



**Supervivencia en niños menores de 15 años con leucemia linfoide
aguda con relación a la oportunidad al tratamiento en Bogotá, Enero
2011 a Diciembre de 2013**

Ani Julieth Cortes Muñoz

Freddy Wilmer Becerra Rozo

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

FACULTAD DE MEDICINA

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGIA

Bogotá, febrero de 2015



**Supervivencia en niños menores de 15 años con leucemia linfoide
aguda con relación a la oportunidad al tratamiento en Bogotá en el
periodo Enero 2011 a Diciembre de 2013**

Ani Julieth Cortes Muñoz

Freddy Wilmer Becerra Rozo

**Trabajo de grado presentado para optar al título de Maestro en
Epidemiología**

ASESOR METODOLOGICO

Dra. Alexandra Porras

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

FACULTAD DE MEDICINA

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGIA

Bogotá, febrero de 2015

Salvedad de Responsabilidad Institucional

La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

AGRADECIMIENTOS

A nuestras familias por ser un apoyo incondicional y un motor constante en los procesos que requieren sacrificios y comprensión. A Dios por regalarnos los medios para cumplir con nuestros objetivos, a la Dra. Alexandra Porras por su continuo y constante apoyo para lograr culminar con éxitos la maestría ya que de su mano logramos más que un título un proceso de formación completo y lleno de mucho aprendizaje listo para aplicar.

TABLA DE CONTENIDO

1.	RESUMEN	1
2.	INTRODUCCIÓN	8
3.	MARCO TEÓRICO	11
3.1.	MARCO CONCEPTUAL	11
3.2.	MARCO SITUACIONAL	22
4.	PROBLEMA DE INVESTIGACION	27
5.	JUSTIFICACION	29
6.	OBJETIVOS	30
6.1.	OBJETIVO GENERAL	30
6.2.	OBJETIVOS ESPECIFICOS	30
7.	ASPECTOS METODOLOGICOS	31
7.1.	TIPO DE ESTUDIO	31
7.2.	POBLACIÓN DE REFERENCIA	31
7.3.	SELECCIÓN Y TAMAÑO DE MUESTRA	32
7.4.	VARIABLES	32
7.5.	HIPÓTESIS	33
7.6.	TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	34
8.	MATERIALES Y MÉTODOS	35
8.1.	EVALUACION DE LA FUENTE	35
8.2.	BUSQUEDA DE LA LITERATURA	48

8.3.	RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	49
8.4.	ANÁLISIS DE BASE DE DATOS	49
8.5.	DESCENLACE EVALUADO	50
8.6.	SISTEMATIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN	50
9.	PLAN DE ANÁLISIS	52
10.	ASPECTOS ETICOS	53
11.	CRONOGRAMA	54
12.	PRESUPUESTO	55
13.	RESULTADOS	56
13.1.	FASE 1:	56
13.2.	FASE 2: MUESTRA DE LA POBLACIÓN.	61
14.	DISCUSION	68
15.	CONCLUSIONES	72
16.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	73

INDICE DE GRAFICOS

Grafico 1 Función de Supervivencia- Grafico Kaplan Meier	59
Grafico 2 Función de supervivencia- Kaplan Meier en muestra seleccionada	64

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Instituciones Receptoras en Bogotá según base SIVIGILA 2001 a 2013.....	31
Tabla 2. Variables	33
Tabla 3. Esquema de procedimientos de evaluación estadística	35
Tabla 4 Variables usadas según diccionario SIVIGILA	38
Tabla 5 Datos Sociodemográficos.....	56
Tabla 6 Datos de Atención en Salud	57
Tabla 7 Análisis Bivariado.....	58
Tabla 8 Datos Sociodemográficos.....	62
Tabla 9 Análisis Bivariado.....	63

1. RESUMEN

Introducción: Las leucemias son enfermedades malignas que se identifican por la proliferación clonal anormal de las células progenitoras de las líneas linfoides o mieloides, que se relaciona con falla en la función medular. Los reportes internacionales coinciden en presentarlas como las neoplasias más frecuentes en la infancia. Las leucemias que más se presentan según frecuencia en la edad pediátrica son las linfoides con un 75% comparadas con las mieloides con un 25% restante (1). En cuanto a la supervivencia de los niños afectados en países industrializados se ha encontrado que con un inicio oportuno de tratamiento esta oscila entre 70 y 80% (2). En un estudio realizado en la Universidad Industrial de Santander, se encontró que la tasa anual de incidencia de leucemias en niños y niñas colombianos es de 5,6 y 6 por 100.000 respectivamente y la tasa de mortalidad de 4,5 y 4,2 (3). Cifras que muestran que no estamos logrando la tasa de curación y supervivencia que los países desarrollados presentan por lo tanto, este estudio se buscó determinar la Supervivencia en niños menores de 15 años con leucemia linfoides aguda (LLA) con relación a la oportunidad al tratamiento en Bogotá en el periodo Enero 2011 a Diciembre de 2013.

