

**COMPLICACIONES EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIAS AGUDAS
PEDIÁTRICAS DEL HOSPITAL INFANTIL LOS ÁNGELES DE PASTO,
NARIÑO, COLOMBIA – 2008 A 2010**

**ÁNGELA MILENA ACOSTA ANDRADE
JESÚS ANDRES PANTOJA PANTOJA
JULIO ALEJANDRO PEÑA ARGOTTY**

**FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN MARTIN
PROGRAMA DE MEDICINA – SEDE PASTO
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLOGÍA
SAN JUÁN DE PASTO
2011**

**COMPLICACIONES EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIAS AGUDAS
PEDIÁTRICAS DEL HOSPITAL INFANTIL LOS ÁNGELES DE PASTO,
NARIÑO, COLOMBIA – 2008 A 2010**

**ÁNGELA MILENA ACOSTA ANDRADE
JESÚS ANDRES PANTOJA PANTOJA
JULIO ALEJANDRO PEÑA ARGOTTY**

Trabajo de grado presentado como requisito para optar el título de Médico General

Dra. ANA CRISTINA MAFLA
Asesor Científico

**FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN MARTIN
PROGRAMA DE MEDICINA – SEDE PASTO
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLOGÍA
SAN JUÁN DE PASTO**

2011

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a todo el área de investigación encabezado por la Dra ELEHONORA ARGOTTY, quien fue apoyo fundamental para la realización de nuestra investigación

Dra. ANA CRISTINA MAFLA por su paciencia, guía y apoyo. Quien nos enseñó que la investigación es el fruto del trabajo en equipo, la dedicación y perseverancia, que como dice la frase “***Los grandes conocimientos engendran las grandes dudas***”, la investigación no es solo una base empírica, si no un sinnúmero de respuestas que en nuestra praxis darán solución a cada una de las incógnitas que surjan a lo largo de nuestras vidas.

DEDICATORIA

Le doy gracias a Dios por su infinito amor, por todas sus bendiciones especialmente por darme un papá y una mamá como los que tengo, a quienes les debo todos mis méritos y a quienes agradezco su paciencia y confianza, de igual manera a mis hermanos por su apoyo incondicional, a mi esposo y a mi tía Martha por estar conmigo en los momentos difíciles.

Àngela Milena Acosta Andrade.

A Dios por las bendiciones recibidas, a mi Padre, Madre y Hermana por el apoyo incondicional que me brindan cada día para alcanzar cada uno de los objetivos que me he propuesto.

Jesús Andrés Pantoja Pantoja

A mi familia, a mi madre por ser la luz que me guía, quien me da fortaleza para seguir y ser cada día mejor

Julio Alejandro Peña Argotty

NOTA DE ACEPTACIÓN

Presidente

Jurado 1

Jurado 2

San Juan de Pasto, Noviembre de 2011

CONTENIDO

	N° pág.
INTRODUCCIÓN	11
1. ASPECTOS GENERALES	12
1.1 TÍTULO	12
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
1.2.1 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA	12
1.2.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	15
1.3 OBJETIVOS	15
1.3.1 OBJETIVO GENERAL	15
1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
1.4 JUSTIFICACIÓN	16
1.5 MARCO REFERENCIAL.....	16
1.5.1 MARCO CONTEXTUAL.....	16
1.5.2 MARCO TEÓRICO	18
1.5.3 MARCO CONCEPTUAL	26
1.6 METODOLOGÍA	27
1.6.1 DISEÑO DE ESTUDIO	27
1.6.2 UNIVERSO, POBLACIÓN Y MUESTRA	27
1.6.3 CRITERIOS	27
1.6.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	27
1.6.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	28
1.6.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	28
1.6.5 TÉCNICAS PARA RECOLECCIÓN DE DATOS.....	30
1.6.6 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	31
1.6.7 ASPECTOS ÉTICOS	34
2. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	35
3. DISCUSIÓN	48
4. CONCLUSIONES	50
5. RECOMENDACIONES.....	51

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS..... 52
ANEXOS 56

LISTA DE GRÁFICOS

	N° pág.
Gráfica n° 1: Número de casos por mes de ingreso de Leucemias Agudas Pediátricas durante el período 2008-2010	36
Gráfica n° 2: Tasa de Incidencia Anual Global de Leucemia Agudas Pediátricas c/100.000 Habitantes	37
Grafica n° 3: Niveles de Supervivencia global para LAP	46
Gráfica n° 4: Niveles de Supervivencia según LAP y presencia de complicación ...	47

LISTA DE TABLAS

	N° pág.
Tabla n° 1: Operacionalización de variables de complicaciones de leucemia	28
Tabla n° 2: Plan de análisis de información	31
Tabla n° 3: Características socio demográficas de 52 pacientes diagnosticados con leucemia agudas pediátricas en el Hospital Infantil los Ángeles en el periodo 2008 a 2010 en Pasto, Nariño, Colombia	35
Tabla n° 4: Tasa de Incidencia Anual de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) y Leucemia Mieloide Aguda (LMA) c/100.000 Habitantes	37
Tabla n° 5: Complicaciones en el tratamiento de Leucemias Agudas Pediátricas en 37 pacientes del Hospital Infantil “Los Ángeles” de 2008 a 2010, según Protocolo Berlin-Frankfurt-Münich 95	39
Tabla n° 6: Complicaciones en el tratamiento de Leucemias Agudas Pediátricas según edad y sexo	44
Tabla n° 7: Número Total de Complicaciones en el tratamiento de Leucemias Agudas Pediátricas según fase de tratamiento.....	45
Tabla n° 8: Nivel de Supervivencia por tipo de diagnóstico (Kaplan-Meier).....	46
Tabla n° 9: Nivel de Supervivencia por tipo de diagnóstico y complicaciones	47

LISTA DE ANEXOS

	N° pág.
Anexo A: Instrumento de recolección de datos.....	57
Anexo B: Artículo	62

INTRODUCCIÓN

Las leucemias son neoplasias linfocitarias malignas de médula ósea, cuyas células cancerosas con posibilidad de hacer metástasis por vía sanguínea, se pueden alojar en cualquier tejido del organismo, estas células malignas son el resultado de la proliferación clonal incontrolada de progenitores inmaduros de médula ósea, incapaces de transmitir el programa genético de diferenciación a las células precursoras a las que dan origen.

Son las neoplasias malignas más frecuentes en la niñez en el mundo, con todas sus variantes, constituyen el 38% de las neoplasias malignas a esta edad (exceptuando las del sistema nervioso central), la causa de leucemia es desconocida, pero se conocen algunas características epidemiológicas que permiten elucubrar sobre las posibles causas de la incitación a la expansión clonal de una de las células progenitoras de médula ósea¹

El número estimado de casos nuevos y defunciones por leucemia en los Estados Unidos en 2011: es de 44.600 y 21.780 respectivamente (NCI)

El uso de citostáticos en las dosis que se necesitan para los pacientes con leucemia aguda lleva a complicaciones metabólicas, hemorrágicas e infecciosas. Las complicaciones infecciosas se dan por disminución de granulocitos, en cambio si el paciente presenta hiperleucocitosis cuando empieza la cito reducción, puede ocurrir el síndrome de lisis tumoral por la incapacidad del organismo de desembarazarse de los residuos metabólicos de los ácidos nucleicos de los blastos atacados por citostáticos

El impacto de este tipo de complicaciones que surgen durante el tratamiento de las leucemias no tiene una adecuada relevancia en nuestro medio, el pronóstico de la patología depende de cómo podemos identificar oportunamente este tipo de complicaciones, si se establece la incidencia de este tipo de complicaciones podemos sentar un base la cual permita un mayor control durante el tratamiento y seguimiento de los pacientes con leucemia aguda pediátrica.

1. ASPECTOS GENERALES

1.1 TÍTULO

Complicaciones en el tratamiento de leucemias agudas pediátricas del Hospital Infantil los Ángeles de Pasto, Nariño, Colombia – 2008 a 2010

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.2.1 Descripción del Problema

La American Cancer Society define a la leucemia en la infancia como un cáncer de las células primitivas productoras de sangre relacionada a los glóbulos blancos, aunque, podría comenzar en otros tipos de células sanguíneas. Ésta inicia en la médula ósea. En la mayoría de los casos invade la sangre muy rápidamente, de ahí, que puede extenderse a otras partes del cuerpo, como a los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado, el sistema nervioso central, los testículos u otros órganos². Existen dos tipos de leucemia de acuerdo a su manifestación clínica, las de tipo agudo y crónico. Entre las de tipo agudo están las linfocíticas como Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) que representa aproximadamente 3 de cada 4 casos de leucemia infantil. Este tipo de leucemia se inicia en las células linfoides de la médula ósea, es decir, es un cáncer de las células productoras de linfocitos, que se llaman linfoblastos³. De la misma manera está la Leucemia Mieloide Aguda (LMA), que es un cáncer de una de células tempranas (inmaduras) de la médula ósea como eritroides y granulocíticas⁴.

Se ha establecido que en menores de 15 años, la incidencia de LLA oscila entre 20 a 35 casos por millón⁵. Por otro lado, las leucemias en Suramérica, países como Colombia y Ecuador tienen las tasas de incidencia más altas con 6 casos nuevos por c/100.000 menores de 15 años (tasas ajustadas por edad) en niños y 5,6 casos nuevos por c/100.000 menores de 15 años en niñas⁶. Las estimaciones para Colombia en 2002 fueron de 2.081 casos nuevos de cáncer y 1.181 muertes por cáncer en menores de 15 años; de éstos, las leucemias aportaron 814 casos nuevos y 608 muertes, con una proporción similar en niños y niñas. Para el año 2005, de acuerdo con la información de estadísticas vitales del DANE se registraron en Colombia 18.400 defunciones en menores de 15 años, de las cuales 833, (4,5%) fueron cánceres. De éstas, 377 (45%) correspondieron a leucemias de cualquier tipo⁷. En el ámbito internacional que cerca de 30% de las neoplasias malignas que se presentan en niños son leucemias, y de éstas más de 75% son LLA⁸.

La etiología de las leucemias se ha asociado a factores genéticos y ambientales. Los factores de riesgo genéticos son aquellos que forman parte de nuestro ADN (la sustancia que porta nuestros genes). Con mayor frecuencia, son heredados. Se ha establecido que hermanos y hermanas de niños con leucemia tienen una probabilidad ligeramente mayor de 2 a 4 veces más que lo normal de desarrollar leucemia. El riesgo es mucho mayor entre gemelos idénticos. Si un gemelo idéntico desarrolla leucemia infantil, el otro gemelo tiene aproximadamente un 20% de desarrollar leucemia también⁹. Aunque algunos factores genéticos aumentan el riesgo de desarrollar leucemia infantil, la mayoría de los casos de leucemia no están relacionados con ninguna causa genética conocida. Por otro lado, existen trastornos hereditarios que aumentan el riesgo de que un niño desarrolle leucemia de tipo LLA, como el Síndrome de Li-Fraumeni¹⁰, Síndrome de Down (trisomía 21)¹¹, y Síndrome de Klinefelter¹². En relación con los factores ambientales el estudio de Yaniv et al., en 2010 menciona que el tiempo estacional podría influir sobre los subtipos de leucemias en la infancia¹³. Además, la revisión sistemática de Schulze-Rath, concluye que la exposición radiológica *in-utero* para diagnóstico está asociada al incremento de riesgo de cáncer en la infancia, especialmente leucemia¹⁴.

Las leucemias agudas pediátricas tienen diferentes niveles de tratamiento, en su fase inicial general para la LLA se realiza una inducción a la remisión clínica y hematológica: incluye varios medicamentos según el protocolo, prevención o profilaxis de sistema nervioso central (SNC): se administra 1, 2 o 3 agentes vía intratecal mediante una punción lumbar, obtención de líquido cefalorraquídeo para estudio de las células. Procedimiento que se repite en varias fases del tratamiento; incluye entre 11 a 15 punciones durante todo el tratamiento, consolidación donde el paciente es hospitalizado para hidratación e infusión continua de quimioterapia además de medicamentos intratecales, mantenimiento (medicamentos por vía oral), reintensificación, y mantenimiento. Por su parte, en la LMA se maneja una inducción a la remisión clínica y hematológica, una etapa de consolidación e intensificación.

En relación con la LLA, aproximadamente 1 a 3% de los pacientes mueren durante la terapia de inducción y otro 1 a 3% muere durante la remisión inicial por complicaciones relacionadas con el tratamiento¹⁵. En la actualidad, se trata a la mayoría de los niños recién diagnosticados con LLA sin radiación craneal; muchos grupos administran la radiación craneal solo a aquellos pacientes considerados con riesgo más alto de recaída posterior del SNC, como aquellos con leucemia del SNC documentada en el momento del diagnóstico (>5 GB/ μ l con blastocitos; SNC3) o fenotipo de células T con recuento alto de GB¹⁶. El compromiso testicular manifiesto en el momento del diagnóstico se presenta en aproximadamente 2% de los varones. En los primeros ensayos de LLA, el

compromiso testicular en el momento del diagnóstico era uno de los factores pronósticos adversos. Sin embargo, con un tratamiento inicial más enérgico no resulta claro el significado pronóstico del compromiso testicular inicial¹⁷.

Por otro lado, la literatura reporta que las infecciones son la principal causa de muerte en LMA¹⁸. De acuerdo con las complicaciones post-tratamiento, Veringa et al., en 2011 observaron en sobrevivientes de la infancia de LLA, un incremento significativamente más elevado de presión sistólica y diastólica. Además, en mujeres tratadas con terapia de radiación craneal tuvieron la más alta prevalencia y el más alto riesgo de sobrepeso y obesidad¹⁹. De la misma manera, los efectos a largo plazo de la LLA y LMA pueden estar relacionados con citotoxicidad, malignidad secundaria, anormalidades endocrinas, cambios en la reproducción, déficits neurocognitivos y efectos psicosociales.²⁰

Según la literatura internacional la supervivencia a las leucemias agudas es elevada, sin embargo, en casos de LMA, se reporta que de un 5 a 15% de los pacientes aún mueren por complicaciones relacionadas al tratamiento²¹. Por lo anterior, es necesario determinar cómo es comportamiento de la enfermedad en relación con la supervivencia de niños en países en transición epidemiológica y demográfica. Además, en la ciudad de Pasto, no existe un conocimiento ni un indicador sobre las principales complicaciones relacionadas con el tratamiento de las leucemias pediátricas agudas, por lo cual, es indispensable su registro. En este sentido, el objetivo de este estudio es determinar las principales complicaciones de niños y adolescentes diagnosticados con leucemias agudas que asistieron al Hospital Infantil los Ángeles durante el período 2008 a 2010 en Pasto, Nariño, Colombia.

1.2.2 Formulación del Problema

¿Cuáles son las complicaciones en el tratamiento de leucemias agudas pediátricas del Hospital Infantil los Ángeles de Pasto, Nariño, Colombia – 2008 a 2010?

1.3 Objetivos

1.3.1 General

Determinar las principales complicaciones de niños y adolescentes diagnosticados con leucemias agudas que asistieron al Hospital Infantil los Ángeles durante el período 2008 a 2010 en Pasto, Nariño, Colombia.

1.3.2 Específicos

1. Caracterizar la población de estudio con leucemias agudas pediátricas según variables socio-demográficas.
2. Establecer las tasas de incidencia anual y tipo de leucemias agudas pediátricas según año de ingreso.
3. Determinar los tipos de complicaciones para las leucemias agudas pediátricas según las fases del protocolo BFM-95.
4. Identificar las principales complicaciones según variables demográficas y fases de tratamiento.
5. Establecer el riesgo de mortalidad en relación con las complicaciones más frecuentes.
6. Analizar los niveles de supervivencia para el tipo de leucemia y complicación.

1.4 Justificación

La leucemia es una enfermedad que podría generar una elevada morbi-mortalidad sino se controla a tiempo y puede presentar un gran impacto en el medio, más aún si los afectados son la población pediátrica, en donde el establecimiento del diagnóstico puede verse afectado por diversos factores; en primer lugar por el tiempo transcurrido entre el primer síntoma de la enfermedad detectado por un familiar y la primera consulta con un médico, en segundo lugar por el tiempo entre el momento en que el caso es valorado por un médico hasta la confirmación. Dadas estas circunstancias, cabe esperar que igual número de complicaciones se presenten durante el tratamiento de dicha afección ya sea por la falta de adherencia de los pacientes a este, por las mismas complicaciones que este representa como marcador pronóstico de una adecuada evolución y una de las más importantes que es la de no cumplir con un tratamiento establecido por los protocolos hospitalarios, que van en concordancia con las fases nombradas por el sistema de vigilancia epidemiológica en países como Colombia.

El conocer las complicaciones que padecen los pacientes pediátricos con tratamiento de leucemias, y medir la prevalencia que estos tienen en el medio, nos permitirá valorar en cierta medida el impacto de esta enfermedad a la cual no se le ha dado una adecuada relevancia en la ciudad de Pasto, Motivo por el cual el grupo se interesó en determinar las complicaciones durante el tratamiento ya que al no tener en cuenta la importancia que esto conlleva, no se medirá la gravedad de la actual problemática. Este estudio sentara una base para posibles investigaciones futuras

1.5 Marco Referencial

1.5.1 Marco Contextual

San Juan de Pasto

La ciudad fue fundada dos veces. La primera fundación algunos historiadores consideran fue realizada por el adelantado Sebastián de Belalcázar en 1537 y en el sitio que hoy es ocupado por la población de Yacuanquer; el traslado posterior a su situación actual en el valle de Atriz, o segunda fundación, la llevó a cabo Lorenzo de Aldana cuando llegó a pacificar la región en 1539.^{22,23} Otros

historiadores mencionan a Pedro de Puelles como el fundador.²⁴ que fue el primer teniente de gobernador de la ciudad y se menciona también al capitán Rodrigo de Ocampo así como al Capitán Gonzalo Díaz de Pineda.

