PERFIL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA ATENDIDOS EN EL INSTITUTO MEDICO DE ALTA TECNOLOGÍA (IMAT) - ONCOMÉDICA, 2017-2019

JORGE LUIS OTERO TAPIA

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA

MONTERÍA

2020

PERFIL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA ATENDIDOS EN EL INSTITUTO MEDICO DE ALTA TECNOLOGÍA (IMAT) - ONCOMÉDICA, 2017-2019

JORGE LUIS OTERO TAPIA

DIRECTORA.

ROSSANA VILLEGAS GRACIA Magister

CONCEPCION AMADOR AHUMADA Magister

Asesora metodológica

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA

MONTERÍA, CORDOBA

2020

.

Nota de Aceptación

_____

_____

_____

_____

Presidente del jurado

_____

Jurado

_____

Jurado

Fecha de sustentación

DEDICATORIA

A Dios, a mi familia, compañeros de trabajo y a todas las personas que caminaron de la mano conmigo en el alcance de esta meta

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Rossana Villegas Gracia y al Dr. Jaiberth Antonio Cardona Arias por su dedicación, comprensión y acompañamiento continúo en este proceso.

A la Dra. Marilyn Villadiego y la Dra. Concepción Amador Ahumada, docentes e investigadoras del programa de Maestría en Salud Pública de la Universidad de Córdoba por su disposición y conocimientos compartidos.

A la clínica IMAT Oncomédica por permitir la realización de este proyecto y a gestión de enseñanza por brindarme toda su colaboración.

A los docentes del programa de Maestría en Salud Pública que brindaron su apoyo y aportaron su opinión para la consolidación de información.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN 15
1. OBJETIVOS. 18
1.1 Objetivo General 18
1.2 Objetivos Específicos 18
2. MARCO REFERENCIAL 19
2.1 MARCO TEORICO 19
2.1.2 Generalidades sobre leucemia 21
2.1.2 Estratificación del riesgo. 23
2.1.4 Clasificación de las neoplasias linfoides. 24
2.1.4.1 Leucemia/linfoma linfoblástica aguda 25
Leucemia/ linfoma linfoblástico B, no especificada de otra manera (NOS). 26
Leucemia / linfoma linfoblástico B con anormalidades genéticas recurrentes. .. 27
Leucemia/ linfoma linfoblástico con t (9; 22) (q34; q11); BCR-ABL1. 27
Leucemia/ linfoma linfoblástico-B con t (v; 11q23.3); KMT2A reordenado 28
Leucemia / linfoma linfoblástico-B con t (12; 21) (p13.2; q22.1); ETV6-RUNX1. 29
Leucemia / linfoma linfoblástico B con hiperdiploidia. 29
Leucemia / linfoma linfoblástico B con hipodiploidia. 29
Leucemia / linfoma linfoblástico B con t (5; 14) (q31.1; q32.1); IGH/ IL3. 30
Leucemia / linfoma linfoblástico B con t (1; 19) (q23; p13.3); TCF3-PBX1 30
Leucemia / linfoma linfoblástico B BCR-ABL 1-like. 30
Leucemia / linfoma linfoblástico B con iAMP21. 30
Leucemia / linfoma linfoblástico T 31
2.1.5 Leucemia mieloide aguda. 32
2.1.5.1Leucemia mieloide aguda con anomalías genéticas recurrentes. 35

2.1.5.2 Leucemia mieloide aguda con cambios relacionados con mielodisplasia. 36
2.1.5.3 Neoplasias mieloides relacionadas con la terapia. 37
2.1.5.4 LMA no categorizada de otra manera (NOS). 37
2.1.5.5 Sarcoma mieloide. 37
2.1.5.6 Proliferaciones mieloides asociadas con Síndrome de Down. 38
2.1.6 Estratificación del riesgo en leucemia mieloide aguda. 38
2.1.7 Tratamiento 39
2.2 ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS 40
2.4 MARCO CONCEPTUAL 44
3. METODOLOGIA 46
3.1 Tipo de estudio 46
3.2 Escenario de estudio. 46
3.3 Población y muestra 46
3.3.2.1 Criterios de selección 47
3.4 Unidad de análisis: 47
3.5 Recolección de información 47
3.6 Procesamiento y análisis de la información. 48
3.7 Aspectos éticos. 49
4. RESULTADOS 51
4. ANALISIS Y DISCUSIÓN 56
5. CONCLUSIONES 64
6. RECOMENDACIONES 65

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo genético para cáncer infantil----------20

Tabla 2. Translocaciones cromosómicas más frecuentes en leucemia linfoblástica aguda----------22

Tabla 3. Clasificación del riesgo en LLA de células B ----------24

Tabla 4. Anomalías cromosómicas recurrentes en LLA de células T----------32

Tabla 5. Clasificación de la OMS de LMA y neoplasias relacionadas----------34

Tabla 6. Descripción de las características sociodemográficas y clínicas---------51

Tabla 7. Descripción de las características y desenlaces clínico-epidemiológicos----------52

Tabla 8. Medidas de resumen para los parámetros hemáticos en diferentes momentos de seguimiento----------53

Tabla 9. Potenciales factores asociados con tipo de leucemia aguda---------- 54

Tabla 10. Ajuste multivariado de las variables con asociación bivariada para el tipo de leucemia aguda----------55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Modelo de diferenciación linfocitaria basado en los estados de maduración y desarrollo----------26

Figura 2. Translocación t(9;22) (q34;q11) *BCR-ABL1*----------28

Figura 3. Estratificación del riesgo en LMA----------38

LISTA DE ANEXOS

Anexo A. Carta de propuesta de investigación----------77

Anexo B. Carta de aprobación de propuesta de investigación----------79

Anexo C. Operacionalización de las variables----------80

Anexo D. Matriz de recolección de datos----------82

RESUMEN

Introducción: la leucemia es una enfermedad caracterizada por la infiltración de células malignas del sistema hematopoyético a la medula ósea y otros tejidos. El 95% de las leucemias infantiles son agudas, de las cuales el 75% son linfoides y 25% mieloblásticas. En Colombia y Latinoamérica existen pocos estudios que caractericen las leucemias pediátricas, el conocimiento de un perfil de los pacientes que padecen esta enfermedad y sus factores asociados ayudaría a mejorar las intervenciones en salud de esta población. **Objetivo:** describir el perfil clínico, genético y epidemiológico de una cohorte retrospectiva de pacientes pediátricos con leucemia en el Instituto Médico de Alta Tecnología IMAT ONCOMÉDICA.

Metodología: Se realizó un estudio observacional de una cohorte retrospectiva en la totalidad de sujetos que cumplieron los criterios diagnósticos. Las variables categóricas se describieron con frecuencias y las continuas con medidas de resumen. La identificación de los factores asociados con el tipo de leucemia (linfoide o mieloide aguda) se realizó mediante Chi-cuadrado de Pearson y U de Mann-Whitney; el ajuste multivariado se realizó mediante regresión logística. Los análisis se realizaron en SPSS 27.0

Resultados: el 54,8% de los pacientes diagnosticados fueron del sexo masculino con mayor proporción entre 1-5 años (38,7%). Los signos y síntomas más prevalentes fueron fiebre (73,4%), palidez (33,1%), astenia (27,4%) y adinamia (21,8%); 79,8% presentó esplenomegalia y 4,8% alteración del sistema nervioso central. El 83,1% correspondió a leucemia linfoblástica aguda y 14,5% leucemia mieloide aguda. La alteración citogenética y molecular más frecuente fue la t (9;22) que genera el gen de fusión BCR/ABL. El tipo de leucemia presentó asociación estadística con la presencia de esplenomegalia (mayor en LLA), clasificación de riesgo (mayor en LMA) y niveles de hemoglobina y leucocitos (mayor en LLA).

Conclusión: se halló una mayor proporción de LLA con predominio del precursor B, se identificaron características sociodemográficas y clínicas relevantes para priorizar algunos grupos y generar hipótesis sobre posibles factores de riesgo para posteriores estudios etiológicos que complementen los conocimientos médicos de esta población. Además, los hallazgos de este perfil de salud pueden contribuir a mejorar programas clínicos y de salud pública en este grupo, con el fin de garantizar un diagnóstico y atención más oportuno, evitar complicaciones en los pacientes y la progresión de la enfermedad, disminuir los sobrecostos de la atención y mejorar el pronóstico y sobrevida de los pacientes.

Palabras clave: Pediatría, leucemia linfoblástica, leucemia mieloide aguda, perfil epidemiológico.

ABSTRACT

Introduction: leukemia is a disease characterized by the infiltration of malignant cells of the hematopoietic system into the bone marrow and other tissues. 95% of childhood leukemias are acute, of which 75% are lymphoid and 25% myeloblastic. In Colombia and Latin America there are few studies that characterize pediatric leukemias; knowledge of a profile of patients suffering from this disease and its associated factors would help improve health interventions in this population. **Objective:** to describe the clinical, genetic and epidemiological profile of a retrospective cohort of pediatric patients with leukemia at the IMAT ONCOMÉDICA High Technology Medical Institute.

Methodology: An observational study of a retrospective cohort was carried out in all subjects who met the diagnostic criteria. Categorical variables were described with frequencies and continuous variables with summary measures. The identification of the factors associated with the type of leukemia (lymphoid or acute myeloid) was performed using Pearson's Chi-square and Mann-Whitney U; multivariate adjustment was performed using logistic regression. Analyzes were performed in SPSS 27.0

Results: 54.8% of the diagnosed patients were male, with the highest proportion between 1-5 years (38.7%). The most prevalent signs and symptoms were fever (73.4%), paleness (33.1%), asthenia (27.4%) and adynamia (21.8%); 79.8% presented splenomegaly and 4.8% central nervous system alteration. 83.1% corresponded to acute lymphoblastic leukemia and 14.5% to acute myeloid leukemia. The most frequent cytogenetic and molecular alteration was the t (9; 22) that generates the BCR / ABL fusion gene. The type of leukemia was statistically associated with the presence of splenomegaly (higher in ALL), risk classification (higher in AML), and hemoglobin and leukocyte levels (higher in ALL).

Conclusion: a higher proportion of ALL with precursor B predominance was found, relevant sociodemographic and clinical characteristics were identified to prioritize some groups and generate hypotheses about possible risk factors for

subsequent etiological studies that complement the medical knowledge of this population. In addition, the findings of this health profile can contribute to improving clinical and public health programs in this group, in order to guarantee a more timely diagnosis and care, avoid complications in patients and the progression of the disease, reduce cost overruns of care and improve the prognosis and survival of patients.

Key words: Pediatrics, lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, epidemiological profile.

INTRODUCCIÓN

El cáncer infantil es una problemática de salud pública que afecta a los países de bajos ingresos donde se presenta una alta incidencia de 155,8 por millón de personas cada año; además, se cuentan con escasos recursos en los sistemas de salud para su intervención. En los países de bajos ingresos es la segunda causa de muerte en menores de 20 años (1).

Anualmente se diagnostican alrededor de 300.000 casos de cáncer infantil entre los 0-19 años (1). En el mundo se han reportado casos de muerte por cáncer pediátrico hasta de 79.956 fallecidos. A esto se suma que el cáncer representa una alta proporción en el total de muertes infantiles; por ejemplo, en Estados Unidos se presenta el fallecimiento de 12.400 niños cada año, siendo mayor la proporción en diagnosticados con leucemia (2).

En América Latina y el Caribe se registran incidencias de cáncer infantil de 128,5 por cada millón de personas, en Argentina y en Brasil de 156,9 casos nuevos por millón en menores de 18 años(3). La leucemia constituye el cáncer más frecuente en la infancia y del 30 al 38 % de las neoplasias malignas en menores de 15 años, con estimaciones que refieren que cada año se producen cerca de 160 mil casos nuevos en todo el mundo con una letalidad aproximada del 56%(3).

En adición a lo anterior, se debe tener presente que en Colombia aún no existe un registro que permita conocer con precisión la carga de la enfermedad por cáncer; sin embargo, algunas estimaciones indican que se presentan aproximadamente 2.080 casos nuevos por año de pacientes pediátricos, de los cuales 500 corresponde a LLA (4), con una tasa de incidencia ajustada por edad de 6 casos nuevos x 100.000 en niños y 5,6 casos en niñas. De las muertes por cáncer en menores de 15 años registradas en 2005 el 45% correspondió a leucemias(5).

La leucemia es una enfermedad caracterizada por la infiltración de células malignas del sistema hematopoyético a la medula ósea y otros tejidos. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa el 75-85% de las leucemias en

menores de 18 años y el pico máximo de incidencia se establece entre los 2 y 5 años con un predominio ligero en varones, en países con variabilidad poblacional se ha observado una mayor incidencia en la raza blanca(6).

La LLA tiene una rápida evolución clínica, algunas infecciones crónicas constituyen un factor de riesgo para este tipo de cáncer, aunque los datos actuales estiman que el 10% de los niños que la padecen tienen una predisposición genética(7). Según las etapas de linaje, maduración y al grado de especificidad de los antígenos expresados en las células leucémicas, el 85% de los casos pertenece a inmunofenotipo de células B, mientras que el 15% tiene inmunofenotipo de células T(8).

La mayoría de los síntomas de las leucemias agudas están relacionados con la infiltración de la medula ósea por blastos; palidez y astenia causadas por la anemia; equimosis y petequias por la trombocitopenia, e infecciones a repetición que no responde a tratamiento por la alteración de la línea blanca. El 65% de los pacientes con LLA presenta algún grado de hepatoesplenomegalia y en algunas ocasiones por la infiltración de la medula ósea se pueden presentar dolores óseos y artralgias(9).

Dentro del pronóstico de las leucemias agudas pediátricas intervienen factores biológicos, clínicos, epidemiológicos, entre otros. Por ejemplo, se debe tener presente que las anormalidades citogenéticas de los blastos son un importante componente para la estratificación del riesgo de estos pacientes, al tiempo que otros factores sociales y económicos, relacionados con barreras de acceso y el abandono del tratamiento, aumentan considerablemente la mortalidad por esta causa (5).

A lo anterior se suman otras variaciones sociodemográficas potencialmente relacionadas con los desenlaces más frecuentemente hallados en estos pacientes. En este orden de ideas, un estudio realizado en un hospital de Guayaquil Ecuador en una cohorte retrospectiva de 101 pacientes, se determinó que 51,5% eran mujeres y que la edad promedio al diagnóstico fue de 5,5±2,1 años (10); mientras

que otro trabajo similar en una clínica de alta complejidad en Colombia, pudo determinar que el 90% de la leucemias pediátricas diagnosticadas correspondió a LLA, la edad promedio al diagnóstico fue de 4,8 años y el 90% provenían de la zona urbano (11). Pese a las características identificadas en los estudios previos, se debe tener presente que en los países de ingresos medios y bajos existen deficiencias en los registros de cáncer infantil, por lo cual no se dispone de buenos perfiles de salud de pacientes pediátricos con leucemia, evidenciando la necesidad de subsanar esta falencia mediante investigaciones en este campo que permitan identificar los factores que pueden incidir en la progresión y supervivencia de los niños con cáncer(1).

Específicamente en el departamento de Córdoba, son escasas las investigaciones sobre los perfiles de salud (clínico, genético y epidemiológico) en este tipo de patologías. Según datos del sistema de vigilancia epidemiológica (SIVIGILA) en el 2016 y 2020, se reportaron 222 casos nuevos de cáncer en menores de 18 años, y aunque el cáncer infantil es poco frecuente y solo representa entre el 0,5 y 3% de las neoplasias malignas, constituye en la segunda causa de muerte en la población menor de 19 años. Estos datos, sumados a la escasa investigación en este grupo poblacional, representan un grave problema de salud pública, dado que este tipo de cáncer genera alta mortalidad infantil, años de vida perdidos, deterioro de la calidad de vida de los menores y sus familias, impactos económicos negativos para las familias y el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), entre otros factores que deben intervenirse (11).En este orden de ideas, se debe resaltar la labor del Instituto Medico de Alta Tecnología IMAT, un centro de la alta complejidad que oferta servicios médicos especializados en el área de la oncología clínica en el departamento de Córdoba y su área de influencia. Este es el principal centro de referencia para este tipo de paciente, por tal razón es el lugar indicado para la realización de investigaciones como esta, dado que la información de esta institución permite conocer el perfil de la población pediátrica atendida con diagnóstico de leucemia.

1. OBJETIVOS.

1.1 Objetivo General

Describir el perfil clínico, genético y epidemiológico de los pacientes pediátricos con leucemia atendidos en el Instituto Médico de Alta Tecnología IMAT ONCOMÉDICA Montería y su asociación con características sociodemográficas en el periodo 2017-2019.

1.2 Objetivos Específicos

- Determinar las características sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas de los pacientes pediátricos con leucemia.

- Describir las características citogenéticas y moleculares de los pacientes pediátricos con leucemia.

- Explorar la asociación entre las características clínicas, genéticas y epidemiológicas de la población de estudio y sus variables sociodemográficas.

- Identificar las variables sociodemográficas que podrían explicar la presencia de los diferentes subtipos de leucemias en la población de estudio.