Métodos: Estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico que incluye pacientes con LLA menores de 15 años, atendidos en 7 instituciones de alta complejidad de la ciudad de Bogotá, entre enero de 2011 hasta diciembre de 2013 con el fin de conocer la Supervivencia en esta población con relación a la oportunidad al tratamiento. Su desarrollo generó dos fases en las cuales se modificó la población a saber; en la primera fase se llevó a cabo una evaluación de la fuente mediante el esquema de evaluación

estadística del Manual de técnicas y ajuste de información estadística (4) , la cual correspondía a 251 pacientes de Bogotá. Posteriormente a realizar el proceso estadístico, y al encontrar resultados no concluyentes por razones de fallas en la información proveniente de las bases de datos de SIVIGILA utilizadas se procedió a una segunda fase mediante una selección de una muestra, con el fin de consultar las fichas de notificación en físico, realizando posteriormente validación y digitación de la información de nuevo, con el propósito confirmar o rechazar los resultados encontrados con la base inicial que contenía toda la población. Los análisis usados fueron análisis descriptivo mediante medidas de tendencia central (medias desviación estándar y frecuencias) con el fin de escribir las características sociales y epidemiológicas relevantes de la población de estudio, con las variables clínicas y sociodemográficas relacionadas con el desenlace se realizaron análisis bivariados simples mediante el estadístico χ^2 , las funciones de supervivencia se realizaron con curvas de supervivencia Kaplan- meier y rango logarítmico.

Resultados: En la primera fase la evaluación estadística de la base total comprendida en la evaluación de la fuente se conto en los años 2011, 2012 y 2013 con 251 pacientes menores de 15 años con diagnostico confirmado de LLA, con una mortalidad global de 29 pacientes (11,55%) dato obtenido del sistema de estadísticas vitales del DANE. Sin embargo la evaluación de la fuente muestra resultados desfavorables y una pobre calificación de confianza en la información de la base, conduciendo a una segunda fase que contempla una asignación aleatoria de los pacientes y un muestreo para confirmar la validez de la información mediante la construcción de

una nueva base a partir de las fichas físicas y un nuevo análisis estadístico, Se seleccionaron 136 pacientes, de los cuales en los tres años de análisis del estudio se encontró que fallecieron 16 (11.76%). Sin encontrar diferencias importantes en cuanto a la variable sexo (75 hombres: 55.5%); la mayoría de procedencia de cabecera municipal (56.62%) seguido de centro poblado 33(34,26%) y el restante de rural disperso, con régimen contributivo 88 (64.75%), subsidiado 32 (23.53%), especial y afiliado 16 (11,76%). La mayoría de estos pacientes fueron notificados en primer lugar por el Hospital de la Misericordia (44.9%), seguidos por el Instituto Nacional de Cancerología (22.5%), En cuanto al analisis bivariado se encontró que las variables de oportunidad al tratamiento comprendida desde el inicio de síntomas hasta el inicio de tratamiento ($\chi^2 = 0,011$) y presencia de otras comorbilidades ($\chi^2 = 0,040$) con un alfa de 5%, fueron las únicas que mostraron asociaciones significativas con la mortalidad, sin embargo dicha asociación en el análisis de supervivencia por medio de curvas de Kaplan meier y rango logarítmico mantuvieron solo la asociación con otras comorbilidades (logrank: 0,002) alfa 5%.

Conclusiones:

Esta investigación confirma la importancia de que ante un manejo bases de datos o información de fuente secundaria se debe verificar su veracidad por medio de una validación estructurada tal como se realizó en el presente estudio, por medio del esquema de evaluación estadística del “Manual de técnicas y ajuste de información estadística”(4), se requieren estudios posteriores a este con fuentes primarias de información como las historias clínicas para lograr construir un modelo de oportunidad al tratamiento con información completa y valida, este estudio abre las puertas a la

necesidad de esfuerzos por lograr que la notificación sea adecuada por parte del personal de salud ya que las limitaciones están dadas por el subregistro y la falta de validez en los datos consignados en las fichas. Además acorde a los resultados encontrados se deja abierta la posibilidad de continuar con la investigación, y se plantea una hipótesis para resolver antes de construir de nuevo un modelo de supervivencia la cual es: si los pacientes con peor estado de la enfermedad y un tratamiento no oportuno reciben un esquema terapéutico más agresivo que influye en que los datos no sean los esperados.