La población estimada para 2011 según datos de proyección del DANE es de 416.842 habitantes²⁵.

Como municipio está situado en el sur occidente de Colombia, en medio de la Cordillera de los Andes en el macizo montañoso denominado nudo de los Pastos y la ciudad está situada en el denominado Valle de Atriz, al pie del volcán Galeras y está muy cercana a la línea del Ecuador. El territorio municipal en total tiene 1.181 km² de superficie de la cual el área urbana es de 26.4 km².

En la ciudad está la mayoría de instituciones que configuran la red hospitalaria del departamento de Nariño con cinco hospitales y cuatro clínicas para los niveles dos y tres; para la prestación del servicio en el nivel uno se encuentra además de los anteriores, siete centros y dos puestos de salud que ofertan en total 1332 camas hospitalarias para cubrir la demanda de medicina interna, cirugía, pediatría, obstetricia, partos y psiquiatría básicamente. Entre los principales centros hospitalarios están:

- ✓ Hospital Universitario Departamental de Nariño HUDN.
- ✓ Clínica Nuestra Señora de Fátima
- ✓ Fundación Hospital San Pedro
- ✓ Hospital Infantil Los Ángeles
- ✓ Hospital Mental Nuestra Señora del Perpetuo Socorro (Salud mental femenina)
- ✓ Hospital San Rafael de Pasto (Salud mental masculina)

Hospital Infantil los Ángeles

El Hospital Infantil Los Ángeles como es conocido hoy nació hacia el año de 1952 como una institución de beneficencia común, gracias a la iniciativa particular de las damas de la sociedad de Nariño en cabeza de la señora Aline de Salazar; iniciando labores en la casa ubicada en la calle 20 No 22-12 por un periodo de 1 año.

En 1953 se le reconoce la personería jurídica por el Ministerio de Justicia mediante Resolución número 12 de Febrero 24 de 1953, de igual forma se encarga del funcionamiento del Hospital a la Comunidad del Niño Dios cuya directora fue la Hermana Carmen García, en ese entonces la Institución contaba

con 36 camas de hospitalización y servicio de consulta externa funcionando en el local del Colegio Pedagógico (antiguo Hospital San Pedro). Un año después en 1954 con el apoyo del municipio y del departamento se adquiere un local ubicado en la avenida los estudiantes (donde actualmente se encuentra).

En el año de 1996 se inaugura el nuevo servicio de urgencias 24 horas y el nuevo pabellón de neonatología con la primera cama en UCI neonatal. Se prestan los primeros servicios de oncohematología en el año de 1998.

En el mes de Diciembre de 2006 se inauguran los nuevos servicios de urgencias, UCI pediátrica, UCI neonatal y quirófanos. Actualmente la Institución se encuentra en proceso de acreditación hospitalaria con el objetivo de ofrecer servicios de tercer nivel de complejidad para los niños del departamento de Nariño y Putumayo.

1.5.2 Marco Teórico

Leucemias Agudas Pediátricas

Definición

Leucemia literalmente, significa "sangre blanca"; la palabra está formada por dos elementos griegos: *leuc*, una variante de *leuco* = λευκός, "blanco"; y *emia*, αἷμα = "sangre". En 1827, el médico francés Alfred Armand Louis Marie Velpeau describió el primer caso de leucemia, cuando observó, en una paciente de 63 años de edad, una enfermedad cuyos principales síntomas eran fiebre, debilidad, cálculos renales y hepatoesplenomegalia. Velpeau describió la sangre de esta paciente con una consistencia semejante a la "papilla de avena", y sugirió que este aspecto se debía a los glóbulos blancos²⁶.

En 1845, el patólogo J. H. Bennett reportó una serie de casos similares de pacientes que fallecieron con esplenomegalia, y cambios "en el color y la consistencia de la sangre". Bennett utilizó el término *leucocitemia* para describir esta patología. El término *leucemia* fue introducido en 1856 por el patólogo alemán Rudolf Virchow, quien describió el anormal exceso de glóbulos blancos en pacientes con el síndrome clínico descrito por Velpeau y Bennett. Virchow no estaba seguro de la causa que producía el exceso de glóbulos blancos, por lo cual decidió utilizar el término puramente descriptivo de *leucemia*. Wilhelm Ebstein introdujo el término *leucemia aguda* en 1889, para diferenciar las leucemias progresivas de las leucemias crónicas. Sin embargo, fue Mosler quien, diez años más tarde (en 1879), describió por primera vez una técnica para examinar la médula ósea y diagnosticar la leucemia. Finalmente, en 1900, dividió los tipos de leucemia en mieloides y linfoides, según la estirpe celular sanguínea que se viera

afectada²⁷. La leucemia mieloide aguda (LMA) se define como un trastorno clonal ocasionado por una transformación maligna de una célula madre autorrenovable, derivada de la médula ósea o progenitor, la cual demuestra una disminución en la tasa de autodestrucción al igual que una diferenciación aberrante. Estos acontecimientos conllevan un aumento en la acumulación en la médula ósea y otros órganos debido a estas células mieloides malignas. Para llamarse aguda, la médula ósea generalmente debe de incluir más de 20% blastocitos leucémicos, con algunas excepciones según se observó en las siguientes secciones²⁸.

Epidemiología. Distribución y frecuencia.

“La leucemia mieloide aguda es un tipo de cáncer relativamente poco frecuente. Su incidencia en Estados Unidos se ha mantenido estable, en torno a 10.500 casos nuevos por año, desde 1995 hasta 2005. La LMA es la responsable del 1,2% de las muertes producidas por cáncer en Estados Unidos”. La LLA es el cáncer más común que se diagnostica en los niños y representa 23% de los cánceres diagnosticados en niños menores de 15 años. La LLA se presenta con una tasa anual aproximada de 30 a 40 por millón²⁹. Entre 50 y 60% de los niños con LMA se clasifican según los subtipos M1, M2, M3, M6 o M7; alrededor de 40% tiene subtipos M4 o M5. Cerca de 80% de los niños menores de 2 años con LMA tienen un subtipo M4 o M5. La respuesta a la quimioterapia citotóxica entre los niños con los diferentes subtipos de LMA es relativamente similar. El subtipo M3 del FAB es una excepción dado que entre 70 y 80% de los niños con LMA se logra la remisión y la curación con ácido transretinoico más quimioterapia³⁰. La incidencia es ligeramente mayor en hombres que en mujeres (1,3:1)³¹.

Factores de Riesgo:

Los principales factores de riesgo que se han asociado con el desarrollo de las leucemias en niños, son las radiaciones ionizantes, la exposición a pesticidas e hidrocarburos en distintos momentos de la concepción, el uso de alcohol y el uso de sustancias psicoactivas en la madre gestante. A partir de las observaciones de mayores riesgos de desarrollar leucemias en gemelos las interacciones entre factores genéticos y ambientales se han hecho aún más evidentes como factores de riesgo³².

Etiología y fisiopatología:

En cuanto a la etiopatogenia se han descrito ciertas cromosomopatías, radiaciones ionizantes, fármacos mielotóxicos (fenilbutazona, cloranfenicol y citostáticos), virus y ciertos factores genéticos (inactivación de genes supresores, activación de oncogenes). Entre los adultos, las causas conocidas son naturales y artificiales de radiación ionizante, algunos virus como el virus linfotrópico T humano, y el benceno algunos productos químicos, en particular los agentes alquilantes y quimioterapia para enfermedades anteriores. El consumo de tabaco Los estudios se asocian con un pequeño aumento en el riesgo de desarrollar leucemia mieloide aguda en adultos. Algunos estudios de cohortes y de casos y controles han relacionado la exposición a algunos productos petroquímicos y tintes para el cabello con el desarrollo de algunas formas de leucemia. Unos pocos casos de transmisión materno-fetal han sido reportados. Los virus también han sido vinculados a algunas formas de leucemia. Los experimentos en ratones y otros mamíferos han demostrado la pertinencia de los retrovirus de la leucemia y retrovirus humanos también han sido identificados. El primer retrovirus humano identificado fue el virus linfotrópico T humano o HTLV-1, se sabe que causa la leucemia de células T. Algunas personas tienen una predisposición genética hacia la leucemia en desarrollo. Esta predisposición se demuestra por las historias familiares y los estudios de gemelos. Las personas afectadas pueden tener un solo gen o genes múltiples en común. En algunos casos, las familias tienden a desarrollar el mismo tipo de leucemia que los demás miembros; en otras familias, las personas afectadas pueden desarrollar formas diferentes de leucemia o cánceres relacionados con la sangre. Además de estas cuestiones genéticas, las personas con anomalías cromosómicas o ciertas enfermedades genéticas tienen un mayor riesgo de leucemia. Por ejemplo, las personas con síndrome de Down tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar formas de leucemia aguda y la anemia de Fanconi es un factor de riesgo de desarrollar leucemia mieloide aguda. Los altos niveles de los campos magnéticos no eléctricos podrían causar leucemia infantil. La exposición a campos magnéticos de baja electricidad podría dar lugar a un doble riesgo excesivo para la leucemia de los niños expuestos a estos altos niveles de campos magnéticos³³.

Existe una proliferación neoplásica de células hematopoyéticas en una estirpe celular con posterior proliferación y expansión, cuya acumulación se acompaña de una disminución del tejido hematopoyético normal en médula ósea y posterior invasión de sangre periférica y otros tejidos haciendo que ésta sea caracterizada por la proliferación anómala de leucocitos (glóbulos blancos) en el torrente circulatorio, como resultado de trastornos en las células formadoras de los mismos.

En la leucemia aguda la población celular predominante está formada por células inmaduras (blastos), se desarrolla con rapidez y entre sus síntomas típicos se hallan la anemia, las hemorragias, la palidez, la fiebre, la fatiga, la pérdida de peso y las lesiones en las mucosas. En las leucemias crónicas la celularidad presenta un mayor estadio madurativo, su diagnóstico se realiza mediante el examen de sangre periférica y de médula ósea y éstas determinan, en ocasiones, la formación de tumores linfoides (localizados en el sistema linfático), hepatomegalia, esplenomegalia y trastornos circulatorios³⁴.

Características de las células leucémicas en el momento del diagnóstico:

- Morfología:

En el pasado, los linfoblastos de la LLA se clasificaban según los criterios French-American-British (FAB) como de morfología L1, morfología L2 o morfología L3³⁵. Sin embargo, debido a la falta de una significación pronóstica independiente y a la naturaleza subjetiva de este sistema de clasificación, este ya no se usa. La mayoría de los casos de LLA que exhiben morfología L3 expresan inmunoglobulina (Ig) de superficie y tienen una traslocación del gen C-MYC idéntico al visto en el linfoma de Burkitt (es decir, t)³⁶. Los pacientes con esta forma específica y poco frecuente de leucemia (células B maduras o leucemia de Burkitt) se deberán tratar de acuerdo con los protocolos para el linfoma de Burkitt.

- Inmunofenotipo:

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica las LLA como leucemia linfoblástica de células B o leucemia linfoblástica de células T. La leucemia linfoblástica de células B se subdivide por la presencia o ausencia de anomalías genéticas específicas recidivantes, reordenamiento del gen MLL, hiperdiploidia, hipodiploidia³⁷.

- Citogenética:

Hay una cantidad de anomalías cromosómicas recurrentes que mostraron tener importancia pronóstica, especialmente en el caso de la LLA de células B precursoras. Algunas anomalías cromosómicas, como la hiperdiploidia alta (51–65 cromosomas) y la fusión del ETV6-RUNX1 se relacionan con desenlaces más favorables, mientras que otras, incluso el cromosoma Filadelfia, los reordenamientos del gen MLL (cromosoma 11q23) y la multiplicación intracromosómica del gen AML1 (iAMP21) se relacionan con un pronóstico más precario³⁸.

Diagnóstico

Además del examen físico y la historia médica completa, los procedimientos para el diagnóstico de la leucemia pueden incluir:

- *Biopsia por aspiración y por punción de la médula ósea* - un procedimiento que comprende la extracción de una pequeña cantidad de líquido de la médula ósea (aspiración) y, o de tejido sólido de la médula ósea (biopsia core o por punción), generalmente de los huesos de la cadera, para estudiar la cantidad, tamaño y madurez de los glóbulos y, o de las células anormales.
 - *Hemograma completo (su sigla en inglés es CBC)* - medición del tamaño, el número y la madurez de diferentes glóbulos en un volumen específico de sangre.
 - *Análisis de sangre adicionales* - Pueden incluir análisis de la química sanguínea, evaluación de la función renal y hepática y estudios genéticos.
 - *Tomografía computarizada (también llamada escáner CT o CAT)* - procedimiento de diagnóstico por imagen que utiliza una combinación de rayos X y tecnología computarizada para obtener imágenes de cortes transversales (a menudo llamadas "rebanadas") del cuerpo, tanto horizontales como verticales. Una TC muestra imágenes detalladas de cualquier parte del cuerpo, incluidos los huesos, los músculos, el tejido adiposo y los órganos. Las tomografías computarizadas muestran más detalles que las radiografías generales.
 - *Imágenes por Resonancia Magnética (su sigla en inglés es MRI)* - procedimiento de diagnóstico que utiliza la combinación de imanes grandes, radiofrecuencias y una computadora para producir imágenes detalladas de los órganos y las estructuras dentro del cuerpo.
 - *Rayos X* - examen de diagnóstico que utiliza rayos invisibles de energía electromagnética para producir imágenes de los tejidos internos, los huesos y los órganos en una placa.
 - *Ecografía (también llamada sonografía)* - técnica de diagnóstico por imagen que utiliza ondas sonoras de alta frecuencia y una computadora para crear imágenes de vasos sanguíneos, tejidos y órganos. Las ecografías se utilizan para ver el funcionamiento de los órganos internos y para evaluar el flujo sanguíneo en los distintos vasos.
 - *Biopsia del ganglio linfático* - una muestra del tejido fino se quita del nodo de linfa y se examina debajo de un microscopio.
- Punción raquídea (punción lumbar)* - Procedimiento mediante el cual se coloca una aguja especial en la parte baja de la espalda, en el interior del conducto raquídeo (la zona que rodea a la médula espinal). Por medio de este procedimiento se puede medir la presión que existe en el conducto raquídeo y en el cerebro. También se puede extraer una pequeña cantidad de líquido cefalorraquídeo (cerebral spinal fluid, CSF) y enviarla al laboratorio para comprobar si existe una infección o algún otro tipo de problema. El líquido

cefalorraquídeo es el líquido que baña el cerebro y la médula espinal del paciente³⁹.

Tratamiento

Inducción de la remisión para la LLA recién diagnosticada:

Quimioterapia de inducción

El régimen de inducción de tres fármacos con vincristina, un corticoesteroide (prednisona o dexametasona) y L-asparaginasa junto con terapia intratecal (IT), resulta en tasas de remisión completa (RC) de más de 95%⁴⁰. Para los pacientes que se presentan con características de riesgo alto, un régimen de inducción más intensivo (con 4 o 5 fármacos) puede resultar en mejor supervivencia sin complicaciones (SSC)⁴¹. Tales pacientes generalmente reciben terapia de inducción que incluye una antraciclina (por ejemplo, daunomicina) además de vincristina, prednisona o dexametasona más L-asparaginasa. Para los pacientes de riesgo estándar o bajo de fracaso del tratamiento, no parece necesaria la terapia de inducción de cuatro o más fármacos para obtener un desenlace favorable, siempre y cuando se administre una terapia adecuada más intensiva de posremisión⁴². Los protocolos del Children's Oncology Group (COG) estratifican los riesgos en el momento del diagnóstico y no administran antraciclinas durante la inducción a los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras de riesgo estándar del Instituto Nacional del Cáncer (NCI). Mientras que otros grupos, como el Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) Group en Europa, el St. Jude Children's Research Hospital (SJCRH) y el Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) ALL Consortium utilizan ya sea una inducción de 4 o 5 fármacos para todos los pacientes, independientemente de las características en el momento de la presentación⁴³.

Terapia del sistema nervioso central (SNC):

Todos los regímenes terapéuticos para la LLA infantil incluyen quimioterapia IT. Habitualmente, la quimioterapia IT se empieza al comienzo de la inducción, se intensifica durante la consolidación (4 a 8 dosis de IT administradas cada 2 a 3 semanas) y, en ciertos protocolos, se continúa administrando durante toda la fase de mantenimiento. Normalmente, la quimioterapia IT consta de metotrexato solo o de metotrexato con citarabina e hidrocortisona⁴⁴.

“La terapia inicia tratando los signos y síntomas del paciente, es fundamental establecer un diagnóstico oportuno y a tiempo ya que esto favorece a que el tratamiento tenga mayor beneficio que en los pacientes de larga evolución sin tratamiento los cuales ya presentan complicaciones del cuadro”.

Muchos de los avances en la supervivencia de los niños y adolescentes con leucemia mieloide aguda (LMA) se han logrado con el uso de nuevos tratamientos que han intentado mejorar los mejores tratamientos disponibles. La piedra angular del enfoque terapéutico es la quimioterapia combinada administrada sistémicamente. El tratamiento óptimo de la LMA exige el control de la enfermedad de la médula ósea y del resto del organismo. El tratamiento profiláctico del sistema nervioso central, usualmente con administración intratecal de los medicamentos, es un componente de casi todos los protocolos de tratamiento de la LMA pero hasta el momento no se ha demostrado que contribuya de forma directa a la mejora de la supervivencia⁴⁵.

Transplante de Sangre y Médula Ósea:

Este procedimiento consiste en tres pasos: 1) Recolección de células progenitoras sanas de un donante que no padezca de cáncer, o del paciente mismo; 2) administración de altas dosis de quimioterapia y posiblemente radioterapia para destruir cualquier remanente de células leucémicas; y 3) infusión de las células progenitoras sanas a través de una línea intravenosa para que comiencen a producirse células sanguíneas normales. El transplante de células progenitoras o de médula ósea se utiliza comúnmente para tratar la leucemia linfoblástica aguda que no presenta respuesta ante la quimioterapia⁴⁶.

