Fecha recepción: 4/1/2024

Fecha aprobación: 5/3/2024



ARTÍCULO ORIGINAL
PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 n° 1: 48-57
Enero - Abril 2024

Palabras claves: leucemia linfoblástica aguda, pediatría, quimioterapia.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, pediatrics, chemotherapy.

Resumen

Introducción. La leucemia linfoide aguda (LLA) es la neoplasia infantil más frecuente. Existen diversos protocolos de tratamiento, por lo que resulta importante conocer su impacto en la supervivencia.

Materiales y métodos. Estudio comparativo, cohorte retrospectiva. Se incluyeron pacientes menores de 16 años con diagnóstico de LLA tratados con protocolo ALL IC-BFM 2009 o esquema LLA 2008 durante enero 2020 a noviembre 2023. Se revisaron historias clínicas de los pacientes. Como instrumento se tuvo una ficha de recolección de datos. Se empleó el análisis de supervivencia de Kaplan Meier para determinar la sobrevida global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE).

Resultados. Se incluyeron 107 pacientes. El grupo etario de 2-9 años fue el más prevalente en ambos grupos (57.1% y 63.3%). La SG a 32.2 meses fue 73.6% con el protocolo ALL IC BFM 09 y 43.5%

con el esquema LLA 2008 ($p=0.03$). La SLE a 30.8 meses fue 82.3% y 51.8% respectivamente ($p=0.04$).

Discusión. En nuestro estudio, la SG y SLE fue mayor al 70% para el protocolo ALL IC BFM 09, siendo estos hallazgos similares a lo reportado por literatura internacional. La supervivencia con el protocolo ALL IC BFM 2009 fue superior al esquema LLA 2008.

Abstract

Introduction. Acute lymphoid leukemia is the most common childhood neoplasm. There are various treatment protocols, so it is important to know their impact on survival.

Material and methods. Comparative study, retrospective cohort. Patients under 16 years of age with a diagnosis of ALL treated with the ALL IC-BFM 2009 protocol or the LLA 2008 scheme were included during January 2020 to November 2023. The

patients' medical records were reviewed, and a data collection sheet was used as an instrument. Kaplan Meier survival analysis was used to determine overall survival (OS) and disease-free survival (DFS).

Results. 107 patients were included. The age group of 2-9 years was the most prevalent in both groups (57.1% and 63.3%). OS at 32.2 months was 73.6% with the ALL IC BFM 2009 protocol and 43.5% with the LLA 2008 scheme (p=0.03). The DFS at 30.8 months was 82.3% and 51.8% respectively (p=0.04).

Discussion. In our study, OS and DFS were greater than 70% for the ALL IC BFM 2009 protocol, these findings being similar to those reported in international literature. Survival with the ALL IC BFM 2009 protocol was superior to the previous institutional protocol.

Introducción

La leucemia linfocítica aguda (LLA) es la neoplasia infantil más frecuente. Corresponde al 26% de todos los cánceres infantiles en Estados Unidos, 30% en Europa y países de bajos recursos⁽¹⁾, con un pico de incidencia entre los 2 y 5 años⁽²⁾. En la actualidad, las tasas de supervivencia han mejorado drásticamente, alcanzando más del 90% en países desarrollados, debido en parte a un régimen quimioterápico multiagente adaptado al riesgo. Sin embargo, en países de bajos recursos las tasas de supervivencia oscilan entre 40-70%. Estas tasas de supervivencia menores se asocian a factores como un diagnóstico tardío, acceso limitado a la atención y abandono de tratamiento⁽³⁻⁴⁾.

Existen variedad de protocolos disponibles para el manejo de la LLA en población pediátrica, destacando el del grupo Berlín-Frankfurt- Münster 2009 (ALL IC-BFM 2009), el cual ha sido validado en población