2. MARCO REFERENCIAL

2.1 MARCO TEORICO

2.1.1 Generalidades sobre el cáncer

El cáncer es un proceso de crecimiento incontrolado de células que pueden diseminarse y aparecer en cualquier parte del cuerpo, pueden invadir cualquier tejido y provocar metástasis en puntos distantes del organismo(2).

Es una de las principales causas de mortalidad entre la población de 1-14 años en Colombia y aunque representa solo una pequeña proporción (0.5-3%) de la carga de enfermedad por cáncer en la población, el 84% de estos ocurren en países de bajos y medianos ingresos donde está el 90% de la población infantil(12).

La etiología del cáncer es multicausal y es necesario la interacción de factores genéticos, ambientales y de estilo de vida para ocasionar un tipo específico de tumor, en los niños las leucemias son el principal tipo de cáncer seguido de los tumores del sistema nervioso central y los linfomas(6).

Factores de riesgo de cáncer infantil. Un factor de riesgo puede definirse como cualquier característica, rasgo o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad(9).En el caso del cáncer infantil se diferencian dos grandes grupos de factores: genéticos y ambientales(13).

Factores de riesgo genéticos. Algunos síndromes genéticos aumentan la predisposición del individuo que las padece a desarrollar cáncer. Existen determinadas alteraciones cromosómicas que pueden aumentar el riesgo de cáncer infantil(13). Entre ellas están las enunciadas en la tabla 1.

Tabla 1. Factores de riesgo genético para cáncer infantil

ENFERMEDAD	TIPO DE LEUCEMIA
SINDROME DE DOWN	LLA, LMA
ANEMIA DE FANCONI	LMA
ATAXIA -TELEANGIECTASIA	LLA
SINDROME DE BLOOM	LLA, LMA
NEUROFIBROMATOSIS TIPO I	LMA, LMC JUVENIL
SINDROME DE WISKOTT-ALDRICH	LMA
AGAMMAGLOBULINEMIA CONGENITA LIGADA A X	LLA
DEFICIENCIA DE Ig A	LLA
SINDROME DE KOSTMANN	LMA
SINDROME DE TURNER	LMA
SINDROME DE POLAND	LLA
SINDROME DE KLINEFELTER	LMA
SINDROME DE LI-FRAUMENI	LLA

LMA: LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA, **LLA:** LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA, **LMC:** LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA
FUENTE SUQUIA 2014

Factores de riesgo ambientales. Entre los factores ambientales implicados en el cáncer se encuentran agentes físicos, químicos y biológicos(13).

Agentes físicos. Son manifestaciones de energía presente en el entorno, que tienen la capacidad de interactuar con la materia produciendo diferentes cambios y daños en las personas. Las radiaciones ultravioletas son un factor conocido para riesgo de cáncer cutáneo sobretodo en relación con factores genéticos como la ausencia de melanocitos y el albinismo(14). Las radiaciones ionizantes pueden generar cambios en las moléculas y causar lesiones en tejidos biológicos e incluso efectos en el material genético(13).

Agentes químicos. Son aquellas sustancias orgánicas o inorgánicas, naturales o sintéticas y carentes de vida propia que, estando presentes en el medio, pueden ser absorbidas por el organismo y causar efectos adversos a las personas expuestas. Entre los agentes químicos capaces que ocasionar un proceso carcinogénico se encuentran los compuestos bencénicos, alquilantes y algunos compuestos hormonales. Otra fuente de agentes químicos teratógenos son los propios tratamientos oncológicos que combinados con radioterapia pueden ocasionar cáncer(14).

Agentes biológicos. Es un organismo, como una bacteria, un virus, un parásito, un hongo, etc., con la capacidad de afectar de manera adversa la salud de los humanos en diversos modos. Existen virus con capacidad de producir neoplasias ya sea de forma directa o disminuyendo la capacidad inmunitaria de la persona infectada, entre los agentes infecciosos se tienen: algunos retrovirus como virus linfotropico humano I y II (HTLV I y II), virus de inmunodeficiencia humana (VIH), de *Epstein Barr*, de la Hepatitis B y C y virus del Papiloma Humano. También bacterias como el *Helicobacer pilory* , entre otras(13).

2.1.2 Generalidades sobre leucemia

Las leucemias pueden definirse como un grupo de enfermedades malignas que se caracterizan por una proliferación incontrolable de células como consecuencia de cambios genéticos que afectan los procesos de proliferación, diferenciación, auto-renovación, maduración y evasión de la apoptosis(15) (14).

La leucemia es el cáncer más común durante la infancia, para ser clasificada muestra una gran variedad de características basadas en el tipo de células productoras o grados de maduración. De acuerdo con el linaje puede ser de origen linfoblástico o mieloblástico. La leucemia linfoblástica es aquella que se origina del linaje linfoide ya sea linfocitos B o T, mientras que la leucemia mieloblástica deriva del linaje mieloide: glóbulos rojos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, monocitos y plaquetas. Según la funcionalidad celular se pueden clasificar en aguda o crónica(16).

Existen varios tipos de clasificación, en la actualidad la organización mundial de la Salud (OMS) las clasifica teniendo en cuenta aspectos morfológicos, citoquímicos, inmunofenotipicos, citogenéticos y genética molecular.

Morfológico: Este aspecto fue el que se utilizó por primera vez por el grupo Francés-Americano-Británico (FAB) para clasificar las leucemias. Tiene en cuenta

las características de los blastos en sangre periférica (SP) y médula ósea (MO), así como los resultados de las tinciones citoquímicas(6).

Inmunofenotipo: El inmunofenotipo por citometría de flujo es un método preciso y objetivo para la evaluación cuantitativa y cualitativa de las células hematopoyéticas. En leucemias, se usa principalmente para determinar el linaje de los blastos y para evaluar la enfermedad mínima residual (EMR) después de la quimioterapia (17)**.**

Citogenética: Es el estudio de los cromosomas tanto en número como en estructura. Muchas de las alteraciones citogenéticas son características de una enfermedad en particular o de un subtipo de la enfermedad. Por ello, alteraciones cromosómicas específicas, especialmente en hematología, proveen información para diagnóstico, pronóstico y/o para el tratamiento, ya que son verdaderos biomarcadores para cáncer humano (18)**.** En la tabla 2 se enuncian algunas de las alteraciones citogenéticas más frecuentes en la LLA.

Tabla 2. Translocaciones cromosómicas más frecuentes en LLA

TRASLOCACIÓN	FRECUENCIA	GENES AFECTADOS	CARACTERISTICAS
t(1:19)(q23;p13)	5-6%	*E2A-PBX1*	Fenotipo pre-B hiperleucocitosis. Necesario tratamiento intensivo
t(9:22)(q34;p11)	3-5%	*BCR-ABL*	Cromosoma Philadelphia. Tratamiento imatinib. Hiperleucocitosis
t(4:11)(q21;p23)	2%	*MLL-AF4*	Estirpe B. Asociada a LLA lactante. Hiperleucocitosis. Pronóstico pobre
t(12:21) (P13;q22)	25% de las LLA Pre B	*TEL-AML*	Fenotipo B. Buen pronóstico.

Fuente: Atienza (2016).

Genética molecular: Es el campo de la genética que estudia la estructura y la función de los genes a nivel molecular**.** Gracias al estudio que acompaña las diferentes mutaciones en las diferentes leucemias, se ha comprendido, aunque no completamente el papel que desempeñan estos genes críticos. En la t (8;21) (q22; q22) e inv(16) (p13q22), cuyos productos de fusión son *RUNX1/RUNX1T1 y CBFB/MYH11*, respectivamente, se involucran proteínas de la familia de factores de transcripción de unión nuclear (core binding factors CBF),que se requieren en

la ontogenia hematopoyética y son reguladores claves en diversos pasos de la hematopoyesis(19).

2.1.2 Estratificación del riesgo. La estratificación del riesgo es de suma importancia en las leucemias, ya que las terapias son cada vez más específicas para cada paciente. Mediante el uso de un tratamiento basado en el riesgo, se pueden proporcionar tratamientos menos tóxicos para pronósticos más favorables y de mayor riesgo, mejorando los resultados e intensificando la terapia desde el principio. La actual estratificación de riesgo y los programas de tratamiento en LLA incluyen edad, sexo, recuento de glóbulos blancos, afectación del sistema nervioso central, aberraciones citogenéticas definidas y niveles de la carga de EMR (20).

Pacientes que están entre las edades de 1 a 10 años al momento del diagnóstico y un recuento leucocitario <50.000/mm^3, se consideran que tienen riesgo estándar de la enfermedad. Como grupo, estos pacientes tienen una tasa de supervivencia > 80%. Pacientes menores de 1 año o mayores de 10 años al momento del diagnóstico, o con un recuento leucocitario ≥ 50.000/mm^3, se consideran de alto riesgo y requieren regímenes de tratamientos más intensos. En particular, pacientes menores de 1 año con leucemia tienen una enfermedad muy agresiva y existen tratamientos específicos para este grupo (21).

Las anormalidades citogenéticas dentro los blastos, son un importante componente de estratificación de riesgo para pacientes con leucemia linfoblástica aguda de linaje B (LLA-B). Las anormalidades pueden clasificarse en favorables, desfavorables o intermedias. Entre los factores favorables incluyen t (12;21), que da como resultado el gen de fusión *ETV6-RUNX1* o hiperdiploidia (> 50 cromosomas por célula leucémica). Entre las desfavorables se incluyen t (9; 22), conocida como "Cromosoma Filadelfia", que resulta en la producción del gen de fusión *BCR-ABL*. Otras anormalidades desfavorables incluyen hipodiploidia (<44 cromosomas por célula), reordenamiento del gen *MLL* ubicado en el cromosoma

11q23 y amplificación intracromosómica del cromosoma 21. Cualquiera de estas anormalidades conducirían a una enfermedad que se considera de alto riesgo, independientemente de la edad inicial y del recuento leucocitario(9) (Tabla 3).

Tabla 3. clasificación de riesgo de leucemia linfoblástica aguda de células B

Resumen de la clasificación de riesgo de leucemia linfoblástica aguda de células B		
Factor de riesgo	**Favorable**	**Desfavorable**
Grupo de riesgo del NCI	Edad: 1-10 años WBC <50 x 10^3 / µL	Edad: <1 año y ≥10 años WBC ≥50 x 10^3 / µL
Citogenética	• Hiperdiploidia • Trisomía 4 y 10 • t (12; 21)	• Hipodiploidia • t (9; 22) • Reordenamiento de *MLL* • iAMP21
Otras características		SNC o Enfermedad testicular
Enfermedad residual mínima	<0.01% en el día 29 medula ósea	≥0.01% en el día 29 medula ósea

NCI: instituto nacional de cáncer, **SNC:** sistema nervioso central, **WBC:** recuento de leucocitos
Fuente: Alperstein 2015.

2.1.3 Leucemias pediátricas

Las leucemias agudas son más comunes en la población infantil y se diferencian de la población adulta por la sintomatología, cuadro clínico, comportamiento y supervivencia, que puede ser un 30% mayor (14).

Las leucemias más comunes durante la edad infantil son la LLA, que corresponde al 80% y la leucemia mieloblástica aguda (LMA) que presenta una frecuencia del 15-25%(6).

De todos los casos de cáncer infantil diagnosticados en el mundo, casi un tercio corresponde a leucemia, lo que la convierte en la forma más común de este tipo de cáncer.(22).

2.1.4 Clasificación de las neoplasias linfoides. Las neoplasias linfoides pueden clasificarse según el linaje de precursores que este comprometido ya sea el linaje de células B o T. Las células blásticas se caracterizan por ser de tamaño mediano

con escaso citoplasma, núcleo con cromatina moderadamente condensada a dispersa con nucléolos discretos, que implican la medula ósea y sangre, y ocasionalmente presentan afectación primaria de ganglios o sitios extranodales. El término linfoma se usa cuando el proceso está confinado a una lesión masiva sin o con una evidencia mínima en sangre y médula ósea. Con médula extensa y afectación sanguínea, el termino apropiado es leucemia. Si un paciente se presenta con una lesión masiva y linfoblastos en la médula ósea, la distinción entre leucemia y el linfoma es arbitraria. En muchos protocolos de tratamiento, un valor de >25% de blastos en médula ósea se utiliza para definir leucemia(23).

2.1.4.1 Leucemia/linfoma linfoblástica aguda. La LLA es una neoplasia de células precursoras (linfoblastos) que se clasifican según su linaje, ya sea B o T, con afección a médula ósea y/o a sangre periférica (Figura 1). En su morfología el linfoblasto se caracteriza por ser una célula de tamaño pequeño a mediano, con escaso citoplasma, cromatina dispersa y en ocasiones con nucléolo visible(24).

La LLA es el cáncer pediátrico más común en países occidentales de la cual la LLA-B es la más prevalente, representando el 80% de los casos(25).

La etiología de la LLA infantil es desconocida en gran parte, y posiblemente puede ser el resultado de interacciones entre exposiciones exógenas y / o endógenas y susceptibilidad genética. Las causas genéticas representan una pequeña proporción de casos y aunque la mayoría pueden originarse en el útero son necesarias otras exposiciones para su aparición(26)(27).

Algunos factores se han relacionado con el riesgo de padecer LLA, como lo son las radiaciones ionizantes, la exposición pre y postnatal a los rayos x, algunas infecciones producidas por virus (*Epstein Barr*, *Citomegalovirus*, *HTLV-1*), exposición a hidrocarburos y pesticidas durante el embarazo, algunas enfermedades genéticas como síndrome de Down, de Shwachman, de Bloom, ataxia telangiectasia, polimorfismos genéticos hereditarios y los portadores de una translocación que afecta los cromosomas 15 y 21(28).

Los signos y síntomas de la LLA son muy variados y reflejan el grado de infiltración de la medula ósea por parte de células blasticas. Pueden presentarse palidez, astenia y adinamia causadas por la anemia, síndrome purpurico hemorrágico, fiebre, hepatoesplenomegalia como consecuencia de la infiltración. Se pueden manifestar dolores óseos y artralgias, algunos pacientes debutan con masa mediastinica, especialmente los de LLA de estirpe T(LLA-T)(9)(29).

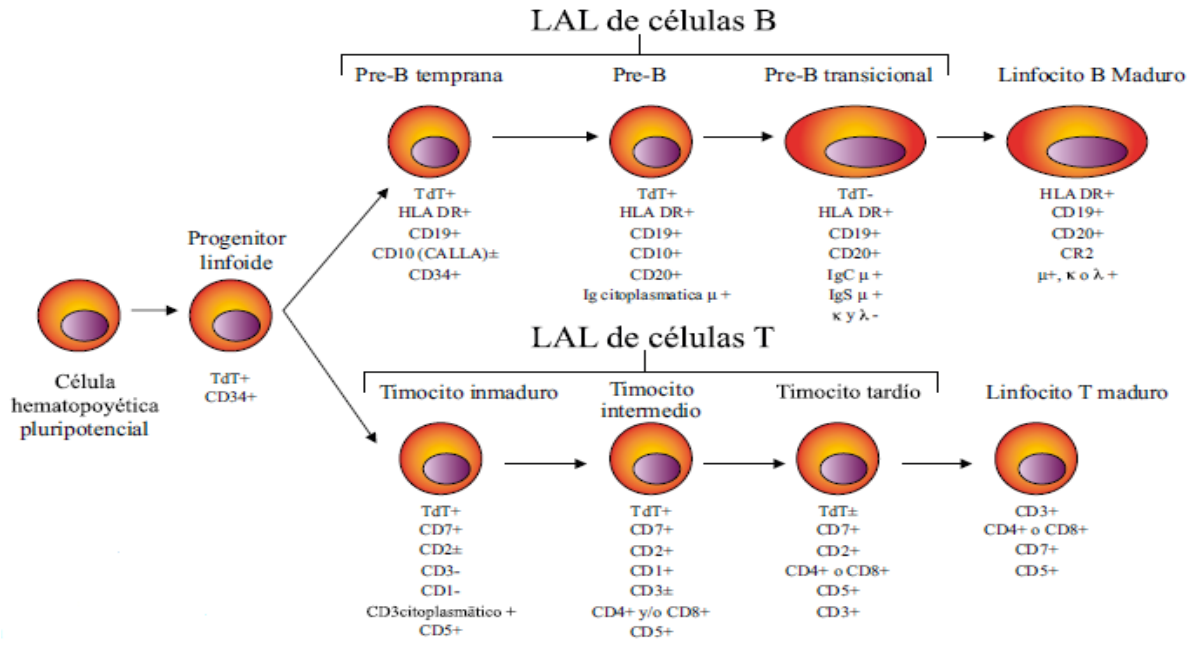

Figura 1. Modelo de diferenciación linfocitaria basado en los estados de maduración y desarrollo.

Fuente: Atienza 2016.