Complicaciones

Debido a que la leucemia es el cáncer del tejido que produce las células sanguíneas, los síntomas iniciales generalmente se relacionan con el funcionamiento irregular de la médula ósea. Ésta es la responsable de almacenar y producir alrededor del 95 por ciento de las células sanguíneas, incluidos los glóbulos rojos, los glóbulos blancos y las plaquetas.

Cuando se presenta la leucemia, los glóbulos blancos anormales (blastos) comienzan a reproducirse muy rápidamente, desplazan a las demás células sanas y compiten con ellas por los nutrientes y el espacio. A continuación se enumeran los síntomas más comunes de la leucemia. Sin embargo, cada niño puede experimentarlos de una forma diferente. Los síntomas pueden incluir:

- *Anemia*: la anemia se presenta cuando la médula no puede producir glóbulos rojos debido a la gran concentración de células en ella. Las características de un niño con anemia son su aspecto de cansancio, palidez y respiración acelerada

para compensar la disminución de la capacidad de transporte de oxígeno. En un recuento sanguíneo, la cantidad de glóbulos rojos será inferior a lo normal.

- *Hemorragia y petequias*: cuando la médula no puede producir plaquetas debido a la gran concentración de células que hay en ella, pueden presentarse sangrados o moretones con mayor facilidad. Las petequias son diminutos puntos rojos en la piel del niño con una cantidad insuficiente de plaquetas. Son pequeños vasos sanguíneos que han "goteado" o sangrado. En un recuento sanguíneo, la cantidad de plaquetas será inferior a lo normal. El término con que se denomina el bajo nivel de plaquetas es trombocitopenia.
- *Infecciones recurrentes*: si bien el recuento sanguíneo de un niño con leucemia puede arrojar una cantidad inusualmente alta de glóbulos blancos, estos son inmaduros y no pueden combatir las infecciones. El niño puede haber tenido infecciones virales o bacteriales repetitivas en las dos semanas anteriores. Una persona con leucemia generalmente manifiesta los síntomas de una infección como por ejemplo, fiebre, goteo nasal y tos.
- *Dolor en los huesos y las articulaciones*: Los dolores en los huesos y las articulaciones son otros síntomas comunes de la leucemia. Generalmente, este dolor es consecuencia de que la médula está superpoblada y "llena".
- *Dolor abdominal*: los dolores abdominales también pueden ser un síntoma de la leucemia. Las células de la leucemia pueden acumularse en los riñones, el hígado y el bazo, y generar el agrandamiento de estos órganos. El dolor abdominal puede provocar que el niño pierda el apetito y peso.
- *Inflamación en los ganglios linfáticos*: el niño también puede presentar inflamación en los ganglios linfáticos que se encuentran debajo de los brazos, la ingle, el pecho y el cuello. Los ganglios linfáticos son los responsables de filtrar la sangre. Las células de la leucemia pueden acumularse en los ganglios y provocar una inflamación.
- *Dificultad para respirar (disnea)*: en los casos de ALL de células T, las células tienden a aglomerarse alrededor del timo. Esta masa de células en el centro del pecho puede causar dolor y dificultad para respirar (disnea). La sibilancia, la tos o el dolor al respirar requieren de atención médica inmediata.

En los casos de LLA y LMA, estos síntomas pueden manifestarse de forma repentina y en cuestión de días o semanas. En los casos de leucemia mieloide crónica (LMC), estos síntomas se desarrollan lentamente durante meses o años. Es importante comprender que los síntomas de la leucemia pueden parecerse a los de otros trastornos de la sangre o demás problemas médicos. Los síntomas mencionados son los más frecuentes; no obstante, no se incluyen todos los síntomas posibles. Cada niño puede experimentar los síntomas de una forma diferente”⁴⁷.

1.5.3 Marco Conceptual

LEUCEMIA: literalmente, significa "sangre blanca"; la palabra está formada por dos elementos griegos: *leuc*, una variante de *leuco* = λευκός, "blanco"; y *emia*, αἷμα = "sangre".

LEUCEMIA AGUDA LINFOCÍTICA:

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es un enfermedad maligna (clonal) de la médula ósea en la que los precursores linfoides proliferan y reemplazan a las células hematopoyéticas normales de la médula ósea. La leucemia linfocítica aguda se puede distinguir de otras enfermedades linfoides malignas por el inmunofenotipo de las células, que es similares al B-precursor o células-T. Marcadores de la inmunquímica, citoquímicas y de citogenética también puede ayudar en la categorización de los clones linfoides malignas⁴⁸.

LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE:

La leucemia mielógena aguda (LMA) es una enfermedad maligna de la médula ósea en el que los precursores hematopoyéticos son arrestados en una etapa temprana de desarrollo. La mayoría de los subtipos de la LMA se distinguen de otros trastornos relacionados con la sangre por la presencia de más de 20% de blastos en la médula ósea⁴⁹.

QUIMIOTERAPIA INTRATECAL:

Intratecal (IT) la quimioterapia es un componente importante de la profilaxis o el tratamiento de neoplasias hematológicas en el sistema nervioso central (SNC), especialmente en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y los linfomas agresivos. Los diferentes regímenes de quimioterapia de TI se han formulado, a menudo junto con sistémicas altas dosis de quimioterapia que conduce a la penetración de los fármacos en el líquido cefalorraquídeo (LCR). La más común

tres IT drogas son el metotrexato, arabinósido de citosina (Ara-C) y los corticosteroides⁵⁰.

COMPLICACIONES: hechos que suceden después de haber instaurado el tratamiento específico, que comprometen el estado de salud del paciente.

EFFECTOS COLATERALES:

Efecto indeseable producido por una droga, o también se ha definido como cualquier respuesta nociva y buscada a dosis utilizada en el hombre para profilaxis, diagnóstico o tratamiento.

1.6 Metodología

1.6.1 Diseño de estudio

El tipo de estudio es observacional y el análisis de esta investigación fue basado en una cohorte retrospectiva de niños con diagnóstico de leucemia aguda (linfocítica y mieloide) entre el período 2007 y 2010.

1.6.2 Universo, Población de estudio y muestra

Universo: Niños diagnosticados con leucemias agudas de Pasto, Nariño, Colombia.
Población de acceso: Niños diagnosticados con leucemias agudas que fueron atendidos en el Hospital Infantil “Los Ángeles” en el período comprendido entre 2008 y 2010 de Pasto, Nariño, Colombia.

Muestra: la investigación incluyó a 52 niños que fueron atendidos en el período entre Enero de 2008 y Diciembre de 2010 en el Hospital Infantil “Los Ángeles”.

1.6.3 Criterios:

1.6.3.1 Criterios de inclusión:

- Niños y adolescentes, que hayan sido diagnosticados bajo los siguientes criterios diagnósticos de leucemia aguda: Caso confirmado de leucemia linfocítica aguda pediátrica. Se considera caso confirmado de leucemia linfocítica aguda pediátrica, a todo menor de 15 años con aspirado o biopsia de médula ósea donde el 25% o más de las células nucleadas son blastos linfocíticos (LLA). Caso confirmado de leucemia mieloide aguda pediátrica. Se considera caso confirmado de leucemia mieloide aguda pediátrica, a todo menor de 15 años con aspirado o biopsia de médula ósea donde el 20% o más de las células nucleadas son blastos mieloides (LMA)⁵¹.

- Niños y adolescentes que estuvieran en edades de 0 a 15 años.
- Niños y adolescentes que estén en cualquier fase de tratamiento de leucemia aguda.
- Niños y adolescentes cuyo estado al final de estudio fuera vivo o muerto según diagnóstico de egreso por los médicos del hospital.

1.6.3.2 Criterios de exclusión:

- Niños y adolescentes quienes fueron diagnosticados con leucemia crónica.
- Niños y adolescentes quienes abandonaron el tratamiento para leucemia aguda en la fase inicial (inducción) de la terapia.
- No se incluyó a niños y adolescentes con historia clínica incompleta para las variables del estudio.

1.6.4 Operacionalización de variables

Tabla 1. Operacionalización de variables de complicaciones de leucemia.

Variable	Definición Variable	Operacionalización y Codificación	Escala de Medición	Categoría	Relación de Variables
Edad	Años	Edad en años 1.0-6años. 2.7-15 años.	Discreta	Cuantitativa	Independiente
Sexo	Tipo género	1. Masculino 2. Femenino	Nominal Dicotómica	Cualitativa	Independiente
Nivel socio-económico	Estrato	1. Estrato 1 y 2. 2. Estrato 3 y 4. 3. Estrato 5 y 6.	Ordinal	Cualitativa	Independiente
Afiliación	Tipo de afiliación	1.Contributivo. 2. Subsidiado. 3.No asegurado.	Nominal Policotómica	Cualitativa	Independiente
Ingreso	Fecha de ingreso	Fecha/ Ingreso	Discreta	Cuantitativa	Independiente

hospitalario	hospitalario	(año/mes).			
Egreso hospitalario	Fecha de egreso hospitalario	Fecha egreso (año/mes).	Discreta	Cuantitativa	Independiente
Año de diagnóstico	Año de diagnóstico	Año	Discreta	Cuantitativa	Independiente
Diagnóstico	Tipo de diagnóstico	1.Leucemia linfoide 2.Leucemia mieloide	Nominal Dicotómica	Cualitativa	Independiente
Prefase	Semana 0	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Cualitativa	Independiente Dependiente
Fase I de tratamiento LLA	Inducción 1-5 semanas	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Cualitativa	Independiente Dependiente
Fase II de tratamiento LLA	Intensificación: 6-10 semanas	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Cualitativa	Independiente Dependiente
Fase III de tratamiento LLA	Consolidación: 11 a 18 semanas	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Cualitativa	Independiente Dependiente
Fase III de tratamiento LLA:	Protocolo III-I	Tipo tratamiento Complicaciones..	Nominal Policotómica	Cualitativa	Independiente Dependiente
Fase III de tratamiento LLA: Protocolo III-I	Mantenimiento: 24-35 semanas	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Cualitativa	Independiente Dependiente
Fase III de tratamiento LLA:	Protocolo III-II	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Cualitativa	Independiente Dependiente
Fase III de tratamiento LLA:	Mantenimiento largo: 41-77 semanas	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Cualitativa	Independiente Dependiente
Fase III de tratamiento LLA:	Mantenimiento largo: 81-104 semanas	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Cualitativa	Independiente
Fase I de tratamiento LMA	Inducción 1-5 semanas	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Cualitativa	Independiente Dependiente
Fase II de tratamiento LMA	Intensificación: 6-10 semanas	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Cualitativa	Independiente Dependiente

Fase III de tratamiento LMA	Consolidación: 11 a 18 semanas	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Cualitativa	Independiente Dependiente
Fase III de tratamiento LMA:	Protocolo III-I	Tipo tratamiento Complicaciones..	Nominal Policotómica	Cualitativa	Independiente Dependiente
Fase III de tratamiento LMA: Protocolo III-I	Mantenimiento: 24-35 semanas	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Cualitativa	Independiente Dependiente
Fase III de tratamiento LMA:	Protocolo III-II	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Cualitativa	Independiente Dependiente
Fase III de tratamiento LMA:	Mantenimiento largo: 41-77 semanas	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Cualitativa	Independiente Dependiente
Fase III de tratamiento LMA:	Mantenimiento largo: 81-104 semanas	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Cualitativa	Independiente Dependiente
Duración de tratamiento	Duración en meses	Número de meses en tratamiento.	Discreta	Cuantitativa	Independiente
Complicaciones	Tipo de complicaciones	1. Infección. 2. Síndrome de lisis tumoral. 3. Trombosis. 4. Hemorragias. 5. Crisis convulsiva. 6. Otra.	Nominal Policotómica	Cualitativa	Dependiente
Supervivencia	Índice de supervivencia	1. Vivo 2. Muerto.	Nominal Dicotómica	Cualitativa	Independiente

1.6.5 Recolección de datos

Procedimiento:

1. Una vez aprobado el proyecto de investigación, se solicitó autorización para revisar el protocolo de manejo y determinar la muestra tentativa de casos de leucemia aguda del año 2007 a 2010 al Servicio de Estadística del Hospital donde se llevará a cabo el estudio.
2. Se realizó la aplicación del instrumento de recolección de datos previa autorización de la directora del Hospital Infantil “Los Ángeles”.

3. Se realizó una calibración previa al trabajo de campo basada en la literatura, protocolo y experiencia.
4. Se hizo una revisión retrospectiva de las historias clínicas teniendo en cuenta los datos socio-demográficos, fases de tratamiento y complicaciones clínicas. Estas complicaciones fueron diagnosticadas por los médicos pediatras del Hospital con experiencia en el manejo de leucemias agudas. La evaluación consecutiva de las historias clínicas se realizó en el mes de Agosto de 2011.

1.6.6 Plan de análisis estadístico.

Para el análisis de la información se construirá una base datos en el programa estadístico S.P.S.S. (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) y se utilizarán medidas estadísticas descriptivas como frecuencias y porcentajes, y analíticas como Mann-Whitney para la comparación de grupos con variables ordinales y de efecto e impacto como Odds Ratio con sus respectivos intervalos de confianza al 95% para medir el riesgo de no supervivencia.

Tabla 2. Plan de análisis de información.

Variable	Operacionalización y Codificación	Escala de Medición	Plan de análisis/prueba
Edad	Edad en años 1.0-6años. 2.7-15 años.	Discreta	Estadística descriptiva (Frecuencia y Tabla de contingencia χ^2). Organización en tabla.
Sexo	1. Masculino 2. Femenino	Nominal Dicotómica	Estadística descriptiva (Frecuencia y Tabla de contingencia χ^2). Organización en tabla.
Nivel socio-económico	1. Estrato 1 y 2. 2. Estrato 3 y 4. 3. Estrato 5 y 6.	Ordinal	Estadística descriptiva (Frecuencia y porcentaje). Estadística analítica: Mann-Whitney).
Afiliación	1. Contributivo. 2. Subsidiado.	Nominal Policotómica	Estadística descriptiva (Frecuencia y Tabla de contingencia χ^2). Organización en tabla.

	3.No asegurado.		
Ingreso hospitalario	Fecha/ Ingreso (año/mes).	Discreta	Estadística descriptiva (Frecuencia y porcentaje). Gráfica temporal.
Egreso hospitalario	Fecha egreso (año/mes).	Discreta	Estadística descriptiva (Frecuencia y porcentaje). Gráfica temporal.
Año de diagnóstico	Año	Discreta	Estadística descriptiva (Frecuencia y porcentaje). Gráfica temporal.
Diagnóstico	1.Leucemia linfoide 2.Leucemia mieloide	Nominal Dicotómica	Estadística descriptiva (Frecuencia y porcentaje).
Semana 0	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Estadística descriptiva (Frecuencia y porcentaje). Organización en tabla.
Inducción 1-5 semanas	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Estadística descriptiva (Frecuencia y porcentaje). Organización en tabla.
Intensificación: 6-10 semanas	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Estadística descriptiva (Frecuencia y porcentaje).
Consolidación: 11 a 18 semanas	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Estadística descriptiva (Frecuencia y porcentaje). Organización en tabla.
Protocolo III-I	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Estadística descriptiva (Frecuencia y porcentaje). Organización en tabla.
Mantenimiento: 24-35 semanas	Tipo tratamiento Complicaciones.	Nominal Policotómica	Estadística descriptiva (Frecuencia y porcentaje). Organización en tabla.
Protocolo III-II	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Estadística descriptiva (Frecuencia y porcentaje). Organización en tabla.
Mantenimiento largo: 41-77 semanas	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Estadística descriptiva (Frecuencia y porcentaje). Organización en tabla.
Mantenimiento largo: 81-104 semanas	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Estadística descriptiva (Frecuencia y porcentaje). Organización en tabla.
Semana 0	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Estadística descriptiva (Frecuencia y porcentaje). Organización en tabla.
Inducción 1-5 semanas	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Estadística descriptiva (Frecuencia y porcentaje). Organización en tabla.

Intensificación: 6-10 semanas	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Estadística descriptiva (Frecuencia y porcentaje).
Consolidación: 11 a 18 semanas	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Estadística descriptiva (Frecuencia y porcentaje). Organización en tabla.
Protocolo III-I	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Estadística descriptiva (Frecuencia y porcentaje). Organización en tabla.
Mantenimiento: 24-35 semanas	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Estadística descriptiva (Frecuencia y porcentaje). Organización en tabla.
Protocolo III-II	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Estadística descriptiva (Frecuencia y porcentaje). Organización en tabla.
Mantenimiento largo: 41-77 semanas	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Estadística descriptiva (Frecuencia y porcentaje). Organización en tabla.
Mantenimiento largo: 81-104 semanas	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Estadística descriptiva (Frecuencia y porcentaje). Organización en tabla.
Duración de tratamiento	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Estadística descriptiva (Frecuencia y porcentaje). Organización en tabla.
Complicaciones	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Estadística descriptiva (Frecuencia y porcentaje). Organización en tabla.
Supervivencia	Tipo tratamiento. Complicaciones.	Nominal Policotómica	Estadística descriptiva (Frecuencia y porcentaje). Organización en tabla.

1.6.6 Aspectos Éticos

La investigación fue diseñada en el marco de los principios éticos de la investigación biomédica del país (Resolución 13437- 1991 del Ministerio de Salud de Colombia). Por lo anterior, el primer paso fue solicitar el permiso institucional al Hospital Infantil “Los Ángeles”, para acceder a la información a través de las bases de datos e historias clínicas de los pacientes que presentaban leucemias agudas en los años 2008 a 2010. Los registros encontrados fueron de uso exclusivo del grupo de investigadores y docentes relacionados con la investigación. Estos documentos se guardarán por 2 años en la Coordinación de Investigaciones de la Facultad de Medicina, cumpliendo así el principio de confidencialidad.