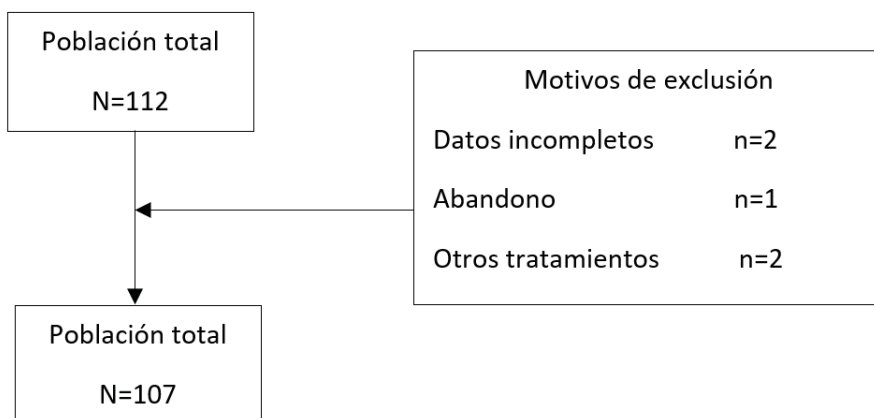
latinoamericana y ha reportado una supervivencia superior al 70% debido a una disminución de la mortalidad asociada a infecciones y recidivas⁽⁵⁻⁶⁾. Por el contrario, en el Perú se reportan supervivencias menores al 50% y tasas de recaída superiores al 40% con el uso de esquemas institucionales (como el esquema LLA 2008) a nivel del Seguro Social de Salud⁽⁷⁻⁸⁾. Por tanto, resulta importante conocer el impacto de los protocolos de tratamiento en nuestra población pediátrica, ya que un manejo adecuado de la LLA, permite mejorar la calidad de vida, reducir la mortalidad y disminuir las complicaciones.

El objetivo de este trabajo fue comparar los resultados del protocolo ALL IC-BFM 2009 frente al esquema LLA 2008 en la supervivencia de la población pediátrica con LLA.

Materiales y métodos

La investigación fue de tipo cuantitativo, comparativo, cohorte retrospectiva. Se realizó en el servicio de Hematología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) en Lima, Perú. Se incluyeron todos los pacientes menores de 16 años con diagnóstico reciente de LLA (documentada por inmunofenotipo) que recibieron protocolo ALL IC-BFM 2009 o esquema LLA 2008 durante el período de enero 2020 a noviembre 2023. Se excluyeron pacientes con historias clínicas incompletas, abandono de tratamiento o uso de otros esquemas quimioterápicos (Figura 1). Se procedió a revisar las historias clínicas y el instrumento fue una ficha de recolección de datos elaborada por la investigadora y validada mediante juicio de 8 expertos en Hematología. El protocolo ALL IC-BFM 2009 está conformado por cuatro fases: inducción, intensificación temprana,

Figura 1. Diagrama de flujo de nuestros pacientes



consolidación, reinducción y mantenimiento, y ha sido validado intercontinentalmente en países en desarrollo (Gráfico 1). Por otro lado, el esquema LLA 2008 cuenta con las fases de inducción, consolidación, intensificación y mantenimiento (Gráfico 2).

Para el diagnóstico de LLA se empleó citometría de flujo multiparamétrica (panel de anticuerpos Euroflow de 8 colores), citogenética (cariotipo convencional mediante técnica directa o cultivo) y biología molecular (RT-PCR cualitativo GEN TCF3-PBX, ETV6-RUNX1, KMT2A-AFF1, BCR-ABL1 y RUNX1-RUNX1T1). Los pacientes se estratificaron en grupos de riesgo: riesgo estándar (RE), riesgo intermedio (RI) y riesgo alto (RA) según los criterios que se muestran en el cuadro 1.

Se consideró compromiso del sistema nervioso central (SNC) positivo a la presencia de pleocitosis $>5/\mu\text{l}$, lesión infiltrativa en estudios de imagen cerebral y/o meninges o parálisis de nervios craneales no relacionada con otro origen, incluso si el líquido cefalorraquídeo está libre de blastos. La enfermedad mínima residual (EMR) fue evaluada al final de la inducción (día 33) mediante citometría de flujo, considerándose positiva si $\geq 0.01\%$. Se definió recaída a la presencia $\geq 25\%$ de blastos en médula ósea o afectación de la enfermedad en otro lugar.

La sobrevida global (SG) se definió como el tiempo en meses transcurrido entre el inicio de tratamiento y la muerte o último control. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue definida como el tiempo en meses transcurrido entre el inicio de tratamiento y el diagnóstico de recaída.

La estadística descriptiva de las variables cualitativas fue presentada en frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas fueron presentadas como medidas de tendencia central y de dispersión. Para el análisis de SG y SLE se utilizó el método de análisis de supervivencia de Kaplan Meier, considerando un intervalo de confianza de 95% y, como técnica comparativa de las curvas de supervivencia, se empleó la prueba *Log-rank*. Finalmente, para el análisis de datos se empleó el programa IBM SPSS Statistics 22.0. Esta investigación contempla los principios de la "Declaración de Helsinki" y cuenta con la aprobación por el Comité de Ética de la institución.

Resultados

Un total de 107 pacientes con diagnóstico de LLA

atendidos en el servicio de Hematología del HNGAI durante el período de enero 2020 a noviembre 2023 fueron elegibles para el estudio. Se excluyeron a 5 pacientes por abandono de tratamiento, datos incompletos o ser tratados con otros esquemas quimioterápicos.