Leucemia/ linfoma linfoblástico B, no especificada de otra manera (NOS). La leucemia/linfoma linfoblástico B (LLA/ LBL) es la neoplasia más común durante la infancia y unas de las principales causas de muerte relacionada con cáncer en niños y adolescentes. Surge de una expansión monoclonal u oligoclonal de células B precursoras malignas en medula ósea (30). Generalmente afecta a niños menores de 6 años, pero también puede afectar a mayores y adultos. Su

incidencia global es de 1-5 por cada 100.000 personas x año. Los pacientes con LLA/LBL tienen signos y síntomas relacionados con la infiltración de la medula ósea como artralgias, citopenias con o sin aumento del número de leucocitos(31).

Su etiología es desconocida y existe un mayor riesgo en niños con síndrome de Down y otros trastornos genéticos constitucionales. La LLA/LBL es de buen pronóstico en niños y de un pronóstico menos favorable en adultos, aproximadamente el 80% de los niños parece estar curado vs <50% de los adultos; a mayor edad del paciente, mayor será el recuento inicial de glóbulos blancos con una respuesta lenta inicial al tratamiento(23).

Inmunofenotipo. La célula precursora B se define por tener un inmunofenotipo que está compuesto por marcadores de linaje B que incluye CD19, CD79a y CD22 citoplasmático, CD24, Pax5 y CD38 moderado, expresión frecuente de CD10, desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT) y CD34. También un CD45 que puede no estar o estar expresado en forma débil(32).

Leucemia / linfoma linfoblástico B con anormalidades genéticas recurrentes. Son un grupo de enfermedades que se caracterizan por anormalidades genéticas recurrentes, que incluyen translocaciones balanceadas y alteraciones en los cromosomas que involucran tanto la estructura como el número, están asociadas con distintivos clínicos o propiedades fenotípicas y tiene grandes implicaciones pronosticas(23).

Leucemia/ linfoma linfoblástico con t (9; 22) (q34; q11); BCR-ABL1. Es una neoplasia de linfoblastos que comprenden al linaje de células B y se caracteriza por la fusión entre el gen *BCR* (breakpoint clúster region) en el cromosoma 22 y el oncogén *ABL* 1 en el cromosoma 9, de este modo se genera el oncogén *BCR-ABL*, que codifica una proteína que tiene mayor actividad quinasa que la proteína normal ABL(33). (figura 2.)

La LLA-B con *BCR-ABL1* es más común en adultos que en niños, representa el 25% de las leucemias agudas en adultos, pero solo 2-4% de los casos infantiles. Tanto en niños como en adultos, la LLA-B con *BCR-ABL1* tiene el peor pronóstico de los principales subtipos citogenéticos de LLA. Su mayor frecuencia en adultos explica en parte del resultado relativamente pobre en estos (23).

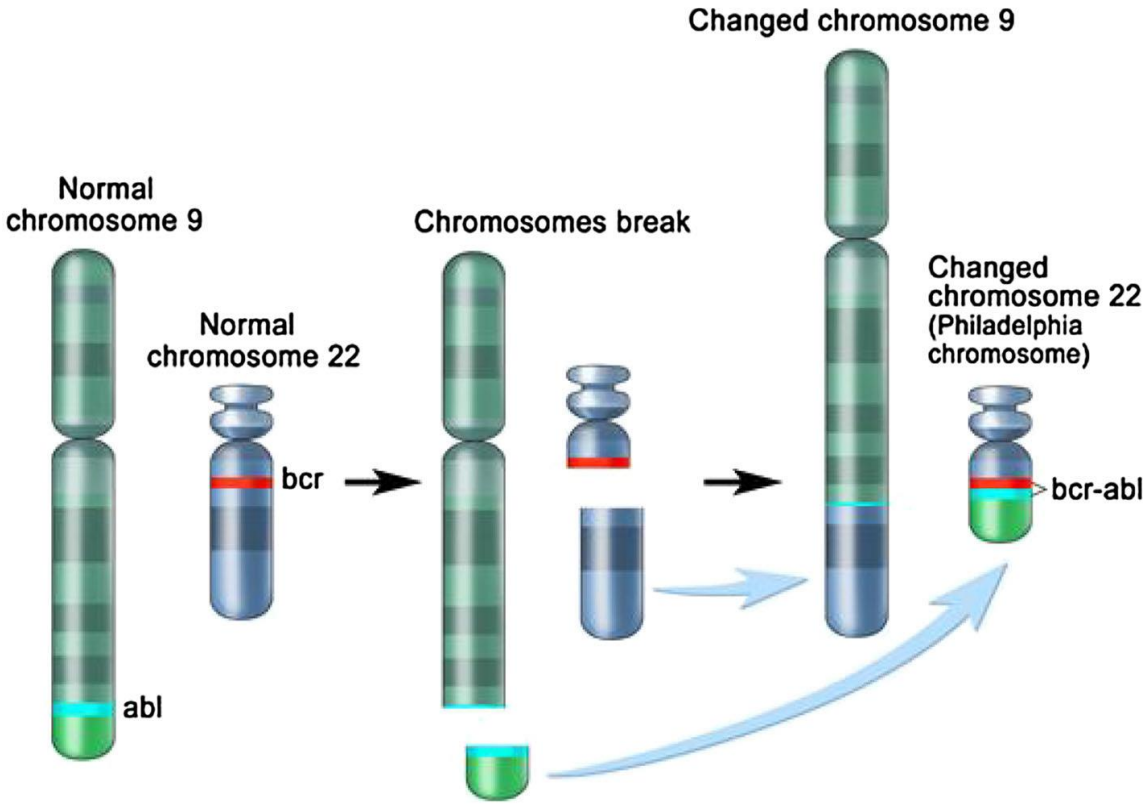

Figura 2. Translocación (9; 22) (q34; q11); *BCR-ABL1*

Fuente: Ansar 2015

Leucemia/ linfoma linfoblástico-B con t (v; 11q23.3); KMT2A reordenado. También llamada *MLL*, es una neoplasia que compromete el linaje de células B, caracterizada por una translocación entre *KMT2A* en la banda 11q;23, es la leucemia más común en lactantes de edad avanzada < 1 año y es menos común en niños mayores, los pacientes con este tipo de leucemia presentan recuentos de

glóbulos blancos muy altos, con mayor incidencia y afectación del SNC y se relacionan con aumento del riesgo de fracaso al tratamiento(34).

Leucemia / linfoma linfoblástico-B con t (12; 21) (p13.2; q22.1); ETV6-RUNX1. Es una neoplasia de linfoblastos de células B que albergan una translocación entre *ETV6*(también llamado *TEL*) en el cromosoma 12 y *RUNX1*(también llamado *AML1*) en el cromosoma 21, como resultado de la translocación se origina un gen híbrido que da lugar a la síntesis de una proteína también híbrida, la proteína de fusión *ETV6/RUNX1,* cuyo extremo N-terminal es un segmento del gen *TEL* y el C-terminal es un segmento del gen *AML* 1. Este tipo de leucemia no es común en lactantes, pero si lo es en niños, donde representa el 25% de las LLA-B en este grupo y va disminuyendo su frecuencia hasta el punto que es raro en la edad adulta. Este tipo de translocación tiene un pronóstico muy favorable y se observa una curación en más del 90% de los niños(35)(23).

Leucemia / linfoma linfoblástico B con hiperdiploidia. Es una neoplasia de linfoblastos de linaje de células B, caracterizada por el cariotipo hiperdiploide (>50 y <66 cromosomas), generalmente sin translocaciones y otras alteraciones estructurales. Es más común en niños donde representa el 25% de los casos de LLA-B, tiene un pronóstico favorable con una tasa de curación >90%, no se ve en lactantes y es poco común en adultos, 7-8% de los casos(36).

Leucemia / linfoma linfoblástico B con hipodiploidia. Es una neoplasia de linfoblastos de linaje de células B en el que los blastos contienen menos de 46 cromosomas, está dividida en tres o a veces cuatro subtipos:

- LLA casi haploide (23-29 cromosomas)
- LLA hipodiploides bajos (33-39 cromosomas)
- LLA hipodiploides altos (40-43 cromosomas)
- LLA casi diploide (44-45 cromosomas)

Esta última casi no se incluye en la categoría de LLA hipodiploide, al menos para fines de tratamiento, ya que no comparte las pobres características pronosticas de

las otras tres categorías. La LLA hipodiploide representa el 5% de todos los casos de LLA y por lo general tienen un mal pronóstico(37).

Leucemia / linfoma linfoblástico B con t (5; 14) (q31.1; q32.1); IGH/ IL3. Es una neoplasia de linfoblastos de linaje de células B que se caracterizan por una translocación en *IL3* y un gen *IGH* que da como resultado una eosinofilia variable, es una enfermedad rara que representa menos del 1% de los casos de LLA y ha sido reportada tanto en niños como en adultos. Su pronóstico no es diferente al de otros tipos de LLA(23).

Leucemia / linfoma linfoblástico B con t (1; 19) (q23; p13.3); TCF3-PBX1. Es una neoplasia de linfoblastos de linaje de células B que se caracteriza por una translocación entre *TCF3* (también conocido como *E2A*) en el cromosoma 19 y *PBX1* en el cromosoma 1, es relativamente común en niños representando el 6% de los casos de LLA-B. Este tipo de leucemia inicialmente se asoció con un mal pronóstico, pero se supera fácilmente con la terapia intensiva moderna, aunque puede haber mayor riesgo de recaída del SNC en estos pacientes(38).

Leucemia / linfoma linfoblástico B BCR-ABL 1-like. Es una neoplasia de linfoblastos de linaje de células B que carecen de la translocación *BCR-ABL 1* pero que muestra un patrón de expresión génica muy similar, este tipo de leucemias comúnmente tienen translocaciones que involucran otras tirosinas quinasas o tienen alternativamente otras translocaciones como *CRLF2* o menos común reordenamientos que llevan a un truncamiento y activación por *EPOR*. (39).

Leucemia / linfoma linfoblástico B con iAMP21. Es una neoplasia de linfoblastos de linaje de células B que se caracteriza por la amplificación de una porción del cromosoma 21 detectada por Hibridación fluorescente in situ (FISH) con una sonda para *RUNX1* que revela más de 5 copias del gen (o más de 3 copias adicionales en un solo cromosoma anormal 21), es más frecuente en niños con LLA, sobretodo en niños mayores que presentan bajo recuento de glóbulos blancos y representa el 2% de los casos de LLA-B(40)(23).

Leucemia / linfoma linfoblástico T. La leucemia/ linfoma linfoblástico T (LLA-T) es una neoplasia de linfoblastos de linaje de células T, que involucra la medula ósea, la sangre o se presenta como una masa de tejido que compromete el timo, los ganglios linfáticos o sitios extraganglionares (41). Este tipo de leucemia es menos común que la LLA-B y representa aproximadamente el 15% de las leucemias agudas infantiles, es más común en adolescentes que en niños pequeños y más común en hombres que en mujeres(23).

La LLA-T se presenta con un alto conteo leucocitario y a menudo debuta con una masa mediastinica y a veces como una emergencia respiratoria u otra masa de tejido, también son comunes la linfadenopatia y la hepatoesplenomegalia. Es una enfermedad clínicamente agresiva, los pacientes a menudo tienen características clínicas de alto riesgo como edad avanzada, recuento alto de leucocitos u otras indicaciones de alta carga tumoral y afectación del SNC. En general los pacientes con LLA-T tienen un mal pronóstico; sin embargo, los protocolos de quimioterapia intensificada han aumentado la tasa de curación a aproximadamente el 75% en pediátricos y al 50% en adultos(42).

Inmunofenotipo. Uno de los primeros marcadores de la LLA-T es el CD7, pero el más específico es el CD3. El CD3 citoplasmático se expresa antes de la diferenciación de células T por ende es más útil pero el de superficie es el más específico, son generalmente TdT positivo con una expresión variable de CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, y CD8, aunque también se ha observado positividad de CD79a en aproximadamente el 10% de los casos(23)(16).

Anomalías citogenéticas y oncogenes. En la LLA-T se encuentra un cariotipo anormal en 50-70% de los casos, los genes involucrados más comúnmente incluyen los factores de transcripción *TLX1* (también llamado *HOX11*) en 10q24, que participa en el 7% de los casos infantiles y 30% de los adultos, y *TLX3* (también llamado *HOX11L2*) en 5q35, que participa en el 20% de la infancia y 10-

15% de los casos de adultos(41). En la tabla 4. se describen las anomalías citogenéticas más recurrentes en la LLA-T

Tabla 4. Anomalías cromosómicas recurrentes en la leucemia aguda linfoblástica T

Principales lesiones cromosómicas recurrentes en la leucemia aguda linfoblástica T que definen subgrupos moleculares		
Gen afectado	**Lesion cromosómica**	**Frecuencia(%)**
HOXA-RCTß	Inv(7)(p15;q34); t(7;7)(p15;q34)	3
HOXA(SET-NUP214)	del9q34; inv(14)(q11.2q13)	3
HOXA(MLL-ENL)	t(11;19)(q23;p13)	1
HOXA(CALM-AF10)	t(10;11)(p13;q14)	10
TLX1(HOX11)	t(10;14)(q24;q21); t(7;10)(q34;q24)	4-7 (n)/30 (a)
TLX3(HOX11L2)	t(5;14)(q35;q32)	20 (n)/13 (a)
NKX2.1	Inv(14)(q13;q32.33); t(7;14)(q34;q13)	5
NKX2.2	t(14;20)(q11;p11)	1
TAL1-RCTa/d	t(1;14)(p32;q11); t(1;7)(p32;q34)	3
SIL-TAL1	del1p32	9-30
TAL2	t(7;9)(q34;q32)	1
LYL1	t(7;19)(q34;p13)	< 1
OLIG2(BHLHB1)	t(14;21)(q11.2;q22)	Un caso descrito
LMO1	t(11;14)(p15;q11); t(7;11)(q34;p15)	1
LMO2	t(11;14)(p13;q11); t(7;11)(q34;p13);del11p13	6; 3(del)
LMO3	t(7;12)(q34;p12)	< 1
c-MYB	t(6;7)(q23;q34)	6 (n)/7
n: niños a: adultos		

Fuente:Genesca,Rivera y Rivera 2014

2.1.5 Leucemia mieloide aguda. La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia que se caracteriza por una proliferación celular de linaje mieloide, de origen clonal y que pueden infiltrar medula ósea, sangre periférica y otros tejidos, cuando hay acumulación de estas células en diferentes estados de maduración incompleta pueden desplazar a los elementos hematopoyéticos sanos ocasionando infiltración medular y extramedular en hígado, bazo, piel, encías y SNC(43).

La LMA representa el 15-20% de todas las leucemias en la infancia, con una distribución bimodal con un pico en la primera infancia y nuevamente en la edad adulta(44). Afecta más a hombres que a mujeres en una proporción de 5/3.4 y aunque es una enfermedad de baja incidencia, en países como Estados Unidos es responsable del 1.2% de las muertes por cáncer(43).

La LMA cursa con sintomatología asociada a la infiltración de la medula ósea por parte de los blastos, ocasionando depresión del sistema granulopoyético lo que a su vez provoca la aparición de infecciones bacterianas y fúngicas con mayor frecuencia a causa de la neutropenia, entre otras complicaciones como hemorragias, trombocitopenia y afectación del SNC(45).

El diagnóstico de LMA requiere la identificación de por lo menos 20% o más de blastos mieloides con evaluación morfológica en sangre o medula ósea. Excepciones a este porcentaje de blastos en el que la LMA se puede diagnosticar incluye la LMA extramedular aislada (sarcoma mieloide) o la presencia de alteraciones citogenéticas o moleculares recurrentes que son patognomónicas (46).

El diagnóstico de la LMA ha evolucionado en los últimos 15 años en gran medida gracias al análisis citogenético y molecular, la clasificación de la OMS de 2016 introdujo dos nuevas mutaciones como son la *NPM1* y *CEBPA*(47).

Tabla 5. Clasificación de la OMS de LMA y neoplasias relacionadas

Clasificación de la OMS de LMA y neoplasias relacionadas	
Tipos	**Anomalías genéticas**
LMA con anomalías genéticas recurrentes	LMA con t (8:21) (q22; q22); *RUNX1-RUNX1T1* LMA con inv (16) (p13.1q22) o t (16; 16) (p13.1; q22); *CBFB-MYH11* LPA con *PML-RARA* LMA con t (9; 11) (p21.3; q23.3); *MLLT3-KMT2A* LM con t (6; 9) (p23; q34.1); *DEK-NUP214* LMA con inv (3) (q21.3q26.2) o t (3; 3) (q21.3; q26.2); *GATA2, MECOM* LMA (megacarioblástico) con t (1; 22) (p13.3; q13.3); *RBM15-MKL1* LMA con *BCR-ABL1* (entidad provisional) LMA con *NPM1* mutado LMA con mutaciones bialélicas de *CEBPA* LMA con *RUNX1* mutado (entidad provisional)
LMA con cambios relacionados con mielodisplasia	
Neoplasias mieloides relacionadas con la terapia	
LMA no categorizada de otra manera (NOS)	LMA con mínima diferenciación LMA sin maduración LMA con maduración Leucemia mielomonocítica aguda Leucemia monoblástica / monocítica aguda Leucemia eritroide aguda Leucemia eritroide pura Leucemia megacarioblástica aguda Leucemia basofílica aguda Panmielosis aguda con mielofibrosis
Sarcoma mieloide	
Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down	Mielopoyesis anormal transitoria LMA asociada con síndrome de Down
Abreviaturas: LMA, leucemia mieloide aguda; LPA, leucemia promielocítica aguda; LM, leucemia mieloide; OMS, Organización Mundial de la Salud.	