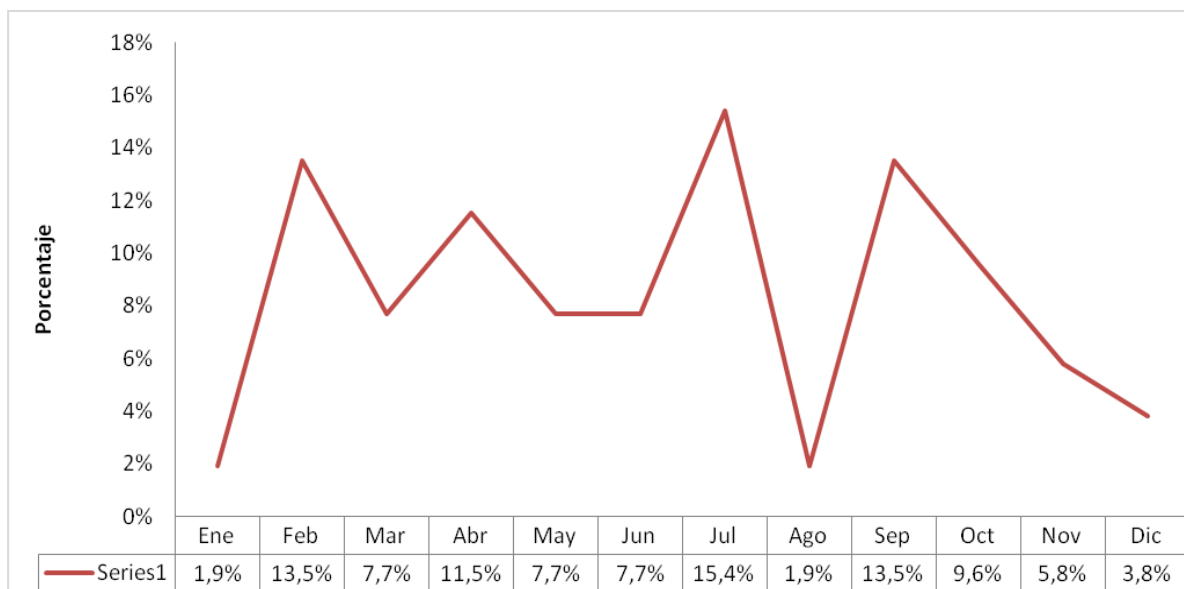
2. ANÁLISIS DE RESULTADOS

El presente estudio se realizó mediante el seguimiento de historias clínicas de pacientes diagnosticados con leucemia aguda pediátricas en el periodo 2008 a 2010, un total de 52 pertenecieron a esta cohorte, la media de edad fue $7,8 \pm 4,0$ y de los cuales principalmente se presentaron en edades de 7 a 15 años con 28 (53.8%) niños y adolescentes, observándose con mayor frecuencia en dos picos de edad 5 y 9 años con un 15,4% y 9,6% respectivamente. Las leucemias agudas fueron mayores en sexo masculino con 29 (55,8%) casos. La edad pico para las LLA fue de 5 años con 8 casos (17,0%). La razón hombre: mujer para Leucemia Linfocítica Aguda fue 1,35:1 y para las Leucemias Mieloides Agudas fue mayor para las mujeres con 1,5:1. En relación con estrato, el 1 y 2 en 50 (96,2%) fue mayor y subsidiados en 49 (94,2%) (Tabla 3). En la Gráfica 1, se identifica el mayor número de casos en los meses de Febrero con 7 (13,5%), Julio con 8 (15.4%) y Septiembre con 9 (17,3%) según mes de ingreso.

Tabla 3. Características socio demográficas de 52 pacientes diagnosticados con leucemia agudas pediátricas en el Hospital Infantil los Ángeles en el periodo 2008 a 2010 en Pasto, Nariño, Colombia.

Variable Socio-Demográfica	F	(%)
Edad		
0 a 6 años	24	46,2
7 a 15 años	28	53,8
Sexo		
Masculino	29	55,8
Femenino	23	44,2
Estrato Socio-Económico		
Estrato 1 y 2	50	96,2
Estrato 3 y 4	2	3,8
Tipo de Afiliación		
Régimen Subsidiado	49	94,2
Régimen Contributivo	3	5,8

Grafica1. Número de casos por mes de ingreso de Leucemias Agudas Pediátricas durante el periodo 2008-2010



En la Gráfica 2 y en la Tabla 4, se exponen las tasas de incidencia anuales de leucemias agudas pediátricas para el período 2008 – 2010. Se encontró de manera global que los casos de leucemia se incrementaron en 2009 con 24 casos que corresponden a una tasa de incidencia anual de 426 por c/100.000. En relación el tipo de leucemias, en este mismo año se presentaron 23 casos que es una de tasa de 408 por c/100.000 hab. Por otra parte, para las leucemias agudas mieloides, en el año 2010 se observó el mayor número de casos (3) que corresponde a una tasa de incidencia de 68 por c/100.000 hab. (Gráfica 1 y Tabla 4). Y una incidencia ajustada por sexo para el sexo femenino el año 2008 de 142,8 por c/100.000 hab (8 casos) en el año 2009 160 por c/100.000 hab (9 casos) y en el año 2010 135,3 por c/100.000 hab (6 casos). En el sexo masculino 160,7 por c/100.000 hab (8 casos) en el año 2008, 266,7 por c/100.000 hab (15 casos) en el año 2009 y en al año 2010 112,8 por c/100.000 hab (5 casos)

Gráfica 2. Tasa de Incidencia Anual Global de Leucemia Agudas Pediátricas c/100.000 Habitantes.

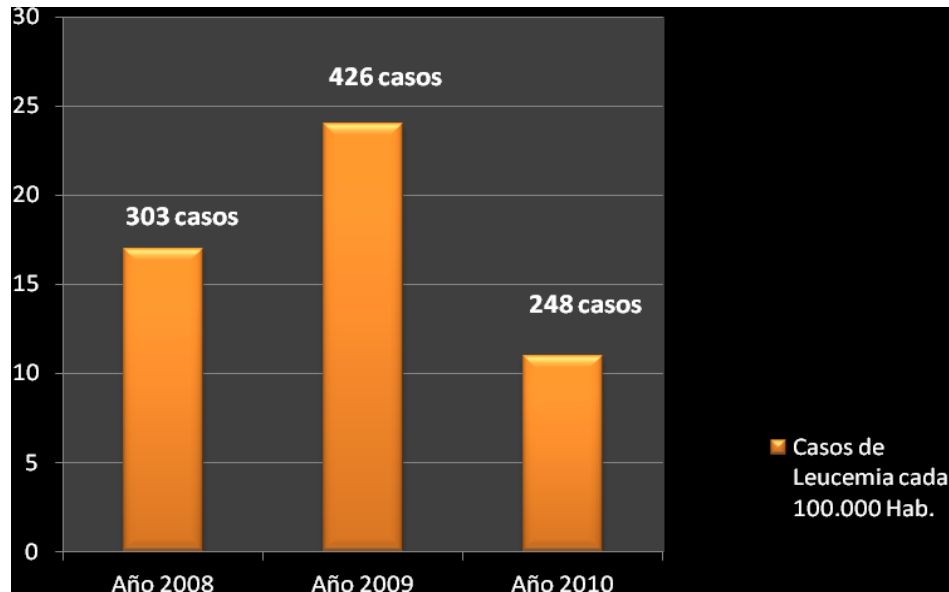


Tabla 4. Tasa de Incidencia Anual de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) y Leucemia Mieloide Aguda (LMA) c/100.000 Habitantes

(Población Hospital Infantil “Los Ángeles” 2008-2010: 15.656)

Tipo LAP*	2008		2009		2010		TOTAL	
	Población (5.600)		Población (5.620)		Población (4.432)		Población (15.656)	
	Casos	IC al 95%	Casos	IC al 95%	Casos	IC al 95%	Casos	IC al 95%
LLA	285	253-320	408	369-450	180	155-208	300	267-336
LMA	18	11-29	18	11-29	68	53-86	32	22-45
	303	270-339	426	387-468	248	218-281	332	297-370

*LAP: Leucemias Agudas Pediátricas, LLA: Leucemia Linfocítica Aguda, LMA: Leucemia Mieloide Aguda.

La incidencia de complicaciones fue de 35 casos (67,3%). Las principales fueron infecciones en 23 casos (65,7%), hemorragias en 4 (11,4%) y otras en 8 (22,9%). En el seguimiento de la cohorte de estudio se encontró que el 7,69% de los pacientes abandonaron el tratamiento y el 11,53% aplazaron el tratamiento en

alguna fase del protocolo, 4 casos debido a que la EPS a la cual está afiliado no hizo entrega oportuna del medicamento y 2 de ellos por motivos económicos. Dentro del grupo de otras complicaciones una de las más frecuentes que encontramos fue la mucositis con un 15,3% (8 pacientes), una complicación infecciosa grave en los pacientes con leucemia aguda fue la sepsis aunque no se presentó con mucha frecuencia, sólo en 3 pacientes (5,76%), y 2 de ellos en la etapa de inducción (Tabla 5).

Tabla 5. Complicaciones en el tratamiento de Leucemias Agudas Pediátricas en 37 pacientes del Hospital Infantil “Los Ángeles” de 2008 a 2010, según Protocolo Berlin-Frankfurt-Münich 95.

Caso	Edad	Sexo	Diagnóstico	Prefase (Semana 0)	Fase I Inducción (1 a 5 Semana)	Fase II Intensificación (6 a 10 Semana)	Fase II Consolidación (11 a 18 Semana)	Fase III Protocolo IIIA (19 a 23 Semana)	Fase III Protocolo IIIB (24 a 35 Semana)	Mantenimiento I (36 a 40 Semana)	Mantenimiento II (41 a 104 Semanas)	Supervivencia	Observaciones
Nº 1	4	M	LLA		Infecciosa: "colitis"(4)		Infecciosa: "EDA"(16)		Infecciosa: "EDA"(40)		Infecciosa: "EDA"(69)	V	
Nº 2	5	F	LLA		Otra: "hipoplasia de médula ósea"(5)	Infecciosa: "candidiasis" (7)	Infecciosa: "neumonía" (12). Otra: "toxicidad hepática"(15)				Infecciosa: "otitis media"(86)	V	
Nº 3	2	F	LLA				Otra: "intolerancia a medicamento"(14)		Otra: "mucositis"(33)			V	
Nº 4	3	M	LLA					Infecciosa: "EDA"(20)			Infecciosa: "ascaris"(65).Otra: "S. Cushing"(56), "depresión"(66)	V	
Nº 5	6	F	LLA		Otra: "masa mediastinal" (6)							V	Abandono: "cambio domicilio"
Nº 6	8	M	LLA		Infecciosa: "Hep. B"(6)			Infecciosa: "artritis séptica"(20)			Otra: "mucositis"(82)	V	
Nº 7	4	M	LLA						Infecciosa: "herpes zoster"(24). Otra: "depresión"(26)			V	

N o - 8	2	F	LM A		Hemorragica: "epistaxis"(5)	Infecciosa: "EDA"(6) Hemorragica: "epistaxis"(9). Otra: "mucositis"(6)	Infecciosa: "neumonía"(11), "sepsis"(13)					M	
N o - 9	9	F	LLA		Otra: "anemia"(3). Infecciosa: "EDA"(4)		Hemorrágica: "epistaxis"(12). Infecciosa: "EDA"(16)					V	Abandono: "\$"
N o - 10	15	F	LM A		Hemorragica: "equimosis"(3)							M	
N o - 11	6	M	LLA						Infecciosa: "neumonía", otitis media"(24)			V	
N o - 12	5	M	LLA		Infecciosa: "EDA", "artritis séptica"(4)	Otra: "mucositis"(4)						V	
N o - 13	12	M	LLA		S. lisis tumoral(2) Otra: "IRA"(5)						Otra: "hipoplasia de médula ósea"(72)	V	
N o - 14	4	M	LLA		Infecciosa: "neumonía"(3)							V	
N	4	F	LLA				Infecciosa:					V	

o · 1 5							"rinofaringitis viral"(13)					
N o · 1 6	9	F	LLA	Hemorragica: "epistaxis"					Otra:"mucositis"(26)		V	Abandono: "no causa"
N o · 1 7	1	F	LLA		Infecciosa: "otitis media", "Hepa. B"(4)						V	Abandono: "no causa"
N o · 1 8	1	M	LLA	Infecciosa: "bacteremia"						Otra:"depresión"(66), "deterioro neurológico"(71)	M	Aplazamiento: "EPS"
N o · 1 9	1	F	LLA	S. lisis tumoral							V	Aplazamiento"\$"
N o · 2 0	6	M	LLA		Infecciosa: "neumonía", "sepsis"(5)						V	Aplazamiento: "EPS"
N o · 2 1	5	F	LLA			Otra: "intolerancia al medicamento"(7)	Otra: "mucositis"(11)		Otra: "IRA"(33)		V	
N o · 2 2	1	F	LLA						Infecciosa: "otitis media"(36), "rinofaringitis viral"(40)		M	Aplazamiento: "EPS"
N o · 2	5	M	LLA						Hemorrágica: "equimosis"(33)		V	

3													
N o · 2 4	1 2	M	LLA				Otra: "intolerancia a medicament o", "mucositis"(1 7)				Infeciosa: "herpes zoster" (90)	V	
N o · 2 5	8	M	LLA			Hemorrá gica: "epistaxi s"(8)						V	Aplazamiento: "\$"
N o · 2 6	1 5	F	LLA		Otra: "hipopla sia de médula ósea"(2)	Infeciosa: "otitis media". Otra: "mucosit is"(6)	Infeciosa: "rinofaringitis viral" (24)				Infeciosa: "neumonía"(57)	V	Aplazamiento: "EPS"
N o · 2 7	1 1	F	LLA	Infeciosa (colitis)					Hemorrágica : "epistaxis"(4 0)		Hemorrágica: "epistaxis"(58y70)	M	
N o · 2 8	5	M	LLA		Infeciosa: "sepsis" (1)			Otra: "HTA"(23)			Infeciosa: "rinofaringitis viral"(53,69,77)	V	
N o · 2 9	5	M	LLA		Infeciosa: "colitis"(2)	Otra: "hipopla sia de médula"(7)						V	
N o · 3 0	1	M	LLA			Infeciosa: "neumon ía"(6)						V	
N o · 3 1	1 1	M	LLA			Infeciosa: "candidi asis"(8)						V	

N o . 3 2	2	F	LLA					Infecciosa: "artritis séptica"(22)				V	
N o . 3 3	6	M	LLA								Otra: "hipoplasia de médula"(55)	V	
N o . 3 4	7	M	LLA					Otra: "mucositis"(2 5)				V	
N o . 3 5	1 3	M	LLA			Otra: "hipopla sia de médula ósea"(8)						V	

Durante la cohorte de estudio de forma global se encontró que el sexo masculino presentó complicaciones en 29 casos (55,8%) siendo la infecciosa la más frecuente con 14 casos (60,9%). En cuanto a la edad, el grupo etario de 0 a 6 años presentó 24 casos (46,2%), con una mayor incidencia de casos de infección con 14 (60,9%). El grupo de 7 a 15 años tenían otro tipo de complicación con 16 casos (64%). De acuerdo al número de complicaciones en cada fase de tratamiento, el mayor número fue de orden infeccioso, y se presentaron en la etapa de Inducción con 8 casos (22,8%). Sin embargo, las complicaciones hemorrágicas se observaron con mayor frecuencia durante la fase de Intensificación en 3 (33,3%) y otro tipo de complicaciones tienen la misma frecuencia de casos durante las fases de Inducción, Intensificación y Mantenimiento con 5 casos (19,2%) (Tabla 6 y 7).

Tabla 6. Complicaciones en el tratamiento de Leucemias Agudas Pediátricas según edad y sexo.

Variable*	Infecciosas		Hemorrágicas		Otras		Total	
Edad	F	%	F	%	F	%	F	%
0 a 6	14	60,9	1	25	9	36	24	46,2
7 a 15	9	34,1	3	75	16	64	28	53,8
Sexo								
Masculino	14	60,9	2	50	13	52	29	55,8
Femenino	9	39,1	2	50	12	48,0	23	44,2

*p>0,05

Tabla 7. Número Total de Complicaciones en el tratamiento de Leucemias Agudas Pediátricas según fase de tratamiento.

Fase	Infecciosas		Hemorrágicas		Otras		Total	
	F	%	F	%	F	%	F	%
Prefase	2	5,7	1	11,1	1	3,8	4	5,7
Inducción	8	22,8	1	11,1	5	19,2	14	20
Intensificación	5	14,2	3	33,3	5	19,2	13	18,5
Consolidación	5	14,2	1	11,1	4	15,3	10	14,2
Protocolo IIIA	6	17,1	-	-	4	15,3	10	14,2
Protocolo IIIB	2	5,7	2	22,2	2	7,6	6	8,5
Mantenimiento I	-	-	-	-	-	-	-	-
Mantenimiento II	7	20,0	1	11,1	5	19,2	13	18,5
Total	35	100	9	100	26	100	70	100

El Riesgo Relativo (RR) en relación con las complicaciones más frecuentes y mortalidad en las LAP fue de 2,06 IC al 95%: 0,26-16,65 ($p>0,05$) para infecciones y de 1,93 con IC al 95%: 0,28-13,32 ($p>0,05$) para hemorrágicas.

En relación con los niveles de supervivencia, el nivel global fue de 90,4% y fue mayor para LLA (93,6%) mientras que para la LMA fue solo del 60%(Tabla 7 y Gráfica 3). Al relacionar el nivel de supervivencia global con la presencia de complicación se observó una disminución en este nivel de supervivencia de un 4,7%. El nivel de supervivencia de los pacientes que se complicaron fue de 85,7% mientras que en los pacientes que no se complicaron fue del 100%, con una diferencial de 14,3%. La supervivencia para pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda que presentaron complicaciones durante el tratamiento es de 0% y el límite de estancia en tratamiento es de aproximadamente 60 semanas (Tabla 8-9 y Gráfica 3-4)

Tabla 8. Nivel de Supervivencia por tipo de diagnóstico (Kaplan-Meier)

Tipo de LAP	Nº Total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	%
LLA	47	3	44	93,6
LMA	5	2	3	60,0
Global	52	5	47	90,4

Gráfica 3. Niveles de Supervivencia global para LAP.