Respecto a las características demográficas de la población, el 53.3% fue de sexo masculino, la edad media al diagnóstico fue 7.43 ± 4.16 años, predominó el tipo LLA-B en 93.5% y el grupo de edad más prevalente fue el de 2-9 años (58.9%). El grupo de RA fue el más prevalente (77.6%) seguido del grupo de RI (16.8%). El protocolo ALL IC-BFM 2009 estuvo conformado por 77 pacientes y, el esquema LLA 2008 por 30 pacientes. El grupo etario de 2-9 años fue el más prevalente en ambos grupos (57.1% y 63.3% respectivamente) seguido de 10-15 años (36.4% y 26.7% respectivamente). Según la clasificación de riesgo, en el protocolo ALL IC-BFM 2009 el 75.3% fue de RA, 19.5% RI y 5.2% RE. Por otro lado, en el esquema LLA 2008 el 83.3% fue de RA, 10% RI y 6.7% RE. La EMR al final de la inducción fue $<0.01\%$ en el 71.4% (ALL IC -BFM 2020) y 90% (esquema LLA 2008) respectivamente (Tabla 1).

La incidencia acumulada de recaída (ICR) fue de 14.2% y 43.3% respectivamente. La localización medular fue la más frecuente para ambos grupos (81.8% y 92.3% respectivamente) seguida de la extramedular (afectación al SNC). La mortalidad relacionada al tratamiento (MRT) se vio incrementada en el grupo que recibió el esquema LLA 2008 (56.7%) respecto al protocolo ALL IC-BFM 2009 (15.6%), atribuida al grupo de RA (Tabla 2).

La toxicidad relacionada al tratamiento de tipo infecciosa fue similar en ambos grupos (55.8% y 56.7% respectivamente), atribuida al grupo de RA en su mayoría (56.1%). El sitio de infección más frecuente fue la vía sanguínea (30%) seguido del tracto respiratorio (21.5%) (Tabla 3).

Según las curvas de Kaplan Meier, la SG a 32.2 meses fue superior con el protocolo ALL IC BFM 2009 (73.6%) frente al esquema LLA 2008 (43.5%) ($p=0.03$) (Figura 2). La SG en el grupo RA fue 65.3% con el protocolo ALL-IC BFM 2009 frente a 46.7% con el esquema LLA 2008 ($p=0.08$). La SLE a 30.8 meses fue de 82.3% y 51.8% respectivamente ($p=0.04$) (Figura 3), alcanzando un 77.4% en el grupo de RA con el protocolo ALL IC-BFM 2009.

Gráfico 1. Protocolo ALL IC-BFM 2009

INDUCCIÓN		
Fármaco	Dosis	Días
Prednisona	60 mg/m ² /día	1-28
Vincristina	1.5 mg/m ² /dosis	8, 15, 22, 29
Daunorrubicina	30 mg/m ² /dosis	8, 15, 22, 29
Asparaginasa	5000 UI/m ² /dosis	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33
Ciclofosfamida	1000 mg/m ² /dosis	36, 64
Citarabina	75 mg/m ² /dosis	38-41,45-48,52-55, 59-62
Mercaptopurina	60 mg/m ² /día	36-63
Metotrexate/dexametasona/citarabina IT	Según edad	1, 15, 33
CONSOLIDACIÓN		
PROTOCOLO M		
Metotrexato	5000 mg/m ² /dosis	8, 22, 36, 50
Mercaptopurina	25 mg/m ² /día	1-56
Metotrexate/dexametasona/citarabina IT	Según edad	8, 22, 36, 50
BLOQUE HR1 (x2)		
Dexametasona	20 mg/m ² /día	1-5
Vincristina	1,5 mg/m ² /dosis	1, 6
Metotrexato	5000 mg/m ² /dosis	1
Ciclofosfamida	200 mg/m ² /dosis	2-4
Citarabina	2000 mg/m ² /dosis	5
Asparaginasa	25.000 UI/m ² /dosis	6
Metotrexato/dexametasona/citarabina IT	Según edad	1
BLOQUE HR2 (x2)		
Dexametasona	20 mg/m ² /día	1-5
Vincristina	1,5 mg/m ² /dosis	1, 6
Metotrexato	5000 mg/m ² /dosis	1
Ifosfamida	800 mg/m ² /dosis	2-4
Daunorrubicina	30 mg/m ² /dosis	5
Asparaginasa	25.000 UI/m ² /dosis	6
Metotrexato/dexametasona/citarabina IT	Según edad	1
BLOQUE HR3 (x2)		
Dexametasona	20 mg/m ² /día	1-5
Citarabina	2000 mg/m ² /dosis	1-2
Etopósido	100 mg/m ² /dosis	3-5
Asparaginasa	25.000 UI/m ² /dosis	6
Metotrexato/dexametasona/citarabina IT	Según edad	1
REINDUCCIÓN		
PROTOCOLO II FASE 1		
Dexametasona	10 mg/m ² /día	1-21
Vincristina	1,5 mg/m ² /dosis	8, 15, 22, 29
Doxorrubicina	30 mg/m ² /dosis	8, 15, 22, 29
Asparaginasa	25.000 UI/m ² /dosis	8, 11, 15, 18
PROTOCOLO II FASE 2		
Ciclofosfamida	1000 mg/m ² /dosis	36
Citarabina	75 mg/m ² /dosis	38-41, 45-48
Tioguanina	60 mg/m ² /día	36-49
Metotrexato/dexametasona/citarabina IT	Según edad	36, 45
MANTENIMIENTO		
Metotrexato	20 mg/m ² /día	1 vez/semana
Mercaptopurina	50 mg/m ² /día	Diario