Fuente: World Health Organization. 2017.

2.1.5.1Leucemia mieloide aguda con anomalías genéticas recurrentes. Las anormalidades cromosómicas tanto estructurales como numéricas se pueden encontrar en el 70% de los niños con LMA, varios reordenamientos cromosómicos se han asociado con distintas características morfológicas y subgrupos donde se reconocen parámetros importantes para fines de diagnóstico y seguimiento, con implicaciones para definir grupos de riesgo de recaída y seleccionar pacientes que necesitan una terapia más intensiva(48).

Las anormalidades genéticas recurrentes en la LMA se asocian con un distintivo clinicopatológico y tener un significado pronóstico, entre las más comunes se identifican anomalías equilibradas: translocaciones equilibradas recurrentes que crean nuevos genes de fusión. Los subtipos más comunes en esta categoría son leucemia promielocítica aguda (LPA) con *PML-RARA,* LMA con t (8; 21) (q22; q22), *RUNX1-RUNX1T1*; y LMA con inv (16) (p13.1q22) o t (16; 16) (p13.1; q22), *CBFB-MYH11*. Estas 3 anormalidades citogenéticas son únicas y permite un diagnóstico de LMA en casos que tienen menos del 20% de blastos en sangre o médula ósea(49).

Alteraciones morfológicas, citogenéticas y genéticas moleculares, son la base de la clasificación de la enfermedad y la estratificación del riesgo en la LMA. Citogenética convencional y FISH pueden identificar anormalidades en aproximadamente 50% a 60% de los casos que se pueden estratificar aún más en favorable, intermedio, o subgrupos de bajo riesgo. Los casos restantes del 40% al 50% con un cariotipo normal (citogenéticamente normal; CN) son heterogéneos y pueden llevar una variedad de aberraciones moleculares (50).

Dentro de la nueva actualización de la OMS de 2016, se reconocen 11 subgrupos de leucemia mieloide aguda definidos por la presencia de anomalías genéticas recurrentes específicas, incluyendo translocaciones balanceadas, fusiones de genes o mutaciones, además de *NPM1, CEBPA* y *RUNX1,* cada una de las cuales define un subtipo especifico de LMA. Pruebas genómicas adicionales para la duplicación en tándem interna *FLT3 (ITD), TP53* y *ASXL1* también deben hacerse,

ya que las mutaciones en estos genes tienen importancia pronóstica y se han incorporado en las pautas de consenso de estratificación de riesgo(46).

Las mutaciones genéticas reconocidas como entidades específicas por la clasificación de la OMS de 2016, incluyen las mutaciones *NPM1, CEBPA* y *RUNX1*. El gen de nucleofosmina *(NPM1)* es el gen mutado más frecuentemente en LMA con cariotipo normal, que comprenden aproximadamente 45%-50% de todos los casos, con importancia pronostica, junto con mutaciones en otros genes(51). El gen *CEBPA* codifica para la unión del factor de transcripción CCAAT /potenciadora proteína alfa (*CEBPA*), y la función del gen es crucial para diferenciación granulocítica. *RUNX1* codifica la subunidad alfa de unión al ADN del factor de unión al núcleo (*CBFalpha*) que está involucrado en la diferenciación normal de las células hematopoyéticas. También tiene propiedades supresoras de tumores y la pérdida de la función contribuye a la tumorigénesis en los cánceres mieloides(51).

2.1.5.2 Leucemia mieloide aguda con cambios relacionados con mielodisplasia. Leucemia mieloide aguda con cambios relacionados con mielodisplasia (LMA-CRM) es un trastorno heterogéneo definido por características morfológicas, genéticas o clínicas. Las anormalidades genéticas de LMA-CRM, a menudo son asociadas con características pronósticas adversas y muchos casos están precedidos por un síndrome mielodisplásico (SMD) o de neoplasias mielodisplásica/mieloproliferativa (SMD/NMP)(52).

Dentro de las características de esta enfermedad se encuentran: historia previa de SMD, detección morfológica de displasia multilinaje (definida como la presencia de displasia en ≥50% de las células en ≥2 líneas celulares) en ausencia de mutaciones en *CEBPA* o *NPM1* o ciertas alteraciones citogenéticas, incluido cariotipo complejo (≥3 alteraciones cromosómicas), alteraciones no balanceadas como -7/del(7q) t (11;16) (q23;p13.3) o t(1;3)(p36.3;q21.1).

2.1.5.3 Neoplasias mieloides relacionadas con la terapia. Las neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento (NM-RT) incluyen casos de LMA, SMD y neoplasia mieloproliferativa que son complicaciones citotóxicas de quimioterapia y / o radioterapia administrada para trastornos neoplásicos o no neoplásicos previos. Se estima que aproximadamente del 10% al 20% de LMA y SMD están relacionados con la terapia. Estos tumores fueron reconocidos por primera vez en la década de 1970, y ni el porcentaje de blastos ni la morfología de subclasificación afecta los resultados del paciente. La incidencia es variable y depende de la enfermedad y estrategia de tratamiento subyacentes, la edad en el inicio del tratamiento y período de latencia, y la susceptibilidad genética al cáncer asociada con aparición del cáncer inicial. El riesgo de NM-RT disminuye después de la primera década de la exposición a la terapia(53).

2.1.5.4 LMA no categorizada de otra manera (NOS). Dentro de este grupo se incluyen los casos que no cumplen con las características de las leucemias descritas anteriormente como las LMA con anomalías genéticas recurrentes, las LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia y las neoplasias mieloides relacionadas con la terapia, los subgrupos de la LMA NOS no son de importancia pronostica cuando *AML* con *NPM1* mutado y *CEBPA* están excluidos con la excepción de la LMA eritroide pura(23).

2.1.5.5 Sarcoma mieloide. Los sarcomas mieloides son tumores raros compuestos de células precursoras mieloides inmaduras malignas. Ellos surgen más comúnmente en pacientes diagnosticados previamente con un trastorno mieloproliferativo, pero pueden ser el signo de presentación de cáncer o incluso preceder al inicio de la enfermedad hematológica por meses o años. La incidencia de estos tumores es baja; ocurren en 3 a 8% de pacientes diagnosticados con LMA y tienen predilección por la población pediátrica pero sin predominio de género(54).

2.1.5.6 Proliferaciones mieloides asociadas con Síndrome de Down. Los pacientes con Síndrome de Down(SD) muestran un espectro único de tumores malignos, con un riesgo 10 a 20 veces mayor de leucemia aguda y una menor incidencia de tumores sólidos(55). La mortalidad por leucemia es más probable en niños menores de 10 años. La forma más frecuente de leucemia durante la infancia con y sin SD es la LLA, y la incidencia de LLA en niños con SD es 20 veces mayor que en niños sin SD, sin embargo, la mayor incidencia en los lactantes con SD es de leucemia megacarioblástica (55). La leucemia megacarioblástica en SD (SD-LKMA) podría ser precedida por una forma reversible de leucemia conocida como mielopoyesis anormal transitoria (56).

2.1.6 Estratificación del riesgo en leucemia mieloide aguda. El cariotipo cromosómico ha sido visto como el parámetro más importante para el pronóstico de la LMA, sin embargo, casi la mitad de los casos tienen un cariotipo normal en el momento del diagnóstico y están agrupados juntos como de riesgo intermedio(RI), aunque el curso de la clínica es relativamente diverso, la identificación de las alteraciones genéticas ha mejorado la estratificación del riesgo como se muestra en la figura 3 (57).

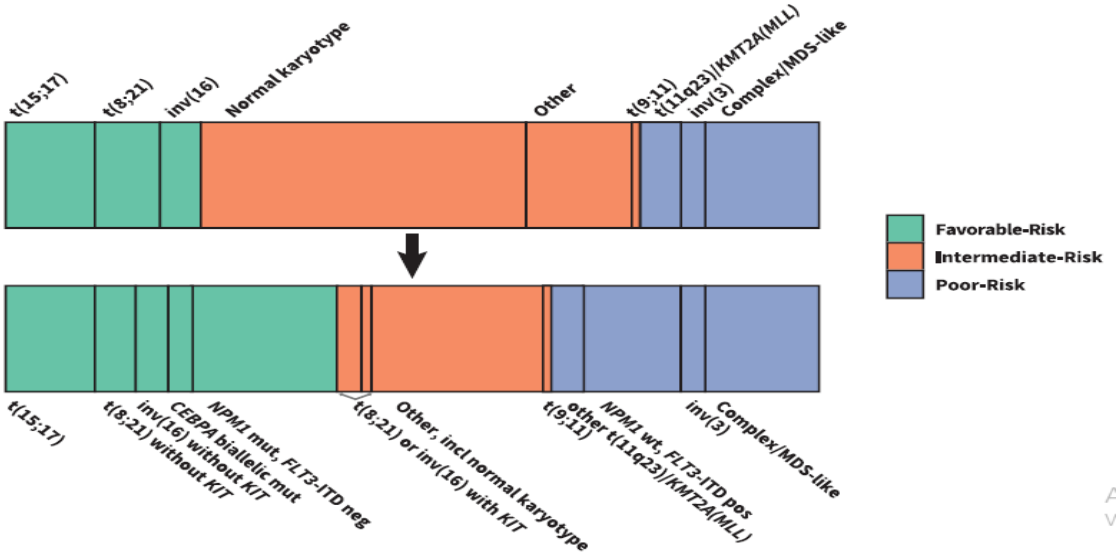

Figura 3. Estratificación del riesgo en LMA

Fuente: Wang & Bailey 2015

2.1.7 Tratamiento

El manejo de las leucemias infantiles requiere de una terapia sistémica para el manejo de la enfermedad tanto en sangre y en otros sitios como SNC, testículos, ojos entre otros. Existen a nivel mundial varios laboratorios apoyando el estudio de la leucemia infantil entre los cuales se encuentran el grupo Berlín-Frankfurt-Munster (BFM) y el grupo norteamericano Children Oncology Group(COG) (58). Estos protocolos tienen en común una etapa de inducción, consolidación/intensificación, mantenimiento y trasplante de medula ósea en algunos casos. En Colombia el protocolo ACHOP 2006 fue adaptado del protocolo BFM intercontinental 2002 con el acompañamiento de un grupo de expertos que integran el comité BFM, el cual considera la estratificación de los pacientes en dos categorías de riesgo estándar y alto(59). Actualmente se realiza un tratamiento adaptado a la categoría del riesgo de cada paciente; es decir, administrando un tratamiento más intensivo al paciente que tiene mayor riesgo de recaída al diagnóstico y no sobretratatando al paciente de riesgo estándar(6).

Fase de inducción. El objetivo de la fase de inducción es inducir y erradicar más del 95% de las células malignas y normales de la medula ósea para restaurar la hematopoyesis normal, en esta fase se logra la remisión completa cuando se ajustan los valores en sangre periférica a niveles normales para la edad del paciente y normalidad de la celularidad de la médula ósea con menos del 5% de blastos(6)(58).

Fase de consolidación/intensificación. Es la etapa que sigue luego de la de inducción. Consiste en la administración de un tratamiento intensivo cuyo objetivo es eliminar las células malignas residuales resistentes y limitar su crecimiento para disminuir el riesgo de recaída. En esta, se utilizan medicamentos análogos de la inducción para evitar resistencia cruzada a los antineoplásicos utilizados (6)(58).

Fase de mantenimiento. En algunos pacientes que están en remisión completa al analizar su sangre con técnicas de biología molecular, se evidencia la presencia de EMR, por esta razón, los pacientes con LLA necesitan tratamientos de

mantenimiento muy prolongados, el tratamiento más utilizado consiste en la administración de mercaptopurina a diario y de metotrexato semanal(6).

2.2 ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

Lisset et al, en una investigación realizada en una clínica de Guayaquil Ecuador , cuyo objetivo era caracterizar clínicamente a niños y adolescentes con LLA, determinaron que 51,5% de los pacientes eran mujeres, la edad promedio era 5,5 años y 72,3 % tenían riesgo alto de infección(10).

Jiménez et al, en un estudio que describe las características sociodemográficas, clínicas, de laboratorio y los factores de riesgo de mortalidad de los pacientes con LLA , pudieron establecer que la edad media de diagnóstico fue de 6,1 ± 4,3 años, 53% eran del sexo masculino y el 84% consultó por síndrome anémico(60).

Zapata et al, evaluaron el panel de 28 alteraciones genéticas en 84 pacientes pediátricos, 67 con LLA y 17 con LMA. El grupo más frecuente de edad al diagnóstico fue de dos a tres años. En 40% de los pacientes con LLA y 35% con LMA se identificó una alteración molecular y las alteraciones citogenéticas identificadas fueron t(12;21), (8p13q22) y t(9;22) (q34q11) (61).

Carpio et al, en un estudio descriptivo de pacientes internados en el periodo de 2005 a 2010, pudieron establecer, que la LLA era el cáncer más frecuente en niños (62%) con una prevalencia mayor en hombres que en mujeres (56%) y la edad más frecuente al diagnóstico fue de 2 a 5 años (38,67%)(62).

Mehrvar et al, evaluaron las características comunes de 104 niños con LMA en dos centros de referencia de neoplasias infantiles en Irán. De los pacientes, 57 casos fueron hombres (54,8%), la edad media fue de 6,5 ± 4,3 años. Las anormalidades moleculares comunes fueron t (15; 17) e inv (16). De los pacientes, el 19,2% tuvo una recaída temprana, la edad media de recaída en pacientes fue

6,7 ± 3,9 años. 60 pacientes (57,7%) estaban vivos, y 44 casos (42,3%) murieron durante o después de la terapia(63).

Amanda et al, en un estudio longitudinal retrospectivo donde se describieron las anormalidades citogenéticas una población de 98 pacientes con diagnóstico de LMA menores de 16 años atendidos en un hospital de 2004 a 2015, determinaron que 80 pacientes en los que se pudo analizar el cariotipo, 78,7% presentaba cambios citogenéticos, siendo la t (15; 17) (q22; q21) la más frecuente. De los 86 pacientes, el 52,3% pertenecía al grupo con anomalías genéticas recurrentes, el 22% al grupo LMA no especificada de otra manera, el 18,6% al grupo con cambios citogenéticos relacionados con la mielodisplasia y 7% con el grupo con leucemia relacionada con el síndrome de Down(48).

Sarmiento-Urbina, en una investigación de cohorte realizada en el hospital la Misericordia de Bogotá (Colombia), pudieron establecer en pacientes tratados con el protocolo ACHOP 2006, una supervivencia global a 2, 3 y 5 años con resultados de 89 %, 87,3 % y 74,7 % (IC 95 % 67-80,9), respectivamente. A los 5 años la supervivencia para el grupo de riesgo estándar fue de 78,6 % (IC 95 % 68,3 - 85,1) y para el de riesgo alto 61,9 % (IC 95 % 50,7- 73). La supervivencia libre de evento, al considerar el abandono y traslado a otra institución como evento, fue de 56,3 % (IC 95 % 45,5-65,8) a los 5 años. La mortalidad en inducción fue de 3,8 %, la mortalidad relacionada con el tratamiento fue 3,4 %. Treinta y dos pacientes (17 %) recayeron, el abandono fue de 16,4 % y los traslados de 10,4 %. La principal complicación del tratamiento fueron las infecciones.

En una investigación llevada a cabo en Colombia por Villalba et al,, que describió las características clínicas de los casos de leucemias pediátricas agudas presentados en una institución de alto nivel de complejidad entre 2011 y 2014, se evidenció que 90% de las leucemias diagnosticadas correspondió a LLA, la edad promedio al diagnóstico fue de 4,8 años y el 90% de los pacientes provenían del medio urbano(11).

2.3 MARCO LEGAL

Constitución política de Colombia (1991) art 49: Establece que la atención de la salud y el saneamiento ambiental son servicios públicos a cargo del Estado y garantiza a todas las personas el acceso a los servicios de promoción, protección y recuperación de la salud. Corresponde al Estado organizar, dirigir y reglamentar la prestación de servicios de salud a los habitantes y de saneamiento ambiental conforme a los principios de eficiencia, universalidad y solidaridad(64).

Ley 100 de 1993: Crea el Sistema de Seguridad Social Integral, que tiene por objeto garantizar los derechos irrenunciables de la persona y la comunidad para obtener la calidad de vida acorde con la dignidad humana, mediante la protección de las contingencias que la afecten(65).