ABSTRACT

Introduction: Leukemias are malignant diseases that are identified by abnormal cell clonal proliferation progenitor of the lines lymphoid or myeloid, related to spinal cord function failure. International reports coincide to present them as the most frequent childhood neoplasms. Leukemias more presented according to frequency in the pediatric age group are the lymphoid with 75% compared with the myeloid with a remaining 25% (1). The survival of children in industrialized countries has been found that with a timely start of treatment this ranges between 70 and 80% (2). In a study conducted at the Universidad Industrial de Santander, we found that the annual incidence rate of leukemia in Colombian boys and girls is 5.6 and 6 per 100,000 respectively and the rate of mortality of 4.5 and 4.2 (3). This data show that we are not achieving the rate of healing and survival that developed countries have; therefore this study sought to determine survival in children under 15 years old with leukemia acute lymphoid (LLA) in relation to the opportunity for treatment in Bogota in January 2011 to December 2013.

Methods: Study of multicenter retrospective cohort that includes patients with LLA under 15 years old, attended in 7 institutions of high complexity of the city of Bogotá, from January 2011 to December 2013, in order to know the survival in this population compared to the opportunity for treatment. Its development has two phases in which the population was modified to know; in the first phase was conducted an assessment of the source using the scheme of statistical evaluation of Manual techniques and statistical information (4), which corresponded to 251 patients in Bogota. Subsequently to carry out statistical process, and find no conclusive results due to failures in information from the databases of SIVIGILA used proceeded to a second phase through the selection of a sample, in order to consult notification in physical formats, subsequently performing validation and by typing the information again in order to confirm or reject the results found with the initial base containing the entire population. Analyses used were descriptive analysis using measures of central tendency (mean, standard deviation, frequency) to write the relevant social and epidemiological characteristics of the population of study with clinical variables and the outcome-related socio-demographic were simple bivariate analysis using statistic chi square, survival functions were carried out with curves of survival Kaplan - meier and logrank.

Results: In the first phase the statistical evaluation of the total base included in the evaluation of the source is told in the years 2011, 2012 and 2013 with 251 patients under 15 years of age with diagnosis confirmed LLA, with an overall mortality of 29 patients (11.55%), data obtained from the system of vital statistics of the DANE. However the assessment of the source shows unfavorable results and a poor rating of trust in information from the base, leading to a second phase that includes sampling and a random allocation of patients to confirm the validity of the information through the

construction of a new base from the physical formats and a new statistical analysis, We selected 136 patients, of whom in the three years of analysis of the study found that 16 died (11.76%). Without finding significant differences in the variable sex (75 men: 55.5%); the origin of majority was municipal (56.62%), followed by 33(34.26%) town and the rural scattered, with contributory 88 remaining (64.75%), subsidized 32 (23.53%), special and affiliated 16 (11.76%). The majority of these patients were reported first by the Hospital de la Misericordia (44.9%), followed by the Instituto Nacional de Cancerología (22.5%), bivariate analysis it was found that the variables of opportunity to treatment between the onset of symptoms until the start of treatment ($\chi^2 = 0.011$) and presence of other comorbid conditions ($\chi^2 = 0.040$) with an alpha of 5%, they were the only ones that showed significant associations with mortality, however this Association in the analysis of survival through curves of Kaplan meier and logrank kept only the association with other co-morbidities (logrank: 0.002) Alpha 5%.

Conclusions: This research confirms the importance of that to a management database or secondary source information should verify its accuracy by means of a structured validation such as performed in the present study, using the scheme of statistical evaluation of the "Technical Manual" and adjustment of statistical information (4), further studies this with primary sources of information such as medical records are required to build a model of opportunity for treatment with information complete and valid, this study opens the door to the need for efforts to achieve the notification adequate health personnel since the limitations are given by underreporting and lack of validity to the data entered on the tabs. Also consistent with the results found leaves open the possibility of continuing research, and raises a hypothesis to solve before building again

a model of survival which is: If the worst state of the disease and not early treatment patients receive a more aggressive therapeutic scheme that affects that data are not expected.