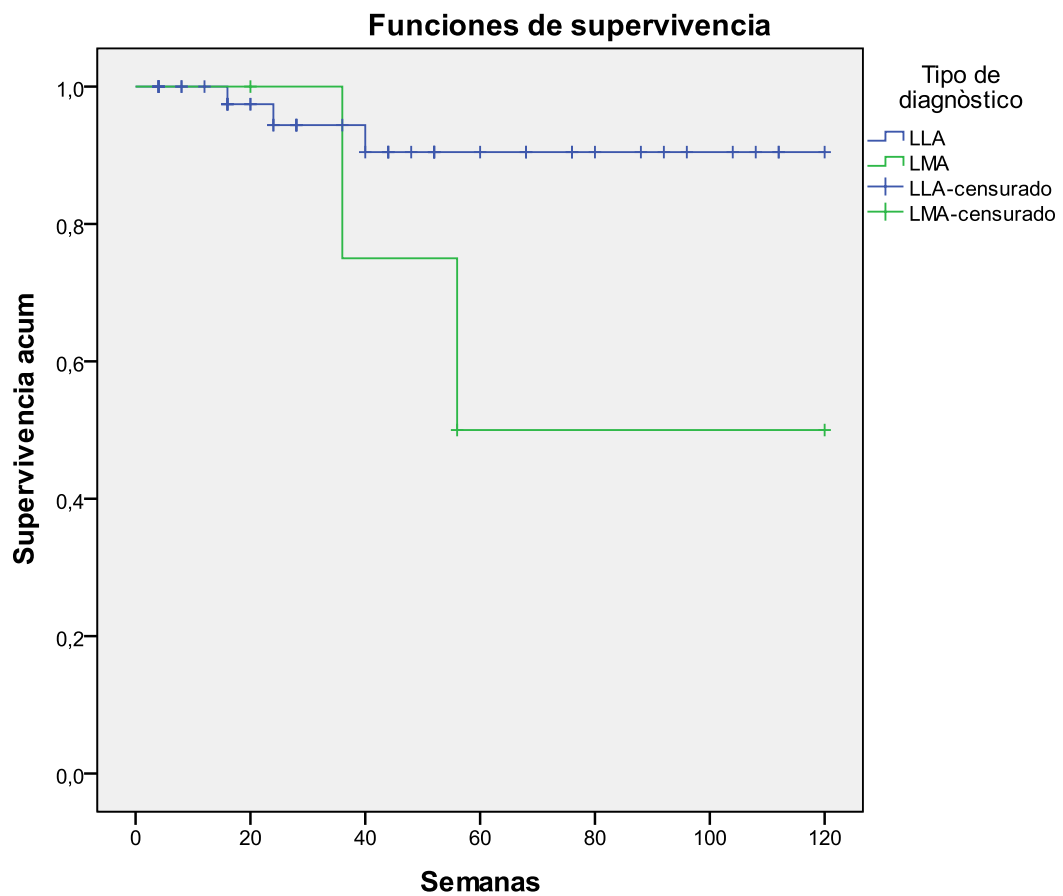
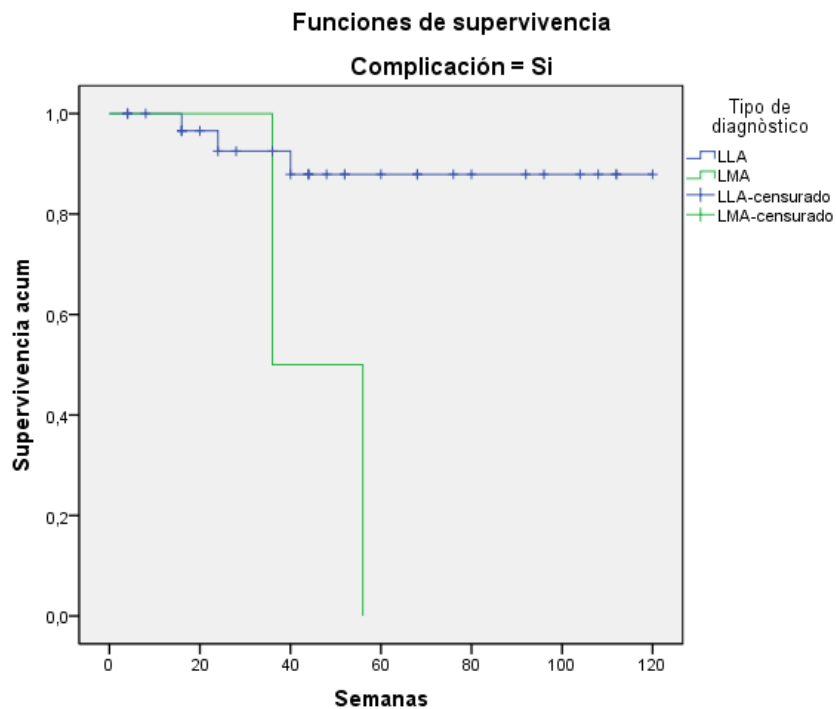


Tabla 9. Nivel de Supervivencia por tipo de diagnóstico y complicaciones.

Complicación	Tipo LAP	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
				Nº	Porcentaje
Si	LLA	33	3	30	90,9
	LMA	2	2	0	0,0
	Global	35	5	30	85,7
No	LLA	14	0	14	100,0
	LMA	3	0	3	100,0
	Global	17	0	17	100,0
Global	Global	52	5	47	90,4

Gráfica 4. Niveles de Supervivencia según LAP y presencia de complicación.



3. DISCUSIÓN

Las leucemias agudas son un tipo de cáncer de médula ósea que afectan principalmente a menores de 15 años en nuestro medio, se caracterizan por tener un curso rápido entre el tiempo de inicio de la enfermedad y el momento del diagnóstico. La leucemia es el cáncer más común en niños (0-14 años), lo que representa un tercio de todas las neoplasias malignas. Las tasas de incidencia aumentan a un máximo alrededor de los 3-4 años y luego declive. Unos 400 niños son diagnosticados en Inglaterra y Gales cada año, y cerca de 100 mueren por esta causa. Cuatro de cada cinco casos de leucemia en los niños son LLA, y el resto de casi todos con leucemia mieloide aguda (LMA)⁵².

En nuestro estudio se encontró una relación de leucemia linfocítica aguda de 9 a 1 con respecto a la leucemia mieloide aguda, lo cual equivale a 47 casos de LLA (90.4%) y 5 casos de LMA (9.6%) esta diferencia tan marcada puede explicarse debido a un aumento de la incidencia de LLA en las últimas décadas tal como lo demuestran estudios realizados en Europa, donde la incidencia de leucemia linfocítica infantil (LLA) aumentó significativamente en un promedio de 1,4% por año durante 1970-1999⁵³. La LLA en el presente estudio, es más frecuente a los 5 años con un 17,0% similar a lo observado por Pérez-Saldivar et al., en 2011 en un estudio previo en la Ciudad de México, donde los picos de incidencia de LLA fueron en edades de 1 a 4 años⁵⁴. En este estudio la razón hombre: mujer para LLA fue 1,35:1, levemente superior a la observada por Müller et al., en niños de Hungría de 1,27:1.

En este estudio se encontró que la leucemia linfocítica aguda es más frecuente en hombres que en mujeres con un 13.4%, mientras que la leucemia mieloide aguda es casi similar en hombres que en mujeres (con una variación de 2% una respecto a la otra), literatura internacional reporta datos de incidencia respectivos a los encontrados en nuestra investigación como La incidencia de LLA en niños menores de 15 años de edad fue consistentemente mayor entre los hombres (aproximadamente 20%) en relación con las mujeres⁵⁵, sin embargo, la incidencia de la LMA fue similar tanto para hombres como para las mujeres de todas las edades⁵⁶.

Los meses en los cuales ingresaron más pacientes fueron febrero, julio y septiembre con un 13,5%, 15,4% y 17.3 % respectivamente puede haber una asociación con cambios climáticos y de ambiente las cuales están asociadas a diferentes infecciones virales que al parecer desencadenan esta enfermedad, como lo demuestran estudios realizados en los Estados Unidos, donde se encontró variaciones estacionales estadísticamente significativas en la el diagnóstico de tumores malignos incluyendo varios LLA, En este sentido, Harris et al.⁵⁷, en 1984 compararon la temporada riesgo de la LLA infantil en los casos

diagnosticados en este país, en el norte (superior a 40° de latitud), incluyendo Seattle, Nebraska, Iowa, Detroit y Connecticut con los casos diagnosticados en el sur de Estados Unidos (menos de 40° de latitud), incluyendo San Francisco, Utah, Nuevo México y Atlanta. Encontraron patrones trimodales más complejos, con picos estacionales en Abril, Agosto y Diciembre para el norte del total de los casos, y los picos de temporada en Febrero, Julio y Octubre para localidades del sur. Los autores sugieren que estos picos podrían coincidir con elevaciones estacionales en la aparición de alergias y procesos infecciosos, incluyendo una mayor frecuencia de árboles y la hierba polen en la primavera y la influenza en el invierno⁵⁸.

La incidencia de complicaciones que encontramos fue de 35 casos (67,3%). Las principales fueron infecciosas en 23 casos (65,7%), de éstas el 22,8% se presentaron en la fase de inducción, como lo encontró Tang et al.⁵⁹, en Japón en 2009, en el cual el 27,2% de las complicaciones infecciosas se observaron en esta etapa. La sepsis una complicación grave pero no frecuente se presentó en nuestro estudio en 5,76% y en su mayoría durante la fase de inducción, de forma similar (5.6%) en el estudio realizado por Imaizumi et al.⁶⁰, en Japón en 2011, sin embargo, la mayoría de casos fue en la fase de consolidación. Al parecer este cambio se presentó debido a que en Japón se utilizan dosis más altas de antineoplásicos durante la fase de consolidación mientras que en el Hospital Infantil Los Ángeles las dosis son mayores en la fase de inducción, lo cual predispone a que se presente este tipo de complicación por depresión del sistema inmunológico. Las complicaciones hemorrágicas fueron las más frecuentes después de las infecciosas (11,4%), porcentaje levemente inferior a lo encontrado por Kim et al.⁶¹, en Korea en 2006 en donde la frecuencia de estas fue del 18,9% con los protocolos de BFM90 y 95. El nivel de supervivencia libre del evento a las 120 semanas obtenido para los pacientes con LLA mediante el método de Kaplan-Meier en nuestro estudio fue de 93,6% y para LMA fue 60%.

4. CONCLUSIONES

Se encontró una mayor frecuencia en la aparición de leucemia en dos picos 5 y 9 años. Las leucemias agudas fueron mayores en el sexo masculino, cuya razón de masculinidad para Leucemia Linfocítica Aguda fue 1,35:1 y la de femineidad para las Leucemias Mieloides Agudas fue de 1,5:1.

En relación con el estrato socio económico, el 1 y 2 fueron en los que más se presentó la enfermedad.

Se encontró de manera global que los casos de leucemia alcanzaron una incidencia de 332 casos por c/100.000 h.

Las principales complicaciones fueron infecciosas y hemorrágicas.

La fase que presentó un mayor número de complicaciones fue la inducción siendo más frecuentes las infecciosas, las complicaciones hemorrágicas se observaron con mayor frecuencia durante la fase de Intensificación.

El riesgo de mortalidad por complicaciones infecciosas es 2,06 veces mayor y el riesgo de mortalidad por complicaciones hemorrágicas es 1,93 veces mayor que en los pacientes que no presentaron estas complicaciones.

En relación con los niveles de supervivencia, el nivel global fue de 90,4% y fue mayor para LLA (93,6%) mientras que para la LMA fue solo del 60%.

El nivel de supervivencia global con la presencia de complicación se disminuye en un 4,7%

5. RECOMENDACIONES

Es importante comparar estas incidencias con las incidencias de otros centros para primero ver si existen diferencias y luego observar si estas diferencias son por el tipo o protocolo del tratamiento administrado.

Se debe llevar a cabo este estudio, con una cohorte la cual incluya un mayor número de pacientes, para que el análisis de resultados tenga una significancia mayor.

Tratar con mayor relevancia las complicaciones que surgen durante el protocolo de tratamiento, ya que son un marcador pronóstico para la supervivencia del paciente

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Posada A. Leucemias. In: Correa J. Fundamentos de Pediatría, tomo IV.3 ed; CIB 2007; 81-94.
- ² American Cancer Society. Childhood Leukemia. [Online]. Citado en 2009. [fecha de acceso: 17 de Junio de 2011]. Disponible en URL: <http://cancerscreeningcenters.org/cancer/cancer%20facts/leukemia%20childhood5021.00.pdf>
- ³ National Cancer Institute. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®). [Online]. Citado en 2011. [fecha de acceso: 17 de Junio de 2011]. Disponible en URL: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/Patient/page1>
- ⁴ National Cancer Institute. Childhood Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment. [Online]. Citado en 2010. [fecha de acceso: 17 de Junio de 2011]. Disponible en URL: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childAML/Patient/page1#Keypoint4>
- ⁵ Parkin DW, Stiller CA. Childhood cancer in developing countries: environmental factors. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 2:411-417.
- ⁶ Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase No. 5, version 2.0 IARC Press, Lyon, 2004.
- ⁷ Ministerio de Protección Social. Instituto Nacional de Salud. Instituto Nacional de Cancerología. Protocolo de vigilancia centinela en salud pública de las leucemias agudas pediátricas. [Online]. Citado en 2005. [fecha de acceso: 16 de mayo de 2011]. Disponible en URL: <http://www.dssa.gov.co/index.php/salud-publica/protocolos>
- ⁸ Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ Health Perspect*. 2007;115:138-45.
- ⁹ American Cancer Society. Childhood Leukemia. [Online]. Citado en 2009. [fecha de acceso: 28 de Junio de 2011]. Disponible en URL: <http://www.cancer.org/Espanol/cancer/Leucemiaenninos/Guiadetallada/leucemia-en-ninos-causes-risk-factors>.
- ¹⁰ Karakas Z, Tugcu D, Unuvar A, Atay D, Akcay A, Gedik H, et al. Li-Fraumeni syndrome in a Turkish family. *Pediatr Hematol Oncol* 2010;27:297-305.
- ¹¹ Fouché C, Ramos A, Esperandieu O, Briault S, Martin JG, Desroches A. Fetal hepatosplenomegaly in the third trimester: A sign of leukemia in fetuses with Down syndrome. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2010;39:667-671.
- ¹² Keung YK, Buss D, Chauvenet A, Pettenati M. Hematologic malignancies and Klinefelter syndrome. A chance association? *Cancer Genet Cytogenet* 2002;139:9-13.
- ¹³ Yaniv I, Lewy H, Avrahami G, Jeison M, Stark B, Laron Z. Possible link between month of birth and childhood leukemia supports the hypothesis of an infectious etiology. *Isr Med Assoc J* 2010;12:775-776.
- ¹⁴ Schulze-Rath R, Hammer GP, Blettner M. Are pre- or postnatal diagnostic X-rays a risk factor for childhood cancer? A systematic review. *Radiat Environ Biophys* 2008;47:301-12.
- ¹⁵ Christensen MS, Heyman M, Möttönen M, Zeller B, Jonmundsson G, Hasle H; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992-2001. *Br J Haematol* 2005;131:50-58.
- ¹⁶ Pui CH, Howard SC: Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol* 2008;9: 257-268.
- ¹⁷ Hijiya N, Liu W, Sandlund JT, Jeha S, Razzouk BI, Ribeiro RC, et al. Overt testicular disease at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: lack of therapeutic role of local irradiation. *Leukemia* 2005;19 :1399-403.
- ¹⁸ Molgaard-Hansen L, Möttönen M, Glosli H, Jónmundsson GK, Abrahamsson J, Hasle H; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Treatment-related deaths in second complete remission in childhood acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2011;152:623-630.
- ¹⁹ Veringa SJ, van Dulmen-den Broeder E, Kaspers GJ, Veening MA. Blood pressure and body composition in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 (en prensa).

-
- ²⁰ Fulbright JM, Raman S, McClellan WS, August KJ. Late effects of childhood leukemia therapy. *Curr Hematol Malig Rep* 2011;6:195-205.
- ²¹ Molgaard-Hansen L, Möttönen M, Glosli H, Jónmundsson GK, Abrahamsson J, Hasle H; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Early and treatment-related deaths in childhood acute myeloid leukaemia in the Nordic countries: 1984-2003. *Br J Haematol*. 2010;151:447-459.
- ²² Díaz del Castillo E. San Juan de Pasto: Siglo XVI. Bogotá: Fondo Cultural Cafetero;1987. 334p.
- ²³ Torres M. Sobre la fundación de Pasto. *Boletín de Historia y Antigüedades de la Academia Colombiana de Historia* 1984;71:253-262.
- ²⁴ Moreno-Ruiz E. Noticias sobre los primeros asentamientos españoles en el sur de Colombia. *Revista Española de Antropología Americana*, 1971;6: 423-440.
- ²⁵ Departamento Nacional de Estadística (DANE). Proyecciones municipales de población 2005-2011 sexo y grupos de edad.[Online]. Citado en 2011. [fecha de acceso: 12 de Octubre de 2011]. Disponible en URL: www.dane.gov.
- ²⁶ Kersey JH. The role of allogeneic-cell transplantation in Leukemia. *N Engl J Med* 2010; 363:2091-2101.
- ²⁷ Martínez B, Sánchez C, Sánchez V, Torres L. Relevancia de la morfología a través del tiempo en el diagnóstico de la leucemia linfocítica aguda. *Rev Colomb Cancerol* 2010;10:291-294.
- ²⁸ Smith MA, Seibel NL, Altekruze SF, et al.: Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol* 28 (15): 2625-34, 2010.
- ²⁹ Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, et al., eds.: SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1999.
- ³⁰ Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al.: Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 21 (24): 4642-9, 2003.
- ³¹ Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52:23-47.
- ³² Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S; Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. Infant acute leukemia and maternal exposures during pregnancy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(12):2336-41
- ³³ Maloney KW, Carroll WL, Carroll AJ, et al.: Down syndrome childhood acute lymphoblastic leukemia has a unique spectrum of sentinel cytogenetic lesions that influences treatment outcome: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 116 (7): 1045-50, 2010.
- ³⁴ Rosell AI, FJ Rafecas, LEUCEMIAS, Servicio de Hematología H. U. Dr Peset, Valencia, España.
- ³⁵ Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al.: The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia: concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol* 47 (4): 553-61, 1981
- ³⁶ Boissel N, Auclerc MF, Lhéritier V, et al.: Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 21 (5): 774-80, 2003
- ³⁷ Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds.: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2008.
- ³⁸ Moorman AV, Ensor HM, Richards SM, et al.: Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Lancet Oncol* 11 (5): 429-38, 2010.
- ³⁹ Rosell AI, FJ Rafecas, LEUCEMIAS, Servicio de Hematología H. U. Dr Peset, Valencia, España.
- ⁴⁰ Pui CH, Evans WE: Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 354 (2): 166-78, 2006.
- ⁴¹ Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, et al.: Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features: a Childrens Cancer Group phase III trial. *J Clin Oncol* 11 (3): 527-37, 1993.