Ley de infancia y adolescencia (Ley 1098 del 2006): Este código tiene por finalidad garantizar a los niños, a las niñas y a los adolescentes su pleno y armonioso desarrollo para que crezcan en el seno de la familia y de la comunidad, en un ambiente de felicidad, amor y comprensión. Prevalecerá el reconocimiento a la igualdad y la dignidad humana, sin discriminación alguna. También tiene como objeto establecer normas sustantivas y procesales para la protección integral de los niños, las niñas y los adolescentes, garantizar el ejercicio de sus derechos y libertades consagrados en los instrumentos internacionales de Derechos Humanos, en la Constitución Política y en las leyes, así como su restablecimiento. Dicha garantía y protección será obligación de la familia, la sociedad y el Estado(66).

Ley 1388 de 2010: Esta ley busca disminuir de manera significativa, la tasa de mortalidad por cáncer en los niños y personas menores de 18 años, a través de la garantía por parte de los actores de la seguridad social en salud, de todos los servicios que requieren para su detección temprana y tratamiento integral, aplicación de protocolos y guías de atención estandarizados y con la

infraestructura, dotación, recurso humano y tecnología requerida, en centros especializados habilitados para tal fin(67).

Plan decenal de salud pública 2012-2021: El Plan Decenal de Salud Pública (PDSP), 2012-2021, es producto del Plan Nacional de Desarrollo 2010-2014, y busca la reducción de la inequidad en salud, planteando los siguientes objetivos: 1) avanzar hacia la garantía del goce efectivo del derecho a la salud; 2) mejorar las condiciones de vida que modifican la situación de salud y disminuyen la carga de enfermedad existente; 3) mantener cero tolerancias frente a la mortalidad, la morbilidad y la discapacidad evitable. Uno de los mayores desafíos del Plan Decenal de Salud Pública PDSP, 2012-2021, es afianzar el concepto de salud como el resultado de la interacción armónica de las condiciones biológicas, mentales, sociales y culturales del individuo, así como con su entorno y con la sociedad, a fin de poder acceder a un mejor nivel de bienestar como condición esencial para la vida(68).

Vigilancia de las leucemias agudas pediátricas: Desde el año 2008, en Colombia en cabeza del Instituto Nacional de Salud (INS), se definió hacer vigilancia a las leucemias agudas pediátricas por ser consideras un evento de interés en salud pública. El protocolo propone una estrategia de vigilancia centinela a partir de instituciones que reciben niños con sospecha diagnóstica de leucemia o que son remitidos para tratamiento(69).

Ley 2026 de 2020: Tiene por objeto establecer medidas que hagan efectiva la protección del derecho fundamental a la salud de los menores de 18 años con diagnóstico o presunción de cáncer, declarar su atención integral como prioritaria, garantizando el acceso efectivo a los servicios de salud oncopediátrica y fortalecer el apoyo social que recibe esta población(70).

2.4 MARCO CONCEPTUAL

Perfil clínico: Es una explicación o exposición detallada de la sintomatología, signos médicos, diagnostico, exámenes de laboratorio, tratamiento y el seguimiento de un paciente. Los síntomas y signos de la leucemia aguda en niños, son muy variados y con frecuencia simulan otras enfermedades lo que en ocasiones retrasa el diagnóstico e inicio del tratamiento. A diferencia del cáncer en el adulto, el cáncer infantil no es posible basarlo en su prevención ni en su detección preclínica. Este control se basa en el diagnóstico rápido y tratamiento, por eso en el 2009 en Cali se creó un sistema de vigilancia de monitoreo de resultados clínicos de niños con cáncer (VIGICANCER), en el cual se puede saber la probabilidad de sobrevida a 5 años de los casos nuevos de cáncer infantil(12)(71).

Perfil genético: Es el resumen de las características biológicas que puede obtenerse de los datos de un paciente o pruebas realizadas en el laboratorio. Los avances en biología molecular han permitido identificar anomalías cromosómicas en los blastos que pueden afectar tanto el número de cromosomas como su estructura, esto puede indicar el pronóstico del paciente por ejemplo la hiperdiploidia (aumento en el número de cromosomas >51) es un factor de buen pronóstico(9).

Perfil epidemiológico: Es la expresión de carga de enfermedad (estado de salud) que sufre la población y cuya descripción requiere la identificación de las características sociodemográficas que la definen. El 95% de las leucemias infantiles son agudas, de estas el 75 % son linfoblásticas y el 25% mieloblásticas. Existiendo un mayor predominio en hombres que en mujeres con un pico de edad entre los 2 y 5 años(72).

Paciente pediátrico: La edad pediátrica comprende desde el nacimiento hasta los 14 o 18 años, abarcando un variado surtido de pacientes -desde el neonato pretérmino hasta el adolescente- con muy diferentes características.

Paciente pediátrico con leucemia: Paciente menor de 18 años con diagnóstico de leucemia apoyado en los criterios de la OMS (morfológica, inmunofenotípica, citogenética y por genética molecular).

Paciente pediátrico con leucemia atendido en el Instituto Medico de Alta Tecnología IMAT ONCOMEDICA: Pacientes en los grupos de edad contenidos en esta clasificación según criterios de la OMS que fueron diagnosticados y son tratados por esta enfermedad en este centro médico de la ciudad de Montería.

Estudio descriptivo. Tipo de estudio cuyo objetivo es medir la presencia, características o distribución de un fenómeno dentro de la población de estudio.

Estudio de cohorte descriptivo. Es un tipo de estudio donde a un grupo de sujetos se le hace un seguimiento en un periodo temprano de su enfermedad para observar su curso a través del tiempo.

3. METODOLOGIA

3.1 Tipo de estudio

Estudio observacional, de una cohorte retrospectiva (enfoque cuantitativo, método empírico-analítico). Es observacional ya que no se modificaron las condiciones de los pacientes, únicamente se realizó una observación de un fenómeno. Es descriptivo ya que se determinan las características principales del fenómeno en una población (en este caso una cohorte de pacientes atendidos en una IPS), con énfasis en las variables de persona, lugar y tiempo; además se pretende la generación de hipótesis para orientar el posible diseño de estudios observacionales analíticos posteriores(73).

3.2 Escenario de estudio.

Instituto Medico de Alta Tecnología IMAT ONCOMÉDICA: es el centro de alta complejidad que presta servicios de salud a la mayor parte de especialidades oncológicas en el departamento de Córdoba.

3.3 Población y muestra

3.3.1 Población de estudio. 124 historias clínicas correspondientes al número del total de los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia atendidos en el Instituto Medico de Alta Tecnología IMAT ONCOMÉDICA en Montería en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2019.

3.3.2 Tamaño muestral. En este caso no aplica, dado que en este estudio se trabajó con la totalidad de las historias clínicas de los pacientes pediátricos diagnosticados con leucemia en el Instituto Médico de Alta Tecnología IMAT ONCOMÉDICA durante los años 2017 a 2019 que cumplían con los criterios de elegibilidad.

3.3.2.1 Criterios de selección

Criterios de inclusión: Se incluyeron historias clínicas de pacientes menores de 18 años con leucemia, que tuvieran un diagnóstico confirmatorio de la enfermedad por citometria de flujo o estudios de patología de medula ósea y que asistieron al Instituto Médico de Alta Tecnología IMAT ONCOMÉDICA Montería durante los años 2017-2019.

Criterios de exclusión: Pacientes en recaída medular tardía, y pacientes diagnosticados en otra institución.

3.4 Unidad de análisis:

Historia clínica de cada uno de los pacientes diagnosticados con leucemia atendidos en el Instituto Medico de Alta Tecnología IMAT ONCOMÉDICA Montería durante el periodo 2017-2019.

3.5 Recolección de información

La fuente de información fue de tipo secundaria, constituida por 124 historias clínicas de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de leucemia, que cumplieron los criterios después de la tamización, indicados en criterios de selección.

Se revisaron las características sociodemográficas, clínicas, genéticas y epidemiológicas de la población seleccionada con diagnóstico de leucemia.

Dentro de las características clínicas se tomaron variables como la sintomatología inicial, nivel de hemoglobina, recuento leucocitario, recuento absoluto de neutrófilos, recuento plaquetario, aspirado de medula ósea, presencia de esplenomegalia, masa mediastínica, afectación del sistema nervioso central y la estratificación del riesgo. Para el perfil genético se determinaron las alteraciones del cariotipo y la presencia de genes de fusión. Además, para el diagnóstico de algunas leucemias se tuvo en cuenta el inmunofenotipo(ANEXO D). A cada

paciente se le asignó un código para evitar el uso de nombres y números de identificación.

Los sesgos de selección se controlaron a través de los criterios de exclusión, se excluyeron historias clínicas que no tuvieron un diagnóstico confirmatorio de la enfermedad a través del análisis del aspirado de medula ósea por citometría de flujo y detección de gen de fusión *BCR/ABL* para el caso de la leucemia mieloide crónica.

Para los sesgos de información se construyó una base de datos en Excel, para la extracción de los datos de la historia clínica, el cual fue validado por expertos. Se realizó la verificación de los datos para corroborar la calidad de las variables para dar respuesta a los objetivos. En esta fase se realizó un análisis de reproducibilidad intra e interobservador, haciendo extracción de la información de la historia clínica en un mes de estudio en dos ocasiones diferentes (cada una en una base de datos diferente), garantizando 100% de concordancia en los estadísticos descriptivos de cada base de datos analizada de manera independiente. Para las variables genéticas, la IPS realizó técnicas de cariotipo cultivos seriados, directo 24,48,72 y 96 horas. Banda Q y G, hibridación fluorescente in situ FISH y RT PCR para la detección de genes de fusión, ambas técnicas con una sensibilidad y especificidad entre el 96-100%

3.6 Procesamiento y análisis de la información.

Una vez obtenidos los datos de cada una de las variables, se tabularon en una base de SPSS versión 27.0

Para la descripción de las características clínicas, genéticas y epidemiológicas se utilizaron frecuencias absolutas (n) y relativas (%) para las variables cualitativas, y medidas de resumen (tendencia central, dispersión y posición) para las continuas. Se exploró la asociación de las características clínicas, genéticas y epidemiológicas con las condiciones sociodemográficas (grupo etario, sexo, lugar de residencia y régimen de afiliación en salud) con las siguientes pruebas: *i)* Chi-cuadrado de Pearson cuando ambas eran nominales, *ii)* Chi-cuadrado de

tendencia cuando una era nominal y otra ordinales, *iii)* Exacta de Fisher cuando ambas eran dicotómicas y se presentaba al menos con frecuencia menor de 5, *iv)* Rho de Spearman cuando ambas fueron ordinales o continuas con distribución no normal, y *v)* U de Mann Whitney cuando una era dicotómica y la otra continua.

Para comparar las variables cualitativas con el tipo de leucemia (LLA o LMA) se utilizó Chi-cuadrado de Pearson para datos nominales y Chi-cuadrado de tendencia para las ordinales; mientras que en la comparación con las variables continuas se utilizó U de Mann-Whitney dado el incumplimiento del supuesto de normalidad (evaluado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors). Para ajustar las asociaciones bivariadas e identificar variables de confusión se realizó un modelo de regresión logística multivariada, cuya bondad de ajuste se determinó con el estadístico de Hosmer-Lemeshow. En todos los análisis se tomaron valores significativos valores p menores de 0,05.

3.7 Aspectos éticos. Resolución Colombiana 1995 de 1999, por la cual se establecen normas para el manejo de la historia clínica el cual la define como un documento privado, obligatorio y sometido a reserva en la cual en su artículo 14 considera que podrán acceder a la información contenida en la historia clínica en los términos previstos por la ley el usuario, el Equipo de Salud, las autoridades judiciales y de Salud en los casos previstos en la Ley y las demás personas determinadas en la ley.

En el parágrafo, el acceso a la historia clínica, se entiende en todos los casos, única y exclusivamente para los fines que de acuerdo con la ley resulten procedentes, debiendo en todo caso, mantenerse la reserva legal.

En cumplimiento con lo establecido en la norma; se realizó la propuesta de investigación en el formato de IMAT-Oncomédica entidad que custodia las historias clínicas anexando la hoja de vida del investigador principal y la de los coinvestigadores, la propuesta fue evaluada y aprobada por el Comité de Ética de la institución, siguiendo sus lineamientos para garantizar la confidencialidad de la

información y no poner en riesgo la identidad o intimidad de las personas (información no vinculada). Anexo A

Según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia esta investigación se clasifica en la categoría sin riesgo, por ser un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo y no se realiza ninguna intervención que modifique las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.

El proyecto está adscrito al grupo de Investigaciones Microbiológicas y Biomédicas de Córdoba (GIMBIC) del Programa de Bacteriología, en la línea de Investigación Institucional: La salud y calidad de vida en el contexto social y en la Línea del Programa de Bacteriología Alteraciones Celulares, Inmunológicas y Metabólicas. Una vez concluya el proyecto, los resultados serán remitidos a IMAT Oncomédica y se realizara su respectiva socialización.

4. RESULTADOS

La mayor proporción de pacientes tuvieron su diagnóstico durante sus primeros 5 años de vida (38,7%); fueron hombres (54,8%), residentes en zona urbana (62,9%) y con afiliación al régimen subsidiado (76,6%). Los signos y síntomas más prevalentes fueron fiebre (73,4%), palidez (33,1%), astenia (27,4%) y adinamia (21,8%) (Tabla 6). Los siguientes se presentaron en menos del 5% de los pacientes: adenopatías (4,8%), dificultad respiratoria (4,8%), gingivorragia (4,8%), escalofrío (3,2%), fotofobia (0,8%) e ictericia (0,8%).

Tabla 6. Descripción de las características sociodemográficas y clínicas (sintomatología)

Variables y sus categorías		n	%
Edad del diagnóstico	1-5 años	48	38,7
	6-10 años	36	29,0
	11-18 años	40	32,3
Sexo	Mujer	56	45,2
	Hombre	68	54,8
Zona de residencia	Urbano	78	62,9
	Rural	46	37,1
Régimen	Subsidiado	95	76,6
	Contributivo	29	23,4
Signos y síntomas	Fiebre	91	73,4
	Palidez	41	33,1
	Astenia	34	27,4
	Adinamia	27	21,8
	Artralgia	19	15,3
	Debilidad-Malestar general	13	10,5
	Dolor abdominal	11	8,9
	Equimosis-Petequias	10	8,1
	Cefalea	8	6,5
	Anemia	7	5,6
	Tos	7	5,6
	Nauseas-Inapetencia	7	5,6

El 79,8% presentó esplenomegalia, 4,8% alteración del SNC y 2,4% masa mediastínica; 83,1% correspondió a LLA (con predomino de LLA precursor B), 14,5% LMA y 2,4% LMC. la mayor proporción (42,7%) en alto riesgo, 21,8% presentó recaídas y la letalidad fue del 21,8% (Tabla 7). Vale destacar que sólo el

52,4% (n=65) registró el cariotipo, la detección de *BCR/ALB* sólo se realizó en el 58,9% (n=73) de los cuales el 11,8% (n=6) fue positivo.

Tabla 7. Descripción de las características y desenlaces clínico-epidemiológicos

Variables y sus categorías		**n**	**%**
Alteraciones clínicas	Esplenomegalia	99	79,8
	Afectación SNC	6	4,8
	Masa mediastínica	3	2,4
Subtipo de leucemia	LLA precursor B	92	74,2
	LLA tipo T	11	8,9
	LMA	15	12,1
	LMA M3 promielocítica	3	2,4
	LMC	3	2,4
Tipo de riesgo	Estándar	35	28,2
	Intermedio	36	29,0
	Alto	53	42,7
Recaída	Negativo	97	78,2
	Positivo	27	21,8
Desenlace	Vive	97	78,2
	Muere	27	21,8

Entre las variables incluidas en la tabla anterior, ninguna presentó diferencias estadísticamente significativas al compararse según la edad del diagnóstico, el sexo, el régimen de afiliación en salud o la zona de residencia (en todas las comparaciones el valor p de la prueba Chi-cuadrado fue >0,05); con excepción el tipo de riesgo que presentó una correlación estadística con la edad del diagnóstico, con un Rho de Spearman= 0,477 ($p<0,01$), el cual indica que el tipo de riesgo es moderado pero aumenta cuando el diagnóstico se realiza a mayor edad.

En la tabla 8. se presentan las medidas de resumen (tendencia central, dispersión y posición) para la hemoglobina y el recuento de leucocitos, neutrófilos y plaquetas en cuatro momentos diferentes; destacándose el elevado número de leucocitos y neutrófilos en la medición inicial, con subsecuente disminución en las mediciones

siguientes; mientras que las plaquetas presentaron un comportamiento inverso con valores bajos al inicio y su posterior aumento.

Tabla 8. Medidas de resumen para los parámetros hemáticos en diferentes momentos de seguimiento.