2. INTRODUCCIÓN

Leucemia es una enfermedad de las células blancas de la sangre que fue descrita por primera vez por Virchow en 1845. Esta enfermedad resulta de la proliferación descontrolada de una de las células hematopoyéticas con la diferenciación detenida o aberrante donde la muerte celular programada o apoptosis es anormal. La leucemia puede presentarse como una enfermedad aguda, que ocurre con mayor frecuencia en los más jóvenes grupos de edad, o como una enfermedad crónica, por lo general en el grupo de mayor edad. La leucemia aguda es poco común, pero aproximadamente 1 de cada 2 000 personas desarrollará la enfermedad. Las dos formas agudas en los niños son linfoblástica aguda leucemia (LLA) y leucemia mieloide aguda (LMA). La crónica forma es la leucemia mieloide crónica (LMC)(5).

Las leucemias en niños constituyen una enfermedad rara. Sin embargo, a nivel mundial se estima que corresponden a cerca de 30% de las neoplasias malignas que se presentan en niños y de éstas más de 75% son leucemias linfoides agudas (LLA).(6)

Los niños son más comúnmente afectados que los niñas, con una proporción de 1,2 de 0 a 14 años y 2,2 para 15 - 19 años. El pico de incidencia es entre 2 y 5 años de edad. Los síntomas clínicos y signos reflejan insuficiencia de la médula ósea, que se manifiesta como anemia, palidez, y moretones anormales, fatiga, fiebre, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia, la linfadenopatía es indolora, aunque también puede presentarse con intensos dolores de huesos o dolores en las articulaciones debido a lesiones líticas que debe distinguirse de crecimiento normal. El niño generalmente cojea o se niega a caminar donde la duración de los síntomas pueden variar desde días hasta meses(5)

En el continente americano, comparado con los demás continentes, los niños

presentan un riesgo incrementado de presentar una leucemia. En Suramérica, Colombia tiene junto con Ecuador las tasas de incidencia más altas con 6 casos nuevos por 100.000 menores de 15 años (tasas ajustadas por edad) en niños y 5,6 casos nuevos por 100.000 menores de 15 años en niñas. En los EE.UU 3.000 casos nuevos diagnosticados anualmente con un pico de incidencia entre los 2 y 5 años de edad. (6, 7).

En Colombia, se estima que en menores de 15 años ocurren 497 casos nuevos de leucemia cada año (8) En los países desarrollados, la mortalidad por leucemia infantil ha disminuido de manera importante en los últimos 30 años, mientras que la incidencia ha permanecido sin cambios. En los países en desarrollo, la incidencia se mantiene, pero las tasas de mortalidad por leucemia pediátrica continúan siendo altas(9). En Colombia, En el año 2005, de acuerdo con la información de estadísticas vitales del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) se registraron en Colombia 18.400 defunciones en menores de 15 años, de las cuales 833 (4,5%) fueron cánceres. De éstas, 377 (45%) correspondieron a leucemias (C91 a C95) de cualquier tipo para el 2008, el 48,2 % de las defunciones por cáncer en menores de 15 años correspondió a leucemias de cualquier tipo.

La supervivencia a cinco años de los niños con leucemia linfocítica aguda es del 85 %, en la mayoría de países europeos y en los Estados Unidos(10). En Cali (Colombia), la supervivencia observada a cinco años fue de 41 %.(11). Por lo que los factores sicosociales y de oportunidad al tratamiento se han visto como fuertes predictores para la supervivencia en niños, en el 2012 el instituto nacional de cancerología mediante un análisis de mortalidad en leucemias pediátricas por demoras encontró que el 83,3 % de las muertes eran inevitables como consecuencia del curso clínico de la enfermedad,

siendo relevante que la demora 3(oportunidad al tratamiento) está presente en más de 80 % de los casos(9).

Haciendo uso de la vigilancia centinela realizada en Colombia para leucemias pediátricas cuyo objetivo fundamental es evaluar la oportunidad en la atención y a partir de esta información diseñar estrategias de control y mejorar su funcionamiento; el propósito de este estudio es profundizar en el conocimiento de la supervivencia de las LLA pediátricas a nivel poblacional en Bogotá de acuerdo a la oportunidad al tratamiento, y a su vez establecer las variables que determinan el tener una óptima atención con una perspectiva para que el uso de esta información contribuya en el mejoramiento de la atención y a su vez una disminución de las mortalidades evitables.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. MARCO CONCEPTUAL

3.1.1. Leucemia

Las leucemias son un grupo heterogéneo de enfermedades que se distinguen por infiltración de la médula ósea, sangre y otros tejidos, por células neoplásicas del sistema hematopoyético. Son enfermedades neoplásicas que se deben a mutación somática de la célula progenitora, según su estirpe celular afectada, ya sea la línea mieloide o la linfoide, su evolución varía desde las que conducen rápidamente a la muerte hasta las que evolucionan con lentitud, y se les conoce como agudas o crónicas, respectivamente.(12, 13) Las causas específicas son desconocidas, pero la asociación con factores genéticos, de los padres, socioeconómicos y ambientales se han considerado(13).