Gráfico 2. Esquema LLA 2008

INDUCCIÓN		
Fármaco	Dosis	Días
Prednisona	60 mg/m ² /día	1-29
Vincristina	1.5mg/m ² /dosis	8, 15, 22, 29
Daunorrubicina	30 mg/m ² /dosis	8, 15, 22, 29
Asparaginasa	5000 UI/m ² /dosis	12, 15, 16, 21, 24, 27, 30, 33
Ciclofosfamida	800 mg/m ² /dosis	43, 71
Citarabina	75 mg/m ² /dosis	45-48, 52-55, 59-62, 66-69
Mercaptopurina	60 mg/m ² /día	43-69
Metotrexate/dexametasona/citarabina IT	Según edad	15, 29, 45, 59
CONSOLIDACIÓN		
BLOQUE I (x2)		
Dexametasona	20 mg/m ² /día	1-5
Vincristina	1,5 mg/m ² /dosis	1, 6
Metotrexato	4000 mg/m ² /dosis	1
Citarabina	1000 mg/m ² /dosis	5
Asparaginasa	10.000 UI/m ² /dosis	6
Mercaptopurina	100 mg/m ² /dosis	1-5
Metotrexato/dexametasona/citarabina IT	Según edad	1
BLOQUE II		
Dexametasona	20 mg/m ² /día	1-5
Vincristina	1,5 mg/m ² /dosis	1, 6
Metotrexato	4000 mg/m ² /dosis	1
Ciclofosfamida	150 mg/m ² /dosis	2-5
Daunorrubicina	50 mg/m ² /dosis	5
Asparaginasa	10.000 UI/m ² /dosis	5
Tioguanina	100 mg/m ² /día	1-5
Metotrexato/dexametasona/citarabina IT	Según edad	1
BLOQUE III		
Dexametasona	20 mg/m ² /día	1-5
Citarabina	2000 mg/m ² /dosis	1-2
Etopósido	100 mg/m ² /dosis	3-5
Asparaginasa	10.000 UI/m ² /dosis	6
Metotrexato/dexametasona/citarabina IT	Según edad	5
INTENSIFICACIÓN		
IA (x2)		
Prednisona	60 mg/m ² /día	1-21
Vincristina	1,4 mg/m ² /dosis	8, 15, 22, 29
Doxorrubicina	30 mg/m ² /dosis	8, 15, 22, 29
IB (x2)		
Ciclofosfamida	800 mg/m ² /dosis	36
Citarabina	75 mg/m ² /dosis	38-41, 45-48
Tioguanina	60 mg/m ² /día	36-49
Metotrexato/dexametasona/citarabina IT	Según edad	38, 45
MANTENIMIENTO		
Metotrexato	20 mg/m ² /día	1 vez/semana
Mercaptopurina	60 mg/m ² /día	1-21
Vincristina	1,4 mg/m ² /dosis	22
Prednisona	40 mg/m ² /día	22-26

Cuadro 1. Criterios de estratificación de riesgo.