	Media±DE	Mediana (RI)	Rango
Hemoglobina g/dL			
Inicial	7,3±2,1	7,3 (5,9-8,9)	(2,1-12,3)
ED8	8,8±1,5	8,6 (7,8-9,8)	(5,7-13,2)
ED15	8,7±1,4	8,5 (7,9-9,4)	(4,9-12,7)
ED33	9,1±1,4	9,0 (8,3-9,7)	(5,6-12,2)
Leucocitos (/mm3)			
Inicial	65,7±114,1	14,1 (4,5-61,1)	(0,5-670,)
ED8	5,1±9,5	2,7 (1,3-4,4)	(0,1-63,2)
ED15	2,2±2,3	1,5 (0,8-2,6)	(0,1-12,1)
ED33	2,6±3,7	1,8 (1,1-2,9)	(0,1-35,4)
Neutrófilos (/mm3)			
Inicial	10,2±34,3	1,5 (0,6-4,5)	(0,1-210,8)
ED8	1,5±2,1	0,7 (0,2-1,8)	(0,1-10,4)
ED15	1,3±1,9	0,6 (0,1-1,5)	(0,1-10,8)
ED33	1,3±2,3	0,8 (0,4-1,5)	(0,1-21,9)
Plaquetas (/mm3)			
Inicial	93,8±103,6	59,0 (28,0-123,0)	(3,0-781,0)
ED8	110,3±104,8	70,0 (43,0-134,0)	(12,0-547,0)
ED15	117,3±97,7	86,0 (54,0-139,0)	(8,0-486,0)
ED33	160,5±110,0	143,5 (74,5-225,0)	(1,4-693,0)

Ninguno de los parámetros hemáticos expuestos en la tabla anterior presentó asociación estadística con el sexo (p U de Mann-Whitney>0,05); ni con la zona de residencia (p U de Mann-Whitney>0,05), con excepción del recuento inicial de linfocitos que estadísticamente mayor en los niños de zonas rurales (p=0,015); ni con el régimen de afiliación en salud, con excepción del valor de hemoglobina, leucocitos y neutrófilos del segundo seguimiento que fueron estadísticamente mayores en los afiliados al régimen subsidiado (p U de Mann-Whitney <0,05). En relación con la edad del diagnóstico, los únicos parámetros que presentaron una correlación estadísticamente significativa fueron la hemoglobina (Rho de Spearman= - 0,428. p<0,01) y las plaquetas (Rho de Spearman= - 0,394. p<0,01) del último seguimiento, en ambos parámetros los valores fueron más bajos en los sujetos de mayor edad.

Por otra parte, las únicas variables asociadas con el tipo de leucemia aguda fueron la presencia de esplenomegalia y recaída que fueron estadísticamente más elevados en la LLA, y el tipo de riesgo que fue estadísticamente mayor en la LMA; las demás variables sociodemográficas, tipo de afiliación en salud y la muerte no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos de leucemia aguda. Además, varias mediciones de hemoglobina y leucocitos (primer y segundo seguimiento), así como los neutrófilos y plaquetas del segundo seguimiento fueron estadísticamente mayores en los pacientes con LLA (Tabla 9).

Tabla 9. Potenciales factores asociados con el tipo de leucemia aguda.

		LLA % (n)	LMA %(n)	p Chi2
Edad del diagnóstico	1-5 años	42,7 (44)	22,2 (4)	0,119[a]
	6-10 años	30,1 (31)	27,8 (5)	
	11-18 años	27,2 (28)	50,0 (9)	
Sexo	Mujer	43,7 (45)	55,6 (10)	0,351
	Hombre	56,3 (58)	44,4 (8)	
Zona de residencia	Urbano	63,1 (65)	66,7 (12)	0,772
	Rural	36,9 (38)	33,3 (6)	
Régimen de salud	Subsidiado	78,6 (81)	61,1 (11)	0,108
	Contributivo	21,4 (22)	38,9 (7)	
Esplenomegalia	Negativo	16,5 (17)	44,4 (8)	**0,007****
	Positivo	83,5 (86)	55,6 (10)	
Masa mediastínica	Negativo	97,1 (100)	100,0 (18)	0,463
	Positivo	2,9 (3)	0,0 (0)	
Afectación SNC	Negativo	94,2 (97)	100,0 (18)	0,294
	Positivo	5,8 (6)	0,0 (0)	
Tipo de riesgo	Estándar	31,1 (32)	11,1 (2)	**0,000****
	Intermedio	35,0 (36)	0,0 (0)	
	Alto	34,0 (35)	88,9 (16)	
Recaída	Negativo	74,8 (77)	94,4 (17)	**0,044***
	Positivo	25,2 (26)	5,6 (1)	
Desenlace	Vive	77,7 (80)	77,8 (14)	0,992
	Muere	22,3 (23	22,2 (4)	
		Mediana (Rango intercuartil)		**p U M-W**
Hemoglobina g/dL	ED8	8,9 (8,0-10,0)	7,7 (6,6-8,2)	**0,000****
	ED15	8,6 (8,0-9,6)	8,2 (7,1-8,6)	**0,047***
Leucocitos (/mm^3)	ED8	2,8 (1,6-5,2)	1,1 (0,5-2,6)	**0,002****
	ED15	1,6 (0,9-3,1)	0,8 (0,5-1,3)	**0,002****
Neutrófilos (/mm^3)	ED15	0,8 (0,2-1,8)	0,08 (0,02-0,5)	**0,000****
Plaquetas (/mm^3)	ED15	95,5(58,0-170,5)	55,0 (29,0-87,0)	**0,001****

*p<0,05. **p<0,01. [a] Chi-cuadrado de tendencia.

De las variables asociadas en el análisis bivariado, sólo la esplenomegalia, el tipo de riesgo y la hemoglobina ED8 conservaron su diferencia estadística entre la LLA y la LMA en el ajuste multivariado mediante regresión logística binaria; las demás eran producto de un potencial efecto confusor (Tabla 10).

Tabla 10. Ajuste multivariado de las variables con asociación bivariada para el tipo de leucemia aguda

Variables del modelo	B	E.T.	Wald	p
Esplenomegalia	-2,234	0,823	7,365	0,007
Tipo de riesgo	2,193	0,731	8,999	0,003
Hemoglobina ED8	-1,171	0,372	9,880	0,002
Hosmer y Lemeshow				0,188

4. ANALISIS Y DISCUSIÓN

La edad a la cual se diagnostican los pacientes con leucemia aguda es importante para la estratificación del riesgo, ya que los niños de 1 a 9 años suelen tener mejores tasas de curación(21). En el presente estudio la mayor proporción fue diagnosticada en edades entre 1-5 años, lo que concuerda por lo descrito en la literatura. Por ejemplo, Prajapati Z, et al(74), en un estudio observacional prospectivo realizado en 158 pacientes diagnosticados con leucemia, reportó una proporción de 0 a 5 años de edad con un 51,2%. Otra investigación realizada por Silva et al(75) en la Amazonia brasileña, reportó un 56,8% de casos entre 1 a 10 años para LLA. Así mismo el trabajo hecho por Valdez et al.(28) en un hospital en Cuba describe una mayor proporción de casos entre 1 a 5 años de edad con un 53% para LLA. Aunque en el presente estudio no se investigó el factor etiológico, se cree que a esta edad aumenta la exposición a factores ambientales relacionados con el desarrollo de leucemia como patógenos (virus de Epstein-Barr y citomegalovirus) y agentes mielotóxicos, además de una serie de factores como genética heredada, constitutiva y el azar(76)(77).

En relación al sexo, se encontró un ligero predominio en varones, similar a lo descrito en otros estudios. Por ejemplo, Zapata et al(61) reportó un porcentaje de 60,7% del sexo masculino; Gómez et al(78) reporta un ligero predominio en varones con un 51,1% contrario a lo reportado por Medina et al.(79) que indica una mayor frecuencia del sexo femenino con un 58,1%, pero sin diferencias estadísticamente significativas. En Colombia según lo informado por la cuenta de alto costo(80) se presenta un ligero predominio en varones para el caso de la LLA en una razón niños: niñas 1,3:1, dato que es similar a lo reportado en el presente trabajo. Además, estos resultados son equiparables al estudio de incidencia de cáncer infantil realizado por la asociación internacional de registros de cáncer (IACR) el cual encontró que en todas las regiones las tasas de incidencias fueron ligeramente más altas en niños que en las niñas(1). Esto demuestra que la leucemia es una enfermedad que afecta a ambos sexos, a pesar del ligero

predominio masculino en el análisis bivariado no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los distintos tipos de cáncer.

En cuanto a la zona de residencia, el 62,9% de la población provenían de la zona urbana, una cifra inferior a lo reportado por Villalba et al(11) en una clínica universitaria de alta complejidad, en la que se describe una población urbana del 90%, este dato es similar a lo expuesto por Guzmán et al.(81) que describe una población urbana del 90,3%. Este contraste en los datos podría explicarse por la dispersión geográfica del territorio donde fue realizado el estudio, ya que según proyecciones del DANE el departamento tiene una alta población rural. En tal sentido, la zona de residencia constituye un determinante de la oportunidad y calidad de la atención de niñas y niños con cáncer, ya que vivir en zonas dispersas constituye una barrera de acceso para la atención oportuna de la enfermedad, además que las poblaciones más vulnerables suelen encontrarse en zonas dispersas, donde los servicios de salud difícilmente pueden llegar(82)(83).

Con respecto al aseguramiento de los pacientes, el 76,6% pertenecían al régimen subsidiado. Un trabajo realizado por Castañeda(14) cuyo objetivo era medir asociación de la carga de enfermedad por leucemia pediátrica aguda y las desigualdades en salud por régimen de afiliación y departamento de procedencia en Colombia, reportó una frecuencia del 48% de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda pediátrica con afiliación al régimen subsidiado, otro estudio hecho por Gómez et al(78), en un registro de 190 pacientes pediátricos con cáncer, reportó una frecuencia del 39,1% para el régimen subsidiado, similar a la distribución de cáncer pediátrico según régimen de afiliación mostrada por la cuenta de alto costo en 2017 en Colombia, la cual arroja una cifra de 41,1% para el régimen subsidiado(80). La diferencia puede ser explicada en el sentido que las cifras nacionales combinan datos de diferentes municipios en los cuales puede haber predominado la afiliación al régimen contributivo, siendo entonces este dato afectado por los extremos, estos datos varían dependiendo de la institución y de la zona geográfica, que en nuestro caso el departamento de Córdoba es uno con los

mayores índices de pobreza según cifras del DANE, del mismo modo la pertenencia a este régimen podría estar relacionada con dificultades económicas y geográficas que constituyen barreras importantes en el acceso a los servicios de salud. El tipo de afiliación en salud de entrada representa en muchos casos, la mayor desventaja en cáncer infantil; no obstante, con la unificación del plan de beneficios y la implementación de leyes a favor de los niños con cáncer, no existen diferencias en la atención de ambos regímenes por lo tanto, las instituciones deben hacer un mayor esfuerzo para disminuir barreras relacionadas con el acceso a los servicios de salud como vivir en una región rural dispersa, el nivel socioeconómico bajo y la pertenencia étnico-racial que determinan los desenlaces en salud (mortalidad y sobrevida)(84).

Los signos y síntomas más frecuentes que presentaron los pacientes del presente estudio fueron fiebre, palidez, astenia, adinamia y la esplenomegalia, esta última se encontró en el 79,8%. Una frecuencia similar fue encontrada en la investigación de Prajapati Z et al.(74), en la cual la sintomatología mayormente encontrada fueron fiebre, seguido de pérdida de apetito, peso y la esplenomegalia que se presentó en el 82,7% de los casos. Otra investigación realizada por Valdez et al.(28) mostró resultados similares. En el caso de las leucemias agudas no existe una característica clínica única que se considere altamente específica para el diagnóstico, aunque existen unos síntomas más frecuentes que otros, por ejemplo, recientemente se publicó un metaanálisis de más de 3000 casos de leucemia pediátrica descritos en 23 estudios de 21 países, que cuantificó los signos y síntomas más comunes de niños y adolescentes con diagnóstico de leucemia(85), este estudio concluyó que más del 50% de los pacientes presentó hepatomegalia, esplenomegalia, fiebre y palidez. El aumento del tamaño del bazo podía ser el resultado de la infiltración de las células de la médula ósea y la fiebre producto de las infecciones causadas por la neutropenia, y también puede resultar de la malignidad en sí, debido a la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-6, TNF- α, e interferones(86).

Una de las manifestaciones clínicas mayormente encontrada en la mayoría de los pacientes fue la esplenomegalia, encontrándose con mayor frecuencia en la LLA con diferencias estadísticamente significativas, esto puede explicarse ya que la infiltración extramedular de células leucemias tiende a ser menos común y grave en la LMA que en la LLA.

La afectación del sistema nervioso central solo estuvo presente en el 4,8% de los pacientes, lo cual está asociado con la mortalidad. Dato similar a lo descrito por Jiménez et al.(60), que reporta una cifra de 6,6% de infiltración al SNC, gracias a la incorporación de la quimioterapia intratecal en los protocolos de tratamiento, es poco frecuente encontrar infiltración de blastos en el LCR. La masa mediastínica solo estuvo presente en el 2,4% de los casos, en la población pediátrica, las causas más comunes de una masa mediastínica anterior incluyen linfomas de Hodgkin y no Hodgkin y algunos casos de LLA tipo T(87), la frecuencia de LLA tipo T fue baja 8.9 %, esto explicaría la baja frecuencia encontrada.

Del total de las leucemias diagnosticadas, el 97.7% correspondió a leucemias agudas y el 2.3% a leucemia mieloide crónica. La LLA fue la más frecuente, siendo la LLA tipo B la predominante con aproximadamente el 72.4% y LMA con un 14.5% de los casos. Este dato concuerda con estudios epidemiológicos en el mundo, por ejemplo, Hasanbegovic et al.(88) en una clínica universitaria en Bosnia y Herzegovina durante un periodo de seis años que incluyo 99 pacientes, reportó que un 80.4% eran linfoides y el 19.4% mieloides. Otro trabajo hecho por Lepe-Zúñiga et al.(89) en una clínica especializada en Chiapas México en 81 casos de leucemia infantil, presentó una distribución de 75.3% para LLA tipo B, 16% LMA y 3.7% LLA tipo T, estos hallazgos dan cuenta de la similitud con la cual se están presentando los diferentes tipos de la leucemia aguda, en los estudios referenciados está como patrón común el predominio de la LLA tipo B lo anterior debido a que la LLA tiene una mayor incidencia en la edad pediátrica, además se sugiere que su mecanismo causal es una mezcla multifactorial de exposición infecciosa que ocurren a edad temprana, genética heredada y constitutiva que se

identifican como el componente crítico para una posible intervención preventiva(77).

Del 52.4% de los casos de los cuales se pudo conocer el cariotipo y la biología molecular, se identificó que el 11.8% tenían la translocación t(9;22) que origina el gen de fusión *BCR/ABL,* el cual se considera de alto riesgo. Zapata et al.(61) en una investigación en México de una cohorte de 84 pacientes, mostró una frecuencia del 12% similar a lo encontrado en este estudio, otra investigación realizada por Castro y Utrera.(90) en Venezuela, determinó una frecuencia del 20,8% para la t(9;22). Este tipo de translocación se considera de alto riesgo y requiere aparte de esquemas de tratamientos más intensivos, medicamentos que son altamente costosos y que causan un impacto en el sistema de salud(91).

La estratificación del riesgo de los pacientes diagnosticados con leucemia aguda, es de suma importancia, ya que se puede mejorar la supervivencia y la calidad de vida de cada paciente con una terapia dirigida al riesgo, la determinación del nivel de riesgo de cada paciente depende muchos factores como la edad al diagnóstico, el recuento leucocitario, las alteraciones citogenéticas y moleculares y la presencia de la enfermedad mínima residual (EMR)(92). De esta forma, la clasificación de los pacientes de acuerdo con sus características, permite brindar terapias dirigidas específicas, acordes con el pronóstico , para mejorar su efectividad y disminuir la toxicidad(93). En el presente estudio se encontró una frecuencia del 42,7% de pacientes categorizados como alto riesgo, Zhang et al.(94) en un trabajo de una cohorte de 390 pacientes con diagnóstico de LLA-B, encontró que el 37,6% estaban categorizados como riesgo alto. Según cifras de la cuenta de alto costo(80), el 61,.1% de los casos nuevos reportados de LLA del cual se cuenta con el dato de clasificación del riesgo, el mayor porcentaje (27,6%) se concentra en el riesgo alto, similar a lo encontrado en el presente estudio, este dato puede sugerir un mayor tiempo a lo esperado entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico lo que implicaría mayores esquemas de quimioterapia más intensivos que pueden aumentar la toxicidad y mortalidad.

Se encontró una diferencia significativa en la categorización de riesgo alto encontrándose con mayor frecuencia en la LMA esto se debe a que las leucemias mieloblásticas agudas deben tratarse con un tratamiento más intensivo y su pronóstico está determinado por la existencia de anomalías citogenéticas(61).

El 21,8% de recaídas se producían durante el tratamiento. La mayor parte de las recaídas se dan en la médula ósea, ya sea en forma aislada o combinada con la participación de otro sitio, más frecuentemente en SNC o testículos, siendo raras en otros sitios extra medulares. El estudio realizado por Medina et al.(79) reportó una frecuencia del 20,2% y determinó que la categorización de riesgo alto conlleva a un mayor riesgo de recaída, así como el retraso del inicio de la inducción por cualquier causa la mala estratificación del riesgo y abandono del tratamiento.