3.1.2. Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)

3.1.2.1. Fisiopatología

La LLA son células malignas que se originan en la médula ósea, y que afectan a las estirpes celulares que morfológicamente e inmunofenotípicamente son de tipo B y T(12). Estas neoplasias pueden presentarse predominantemente como un proceso leucémico, con amplia implicación de la médula ósea y la sangre periférica o puede estar limitado a la infiltración de tejido, sin afectación de la médula ósea o sólo limitado (menos de 25%). Los últimos casos son típicamente designados como linfomas linfoblásticos (LBL). LLA y LBL parecen constituir un continuo biológico, aunque pueden mostrar características clínicas distintas. La Clasificación de la Organización

Mundial Salud de las neoplasias hematopoyéticas designa estos trastornos como leucemia linfoblástica / linfoma B o T (6, 14).

3.1.2.2. Características clínicas

Los signos y síntomas de la LLA reflejan la expansión del clon leucémico en la médula ósea con deterioro de la hematopoyesis normal y la infiltración de tejidos no hematopoyéticos por las células leucémicas. La causa de la supresión de la hematopoyesis normal no es clara, puede ser debido al número de progenitores normales, deficiencia en la producción de factores de crecimiento hematopoyéticos normales, y producción de citocinas inhibitoras por el clon maligno, la fiebre puede ser debido a LLA en sí. Los pacientes con LLA tienen linfadenopatía en hasta el 80% y hepatomegalia y/o esplenomegalia en hasta el 75% de los casos, otros órganos también pueden estar implicados, tales como la corteza renal (en un tercio de los casos), el corazón, los ojos, y el tracto gastrointestinal, la afectación cutánea es rara vez visto y casi siempre se asocia con el fenotipo pre-células B (13).

Otras manifestaciones clínicas frecuentes son astenia y adinamia debidas a anemia. Del 33 al 43% tiene sangrado por trombocitopenia y 25% refiere dolor articular u óseo debido a la infiltración leucémica del periostio, hueso o articulación. Los síntomas menos comunes son cefalea, vómito, alteraciones de las funciones mentales, oliguria y anuria (12). Los signos que se observan en la piel y las mucosas son petequias y equimosis.

Otras manifestaciones clínicas que aparecen en pacientes con LLA son:

- Masa mediastínica, observada en 7 a 10% de niños y 15% de adultos, que se localiza en el mediastino anterior como resultado de infiltración del timo. Esta masa

puede llegar a comprimir los grandes vasos y la tráquea e incluso ocasionar síndrome de vena cava superior, o síndrome mediastínico superior, que se manifiesta con tos, disnea, ortopnea, disfagia, estridor, cianosis, edema facial, aumento de la tensión intracraneal y en ocasiones síncope.

- Engrosamiento escrotal que puede ser signo de leucemia testicular o hidrocele secundario a obstrucción linfática, ambas se diagnostican por ultrasonografía. . El compromiso testicular es clínicamente evidente en el 1% de los niños con LLA en el diagnóstico, aunque puede estar oculta en hasta un 25% y puede ser un sitio de recidiva, hasta en el 15% de los niños, pero con modalidades terapéuticas actuales, la tasa de recaída testicular ha disminuido a 1%(12).

- Afecciones oculares, como infiltración leucémica de la órbita, retina, córnea, nervio óptico o conjuntiva.

- Engrosamiento de las glándulas salivales (síndrome de Mikulicz).

- Priapismo (debido a la leucoestasis del cuerpo cavernoso y las venas dorsales, o afección del nervio sacro).

El compromiso del sistema nervioso central (SNC) se observa en el 5% de los niños y en menos de 10% de los adultos con LLA en el diagnóstico, pero con frecuencia es asintomático. Sin embargo, muchos pacientes eventualmente desarrollarán la enfermedad del SNC si no se trata adecuadamente(13).