-
- ⁴² Veerman AJ, Kamps WA, van den Berg H, et al.: Dexamethasone-based therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the prospective Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) protocol ALL-9 (1997-2004). *Lancet Oncol* 10 (10): 957-66, 2009.
- ⁴³ Pui CH, Pei D, Sandlund JT, et al.: Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 24 (2): 371-82, 2010.
- ⁴⁴ Pullen J, Boyett J, Shuster J, et al.: Extended triple intrathecal chemotherapy trial for prevention of CNS relapse in good-risk and poor-risk patients with B-progenitor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 11 (5): 839-49, 1993.
- ⁴⁵ Mattano LA Jr, Sather HN, Trigg ME, et al.: Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 18 (18): 3262-72, 2000.
- ⁴⁶ The Leukemia & Lymphoma Society, La leucemia, el linfoma y el mieloma Trasplatación de células troncales de la sangre y de la médula ósea.
- ⁴⁷ National Cancer Institute. Leucemia mieloide infantil aguda/otras malignidades mieloides. [Online]. Citado en 2008. [fecha de acceso: 3 de Febrero de 2010]. Disponible en URL: <http://www.meb.uni-bonn.de/cancernet/spanish/101081.html>
- ⁴⁸ Seiter K, Besa EC. Acute Lymphoblastic Leukemia. [Online] Citado en 2011 [fecha de acceso: 12 de Octubre de 2011]. Disponible en URL: <http://emedicine.medscape.com/article/207631-overview>
- ⁴⁹ Seiter K, Besa EC. Acute Myelogenous Leukemi. [Online] Citado en 2011 [fecha de acceso: 12 de Octubre de 2011]. Disponible en URL: <http://emedicine.medscape.com/article/197802-overview>
- ⁵⁰ Kwong YL, Yeung DY, Chan JC. Intrathecal chemotherapy for hematologic malignancies: drugs and toxicities. *Ann Hematol.* 2009;88:193-201.
- ⁵¹ Ministerio de Protección Social. Instituto Nacional de Salud. Instituto Nacional de Cancerología. Protocolo de vigilancia centinela en salud pública de las leucemias agudas pediátricas. Definiciones operativas y clasificación de casos para la vigilancia. [Online]. Citado en 2005. [fecha de acceso: 16 de Mayo de 2011]. Disponible en URL: <http://www.dssa.gov.co/index.php/salud-publica/protocolos>
- ⁵² Shah A, Coleman MP. Increasing incidence of childhood leukaemia: a controversy re-examined, *Br J Cancer* 2007; 97:1009 – 1012.
- ⁵³ Müller J, Kovács G, Jakab Z, Rényi I, Galántai I, Békési A, Kiss C, Nagy K, Kajtár P, Bartyik K, Masát P, Magyarosy E. Treatment results with ALL-BFM-95 protocol in children with acute lymphoblastic leukemia in Hungary. *Orv Hetil.* 2005;146:75-80.
- ⁵⁴ Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Avalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer.* 2011 Aug 17;11:355.
- ⁵⁵ Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al (eds). *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
- ⁵⁶ Arico M, Biondi A, Pui CH: Juvenile myelomonocytic leukemia [see comments]. *Blood* 90:479-88, 1997
- ⁵⁷ Harris RE, Al-Rashid R. Seasonal variation in the incidence of childhood acute lymphocytic leukemia in Nebraska. *Nebraska Med J* 1984;6:192-198.
- ⁵⁸ Ross JA, Severson RK, Swensen AR, Pollock BH, Gurney JG Robison LL. Seasonal variations in the diagnosis of childhood cancer in the United States. *Br J Cancer* 1999;81:549-553.
- ⁵⁹ Tang JY, Gu LJ. Report on induction efficacy of protocol ALL-2005 and middle term follow-up of 158 cases of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2009;30:289-293.
- ⁶⁰ Imaizumi M, Tawa A. Prospective study of a therapeutic regimen with all-trans retinoic acid and anthracyclines in combination of cytarabine in children with acute promyelocytic leukaemia: the

Japanese childhood acute myeloid leukaemia cooperative study. *Br J Haematol.* 2011;152:89-98.

⁶¹ Kim H, Lee JH, Choi SJ, Lee JH, Seol M, Lee YS, Kim WK, Lee JS, Lee KH.

Risk score model for fatal intracranial hemorrhage in acute leukemia. *Leukemia.* 2006 ;20:770-776.

ANEXOS

**FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN MARTÍN
FACULTAD DE MEDICINA**

Anexo A. FORMATO RECOLECCIÓN DE DATOS

Objetivo: Determinar las principales complicaciones de niños y adolescentes diagnosticados con leucemias agudas que asistieron al Hospital Infantil los Ángeles durante el período 2000 a 2010 en Pasto, Nariño, Colombia.

No. Historia Clínica: _____ **Sexo:** M ____ F ____ **Edad:**

Afiliación: Si ____ No ____ Contributivo Subsidia
Nivel socioeconómico: Estrato y 2 Est 3 y 4 Estrato 5 y 6
Fecha de ingreso hospitalario: Año ____ Mes ____
Fecha de egreso hospitalario: Año ____ Mes ____
Año de diagnóstico: _____
Tipo de diagnóstico: Leucemia linfoide Leucemia mieloide

TIPO DE TRATAMIENTO LEUCEMIA LINFOIDE

Prefase (Semana _____) **0):**

Fase I: Inducción 1- 5 **semanas**
(tratamiento) _____

Tipo de complicaciones:

1. Infección	<input type="checkbox"/>
2. Síndrome de lisis tumoral	<input type="checkbox"/>
3. Trombosis	<input type="checkbox"/>
4. Hemorragias	<input type="checkbox"/>
5. Crisis convulsiva	<input type="checkbox"/>
6. Otra _____	

Observaciones:

Fase II: Intensificación 6 – 10 semanas
(tratamiento) _____

tipo de complicaciones:

1. Infección	<input type="checkbox"/>
2. Síndrome de lisis tumoral	<input type="checkbox"/>
3. Trombosis	<input type="checkbox"/>

- 4. Hemorragias
- 5. Crisis convulsiva

6. Otra _____

Observaciones:

Fase III: Consolidación (tratamiento) 11 a 18 semanas

Protocolo III-I

- Tipo de complicaciones:**
- 1. Infección
 - 2. Síndrome de lisis tumoral
 - 3. Trombosis
 - 4. Hemorragias
 - 5. Crisis convulsiva

6. Otra _____

Observaciones:

Mantenimiento intermedio (24 -35 semanas)

Protocolo III-II

- Tipo de complicaciones:**
- 1. Infección
 - 2. Síndrome de lisis tumoral
 - 3. Trombosis
 - 4. Hemorragias

5. Crisis convulsiva

6. Otra _____

Observaciones:

Mantenimiento largo (41 -77 semanas)

Mantenimiento largo (81 -104 semanas)

TIPO DE TRATAMIENTO LEUCEMIA MIELOIDE

Prefase

(Semana

0):

**Fase I:
(tratamiento)**

I:

Inducción

1-

5

semanas

Tipo de complicaciones: 1. Infección

2. Síndrome de lisis tumoral

3. Trombosis

4. Hemorragias

5. Crisis convulsiva

6. Otra _____

Observaciones:

**Fase II: Intensificación 6 – 10 semanas
(tratamiento)**

tipo de complicaciones: 1. Infección

2. Síndrome de lisis tumoral

3. Trombosis

4. Hemorragias

5. Crisis convulsiva

6. Otra _____

Observaciones:

Fase III: Consolidación (tratamiento) 11 a 18 semanas

Protocolo III-I

- Tipo de complicaciones:**
- 1. Infección
 - 2. Síndrome de lisis tumoral
 - 3. Trombosis
 - 4. Hemorragias
 - 5. Crisis convulsiva

6. Otra _____

Observaciones:

Mantenimiento intermedio (24 -35 semanas)

Protocolo III-II

- Tipo de complicaciones:**
- 1. Infección
 - 2. Síndrome de lisis tumoral
 - 3. Trombosis
 - 4. Hemorragias
 - 5. Crisis convulsiva

6. Otra _____

Observaciones:

Mantenimiento largo (41 -77 semanas)

Mantenimiento largo (81 -104 semanas)

Número de meses en tratamiento: _____

- Tipo de complicaciones:**
- 1. Infección
 - 2. Síndrome de lisis tumoral
 - 3. Trombosis
 - 4. Hemorragias
 - 5. Crisis convulsiva
 - 6. Otra _____

Supervivencia: Vivo Muerto

Responsable: _____

COMPLICACIONES EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIAS AGUDAS PEDIÁTRICAS DEL HOSPITAL INFANTIL LOS ÁNGELES DE PASTO, NARIÑO, COLOMBIA – 2008 A 2010

Acosta AM, Pantoja JA, Peña JA

Resumen

Objetivo: Determinar las complicaciones en niños con leucemias agudas linfocítica y mieloide, tratados con el protocolo BFM 95 durante el período 2008 a 2010 en el Hospital Infantil “Los Ángeles”. **Materiales y métodos:** Un estudio de cohorte retrospectiva fue diseñado para hacer un seguimiento a niños tratados con el protocolo BFM 95 durante tres años en el Hospital Infantil “Los Ángeles”. Los datos fueron obtenidos de historias clínicas. La supervivencia se analizó mediante el método Kaplan-Meier. **Resultados:** Cincuenta y dos niños fueron incluidos en este estudio. De éste grupo 47 tuvieron leucemia linfocítica aguda (90,4%), y 5 leucemia mieloide aguda (9,6%). Treinta y cinco (67,3%) presentaron complicaciones. Veintitrés niños (65,7%) presentaron complicaciones infecciosas siendo las más frecuentes. Kaplan-Meier reveló diferencias entre la leucemia mieloide y linfocítica aguda. **Conclusiones:** La incidencia de complicaciones fue alta. El análisis de supervivencia establece un patrón similar al de la literatura científica.

Palabras Clave: leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, complicaciones, infecciosas, hemorrágicas, análisis de supervivencia

Abstract

Objective: To determine complications of children with acute lymphoblastic and myeloid leukemia treated with BFM 95 protocol from 2008 to 2010 at Hospital Infantil “Los Ángeles”. **Materials and Methods:** A retrospective cohort study was designed to follow up children treated with BFM-95 protocol during three years at Hospital Infantil “Los Ángeles”. Data were obtained from medical records. The survival was analysed by Kaplan-Meier method. **Results:** Fifty two children were included in this study. ALL of the group 47 (90.4%) had leukemia, lymphocytic acute and 5 (9.6%) leukemia myeloid acute. Thirty five (67.3%) presented complications. Twenty three children (65.7%) showed infectious complications being the most frequent. Kaplan-Meier analysis revealed differences between leukemia, lymphocytic acute and leukemia myeloid acute. **Conclusions:** The incidence of complications was high. The survival analysis establish a similar pattern to the scientific literatura.

Key Words: leukemia, lymphocytic, acute; leukemia, myeloid, acute, complications, infectious, hemorrhagic, survival analysis.

Introducción

La American Cancer Society define a la leucemia en la infancia como un cáncer de las células primitivas productoras de sangre relacionada a los glóbulos blancos, aunque, podría comenzar en otros tipos de células sanguíneas. Ésta inicia en la médula ósea. En la mayoría de los casos invade la sangre muy rápidamente, de ahí, que puede extenderse a otras partes del cuerpo, como a los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado, el sistema nervioso central, los testículos u otros órganos¹. Existen dos tipos de leucemia de acuerdo a su manifestación clínica, las de tipo agudo y crónico. Entre las de tipo agudo están las linfocíticas como Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) que representa aproximadamente 3 de cada 4 casos de leucemia infantil. Este tipo de leucemia se inicia en las células linfoides de la médula ósea, es decir, es un cáncer de las células productoras de linfocitos, que se llaman linfoblastos². De la misma manera está la Leucemia Mieloide Aguda (LMA), que es un cáncer de una de células tempranas (inmaduras) de la médula ósea como eritroides y granulocíticas³.

Se ha establecido que en menores de 15 años, la incidencia de LLA oscila entre 20 a 35 casos por millón⁴. Por otro lado, las leucemias en Suramérica, países como Colombia y Ecuador tienen las tasas de incidencia más altas con 6 casos nuevos por c/100.000 menores de 15 años (tasas ajustadas por edad) en niños y 5,6 casos nuevos

por c/100.000 menores de 15 años en niñas⁵. Las estimaciones para Colombia en 2002 fueron de 2.081 casos nuevos de cáncer y 1.181 muertes por cáncer en menores de 15 años; de éstos, las leucemias aportaron 814 casos nuevos y 608 muertes, con una proporción similar en niños y niñas. Para el año 2005, de acuerdo con la información de estadísticas vitales del DANE se registraron en Colombia 18.400 defunciones en menores de 15 años, de las cuales 833, (4,5%) fueron cánceres. De éstas, 377 (45%) correspondieron a leucemias de cualquier tipo⁶. En el ámbito internacional que cerca de 30% de las neoplasias malignas que se presentan en niños son leucemias, y de éstas más de 75% son LLA⁷.

La etiología de las leucemias se ha asociado a factores genéticos y ambientales. Los factores de riesgo genéticos son aquellos que forman parte de nuestro ADN (la sustancia que porta nuestros genes). Con mayor frecuencia, son heredados. Se ha establecido que hermanos y hermanas de niños con leucemia tienen una probabilidad ligeramente mayor de 2 a 4 veces más que lo normal de desarrollar leucemia. El riesgo es mucho mayor entre gemelos idénticos. Si un gemelo idéntico desarrolla leucemia infantil, el otro gemelo tiene aproximadamente un 20% de desarrollar leucemia también⁸. Aunque algunos factores genéticos aumentan el riesgo de desarrollar leucemia infantil, la mayoría de los casos de leucemia no

están relacionados con ninguna causa genética conocida. Por otro lado, existen trastornos hereditarios que aumentan el riesgo de que un niño desarrolle leucemia de tipo LLA, como el Síndrome de Li-Fraumeni⁹, Síndrome de Down (trisomía 21)¹⁰, y Síndrome de Klinefelter¹¹. En relación con los factores ambientales el estudio de Yaniv et al., en 2010 menciona que el tiempo estacional podría influir sobre los subtipos de leucemias en la infancia¹². Además, la revisión sistemática de Schulze-Rath, concluye que la exposición radiológica *in-utero* para diagnóstico está asociada al incremento de riesgo de cáncer en la infancia, especialmente leucemia¹³.

Las leucemias agudas pediátricas tienen diferentes niveles de tratamiento, en su fase inicial general para la LLA se realiza una inducción a la remisión clínica y hematológica: incluye varios medicamentos según el protocolo, prevención o profilaxis de sistema nervioso central (SNC): se administra 1, 2 o 3 agentes vía intratecal mediante una punción lumbar, obtención de líquido cefalorraquídeo para estudio de las células. Procedimiento que se repite en varias fases del tratamiento; incluye entre 11 a 15 punciones durante todo el tratamiento, consolidación donde el paciente es hospitalizado para hidratación e infusión continua de quimioterapia además de medicamentos intratecales, mantenimiento (medicamentos por vía oral), reintensificación, y

mantenimiento. Por su parte, en la LMA se maneja una inducción a la remisión clínica y hematológica, una etapa de consolidación e intensificación.

En relación con la LLA, aproximadamente 1 a 3% de los pacientes mueren durante la terapia de inducción y otro 1 a 3% muere durante la remisión inicial por complicaciones relacionadas con el tratamiento¹⁴. En la actualidad, se trata a la mayoría de los niños recién diagnosticados con LLA sin radiación craneal; muchos grupos administran la radiación craneal solo a aquellos pacientes considerados con riesgo más alto de recaída posterior del SNC, como aquellos con leucemia del SNC documentada en el momento del diagnóstico (>5 GB/ μ l con blastocitos; SNC3) o fenotipo de células T con recuento alto de GB¹⁵. El compromiso testicular manifiesto en el momento del diagnóstico se presenta en aproximadamente 2% de los varones. En los primeros ensayos de LLA, el compromiso testicular en el momento del diagnóstico era uno de los factores pronósticos adversos. Sin embargo, con un tratamiento inicial más enérgico no resulta claro el significado pronóstico del compromiso testicular inicial¹⁶.