En lo que respecta al desenlace, el 21.8 % de los pacientes atendidos durante ese periodo murieron, esta cifra es inferior a lo reportado por Fuentes et al(10), que reporta una cifra del 25.7% y determino que la refractariedad a la quimioterapia y la infecciones están asociados a la mortalidad de niños y adolescentes con diagnóstico de leucemia aguda. En Colombia según el sistema de vigilancia de resultados de cáncer infantil (VIGICANCER) la supervivencia general a 5 años para todos los tipos de cáncer fue del 51.7% para los niños menores 15 años y de 55.6% para la LLA(71), inferior a los reportado en los países de ingresos altos que puede llegar a un 90%, esta diferencia de sobrevida podría explicarse por la diferencia entre los sistemas hospitalarios, los diferentes esquemas de tratamiento, la detección temprana de los signos y síntomas que permitan un diagnóstico precoz y la cobertura por parte de las aseguradoras(95).

El recuento leucocitario al diagnóstico es uno de los factores de pronóstico que definen la estratificación de riesgo, un recuento de leucocitos totales en sangre periférica al diagnóstico por debajo de 50.000/mm^3, constituye un factor de pronóstico favorable(6). En esta investigación la media del recuento de leucocitos estuvo en 65.700/mm^3 acompañado de neutropenia, similar a lo descrito por

Suarez et al (96), en un hospital de Colombia, el cual reporta una neutropenia en el 89% y Fuentes et al(10) en un hospital en Guayaquil Ecuador reporta datos similares. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre la medición de los leucocitos en el día 8 y 15 de quimioterapia encontrándose cifras más bajas en LMA. Un estudio realizado por Ducasse et al.(97) indica que los pacientes con episodios de neutropenia febril en el contexto del tratamiento de una LMA presentaron mayor duración y profundidad de la neutropenia comparado con pacientes con LLA, dado principalmente por la mayor intensidad de los esquemas de quimioterapia recibidos, lo que provoca período de neutropenia más prolongados y profundos.

La anemia fue una de las principales características en la población en estudio, observándose una media de hemoglobina de 7.3g/dL, esto se da porque los blastos se multiplican rápidamente, lo que ralentiza la producción de glóbulos rojos y plaquetas, y aumenta su proliferación en la médula ósea y en la sangre periférica(98). Aunque en el pasado se consideraba que la hemoglobina por debajo de 7 g/dL tenía un valor pronóstico desfavorable, en la actualidad carece de valor(79)(60). Aunque se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las mediciones del día 8 y 15 de quimioterapia entre la LLA y LMA, podría estar relacionado con la respuesta al tratamiento y el protocolo utilizado. En cuanto al recuento de plaquetario, nuestro estudio arrojo una trombocitopenia, con una media 93.800/ mm^3. Los recuentos de plaquetas por debajo de 30.000/mm^3 se han considerado como una situación desfavorable y condiciona un factor predisponente en la infiltración al sistema nervioso central. Varios estudios han demostrado que el recuento de plaquetas por encima de 100.000/mm^3 se asocia con una mejor sobrevida(60)(79).

En lo que respecta al tipo de leucemia y el análisis de factores asociados, para la LMA y LLA. No se encontró asociación con las variables sociodemográficas, estos resultados contrastan a los encontrados por Gómez et al.(78) en un estudio observacional descriptivo realizado en Antioquia en un análisis de 190 registros

del SIVIGILA, en el cual concluyo que ser hombre, vivir en zona rural y estar afiliado al régimen subsidiado, está relacionado con la incidencia de LLA. Otra investigación por Ologbenla et al.(99) sobre incidencia de leucemia pediátrica en Canadá de 1992 a 2010, indicó que no había diferencia estadísticamente significativa entre la incidencia de leucemia y el factor socioeconómico, y concluyo que la etiología del cáncer es independiente de factores socioeconómicos. Kassahun et al.(98) en un estudio transversal que incluyo a 332 pacientes que tenían parámetros hematológicos anormales e indicó que los hombres que viven en zonas rurales tienen más probabilidades de desarrollar LMA debido a su estilo de vida que está asociado a actividades agrícolas. Con estos datos ponemos en evidencia la complejidad de la etiología y la incidencia de la leucemia, teniendo en cuenta que la genética también juega un papel importante en la incidencia tal como lo muestran la translocaciones encontradas como la t(9;22), la exposición tardía a infecciones y los factores ambientales(77), además se necesitan de más investigaciones que determinen de más factores que se asocien a la incidencia de leucemia en la población.

5. CONCLUSIONES

- Se observó un ligero predominio en el sexo masculino de los pacientes diagnosticados con leucemia aguda con mayor proporción entre 1 a 5 años de edad, un gran porcentaje provienen de la zona urbana, la mayoría con afiliación al régimen subsidiado, las principales características clínicas encontradas fueron esplenomegalia, fiebre y palidez con una clasificación de estratificación del riesgo alto.

- Las leucemias mayormente diagnosticas fueron LLA tipo B y la leucemia mieloide aguda, la translocación t (9;22) que origina el gen de fusión *BCR/ABL* fue la alteración citogenética y molecular más frecuente.

- Dentro de las variables asociadas con el tipo de leucemia aguda se encontraron la presencia de esplenomegalia y recaída, que fueron estadísticamente más elevados en la LLA, y el tipo de riesgo que fue estadísticamente mayor en la LMA; varias mediciones de hemoglobina y leucocitos (primer y segundo seguimiento), así como los neutrófilos y plaquetas del segundo seguimiento fueron estadísticamente mayores en los pacientes con LLA.

- No se encontró relación entre las variables sociodemográficas y el subtipo de leucemia.

6. RECOMENDACIONES

En Colombia existen escasas investigaciones que determinen las características y la carga de enfermedad por cáncer infantil por lo tanto es necesario que las entidades gubernamentales apoyen la realización más estudios descriptivos y analíticos que permitan la generación de estrategias y políticas dirigidas a una intervención en salud en esta población, lo cual también es importante el fortalecimiento de la cultura de notificación, así como las capacitaciones técnicas que permitan el fortalecimiento de los datos en salud de Colombia.

En síntesis, se halló una mayor proporción de LLA con predominio del precursor B, se identificaron características sociodemográficas y clínicas relevantes para priorizar algunos grupos y generar hipótesis sobre posibles factores de riesgo para posteriores estudios etiológicos que complementen los conocimientos médicos de esta población. Además, los hallazgos de este perfil de salud pueden contribuir a mejorar programas clínicos y de salud pública en este grupo, con el fin de garantizar un diagnóstico y atención más oportuno, evitar complicaciones en los pacientes y la progresión de la enfermedad, disminuir los sobrecostos de la atención y mejorar el pronóstico y sobrevida de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. Lancet Oncol. 2017;18(6):719–31.

2. Maestre C. Instituto Nacional de Salud. Cancer en menores de 18 años. 2018;1:19.

3. Tovar CJR JR, Gómez GA. GA. Incidencia de cáncer infantil en una ciudad colombiana. Ciencias la Salud. 2016 Sep 13;14(3):315–29.

4. Vizcaíno M, Lopera JE, Martínez L, Reyes ID los, Linares A. Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfoide aguda en niños, niñas y adolescentes. Rev Colomb Cancerol. 2016 Jan;20(1):17–27.

5. Piñeros M, Pardo C, Otero J, Suárez A, Vizcaíno M, Hugo Álvarez V, et al. Protocolo de Vigilancia de las Leucemias Agudas Pediatricas. Rev Colomb Cancerol. 2007;11(4):219–27.

6. Atienza A. Consejo Editorial Subdirectores Ejecutivos. Leucemia linfoblastica aguda Pediatr Integr. 2016;20:380–9.

7. Jiménez-Morales S, Hidalgo-Miranda A, Ramírez-Bello J. Acute lymphoblastic leukemia: a genomic perspective. Bol Med Hosp Infant Mex. 2017;74(1):13–26.

8. Arriaga-Pizano L, Ramírez-Ramírez D, Prieto-Chávez J, Pelayo R, Ruiz-Argüelles A. Reporte de la Primera Reunión Nacional de Consenso para la Inmunofenotipificación de Leucemias Agudas. Gac Médica México Artículo Orig. 2018;155(1):20–9.

9. Suquía MG. Leucemia aguda infantil: caracterización clínico-biológica e investigación en modelo trasngénico murino Sca 1-TEL-AML1 [Internet]. Universidad de Salamanca; 2014 [cited 2019 Nov 3]. Available from:

https://core.ac.uk/download/pdf/80856713.pdf

10. Fuentes L, Flores M, Iglesias A, Luzuriaga A, Rendón N, Ordoñez R, et al. Characteristics of acute lymphoblastic leukemia and febrile neutropenia in children and adolescents cared for in a hospital in Guayaquil, Ecuador. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2018 Apr 1;35(2):272–8.

11. Villalba Toquica C del P, Martínez Silva PA, Acero H. Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes pediátricos con leucemias agudas en la Clínica Universitaria Colombia. Serie de casos 2011-2014. Pediatria (Santiago). 2016 Jan;49(1):17–22.

12. Ramirez Wurttemberger O. Abr-Jun) Ramírez WO. Information and Childhood Cancer. Colomb Med. 2016;47(2):74–9.

13. Lopez A. Pediatría Integral. bases Genet y Mol en el cancer Infant Pediatr Integr. 2016;20:359.

14. Casta CN. Asociación de la carga de enfermedad por Leucemia pediátrica aguda y las desigualdades en salud por régimen de afiliación y departamento de proceden cia en Colombia durante el periodo 2011 2012. Universidad Nacional de Colombia; 2016.

15. Velásquez H, Rivera SV. adolescentes Early diagnosis of acute leukemia in children and adolescents. 2015;54(2):110–5.

16. Tiol-Carrillo A, Enzaldo-de la Cruz P. Pre-bacute lymphoblastic leukemia: case report and literature review. Rev Odontológica Mex. 2017;21(1):e54–60.

17. Weinberg Ok, Sohani AR, Bhargava P N V. Diagnostic work-up acute myeloid leukemia. Hematol. 2017;92(3):317–21.

18. Benasayag Silvia J GMI. Bases citogenéticas para la práctica hematológica De lo supuesto a lo expuesto en nomenclatura citogenética. In: HEMATOLOGIA. 2010. p. 58–68.

19. Lagunas-rangel FA. Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer. Gac Mex Oncol. 2016;15(3):150–7.

20. Coccaro N, Anelli L, Zagaria A, Specchia G, Albano F. Next-generation sequencing in acute lymphoblastic Leukemia. Int J Mol Sci. 2019;20(12).

21. Alperstein W, Boren M, McNeer JL. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: From diagnosis to prognosis. Pediatr Ann. 2015;44(7):e168–74.

22. Schiffman JD. Applying molecular epidemiology in pediatric leukemia. J Investig Med. 2016;64(2):355–60.

23. Wd T, Brambilla E, Hermelink HK, Eds HCC, Eble JN, Sauter G, et al. World Health Organization Classification of Tumours This book and all other volumes of the series can be purchased : From all countri es. World Health Organization. 2017.

24. Labardini JR, Cervera E, López O, Corrales C, Balbuena M, Barbosa A, et al. Oncoguía Leucemia Linfoblástica Aguda. Cancerología. 2011;111–5.

25. Vijayakrishnan J, Studd J, Broderick P, Kinnersley B, Holroyd A, Law PJ, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for B-cell childhood acute lymphoblastic leukemia. Nat Commun. 2018;9(1):1–9.

26. Hwee J, Tait C, Sung L, Kwong JC, Sutradhar R, Pole JD. A systematic review and meta-analysis of the association between childhood infections and the risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. Br J Cancer. 2018;118(1):127–37.

27. Gutierrez-Camino A, Martin-Guerrero I, García-Orad A. Genetic susceptibility in childhood acute lymphoblastic leukemia. Med Oncol. 2017;34(10):1–9.

28. Valdés-sojo C, Jl H, Portilla P, Santamaría A. Caracterización de los enfermos con leucemia linfoide aguda al debut. Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter. 2017;36:1–7.

29. Borrego Cordero, G Gonzalez Hernández, O Valdés Sojo C. Diagnóstico

clínico de leucemia linfoide aguda T. Rev Ciencias Médicas Pinar del Rio. 2017;21(4):545–50.

30. Bürgler S, Nadal D. Pediatric precursor B acute lymphoblastic leukemia: are T helper cells the missing link in the infectious etiology theory? Mol Cell Pediatr. 2017;4(1).

31. Loghavi S, Kutok JL, Jorgensen JL. B-acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma. Am J Clin Pathol. 2015;144(3):393–410.

32. Smith MC, Kressin MK, Crawford E, Wang XJ, Kim AS. B Lymphoblastic Leukemia With a Novel t(11;15) (q23;q15) and Unique Burkittoid Morphologic and Immunophenotypic Findings in a 9-Year-Old Boy. Lab Med. 2015;46(4):320–6.

33. Chen P, Chu A, Zia H, Koduru P, Collins R, Winick N, et al. CD25 expression in B lymphoblastic leukemia/lymphoma predicts t(9;22)(q34;q11)/Philadelphia chromosome translocation (Ph) and is associated with residual disease in Ph-negative patients. Am J Clin Pathol. 2016;146(5):632–8.

34. Forgione MO, McClure BJ, Eadie LN, Yeung DT, White DL. KMT2A rearranged acute lymphoblastic leukaemia: Unravelling the genomic complexity and heterogeneity of this high-risk disease. Cancer Lett. 2019;469(October 2019):410–8.

35. Sánchez KL, Aguilar NH. Patrones de hibridación del gen ETV6 / RUNX1 en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda Hybridization patterns of ETV6 / RUNX1 gen in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. 2017;33(2):1–10.

36. Chen Z, Sun Y, Xie W, Wang SA, Hu S, Li S, et al. Is hyperdiploidy a favorable cytogenetics in adults with B-lymphoblastic leukemia? Cancer Med. 2019;8(9):4093–9.

37. Hakeem A, Shiekh AA, Bhat GM, Lone AR. Prognostification of ALL by

Cytogenetics. Indian J Hematol Blood Transfus. 2015;31(3):322–31.

38. Wafa A, As'Sad M, Liehr T, Aljapawe A, Al Achkar W. Childhood pre-B cell acute lymphoblastic leukemia with translocation t(1;19)(q21.1;p13.3) and two additional chromosomal aberrations involving chromosomes 1, 6, and 13: A case report. J Med Case Rep. 2017;11(1):1–7.

39. Jain S, Abraham A. BCR-ABL1–like B-acute lymphoblastic leukemia/lymphoma: A comprehensive review. Arch Pathol Lab Med. 2020;144(2):150–5.

40. Ryan SL, Matheson E, Grossmann V, Sinclair P, Bashton M, Schwab C, et al. The role of the RAS pathway in iAMP21-ALL. Leukemia. 2016;30(9):1824–31.

41. You MJ, Medeiros LJ, Hsi ED. T-lymphoblastic leukemia/lymphoma. Am J Clin Pathol. 2015;144(3):411–22.

42. Belver L, Ferrando A. The genetics and mechanisms of T cell acute lymphoblastic leukaemia. Nat Rev Cancer. 2016;16(8):494–507.

43. -Cruz L, Leyto Cruz F. Leucemia mieloide aguda. Rev Hematol Mex 2018 ene. 2018;19(1):24–40.

44. Crump C, Sundquist J, Sieh W, Winkleby MA, Sundquist K. Perinatal risk factors for acute myeloid leukemia. Eur J Epidemiol. 2015;30(12):1277–85.

45. Caridad M, Cordero GB. Un caso clínico de complicaciones asociadas a la leucemia mieloide aguda A clinical case of complications associated with acute myeloid leukemia. Rev Ciencias Médicas Pinar del Rio. 2017;21(4):104–9.

46. Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukaemia. Lancet. 2018;392(10147):593–606.

47. Jung J, Cho BS, Kim HJ, Han E, Jang W, Han K, et al. Reclassification of acute myeloid leukemia according to the 2016 who classification. Ann Lab

Med. 2019;39(3):311–6.

48. Nunes A de L, Paes C de A, Murao M, Viana MB, De Oliveira BM. Cytogenetic abnormalities, WHO classification, and evolution of children and adolescents with acute myeloid leukemia. Hematol Transfus Cell Ther. 2019;41(3):236–43.

49. Wang ML, Bailey NG. Acute myeloid leukemia genetics risk stratification and implications for therapy. Arch Pathol Lab Med. 2015;139(10):1215–23.

50. Lin P, Falini B. Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities other than translocations. Am J Clin Pathol. 2015;144(1):19–28.

51. Puyan FÖ, Alkan S. The progress of next generation sequencing in the assessment of myeloid malignancies. Balkan Med J. 2019;36(2):78–87.

52. Vardiman J, Reichard K. Acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes. Am J Clin Pathol. 2015;144(1):29–43.

53. Bueso-Ramos CE, Kanagal-Shamanna R, Routbort MJ, Hanson CA. Therapy-related myeloid neoplasms. Am J Clin Pathol. 2015;144(2):207–18.