3.1.2.3. Diagnóstico

Por su comportamiento es indispensable valorar los estudios de laboratorio, deberán solicitarse cuadro hemático, química sanguínea, electrolitos séricos completos (incluido calcio) y pruebas de la función hepática. En estos estudios se informan la

deshidrogenasa láctica (DHL) y el ácido úrico, importantes para la valoración del paciente con leucemia. Las concentraciones séricas de DHL son elevadas en la mayoría de los pacientes, se relacionan con el grado de infiltración leucémica y son marcador determinante para el pronóstico de la enfermedad. El aumento de las concentraciones séricas de ácido úrico es común cuando hay gran carga leucémica, pues refleja aumento del catabolismo de las purinas. La hipercaliemia es rara, pero cuando aparece se debe a una proteína similar a la hormona paratiroidea que proviene de la infiltración leucémica del hueso.

Entre los estudios son importantes:

- La radiografía de tórax, necesaria para detectar crecimiento del timo, de ganglios y masas mediastínicas, o derrame pleural. La mitad de los pacientes puede manifestar anomalías óseas, como osteólisis y osteopenia.
- La ultrasonografía, útil para valorar la manifestación de hepatoesplenomegalia, que no se detecta en clínica, o edema testicular.
- La tomografía, principalmente para localizar ganglios retroperitoneales. La punción lumbar es una prueba importante que debe practicarse a todo paciente con leucemia linfoblástica, en especial la que se origina en estirpe B. El procedimiento se lleva a cabo para estudiar el líquido cefalorraquídeo en búsqueda de células blásticas, que se identifican en más de la tercera parte de los pacientes con síntomas neurológicos.

De forma habitual la leucemia del sistema nervioso central se define por la aparición de al menos cinco leucocitos por microlitro de líquido cefalorraquídeo con células blásticas, mediante prueba centrifugada, o parálisis de pares craneales. Aunque hay estudios que informan que si se encuentra cualquier célula blástica en líquido cefalorraquídeo se indica tratamiento intratecal. El procedimiento diagnóstico por

excelencia en todo paciente en quien se sospecha leucemia es el aspirado de médula ósea, pues sirve para el estudio morfológico de las células de la médula.(12)

Por su morfología, las LLA se clasifican según la FAB (Bennett et al, 1985) (que debe su nombre a que fue practicada por el consejo Franco-Americano-Británico en 1976), y hay tres subtipos:

1) LLA típica o LLA-L1: en 75% de los casos con células B y anomalías citogenéticas t (9:22), t (4:11) y t (1:19).

2) LLA atípica o LLA-L2: en 20%, y puede estar representada por células T y anomalías citogenéticas 14q11 o 7q34.

3) LLA parecida al linfoma de Burkitt o LLA-L3: con células B en 95% y células similares al linfoma de Burkitt que tiene t (8:14), t (8:22), t (2:8)(15).

El uso de las clasificaciones inmunológica, citogenética y de biología molecular, y en ocasiones de microscopia electrónica, permite establecer un diagnóstico más certero y el tratamiento adecuado. Las leucemias linfoblásticas tienen dos variantes determinadas por la línea celular que predomina: la primera es la más frecuente y en 76% se debe a las células linfocíticas tipo B; la segunda se encuentra en 20% de todas las LLA y se debe a las células tipo T(12). Se recomienda a todos los pacientes tomar muestra de sangre periférica, aspirado de médula ósea y biopsia para el diagnóstico confirmatorio. A todos los pacientes se les debe realizar estudio morfológico, inmunológico, genético y biología molecular.(16)

Alrededor de 80% de las leucemias linfoblásticas procede de las células B, así como 90% de los linfomas no Hodgkin. La mayor parte de las LLA son pre-B que expresan CD19 y CD10, y 50% expresa CD20. Las LLA-L3 con Ig (+) de superficie son

morfológica y fenotípicamente iguales a las células del linfoma de Burkitt. Entre 20 y 30% de las LLA de adultos expresan antígenos mieloides CD13 y CD33, que se relacionan con peor pronóstico. La frecuencia de las LLA con células B es muy alta y la de células T es menor. La línea celular determinada por las células T expresará antígenos CD7 y CD2 que la definirán. La LLA de células T se considera muy agresiva y suele expresar CD2, CD5 y CD7, y cuando aparecen CD4- y CD8- tienen mal pronóstico.(17)

3.1.2.4. Tratamiento

El manejo de la LLA comprende un tratamiento sistémico para control de la enfermedad hematológica y extrahematológica (sistema nervioso central, testículos, ojo y otros sitios). A nivel mundial existen grupos colaborativos de investigación que apoyan el estudio de la LLA en niños (el grupo alemán llamado Berlin-Frankfurt-Münster (BFM), los norteamericanos Children Oncology Group (COG) o el de St Jude, y el italiano Associazione Italiana Oncología Ematología Pediátrica (AIEOP) entre otros). Los protocolos de estos grupos en forma general incluyen las siguientes etapas: Inducción a la remisión; profilaxis al sistema nervioso central con o sin radioterapia; consolidación/intensificación; tratamiento de continuación o mantenimiento y en algunos casos específicos trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y otras terapias(16).