Por otro lado, la literatura reporta que las infecciones son la principal causa de muerte en LMA¹⁷. De acuerdo con las complicaciones post-tratamiento, Veringa et al., en 2011 observaron en sobrevivientes de la infancia de LLA, un

incremento significativamente más elevado de presión sistólica y diastólica. Además, en mujeres tratadas con terapia de radiación craneal tuvieron la más alta prevalencia y el más alto riesgo de sobrepeso y obesidad¹⁸. De la misma manera, los efectos a largo plazo de la LLA y LMA pueden estar relacionados con citotoxicidad, malignidad secundaria, anormalidades endocrinas, cambios en la reproducción, déficits neurocognitivos y efectos psicosociales.¹⁹

Según la literatura internacional la supervivencia a las leucemias agudas es elevada, sin embargo, en casos de LMA, se reporta que de un 5 a 15% de los pacientes aún mueren por complicaciones relacionadas al tratamiento²⁰. Por lo anterior, es necesario determinar cómo es comportamiento de la enfermedad en relación con la supervivencia de niños en países en transición epidemiológica y demográfica. Además, en la ciudad de Pasto, no existe un conocimiento ni un indicador sobre las principales complicaciones relacionadas con el tratamiento de las leucemias pediátricas agudas, por lo cual, es indispensable su registro. En este sentido, el objetivo de este estudio es determinar las principales complicaciones de niños y adolescentes diagnosticados con leucemias agudas que asistieron al Hospital Infantil los Ángeles durante el período 2008 a 2010 en Pasto, Nariño, Colombia.

Materiales y Métodos

Diseño de estudio:

El tipo de estudio es observacional y el análisis de esta investigación fue basado en una cohorte retrospectiva de niños con diagnóstico de leucemia aguda (linfocítica y mieloide) entre el período 2007 y 2010. La muestra incluyó a 52 niños que fueron atendidos en el período entre Enero de 2008 y Diciembre de 2010 en el Hospital Infantil “Los Ángeles”.

Criterios de inclusión:

- Niños y adolescentes, que hayan sido diagnosticados bajo los siguientes criterios diagnósticos de leucemia aguda: Caso confirmado de leucemia linfocítica aguda pediátrica. Se considera caso confirmado de leucemia linfocítica aguda pediátrica, a todo menor de 15 años con aspirado o biopsia de médula ósea donde el 25% o más de las células nucleadas son blastos linfocíticos (LLA). Caso confirmado de leucemia mieloide aguda pediátrica. Se considera caso confirmado de leucemia mieloide aguda pediátrica, a todo menor de 15 años con aspirado o biopsia de médula ósea donde el 20% o más de las células nucleadas son blastos mieloides (LMA)²¹.
- Niños y adolescentes que estuvieran en edades de 0 a 15 años.

- Niños y adolescentes que estén en cualquier fase de tratamiento de leucemia aguda.
- Niños y adolescentes cuyo estado al final de estudio fuera vivo o muerto según diagnóstico de egreso por los médicos del hospital.

Criterios de exclusión:

- Niños y adolescentes quienes fueron diagnosticados con leucemia crónica.
- Niños y adolescentes quienes abandonaron el tratamiento para leucemia aguda en la fase inicial (inducción) de la terapia.
- No se incluyó a niños y adolescentes con historia clínica incompleta para las variables del estudio.

Variables: socio-demográficas, complicaciones, componentes BFM-95, duración de tratamiento, y supervivencia.

Procedimiento:

1. Una vez aprobado el proyecto de investigación, se solicitó autorización para revisar el protocolo de manejo y determinar la muestra tentativa de casos de leucemia aguda del año 2007 a 2010 al Servicio de Estadística del Hospital donde se llevará a cabo el estudio.
2. Se realizó la aplicación del instrumento de recolección de datos

previa autorización de la directora del Hospital Infantil “Los Ángeles”.

3. Se realizó una calibración previa al trabajo de campo basada en la literatura, protocolo y experiencia.

4. Se hizo una revisión retrospectiva de las historias clínicas teniendo en cuenta los datos socio-demográficos, fases de tratamiento y complicaciones clínicas. Estas complicaciones fueron diagnosticadas por los médicos pediatras del Hospital con experiencia en el manejo de leucemias agudas. La evaluación consecutiva de las historias clínicas se realizó en el mes de Agosto de 2011.

Plan de análisis estadístico:

Para el análisis de la información se construyó una base datos en el programa estadístico S.P.S.S. (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) y se utilizarán medidas estadísticas descriptivas como frecuencias y porcentajes, y analíticas como Mann-Whitney para la comparación de grupos con variables ordinales y de efecto e impacto como Riesgo relativo con sus respectivos intervalos de confianza al 95% para medir el riesgo de no supervivencia.

Aspectos Éticos:

La investigación fue diseñada en el marco de los principios éticos de la investigación biomédica del país (Resolución 13437- 1991 del Ministerio de Salud de Colombia). Por lo anterior, el primer paso fue solicitar el permiso institucional al Hospital Infantil “Los Ángeles”, para acceder a la

información a través de las bases de datos e historias clínicas de los pacientes que presentaban leucemias agudas en los años 2008 a 2010. Los registros encontrados fueron de uso exclusivo del grupo de investigadores y docentes relacionados con la investigación. Estos documentos se guardarán por 2 años en la Coordinación de Investigaciones de la Facultad de Medicina, cumpliendo así el principio de confidencialidad.

Resultados

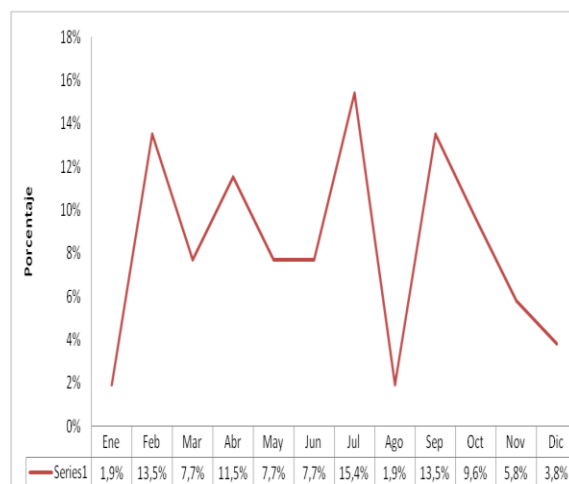
El presente estudio se realizó mediante el seguimiento de historias clínicas de pacientes diagnosticados con leucemia aguda pediátricas en el periodo 2008 a 2010, un total de 52 pertenecieron a esta cohorte, la media de edad fue $7,8 \pm 4,0$ y de los cuales principalmente se presentaron en edades de 7 a 15 años con 28 (53,8%) niños y adolescentes, observándose con mayor frecuencia en dos picos de edad 5 y 9 años con un 15,4% y 9,6% respectivamente. Las leucemias agudas fueron mayores en sexo masculino con 29 (55,8%) casos. La edad pico para las LLA fue de 5 años con 8 casos (17,0%). La razón hombre: mujer para Leucemia Linfocítica Aguda fue 1,35:1 y para las Leucemias Mieloides Agudas fue mayor para las mujeres con 1,5:1. En relación con estrato, el 1 y 2 en 50 (96,2%) fue mayor y subsidiados en 49 (94,2%) (Tabla 1). En la Gráfica 1, se identifica el mayor número de casos en los meses de Febrero con 7 (13,5%), Julio con 8 (15,4%) y Septiembre con 9 (17,3%) según mes de ingreso.

Tabla 1. Características socio demográficas de 52 pacientes diagnosticados con leucemia agudas pediátricas en el Hospital Infantil los Ángeles en el periodo 2008 a 2010 en Pasto, Nariño, Colombia.

Variable Socio-Demográfica	F	(%)
Edad		
0 a 6 años	24	46,2
7 a 15 años	28	53,8
Sexo		
Masculino	29	55,8
Femenino	23	44,2
Estrato Socio-Económico		
Estrato 1 y 2	50	96,2
Estrato 3 y 4	2	3,8
Tipo de Afiliación		
Régimen Subsidiado	49	94,2
Régimen Contributivo	3	5,8

Grafica1. Número de casos por mes de ingreso de Leucemias Agudas

Pediátricas



En la Gráfica 2 y en la Tabla 2, se exponen las tasas de incidencia anuales de leucemias agudas pediátricas para el período 2008 – 2010. Se encontró de manera global que los casos de leucemia se incrementaron en 2009 con 24 casos que corresponden a una tasa de incidencia anual de 426 por c/100.000. En relación el tipo de leucemias, en este mismo año se presentaron 23 casos que es una de tasa de 408 por c/100.000 hab. Por otra parte, para las leucemias agudas mieloides, en el año 2010 se observó el mayor número de casos (3) que corresponde a una tasa de incidencia de 68 por c/100.000 hab. (Gráfica 1 y Tabla 2). Y una incidencia ajustada por sexo para el sexo femenino el año 2008 de 142,8 por c/100.000 hab (8 casos) en el año 2009 160 por c/100.000 hab (9 casos) y en el año 2010 135,3 por c/100.000 hab (6 casos). En el sexo masculino 160,7 por c/100.000 hab (8 casos) en el año 2008, 266,7 por c/100.000 hab (15 casos) en el año 2009 y en al año 2010 112,8 por c/100.000 hab (5 casos)

La incidencia de complicaciones fue de 35 casos (67,3%). Las principales fueron infecciones en 23 casos (65,7%), hemorragias en 4 (11,4%) y otras en 8 (22,9%). En el seguimiento de la cohorte de estudio se encontró que el 7,69% de los pacientes abandonaron el tratamiento y el 11,53% aplazaron el tratamiento en alguna fase del protocolo, 4 casos debido a que la EPS a la cual está afiliado no hizo entrega oportuna del medicamento y 2 de ellos por motivos económicos. Dentro del grupo de otras complicaciones una de las más frecuentes que encontramos fue la mucositis con un 15,3% (8 pacientes), una complicación infecciosa grave en los pacientes con leucemia aguda fue la sepsis aunque no se presentó con mucha frecuencia, sólo en 3 pacientes (5,76%), y 2 de ellos en la etapa de inducción (Tabla 3).

Gráfica 2. Tasa de Incidencia Anual Global de Leucemia Agudas Pediátricas c/100.000 Habitantes.

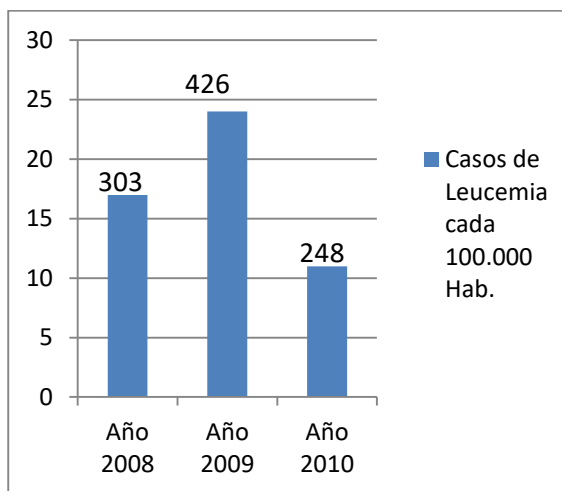


Tabla 2. Tasa de Incidencia Anual de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) y Leucemia Mieloide Aguda (LMA) c/100.000 Habitantes

(Población Hospital Infantil “Los Ángeles” 2008-2010: 15.656)

Tipo	2008		2009		2010		TOTAL	
	Casos	IC al 95%	Casos	IC al 95%	Casos	IC al 95%	Casos	IC al 95%
LAP*	285	253-320	408	369-450	180	155-208	300	267-336
LLA	18	11-29	18	11-29	68	53-86	32	22-45
LMA	303	270-339	426	387-468	248	218-281	332	297-370

*LAP: Leucemias Agudas Pediátricas, LLA: Leucemia Linfocítica Aguda, LMA: Leucemia Mieloide Aguda.

Tabla 5. Complicaciones en el tratamiento de Leucemias Agudas Pediátricas en 37 pacientes del Hospital Infantil “Los Ángeles” de 2008 a 2010, según Protocolo Berlin-Frankfurt-Münich 95.

Caso	Edad	Sexo	Diagnóstico	Prefase (Semana 0)	Fase I Inducción (1 a 5 Semana)	Fase II Intensificación (6 a 10 Semana)	Fase II Consolidación (11 a 18 Semana)	Fase III Protocolo IIIA (19 a 23 Semana)	Fase III Protocolo IIIB (24 a 35 Semana)	Mantenimiento I (36 a 40 Semana)	Mantenimiento II (41 a 104 Semanas)	Supervivencia	Observaciones
Nº 1	4	M	LLA		Infecciosa: "colitis"(4)		Infecciosa: "EDA"(16)		Infecciosa: "EDA"(40)		Infecciosa: "EDA"(69)	V	
Nº 2	5	F	LLA		Otra: "hipoplasia de médula ósea"(5)	Infecciosa: "candidiasis" (7)	Infecciosa: "neumonía" (12). Otra: "toxicidad hepática"(15)				Infecciosa: "otitis media"(86)	V	
Nº 3	2	F	LLA				Otra: "intolerancia a medicamento"(14)		Otra: "mucositis"(33)			V	
Nº 4	3	M	LLA					Infecciosa: "EDA"(20)			Infecciosa: "ascaris"(65).Otra: "S. Cushing"(56), "depresión"(66)	V	
Nº 5	6	F	LLA		Otra: "masa mediastinal" (6)							V	Abandono: "cambio domicilio"
Nº 6	8	M	LLA		Infecciosa: "Hep. B"(6)			Infecciosa: "artritis séptica"(20)			Otra: "mucositis"(82)	V	
Nº 7	4	M	LLA						Infecciosa: "herpes zoster"(24). Otra: "depresión"(26)			V	

N o - 8	2	F	LM A		Hemorragica: "epistaxis"(5)	Infecciosa: "EDA"(6) Hemorragica: "epistaxis"(9). Otra: "mucositis"(6)	Infecciosa: "neumonía"(11), "sepsis"(13)					M	
N o - 9	9	F	LLA		Otra: "anemia"(3). Infecciosa: "EDA"(4)		Hemorrágica: "epistaxis"(12). Infecciosa: "EDA"(16)					V	Abandono: "\$"
N o - 10	15	F	LM A		Hemorragica: "equimosis"(3)							M	
N o - 11	6	M	LLA						Infecciosa: "neumonía", otitis media"(24)			V	
N o - 12	5	M	LLA		Infecciosa: "EDA", "artritis séptica"(4)	Otra: "mucositis"(4)						V	
N o - 13	12	M	LLA		S. lisis tumoral(2) Otra: "IRA"(5)						Otra: "hipoplasia de médula ósea"(72)	V	
N o - 14	4	M	LLA		Infecciosa: "neumonía"(3)							V	

N o · 1 5	4	F	LLA				Infecciosa: "rinofaringitis viral"(13)				V	
N o · 1 6	9	F	LLA	Hemorrá gica: "epistaxi s"					Otra:"mucosi tis"(26)		V	Abandono: "no causa"
N o · 1 7	1	F	LLA		Infeccios a: "otitis media", Hepa. B"(4)						V	Abandono: "no causa"
N o · 1 8	1	M	LLA	Infeccios a: "bactere mia"						Otra:"depresión"(6 6), "deterioro neuroológico"(71)	M	Aplazamiento: "EPS"
N o · 1 9	1	F	LLA	S. lisis tumoral							V	Aplazamiento"\$"
N o · 2 0	6	M	LLA		Infeccios a: "neumon ía", "sep sis"(5)						V	Aplazamiento: "EPS"
N o · 2 1	5	F	LLA			Otra: "intolera ncia al medica mento"(7)	Otra: "mucositis"(1 1)		Otra: "IRA"(33)		V	
N o · 2 2	1	F	LLA						Infecciosa: "otitis media"(36), "rinofaringitis viral"(40)		M	Aplazamiento: "EPS"
N o	5	M	LLA						Hemorrágica :"equimosis"		V	

. 2 3								(33)					
N o . 2 4	1 2	M	LLA				Otra: "intolerancia a medicament o", "mucositis"(1 7)				Infecciosa: "herpes zoster" (90)	V	
N o . 2 5	8	M	LLA			Hemorrá gica: "epistaxi s"(8)						V	Aplazamiento: "\$"
N o . 2 6	1 5	F	LLA		Otra: "hipopla sia de médula ósea"(2)	Infeccios a: "otitis media". Otra: "mucosit is"(6)	Infecciosa: "rinofaringitis viral" (24)				Infecciosa: "neumonía"(57)	V	Aplazamiento: "EPS"
N o . 2 7	1	F	LLA	Infeccios a (colitis)					Hemorrágica : "epistaxis"(4 0)		Hemorrágica: "epistaxis"(58y70)	M	
N o . 2 8	5	M	LLA		Infeccios a: "sepsis" (1)			Otra: "HTA"(23)			Infecciosa: "rinofaringitis viral"(53,69,77)	V	
N o . 2 9	5	M	LLA		Infeccios a: "colitis"(2)	Otra: "hipopla sia de médula"(7)						V	
N o . 3 0	1	M	LLA			Infeccios a: "neumon ía"(6)						V	
N o .	1	M	LLA			Infeccios a:						V	

. 3 1						"candidiasis"(8)							
N o . 3 2	2	F	LLA					Infecciosa: "artritis séptica"(22)				V	
N o . 3 3	6	M	LLA								Otra: "hipoplasia de médula"(55)	V	
N o . 3 4	7	M	LLA					Otra: "mucositis"(2 5)				V	
N o . 3 5	1 3	M	LLA			Otra: "hipoplasia de médula ósea"(8)						V	

Durante la cohorte de estudio de forma global se encontró que el sexo masculino presentó complicaciones en 29 casos (55,8%) siendo la infecciosa la más frecuente con 14 casos (60,9%). En cuanto a la edad, el grupo etario de 0 a 6 años presentó 24 casos (46,2%), con una mayor incidencia de casos de infección con 14 (60,9%). El grupo de 7 a 15 años tenían otro tipo de complicación con 16 casos (64%). De acuerdo al número de complicaciones en cada fase de tratamiento, el mayor número fue de orden infeccioso, y se presentaron en la etapa de Inducción con 8 casos (22,8%). Sin embargo, las complicaciones hemorrágicas se observaron con mayor frecuencia durante la fase de Intensificación en 3 (33,3%) y otro tipo de complicaciones tienen la misma frecuencia de casos durante las fases de Inducción, Intensificación y Mantenimiento con 5 casos (19,2%) (Tabla 4 y 5).