	ALL IC-BFM 2009	ESQUEMA LLA 2008
RE	Blastos <1000/μl el día 8 y edad ≥1 año a <6 años y leucocitos <20000/μl y EMR <0,1% el día 15 o M1/M2 el día 15 y M1 el día 33	Edad >1 a <10 años y t(12; 21) y LLA-B con leucocitos <50000/μl y blastos <1000/ul el día 8 y ausencia de afectación extramedular y M1 el día 14 y EMR <0.1% a las 4 semanas y <0,001 % a las 12 semanas
RI	Blastos <1000/μl el día 8 y edad <1 año o ≥6 años y/o leucocitos >20000/μl y EMR >0,1%<10% el día 15 o M1/M2 el día 15 y M1 el día 33	RE+ hiperdiploidías >50cr o presencia de translocación de cromosomas 4, 10, 7
RA	Blastos >1000/μl el día 8 o t(9;22) o t(4;11) o hipodiploidía <44 o EMR >10% el día 15 o M3 el día 15 o M2/M3 el día 33	Edad <1 año o >10 años o LLA B con leucocitos >50 000/ul o LLA T o LLA Pre B con t(1; 19) o EMR >0,1% semana 4 o EMR >0,001% semana 12 o M2/ M3 día 14 o blastos >1000/ul o hipodiploidías 30-45 cr o hiperdiploidías 47-50 cr o casi tetraploidía 82-94 cr o compromiso extramedular o síndrome Down o t(9;22) o t(4;11).

EMR: enfermedad mínima residual; Médula ósea: M1: <5% blastos;
M2: ≥5%<25% blastos; M3: ≥25% blastos

Tabla 1. Características demográficas de la población

	ALL IC-BFM 2009 Número de pacientes (%) 77 (100)	ESQUEMA LLA 2008 Número de pacientes (%) 30 (100)	Número total de pacien- tes (%) 107 (100)
Sexo, n (%)			
Femenino	37 (48.1)	13 (43.3)	50 (46.7)
Masculino	40 (51.9)	17 (56.7)	57 (53.3)
Edad, años, media ±SD	7.54 ± 3.95	7.13 ± 4.73	7.43 ± 4.16
≤1 año, n (%)	5 (6.5)	3 (10)	8 (7.5)
2-9 años, n (%)	44 (57.1)	19 (63.3)	63 (58.9)
10-15 años, n (%)	28 (36.4)	8 (26.7)	36 (33.6)
Grupo de riesgo, n (%)			
RE	4 (5.2)	2 (6.7)	6 (5.6)
RI	15 (19.5)	3 (10)	18 (16.8)
RA	58 (75.3)	25 (83.3)	83 (77.6)
EMR, n (%)			
<0.01%	55 (71.4)	27 (90)	82 (76.6)
≥0.01%	22 (28.6)	3 (10)	25 (23.4)
Inmunofenotipo, n (%)			
LLA-B	71 (92.2)	29 (96.7)	100 (93.5)
LLA-T	6 (7.8)	1 (3.3)	7 (6.5)
Recaída, n (%)			
SÍ	11 (14.3)	13 (43.3)	24 (22.4)
NO	66 (85.7)	17 (56.7)	83 (77.6)
Muerte, n (%)			
SÍ	12 (15.6)	17 (56.7)	29 (27.1)
NO	65 (84.4)	13 (43.3)	78 (72.9)

SD: desviación estándar; RE: riesgo estándar; RI: riesgo intermedio; RA: riesgo alto; EMR: enfermedad mínima residual al final de la inducción

Tabla 2. Supervivencia, recaída y mortalidad por grupo de riesgo.

	ALL IC-BFM 2009 Número de pacientes (%) 77 (100)	ESQUEMA LLA 2008 Número de pacientes (%) 30 (100)
SLE 2.5 años, %	83.2	51.8
RE	100	100
RI	100	100
RA	77.4	49.75
SG 2.5 años, %	73.6	43.5
RE	100	50
RI	100	100
RA	65.3	46.7
Recaída, n (%)		
RE	0	0
RI	0	0
RA	11 (14.3)	13 (43.3)
Sitio de recaída, n (%)		
Medular	9 (81.8)	12 (92.3)
Extramedular	2 (18.2)	1 (7.7)
MRT, n (%)		
RE	0	1 (3.3)
RI	0	0
RA	12 (15.6)	16 (53.4)

SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: sobrevida global; RE: riesgo estándar; RI: riesgo intermedio; RA: riesgo alto; MRT: mortalidad relacionada al tratamiento

Tabla 3. Toxicidad infecciosa por grupo de riesgo.

	ALL IC-BFM 2009 Número de pacientes (%) 77 (100)	ESQUEMA LLA 2008 Número de pacientes (%) 30 (100)	Número total de pacientes (%) 107 (100)
Complicación infecciosa, n (%)			
RE	0	1 (3.3)	1 (0.9)
RI	6 (7.8)	1 (3.3)	7 (6.5)
RA	43 (55.8)	17 (56.7)	60 (56.1)
Sitio de infección, n %			
Sangre	24 (49)	8 (42.1)	32 (30)
Orina	3 (6.1)	1 (5.3)	4 (3.7)
Tracto digestivo	4 (8.2)	3 (15.8)	7 (6.5)
Tracto respiratorio	17 (34.7)	6 (31.6)	23 (21.5)
Piel y partes blandas	1 (2)	1 (5.3)	2 (1.9)

RE: riesgo estándar; RI: riesgo intermedio; RA: riesgo alto

Figura 2. Curva de Kaplan Meier para sobrevida global a 32.2 meses. SG: 73.6% para protocolo ALL IC-BFM 2009 y 43,5% para esquema LLA 2008 (Log rank p=0.03).