3.1.2.5. Fase de Inducción

Todos los pacientes con diagnóstico de LLA requieren de esta etapa inicial denominada Inducción que como su nombre lo dice es inducir la eliminación a través de medicamentos de por lo menos 95% o más de las células tanto malignas como normales en la médula ósea que es el sitio donde se producen las células sanguíneas.(18).

3.1.2.6. Fase de pos inducción

La pos inducción es la etapa de tratamiento que sigue a la fase de inducción y luego de lograr la remisión o sea de lograr la desaparición de las células neoplásicas. Se define como uno o más períodos de tratamiento intensificados administrados después de la inducción cuyo objetivo es mantener la remisión leucémica continuada y limitar un nuevo crecimiento de células malignas resistentes a los antineoplásicos(18). La terapia de pos inducción varía según la asignación de grupos de riesgo. La pos inducción incluye la radioterapia craneal la cual es utilizada en algunos casos específicos. De acuerdo al protocolo establecido algunas de estas fases se repiten secuencialmente.. La terapia de consolidación/reinducción se define como uno o más periodos de tratamiento intensificados administrados después de la inducción, cuyo objetivo es mantener la remisión leucémica continuada y limitar un nuevo crecimiento de células malignas resistentes a los antineoplásicos(18). Los antineoplásicos que se incluyen en esta fase son análogos de la inducción para evitar la resistencia cruzada a los medicamentos. Los diferentes esquemas utilizados en la reinducción han permitido identificar los componentes de tratamiento más efectivos para ciertos subtipos de leucemias. Todos los grupos de riesgo se benefician del tratamiento consolidación/reinducción llamada también por algunos grupos intensificación. Esta fase puede abolir el impacto de los factores pronósticos adversos sin modificar el grupo de riesgo preestablecido(16).

3.1.2.7. Fase de mantenimiento

En la etapa de mantenimiento, última fase del tratamiento llamada también de continuación se utilizan medicamentos que no han sido administradas en la fase de inducción. A lo largo del tiempo se han propuesto diferentes esquemas obteniendo

mejores resultados con antimetabolitos como mercaptopurina diaria en comparación con tioguanina por ser menos tóxica y metrotexate semanal. Los refuerzos con diferentes agentes también han sido estudiados a lo largo del tiempo sin mejorar los resultados en la supervivencia global (19).

3.1.3. Oportunidad al tratamiento

Según el diccionario de la lengua española oportunidad es definida como el momento o circunstancia adecuada para realizar o conseguir algo, el Instituto Nacional de Salud (INS) define los tiempos de oportunidad en la leucemias agudas de acuerdo a si esta es alta, media o baja:

Oportunidad en el Diagnostico Probable

- Oportunidad baja: más de 10 días
- Oportunidad media: entre 3 y 10 días
- Oportunidad alta: máximo 2 días

Oportunidad en la confirmación del diagnostico

- Oportunidad baja: más de 16 días
- Oportunidad media: entre 9 y 15 días
- Oportunidad alta: máximo 8 días

Oportunidad en el Inicio de Tratamiento

- Oportunidad baja: más de 5 días
- Oportunidad media: entre 3 y 4 días
- Oportunidad alta: máximo 2 días

3.1.4. Epidemiología de las leucemias

Las leucemias tienen una incidencia a nivel mundial presenta de 4.7 casos por 100.000 habitantes con una mortalidad de 3.4 (20), en la región de las américas esta cifra corresponde al 6.6 y 4.1 respectivamente (21). Aunque la incidencia general es poco frecuente, la leucemia es el tipo más común de cáncer infantil, que representa el 30% de todos los cánceres diagnosticados en niños menores de 15 años (22). Dentro de esta población, la LLA se produce aproximadamente cinco veces más frecuente que la leucemia mieloide aguda (LMA) y representa aproximadamente las tres cuartas partes de todos los diagnósticos de leucemia infantil. Las leucemias mieloides crónicas constituyen la mayoría de los otros casos de leucemia infantil (23). El pico de incidencia máximo se establece entre los dos y los cinco años de edad. En cuanto al sexo, la LLA predomina ligeramente en los varones, sobre todo en la edad puberal; las diferencias geográficas son notables en esta enfermedad, mientras que en los países menos desarrollados como norte de África y Oriente Medio, predominan los linfomas y las LLA de estirpe T, en los países industrializados la LLA de estirpe B es con mucho la más frecuente.