Tabla 4. Complicaciones en el tratamiento de Leucemias Agudas Pediátricas según edad y sexo.

Variable*	Infecciosas		Hemorrágicas		Otras		Total	
Edad	F	%	F	%	F	%	F	%
0 a 6	14	60,9	1	25	9	36	24	46,2
7 a 15	9	34,1	3	75	16	64	28	53,8
Sexo								
Masculino	14	60,9	2	50	13	52	29	55,8
Femenino	9	39,1	2	50	12	48,0	23	44,2

*p>0,05

Tabla 5. Número Total de Complicaciones en el tratamiento de Leucemias Agudas Pediátricas según fase de tratamiento.

Fase	Infecciosas		Hemorrágicas		Otras		Total	
	F	%	F	%	F	%	F	%
Prefase	2	5,7	1	11,1	1	3,8	4	5,7
Inducción	8	22,8	1	11,1	5	19,2	14	20
Intensificación	5	14,2	3	33,3	5	19,2	13	18,5
Consolidación	5	14,2	1	11,1	4	15,3	10	14,2
Protocolo IIIA	6	17,1	-	-	4	15,3	10	14,2
Protocolo IIIB	2	5,7	2	22,2	2	7,6	6	8,5
Mantenimiento I	-	-	-	-	-	-	-	-
Mantenimiento II	7	20,0	1	11,1	5	19,2	13	18,5
Total	35	100	9	100	26	100	70	100

El Riesgo Relativo (RR) en relación con las complicaciones más frecuentes y mortalidad en las LAP fue de 2,06 IC al 95%: 0,26-16,65 ($p>0,05$) para infecciones y de 1,93 con IC al 95%: 0,28-13,32 ($p>0,05$) para hemorrágicas.

En relación con los niveles de supervivencia, el nivel global fue de 90,4% y fue mayor para LLA (93,6%) mientras que para la LMA fue solo del 60%(Tabla 6 y Gráfica 3). Al relacionar el nivel de supervivencia global con la presencia de complicación se observó una disminución en este nivel de supervivencia de un 4,7%. El nivel de supervivencia de los pacientes que se complicaron fue de 85,7% mientras que en los pacientes que no se complicaron fue del 100%, con una diferencial de 14,3%. La supervivencia para pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda que presentaron complicaciones durante el tratamiento es de 0% y el límite de estancia en tratamiento es de aproximadamente 60 semanas (Tabla 5-6 y Grafica 3-4).

Tabla 6. Nivel de Supervivencia por tipo de diagnóstico (Kaplan-Meier)

Tipo de LAP	Nº Total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	%
LLA	47	3	44	93,6
LMA	5	2	3	60,0
Global	52	5	47	90,4

Gráfica 3. Niveles de Supervivencia global para LAP.

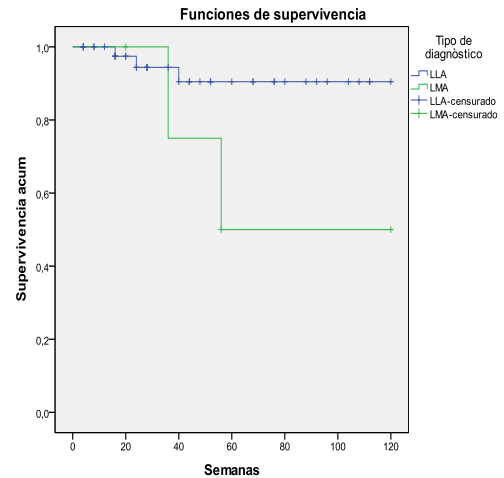
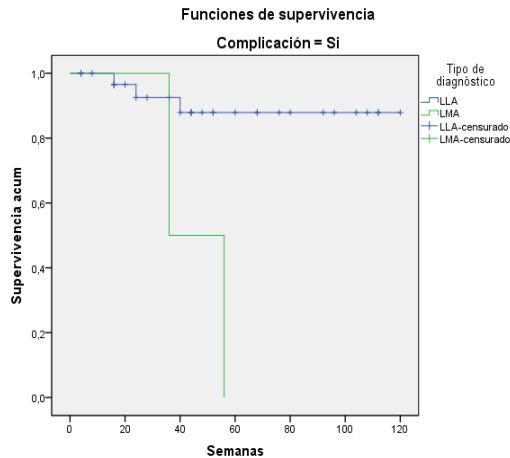


Tabla 6. Nivel de Supervivencia por tipo de diagnóstico y complicaciones.

Complicación	Tipo LAP	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
				Nº	Porcentaje
Si	LLA	33	3	30	90,9
	LMA	2	2	0	0,0
	Global	35	5	30	85,7
No	LLA	14	0	14	100,0
	LMA	3	0	3	100,0
	Global	17	0	17	100,0
Global	Global	52	5	47	90,4

Gráfica 4. Niveles de Supervivencia según LAP y presencia de complicación.



Discusión

Las leucemias agudas son un tipo de cáncer de médula ósea que afectan principalmente a menores de 15 años en nuestro medio, se caracterizan por tener un curso rápido entre el tiempo de inicio de la enfermedad y el momento del diagnóstico. La leucemia es el cáncer más común en niños (0-14 años), lo que representa un tercio de todas las neoplasias malignas. Las tasas de incidencia aumentan a un máximo alrededor de los 3-4 años y luego declive. Unos 400 niños son diagnosticados en Inglaterra y Gales cada año, y cerca de 100 mueren por esta causa. Cuatro de cada cinco casos de leucemia en los niños son LLA, y el resto de casi todos con leucemia mieloide aguda (LMA)²².

En nuestro estudio se encontró una relación de leucemia linfocítica aguda de 9 a 1 con respecto a la leucemia mieloide aguda, lo cual equivale a 47 casos de LLA (90.4%) y 5 casos de LMA (9.6%) esta diferencia tan marcada puede explicarse

debido a un aumento de la incidencia de LLA en las últimas décadas tal como lo demuestran estudios realizados en Europa, donde la incidencia de leucemia linfocítica infantil (LLA) aumentó significativamente en un promedio de 1,4% por año durante 1970-1999²³. La LLA en el presente estudio, es más frecuente a los 5 años con un 17,0% similar a lo observado por Pérez-Saldivar et al., en 2011 en un estudio previo en la Ciudad de México, donde los picos de incidencia de LLA fueron en edades de 1 a 4 años²⁴. En este estudio la razón hombre: mujer para LLA fue 1,35:1, levemente superior a la observada por Müller et al., en niños de Hungría de 1,27:1.

En este estudio se encontró que la leucemia linfocítica aguda es más frecuente en hombres que en mujeres con un 13.4%, mientras que la leucemia mieloide aguda es casi similar en hombres que en mujeres (con una variación de 2% una respecto a la otra), literatura internacional reporta datos de incidencia respectivos a los encontrados en nuestra investigación como la incidencia de LLA en niños menores de 15 años de edad fue consistentemente mayor entre los hombres (aproximadamente 20%) en relación con las mujeres²⁵, sin embargo, la incidencia de la LMA fue similar tanto para hombres como para las mujeres de todas las edades²⁶.

Los meses en los cuales ingresaron más pacientes fueron febrero, julio y septiembre con un 13,5%, 15,4% y 17.3 % respectivamente puede haber una asociación con cambios climáticos y de ambiente las cuales están asociadas a diferentes infecciones virales que al parecer desencadenan esta enfermedad, como lo demuestran estudios realizados

en los Estados Unidos, donde se encontraron variaciones estacionales estadísticamente significativas en la el diagnóstico de tumores malignos incluyendo varios LLA, En este sentido, Harris et al.²⁷, en 1984 compararon la temporada riesgo de la LLA infantil en los casos diagnosticados en este país, en el norte (superior a 40° de latitud), incluyendo Seattle, Nebraska, Iowa, Detroit y Connecticut con los casos diagnosticados en el sur de Estados Unidos (menos de 40° de latitud), incluyendo San Francisco, Utah, Nuevo México y Atlanta. Encontraron patrones trimodales más complejos, con picos estacionales en Abril, Agosto y Diciembre para el norte del total de los casos, y los picos de temporada en Febrero, Julio y Octubre para localidades del sur. Los autores sugieren que estos picos podrían coincidir con elevaciones estacionales en la aparición de alergias y procesos infecciosos, incluyendo una mayor frecuencia de árboles y la hierba polen en la primavera y la influenza en el invierno²⁸.

La incidencia de complicaciones que encontramos fue de 35 casos (67,3%). Las principales fueron infecciosas en 23 casos (65,7%), de éstas el 22,8% se presentaron en la fase de inducción, como lo encontró Tang et al.²⁹, en Japón en 2009, en el cual el 27,2% de las complicaciones infecciosas se observaron en esta etapa. La sepsis una complicación grave pero no frecuente se presentó en nuestro estudio en 5,76% y en su mayoría durante la fase de inducción, de forma similar (5.6%) en el estudio realizado por Imaizumi et al.³⁰, en Japón en 2011, sin embargo, la mayoría de casos fue en la fase de consolidación. Al parecer este cambio se presentó debido a que en Japón se utilizan dosis más altas de antineoplásicos durante la fase de

consolidación mientras que en el Hospital Infantil Los Ángeles las dosis son mayores en la fase de inducción, lo cual predispone a que se presente este tipo de complicación por depresión del sistema inmunológico. Las complicaciones hemorrágicas fueron las más frecuentes después de las infecciosas (11,4%), porcentaje levemente inferior a lo encontrado por Kim et al.³¹, en Korea en 2006 en donde la frecuencia de estas fue del 18,9% con los protocolos de BFM90 y 95. El nivel de supervivencia libre del evento a las 120 semanas obtenido para los pacientes con LLA mediante el método de Kaplan-Meier en nuestro estudio fue de 93,6% y para LMA fue 60%.

Conclusiones

Se encontró una mayor frecuencia en la aparición de leucemia en dos picos 5 y 9 años. Las leucemias agudas fueron mayores en el sexo masculino, cuya razón de masculinidad para Leucemia Linfocítica Aguda fue 1,35:1 y la de femineidad para las Leucemias Mieloides Agudas fue de 1,5:1.

En relación con el estrato socio económico, el 1 y 2 fueron en los que más se presentó la enfermedad.

Se encontró de manera global que los casos de leucemia alcanzaron una incidencia de 332 casos por c/100.000 h.

Las principales complicaciones fueron infecciosas y hemorrágicas.

La fase que presentó un mayor número de complicaciones fue la inducción siendo más frecuentes las infecciosas, las complicaciones hemorrágicas se observaron con mayor frecuencia durante la fase de Intensificación.

El riesgo de mortalidad por complicaciones infecciosas es 2,06 veces mayor y el riesgo de mortalidad por complicaciones hemorrágicas es 1,93 veces mayor que en los pacientes que no presentaron estas complicaciones.

En relación con los niveles de supervivencia, el nivel global fue de 90,4% y fue mayor para LLA (93,6%) mientras que para la LMA fue solo del 60%.

El nivel de supervivencia global con la presencia de complicación se disminuye en un 4,7%

Referencias Bibliográficas

¹ American Cancer Society. Childhood Leukemia. [Online]. Citado en 2009. [fecha de acceso: 17 de Junio de 2011]. Disponible en URL:

<http://cancerscreeningcenters.org/cancer/cancer%20facts/leukemia%20childhood5021.00.pdf>

² National Cancer Institute. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®). [Online]. Citado en 2011. [fecha de acceso: 17 de Junio de 2011]. Disponible en URL:

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/Patient/page1>

³ National Cancer Institute. Childhood Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment. [Online]. Citado en 2010. [fecha de acceso: 17 de Junio de 2011]. Disponible en URL:

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childAML/Patient/page1#Keypoint4>

⁴ Parkin DW, Stiller CA. Childhood cancer in developing countries: environmental factors. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 2:411-417.

⁵ Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase No. 5, version 2.0 IARC Press, Lyon, 2004.

⁶ Ministerio de Protección Social. Instituto Nacional de Salud. Instituto Nacional de Cancerología. Protocolo de vigilancia centinela en salud pública de las leucemias agudas pediátricas. [Online]. Citado en 2005. [fecha de acceso: 16 de mayo de 2011]. Disponible en URL: <http://www.dssa.gov.co/index.php/salud-publica/protocolos>

⁷ Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ Health Perspect*. 2007;115:138-45.

⁸ American Cancer Society. Childhood Leukemia. [Online]. Citado en 2009. [fecha de acceso: 28 de Junio de 2011]. Disponible en URL:

<http://www.cancer.org/Espanol/cancer/Leucemiaenninos/Guia detallada/leucemia-en-ninos-causes-risk-factors>.

⁹ Karakas Z, Tugcu D, Unuvar A, Atay D, Akcay A, Gedik H, et al. Li-Fraumeni syndrome in a Turkish family. *Pediatr Hematol Oncol* 2010;27:297-305.

¹⁰ Fouché C, Ramos A, Esperandieu O, Briault S, Martin JG, Desroches A. Fetal hepatosplenomegaly in the third trimester: A sign of leukemia in fetuses with Down syndrome. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2010;39:667-671.

¹¹ Keung YK, Buss D, Chauvenet A, Pettenati M. Hematologic malignancies and Klinefelter syndrome. A chance association? *Cancer Genet Cytogenet* 2002;139:9-13.

¹² Yaniv I, Lewy H, Avrahami G, Jeison M, Stark B, Laron Z. Possible link between month of birth and childhood leukemia supports the hypothesis of an infectious etiology. *Isr Med Assoc J* 2010;12:775-776.

¹³ Schulze-Rath R, Hammer GP, Blettner M. Are pre- or postnatal diagnostic X-rays a risk factor for childhood cancer? A systematic review. *Radiat Environ Biophys* 2008;47:301-12.

¹⁴ Christensen MS, Heyman M, Möttönen M, Zeller B, Jonmundsson G, Hasle H; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992-2001. *Br J Haematol* 2005;131:50-58.

-
- ¹⁵ Pui CH, Howard SC: Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol* 2008;9: 257-268.
- ¹⁶ Hijiya N, Liu W, Sandlund JT, Jeha S, Razzouk BI, Ribeiro RC, et al. Overt testicular disease at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: lack of therapeutic role of local irradiation. *Leukemia* 2005;19 :1399-403.
- ¹⁷ Molgaard-Hansen L, Möttönen M, Glosli H, Jónmundsson GK, Abrahamsson J, Hasle H; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Treatment-related deaths in second complete remission in childhood acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2011;152:623-630.
- ¹⁸ Veringa SJ, van Dulmen-den Broeder E, Kaspers GJ, Veening MA. Blood pressure and body composition in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 (en prensa).
- ¹⁹ Fulbright JM, Raman S, McClellan WS, August KJ. Late effects of childhood leukemia therapy. *Curr Hematol Malig Rep* 2011;6:195-205.
- ²⁰ Molgaard-Hansen L, Möttönen M, Glosli H, Jónmundsson GK, Abrahamsson J, Hasle H; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Early and treatment-related deaths in childhood acute myeloid leukaemia in the Nordic countries: 1984-2003. *Br J Haematol*. 2010;151:447-459.
- ²¹ Ministerio de Protección Social. Instituto Nacional de Salud. Instituto Nacional de Cancerología. Protocolo de vigilancia centinela en salud pública de las leucemias agudas pediátricas. Definiciones operativas y clasificación de casos para la vigilancia. [Online]. Citado en 2005. [fecha de acceso: 16 de Mayo de 2011]. Disponible en URL: <http://www.dssa.gov.co/index.php/salud-publica/protocolos>
- ²² Shah A, Coleman MP. Increasing incidence of childhood leukaemia: a controversy re-examined. *Br J Cancer* 2007; 97:1009 – 1012.
- ²³ Müller J, Kovács G, Jakab Z, Rényi I, Galántai I, Békési A, Kiss C, Nagy K, Kajtár P, Bartyik K, Masát P, Magyarosy E. Treatment results with ALL-BFM-95 protocol in children with acute lymphoblastic leukemia in Hungary. *Orv Hetil*. 2005;146:75-80.
- ²⁴ Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Avalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer*. 2011 Aug 17;11:355.
- ²⁵ Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al (eds). *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
- ²⁶ Arico M, Biondi A, Pui CH: Juvenile myelomonocytic leukemia [see comments]. *Blood* 90:479-88, 1997
- ²⁷ Harris RE, Al-Rashid R. Seasonal variation in the incidence of childhood acute lymphocytic leukemia in Nebraska. *Nebraska Med J* 1984;6:192–198.
- ²⁸ Ross JA, Severson RK, Swensen AR, Pollock BH, Gurney JG Robison LL. Seasonal variations in the diagnosis of childhood cancer in the United States. *Br J Cancer* 1999;81:549–553.
- ²⁹ Tang JY, Gu LJ. Report on induction efficacy of protocol ALL-2005 and middle term follow-up of 158 cases of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2009;30:289-293.
- ³⁰ Imaizumi M, Tawa A. Prospective study of a therapeutic regimen with all-trans retinoic acid and anthracyclines in combination of cytarabine in children with acute promyelocytic leukaemia: the Japanese childhood acute

myeloid leukaemia cooperative study. Br J Haematol. 2011;152:89-98.

³¹ Kim H, Lee JH, Choi SJ, Lee JH, Seol M, Lee YS, Kim WK, Lee JS, Lee KH.

Risk score model for fatal intracranial hemorrhage in acute leukemia. Leukemia. 2006 ;20:770-776.