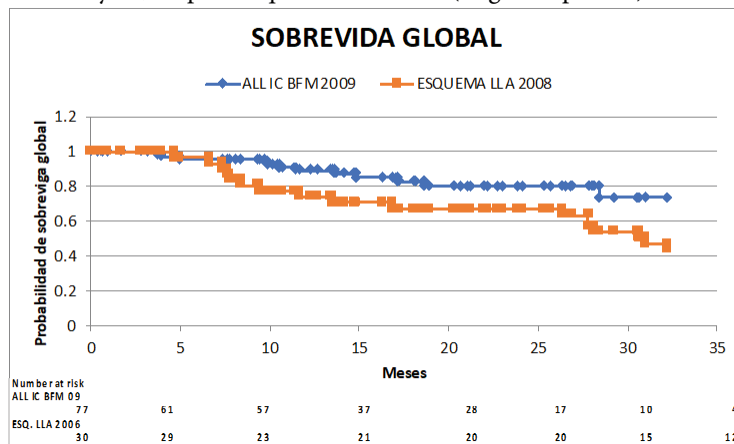
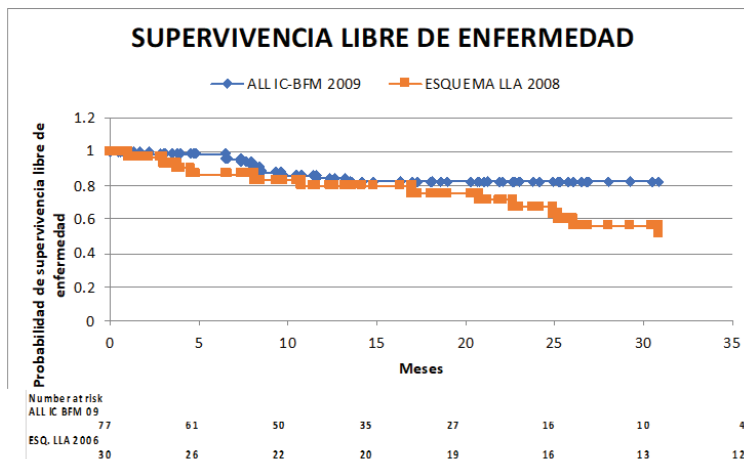


Figura 3. Curva de Kaplan Meier para supervivencia libre de enfermedad a 30.8 meses. SLE: 82.3% para protocolo ALL IC-BFM 2009 y 51.8% para esquema LLA 2008 (Log rank p=0.04).



Discusión

Determinar la supervivencia en los pacientes pediátricos con LLA es de vital importancia ya que nos permite evidenciar el impacto de los resultados de los nuevos protocolos de tratamiento en dicha población. En países desarrollados que cuentan con óptimos ambientes hospitalarios, servicios de salud accesibles, menores tasas de diferimiento y acceso a inmunoterapia o medicamentos de alto costo, se reportan tasas de supervivencia a 5 años superiores al 90%.

En 2019, el Seguro Social de Salud (EsSalud) publicó la Guía de Práctica Clínica para el manejo inicial de leucemia linfoblástica aguda recomendando el uso del esquema ALL IC BFM 2009 en pacientes pediátricos, que fue puesto en práctica en el lugar

de estudio a finales del 2020⁽⁹⁻¹⁰⁾. Previamente a ello, se empleó el protocolo institucional esquema LLA 2008, con evidencia de estudios nacionales como el de Castro-Arechaga et al., que reportaron una SG de 67.5%, SLE a 5 años de 33.9% y tasa de recaída de 66.1%⁽⁷⁾. Nuestro estudio reportó una SG e ICR menor a lo reportado (43.5% y 43.3% respectivamente) con dicho esquema y una SLE superior a lo encontrado por los autores (51.8%).