54. Cuthbertson DW, Punia JN, Owczarzak VL. Myeloid sarcomas of the head and neck in pediatric patients with myeloid leukemia. Ear, Nose Throat J. 2016;95(9):405–7.

55. Saida S. Evolution of myeloid leukemia in children with Down syndrome. Int J Hematol. 2016;103(4):365–72.

56. Hitzler JK, Zipursky A. Origins of leukaemia in children with down syndrome. Nat Rev Cancer. 2005;5(1):11–20.

57. Wu S, Dai Y, Zhang Y, Wang X, Wang L, Ma D, et al. Mutational spectrum and prognostic stratification of intermediate-risk acute myeloid leukemia. Cancer Gene Ther. 2018;25(7–8):207–13.

58. Nacional C, Cinets S. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna,

diagnóstico y seguimiento de leucemia linfoide aguda y leucemia mieloide aguda en niños , niñas y adolescentes. 2013. 32–36 p.

59. Sarmiento-Urbina IC, Linares-Ballesteros A, Contreras-Acosta A, Cabrera-Bernal EV, Pardo-González CA, Uribe-Botero GI, et al. Resultados del Protocolo ACHOP 2006 en los niños con leucemia linfoblástica aguda en la Fundación HOMI Hospital de la Misericordia de Bogotá, en el periodo 2007 - 2012. Iatreia. 2019;32(2):71–81.

60. Caniza MA, Jiménez de Samudio A, Samudio M. Factores de riesgo asociados a la sobrevida en niños y adolescenes con leucemia linfoblástica aguda. Pediatr (Asunción). 2016;43(1):18–26.

61. Zapata-Tarres, JL. Sánchez-Huerta TA-F et al. Identificación de alteraciones moleculares en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda. Rev Mex Hematol. 2017;18(2):47–57.

62. Carpio Deheza G, LaFuente Riverola VH, Salas Mendoza BT. Análisis clínico-epidemiológico de la presentación y diagnóstico del cáncer pediátrico en Cochabamba, estudio multi-institucional en los hospitales pediátricos: HNMAV y CPAP. Rev med cient Luz Vida. 2011;2(1):34–8.

63. Mehrvar A, Rahiminejad MS, Asl AAH, Tashvighi M, Faranoush M, Alebouyeh M, et al. Features of childhood acute myeloid leukemia in Iran: A report from double center study. Acta Med Iran. 2015;53(12):749–52.

64. Congreso de la Republica. Constitucion politica de colombia 1991 preambulo el pueblo de colombia. 1991;108.

65. Congreso de la República de Colombia. Ley 100 De 1993. J Chem Inf Model. 2013;53(diciembre 23):1689–99.

66. Congreso de la República de Colombia. Ley de Infancia y Adolescencia. 2006;99–117.

67. Congreso de la República de Colombia. Ley 1388 de 2010. 2010;

68. Salud M de. Plan Decenal de Salud Pública.

69. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública del Cáncer Infantil. 2014;

70. Congreso de la República de Colombia. Ley 2026. 2020;

71. Ramirez O, Aristizabal P, Zaidi A, Ribeiro RC, Bravo LE. Implementing a Childhood Cancer Outcomes Surveillance System Within a Population-Based Cancer Registry. J Glob Oncol. 2018;(4):1–11.

72. Aquiahuatl-Méndez S, Gutiérrez-Gabriel I, Vázquez-Cruz E. Funcionalidad familiar en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Atención Fam. 2015 Jan;22(1):7–9.

73. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: The lay of the land. Lancet. 2002;359(9300):57–61.

74. Prajapati Z, Kokani M, Gonsai R. Clinicoepidemiological profile of hematological malignancies in pediatric age group in Ahmedabad. Asian J Oncol. 2017;03(01):054–8.

75. Silva AL, Alves FS, Kerr MWA, Xabregas LA, Gama FM, Rodrigues MGA, et al. Acute lymphoid and myeloid leukemia in a Brazilian Amazon population: Epidemiology and predictors of comorbidity and deaths. PLoS One. 2019;14(8):1–17.

76. Barbosa SF da C, Costa CA da, Ferreira L de SC, Almeida D de S, Azevedo TC de B, Lemos JAR de et al. Aspectos epidemiológicos de la leucemia y los linfomas en jóvenes y adultos atendidos en un hospital de referencia y cáncer en Belém, Estado de Pará, Amazonas, Brasil. Rev Pan-Amazônica Saúde. 2015;6:43–50.

77. Greaves M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. Nat Rev Cancer. 2018;18(8):471–84.

78. Gómez-Mercado CA, Segura-Cardona AM, Pájaro-Cantillo DE, Mesa-Largo

M. Incidencia y determinantes demográficos de la leucemia linfoide aguda en pacientes con cáncer pediátrico, Antioquia. Univ y Salud. 2020;22(2):112–9.

79. Medina RA, Sauceda LM. Factores Asociados a Recaídas en Leucemia Linfoblástica Aguda Tratados en Niños del Hospital Escuela Associated Factors to Relapse in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated at the Hospital Escuela Introduccion Metodologia. iMedPub. 2020;16:1–7.

80. Cuenta de alto costo. Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSS en Colombia. 2016. 43–56 p.

81. Guzmán Cruz PC, Farías Curtidor LE, Jiménez Villabona HM, Maldonado Riveros P, De Los Reyes Valencia IDC. Estudio de supervivencia de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de cáncer atendidos en el Hospital Universitario San Ignacio-Centro Javeriano de Oncología entre octubre de 2010 y marzo de 2016. Univ Médica. 2017;58(4).

82. Parada Parra L. Políticas y programas de Estado para la salud rural en América Latina: una revisión de la literatura. Rev CIFE Lect Econ Soc. 2018;20(33):79–94.

83. Bran Piedrahita L, Valencia Arias A, Palacios Moya L, Gómez Molina S, Acevedo Correa Y, Arias Arciniegas C. Barreras de acceso del sistema de salud colombiano en zonas rurales: percepciones de usuarios del régimen subsidiado. Hacia la Promoción la Salud. 2020;25(2):29–38.

84. Sarmiento R palola. LA EQUIDAD EN LA ATENCIÓN EN SALUD: EL CÁNCER INFANTIL EN COLOMBIA. PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA; 2019.

85. Clarke RT, Van Den Bruel A, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia: A systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child. 2016;101(10):894–901.

86. Khurana M, Lee B FJ. Fiebre en el momento del diagnóstico de leucemia

linfoblástica aguda pediátrica: ¿son realmente necesarios los antibióticos? Pediatr Hematol Oncol. 2015;37:498–501.

87. Kar A, Hijiya N. Diagnosis and Initial Management of Pediatric Acute Leukemia in the Emergency Department Setting. Clin Pediatr Emerg Med. 2018;19(2):135–44.

88. Hasanbegovic E, Begic N, Hasanbegovic S, Begic Z. Socio-demographic Characteristics of Patients with Diagnosis of Leukemia in Bosnia and Herzegovina During Six-year Period. Mater Socio Medica. 2016;28(6):473.

89. Lepe-Zúñiga JL, Jerónimo-López FJ, Hernández-Orantes JG. Cytological features of childhood acute leukemia at the Hospital de Especialidades Pediátricas, Chiapas, Mexico. Boletín Médico Del Hosp Infant México (English Ed. 2017;74(2):122–33.

90. Castro YC, Utrera R. Identification of Molecular Alterations in Venezuelan Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia Diagnosis. J Basic Appl Genet. 2020;31(1):33–43.

91. Neira Cardona S. La declaratoria de interés público del medicamento Imatinib - Glivec, configura un responsabilidad internacional. Montevideo, Uruguay:; 2020.

92. Jin M, Xu S. Hematopoyesis pediátrica y neoplasias relacionadas (Revisión). Cart Oncol. 2017;14(4):10–4.

93. Sun Y, Zhang Q, Feng G, Chen Z, Gao C, Liu S, et al. An improved advanced fragment analysis-based classification and risk stratification of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Cancer Cell Int. 2019;19(1):1–12.

94. Zhang X, Wu H, Fan H, Su B, Zhang G, Dong L. Clinical characteristics and prognosis of pediatric patients with B cell acute lymphoblastic leukemia relapse. Oncol Lett. 2018;16(3):2929–34.

95. Lizeth Johana Castelblanco Coy. Sobrevida y factores asociados en niños

con Leucemia Linfoide Aguda en un centro de referencia de Bogotá. Universidad del Rosario; 2020.

96. Vanessa D, Ayala S, Àlvarez R, Fernando J, Urrego G, Maritza M, et al. Caracterización clínica y de laboratorio de pacientes con neutropenia febril en un hospital pediátrico en Pasto-Colombia y Diana Carolina Burbano Guerrero e. Pediatria (Santiago). 2016;49(2):48–53.

97. Ducasse K, Fernández JP, Salgado C, Álvarez AM, Avilés CL, Becker A, et al. Caracterización de los episodios de neutropenia febril en niños con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda. Rev Chil Infectol. 2014;31(3):333–8.

98. Kassahun W, Tesfaye G, Bimerew LG, Fufa D, Adissu W, Yemane T. Prevalence of Leukemia and Associated Factors among Patients with Abnormal Hematological Parameters in Jimma Medical Center, Southwest Ethiopia: A Cross-Sectional Study. Adv Hematol. 2020;2020:3–10.

99. Ologbenla A, Hu M, Hajizadeh M. Socioeconomic status and incidence of pediatric leukemia in Canada: 1992–2010. Cancer Epidemiol. 2019;61(January):14–22.

Anexo A. Carta de propuesta de investigación

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE BACTERIOLOGÍA

Montería, 25 de Octubre de 2019

SEÑORES
GESTIÓN DE ENSEÑANZA
IMAT-ONCOMÉDICA S.A

Cordial saludo, por medio de la presente solicitamos muy comedidamente la evaluación de la propuesta de investigación titulada "Perfil Clínico, Biológico Y Epidemiólogico De Pacientes Pediátricos Con Leucemia Atendidos En El Instituto Medico De Alta Tecnología Imat Oncomédica Montería 2017-2019".

La propuesta corresponde al trabajo de grado del estudiante de la maestría en Salud Pública de la Universidad de Córdoba, Jorge Luis Otero Tapia, quien será el responsable de la recolección y del análisis de la información, bajo mi tutoría y la del profesor Jaiberth Cardona.

El objetivo general que nos proponemos es describir el perfil clínico, biológico y epidemiológico de los pacientes pediátricos con leucemia atendidos en el instituto médico de alta tecnología IMAT ONCOMÉDICA en el periodo 2017-2019. Para esto se realizará un estudio observacional, descriptivo transversal de enfoque cuantitativo.

El manejo de la información se realizará con la confidencialidad y el sentido ético que se requiere para dicha labor bajo las directrices de las resoluciones 8430 de 1993 y la 1995 de 1999 del Ministerio de Salud de la República de Colombia; y las especificaciones y exigencias dadas por ustedes.

Los datos de los investigadores se presentan en la siguiente tabla:

Nombre	Número de identificación	Rol dentro del trabajo	Correo electrónico	Número telefónico de contacto
Jorge Luis Otero Tapia	1104406857	Estudiante de maestría (Investigador principal)	jloter20@gmail.com	3205405974
Jaiberth Antonio Cardona Arias	3.594.249	Coinvestigador	jaiberthcardona@gmail.com	3197622501
Rossana Villegas Gracia	52426390	Coinvestigador	rvillegasgracia@correo.unicordoba.edu.co	3004395382

Atentamente,

Rossana Villegas Gracia MsC
Docente de Planta
Programa de Bacteriología
Universidad de Córdoba

Anexo B. Carta de aprobación proyecto de investigación

IMAT
INSTITUTO MEDICO DE ALTA TECNOLOGIA
oncomedica s.a.

Montería, 06/12/2019

ROSSANA VILLEGAS GRACIA MsC
Docente de Planta Programa De Bacteriología
UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

Asunto: Respuesta solicitud radicado 22019102912953.

Me permito notificarles que la propuesta de investigación titulada "PERFIL CLÍNICO, BIOLÓGICO Y EPIDEMIÓLOGICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA ATENDIDOS EN EL INSTITUTO MEDICO DE ALTA TECNOLOGÍA IMAT ONCOMÉDICA MONTERÍA 2017-2019" presentada por el estudiante de Maestría en Salud Pública, Jorge Luis Otero Tapia, identificado con CC. 1.104.406.857, fue sometida ante el equipo evaluador quienes decidieron APROBAR la ejecución del proyecto en IMAT Oncomédica S.A.

Informamos que es de vital importancia que una vez finalizado el proyecto sean remitidos a nuestra institución los resultados del mismo y se realice la respectiva socialización.

Ante cualquier inquietud o requerimiento adicional no dude en contactarme.

Atentamente,

GUILLERMO AGAMENON QUINTERO VILLARREAL MD
Director de Enseñanza
Elaborado por: *Maira Santamaría Agudelo – Asistente Administrativo GEN*
Revisado por: *Guillermo* Quintero Villareal
Copia: *Jorge Luis Otero, Estudiante Maestría en Salud Publica; Yicel Álvarez, Coord. Investigaciones; Danis Mestra, Estadístico.*

PBX 7854344
E-mail:oncomedica@imatoncomedica.com
Calle 72, Cra. 6 Vía Cereté
Montería - Córdoba.

¡Servimos con Amor!

Recuerde: imprima esta hoja solo si es realmente necesario. "Cuidemos el medio ambiente".

ANEXO C. Operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	NIVEL DE MEDICION	TIPO	NATURALEZA	DEFINICIÓN OPERATIVA
EDAD AL DIAGNOSTICO	Tiempo de diagnóstico de la enfermedad	Razón	Continua	Cuantitativa	Años cumplidos
SEXO	Distinción entre el sexo del paciente	Nominal	Dicotómica	Cualitativa	Masculino Femenino
LUGAR DE RESIDENCIA	Vivir o habitar en un lugar determinado de forma permanente o durante un período considerable de tiempo	Nominal	Politómica	Cualitativa	Rural Cabecera municipal Centro poblado
TIPO DE AFILIACIÓN	Afiliación de una persona a la seguridad social	Nominal	Politómica	Cualitativa	Subsidiado Contributivo No tiene
SINTOMATOLOGIA INICIAL	Conjunto de síntomas que son característicos de una enfermedad determinada o que se presentan en un enfermo	Nominal	Politómica	Cualitativa	Síntomas iniciales
NIVEL DE HEMOGLOBINA	Nivel de hemoproteina en sangre	Razón	Continua	Cuantitativa	<7 7-11 >11
RECUENTO DE LEUCOCITOS	Recuento en mm^3 de leucocitos	Razón	Continua	Cuantitativa	<10.000 10.000-50.000 >50.000
RECUENTO DE NEUTROFILOS	Recuento absoluto de neutrófilos	Razón	Continua	Cuantitativa	Recuento absoluto de Neutrófilos (mm^3)
RECUENTO DE PLAQUETAS	Recuento de plaquetas en mm3	Razón	Continua	Cuantitativa	Recuento absoluto de plaquetas mm3
MASA MEDIASTINICA	Masas o neoplasias que se forman en el mediastino.	Nominal	Dicotómica	Cualitativa	Si No

AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	Presencia de células tumorales en LCR.	Nominal	Dicotómica	Cualitativa	Si No
DIAGNÓSTICO	Tipo específico de leucemia diagnosticada	Nominal	Dicotómica	Cualitativa	• Subtipo de Leucemia Linfoblástica Aguda • Subtipo de Leucemia Mieloide Aguda
INMUNOFENOTIPO	Técnica utilizada para el estudio de proteínas de membrana e intracelulares expresadas por los leucocitos.	Nominal	politómica	Cualitativa	• Linfoblastos B • Linfoblastos T • Células Mieloides
CITOGENÉTICA	Estudio de la estructura, función y comportamiento de los cromosomas.	Nominal	Politómica	Cualitativa	Alteraciones Cromosómicas
ESPLENOMEGALIA	Agrandamiento del bazo	Nominal	Dicotómica	Cualitativa	• Si • No
REPORTE AMO	Recuento de blastos en aspirado de medula ósea	Razón	Continua	Cuantitativa	Recuento de blastos
ESTRATIFIACION DEL RIESGO	Herramienta que permite clasificar a pacientes de mayor riesgo de presentar fallas en el tratatmiento	Nominal	Politómica	Cualitativa	• Riesgo estándar • Riesgo intermedio • Alto riesgo
COMORBILIDAD	Presencia de uno o mas transtornos además de la enfermedad primaria	Nominal	Politómica	Cualitativa	Enfermedad secuandaria
TRATAMIENTO	Esquema de tratamiento en la que se encuentra el paciente de estudio	Nominal	Politómica	Cualitativa	• Fase de inducción • Fase de consolidación • Fase de mantenimiento

ANEXO C. Matriz de recolección de datos

C.O	EDAD	SEXO	Z.R	T.A	S.I	HB	R.L	R. N	R. P	ESPLE	M.M	A.S.N.C	T.L	S.L	R.AMO	C.B.M	T.R	P.T	DESENLACE