Campbell et al. publicaron los resultados del ensayo aleatorizado multicéntrico ALL IC BFM 2009 realizado en países en desarrollo, evidenciando una SLE y SG a 5 años de 75.2% y 82.6% respectivamente. Según grupos de riesgo, la SLE y SG del RI fue 77.9% y 85.7% y del RA fue 60.8% y 68.4%⁽⁵⁾. Nuestro estudio evidenció una supervivencia similar en

el grupo tratado con protocolo BFM (SG: 73% y SLE 82.3%), logrando superar el 60% en RA; difiere con respecto al grupo tratado con esquema LLA 2008 (SG y SLE de 43.5% y 51.8%). Hallazgos similares también a los reportados por Verdezoto, Estrella y Robles en pacientes tratados con protocolo BFM en Ecuador⁽¹¹⁾.

Estudios realizados en Colombia por Ozaeta et al. reportaron una SG a 4 años de 71.1% y SLE de 69.4% y, el grupo de RA tuvo una SG de 39.8%. La recaída se presentó en un 14% y las muertes en un 23.5%⁽¹²⁾. En nuestro estudio se evidenció una supervivencia mayor para el grupo de RA tratado con protocolo ALL IC BFM 2009 (SG: 65% y SLE 77%). La recaída fue similar en el grupo tratado con protocolo BFM (ICR=14.3%) y se vio incrementada para el esquema LLA 2008 (43.3%). Por otro lado, la MRT fue superior en nuestro estudio para el esquema LLA 2008 (56.7%).

Estudios realizados en países desarrollados reportaron que la remisión completa al final de la inducción se presentó en un 89.6%, la recaída fue de 11,2%, la SG y SLE fue 81.6% y 76.1% respectivamente y la muerte ocurrió en un 15.2%, siendo las infecciones (57.8%) la principal causa⁽¹³⁻¹⁵⁾. Los resultados en términos de SG y SLE fueron superiores a los encontrados en nuestro estudio. La toxicidad de tipo infecciosa fue similar a la reportada en nuestro estudio.

Zawitkowska et al. demostraron que el protocolo ALL IC-BFM 2009 mejoró los resultados clínicos en comparación con regímenes más antiguos, logrando

SG y SLE a 3 años de 87% y 84% respectivamente, sobre todo en los grupos de RI y RA⁽¹⁶⁾. Resultados que evidencian el impacto del protocolo ALL IC-BFM 2009 en cuanto a supervivencia, siendo superiores a los encontrados en nuestro estudio, esto debido en gran parte a que se trata de países desarrollados con un sistema de salud más accesible.

Como limitaciones al estudio se debe mencionar la menor cantidad de pacientes que conformaron el esquema LLA 2008, debido a que, tras la aprobación institucional del protocolo ALL IC BFM 2009, los pacientes con nuevo diagnóstico fueron tratados bajo dicho protocolo. Cabe mencionar que los pacientes inicialmente tratados con esquema LLA 2008, continuaron con el mismo hasta el fin de tratamiento.

Conclusión

El protocolo ALL IC BFM 2009 presentó resultados superiores respecto al esquema LLA 2008 en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda en pacientes pediátricos, evidenciado en supervivencias superiores al 70%, debido a su enfoque terapéutico adaptado al riesgo, logrando optimizar resultados en el grupo de riesgo alto. La mortalidad y recaída fue menor en el grupo tratado con protocolo BFM y no hubo diferencias significativas en la toxicidad de tipo infecciosa. Se recomienda realizar más estudios a nivel nacional que permitan conocer la situación actual de la leucemia linfocítica aguda infantil en el Perú con el fin de optimizar políticas públicas a favor de dicho sector.

Conflictos de interés: La autora declara no poseer conflictos de interés.

Contribución de autores: La autora ha contribuido en la concepción del diseño del estudio, recolección, análisis e interpretación de los datos; ha participado en la redacción del artículo, revisión crítica de su contenido intelectual, ha aprobado la versión final del manuscrito y es capaz de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas.

References

1. Ward E, DeSanti, C, Robbin, A, Kohler B & Jemal A. (2014). Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. CA: a cancer journal for clinicians. 2014;64(2), 83-103. <https://doi.org/10.3322/caac.21219>
2. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2020 Apr 4;395(10230):1146-1162. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33018-1.

3. Tandon S. Acute leukemia treatment in low- and middle-income countries: Is it time for tailored therapy? *Cancer Research, Statistics, and Treatment*. 2020;3(3),642-643. https://journals.lww.com/crst/fulltext/2020/03030/acute_leukemia_treatment_in_low_and_middle_income.52.aspx
4. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020 Nov 1;105(11):2524-2539. doi: 10.3324/haematol.2020.247031.
5. Campbell M, Kiss C, Zimmermann M, Riccheri C, Kowalczyk J, Felice MS, Kuzmanovic M, Kovacs G, Kosmidis H, Gonzalez A, Bilic E, Castillo L, Kolenova A, Jazbec J, Popa A, Konstantinov D, Kappelmayer J, Szczepanski T, Dworzak M, Buldini B, Gaipa G, Marinov N, Rossi J, Nagy A, Gaspar I, Sary J, Schrappe M. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental-Berlin-Frankfurt-Münster 2009 Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Jul 1;41(19):3499-3511. doi: 10.1200/JCO.22.01760.
6. Sunamak EÇ, Özdemir N, Koka A, Yantiri L, Apak H, Celkan T. Comparison of outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia treated with BMF protocol across 2 decades. *Pediatr Hematol Oncol*. 2021 Mar;38(2):134-146. doi: 10.1080/08880018.2020.1825573.
7. Castro-Arechaga S, Ronceros-Salas L, Vega-Centeno S, Moreno, M & Soto A. . Sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblástica aguda. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 2018;35(3), 416. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.353.2947>
8. Tello-Vera S, Colchado-Aguilar J & Carpio-Vásquez W. (2018). Supervivencia de pacientes con leucemias agudas en dos hospitales de la seguridad social del Perú. *Revista Venezolana de Oncología*. 2018; 30(1), 9. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375653993006>
9. Rojas N, Moreno M, Pizarro M, Aranda L, Arteta C, Eyzaguirre R, Goicochea S, Nieto W, Garcia-Solorzano F, Taype-Rondan A & Timaná R. Guía de Práctica Clínica para el manejo de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Seguro Social del Perú (EsSalud). *Acta Médica Peruana*. 2021;38(1), 64-78. <https://dx.doi.org/10.35663/amp.2021.381.1038>
10. Seguro Social de Salud - EsSalud. Guía de práctica clínica para el manejo inicial de leucemia linfoblástica aguda. 2019; 29, 29.
11. Verdezoto S, Estrella B & Robles R. Sobrevida en población pediátrica con leucemia linfoblástica aguda tratada con protocolo ALLIC-BFM de quimioterapia. Revisión sistemática. *Revista Eugenio Espejo*-202217(1),78-97. <https://doi.org/10.37135/ee.04.16.09>
12. Ozaeta D, Casalla, A, Martínez L, Castillo A, Baquero O & Cobos O. Supervivencia de los niños con Leucemia Linfoide Aguda manejados con protocolo Basado en ALL-IC-BFM 2009 en Bogotá D.C. Colombia. *Pediatría*. 2021 53(4), 145-152. <https://doi.org/10.14295/rp.v53i4.205>
13. Alecsa MS, Moscalu M, Trandafir LM, Ivanov AV, Rusu C, Miron IC. Outcomes in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia-A Single-Center Romanian Experience. *J Clin Med*. 2020 Dec 15;9(12):4052. doi: 10.3390/jcm9124052.
14. Jovanovska A, Trakova-Antevska Z, Kocheva S, Stankovikj S, Panovska-Stavridis I, Dimovski A, Martinova K. Clinical Characteristics and Treatment Results of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in North Macedonia. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2020 Sep 1;41(2):37-47. doi: 10.2478/prilozi-2020-0031.
15. Kowalczyk JR, Zawitkowska J, Lejman M, Drabko K, Samardakiewicz M, Matysiak M, Romiszewski M, Balwierz W, Ćwiklińska M, Kazanowska B, Owoc-Lempach J, Wachowiak J, Derwich K, Adamkiewicz-Drożyńska E, Niedźwiecki M, Trelińska J, Młynarski W, Wysocki M, Kołtan A, Szczepański T, Krawczuk-Rybak M, Kitszel A, Wieczorek M, Urasiński T, Ociepa T, Sobol-Milejska G, Mizia-Malarz A, Karolczyk G, Sary J. Long-term treatment results of Polish pediatric and adolescent patients enrolled in the ALL IC-BFM 2002 trial. *Am J Hematol*. 2019 Nov;94(11):E307-E310. doi: 10.1002/ajh.25619. Epub 2019 Aug 30.
16. Zawitkowska J, Lejman M, Romiszewski M, Matysiak M, Ćwiklińska M, Balwierz W, Owoc-Lempach J, Kazanowska B, Derwich K, Wachowiak J, Niedźwiecki M, Adamkiewicz-Drożyńska E, Trelińska J, Młynarski W, Kołtan A, Wysocki M, Tomaszewska R, Szczepański T, Płonowski M, Krawczuk-Rybak M, Urbańska-Rakus J, Machnik K, Ociepa T, Urasiński T, Mizia-Malarz A, Sobol-Milejska G, Karolczyk G, Kowalczyk J. Results of two consecutive treatment protocols in Polish children with acute lymphoblastic leukemia. *Sci Rep*. 2020 Nov 19;10(1):20168. doi: 10.1038/s41598-020-75860-6



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.