En los países desarrollados, la mortalidad por leucemia infantil ha disminuido de manera importante en los últimos 30 años (24), mientras que la incidencia ha permanecido sin cambios, En los países en desarrollo, la incidencia se mantiene, pero las tasas de mortalidad por leucemia pediátrica continúan siendo altas(25).

En Colombia La tasa anual de incidencia de leucemias en niños y niñas colombianos es de 5,6 y 6 por 100.000 respectivamente y la tasa de mortalidad de 4,5 y 4,2 (21), La supervivencia a cinco años de los niños con leucemia linfoide aguda es del 85 %, en la mayoría de países europeos y en los Estados Unidos (10). En Cali (Colombia), la supervivencia observada a cinco años fue de 41 % (11)

3.1.5. Análisis de Supervivencia

3.1.5.1. Generalidades

Un análisis de supervivencia es una colección de procedimientos estadísticos, para el análisis de datos en los cuales la variable de resultado es el tiempo hasta que un evento ocurre. Por el tiempo, nos referimos a año, mes, semana, o días desde el comienzo del seguimiento de un individuo hasta que se produce un evento; alternativamente, tiempo puede referirse a la edad de un individuo cuando se produce un evento. Por caso, nos referimos a la incidencia de la muerte, la enfermedad, recaída de remisión, la recuperación (por ejemplo, volver a trabajo) etc (26).

La mayoría de los análisis de supervivencia deben considerar un problema analítico llamado censura. En esencia, censura se produce cuando tenemos alguna información sobre el tiempo de supervivencia individual, pero no se sabe el tiempo exactamente de supervivencia. En general, existen tres razones por las que la censura se puede producir: 1) una persona no experimenta el evento antes de que termine el estudio; 2) una persona se pierde en el seguimiento durante el período de estudio; 3) una persona se retire del estudio a causa de la muerte (si la muerte no es el caso de interés) o alguna otra razón (por ejemplo, reacciones adversas a medicamentos u otros que compiten riesgo) (26).

3.1.5.2. Curvas de Supervivencia Kaplan-Meier y test de Log-rank

Cuando se pretende calcular y graficar la supervivencia de un grupo de estudio este se realiza con curvas de supervivencia utilizando el método de Kaplan-Meier (KM), estas curvas se dan del estimado de las probabilidades de supervivencia se calculan utilizando una fórmula del producto límite. La fórmula general para una probabilidad de

supervivencia es el tiempo fracaso $t_{(f)}$, esta fórmula da la probabilidad de sobrevivir más allá de la anterior tiempo de fallo $t_{(f-1)}$, multiplicado por la probabilidad condicional de sobrevivir pasado el tiempo $t_{(f)}$, dada la supervivencia a por lo menos el tiempo $t_{(f)}$.

La prueba de log-rank es una gran prueba de chi-cuadrado prueba que utiliza como criterio a una comparación general de curvas Kaplan-Meier. Este log-rank estadística, al igual que muchas otras estadísticas utilizadas en otro tipos de pruebas de chi-cuadrado, hace uso de los datos observados frente a los esperados. Las categorías para el estadístico log-rank se definen por cada uno de los tiempos de fallo ordenados, para que se analice todo el conjunto de datos(26).

3.1.5.3. Modelo de riesgos proporcionales de Cox

Este modelo da una expresión para el peligro en el tiempo t de un individuo con una especificación determinada de un conjunto de variables explicativas denotadas por la X . Es decir, esta representa una colección (a veces llamado un "vector") de las variables predictoras que se está modelando para predecir peligros de un individuo.

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) e^{\sum_{i=1}^p \beta_i X_i}$$

$$\mathbf{X} = (X_1, X_2, \dots, X_p)$$

explanatory/predictor variables

La fórmula modelo de Cox dice que el peligro en el tiempo t es el producto de dos cantidades. El primero de ellos, $h_0(t)$, que se llama la función de riesgo basal. La segunda cantidad es la expresión exponencial a la suma lineal de $\beta_i X_i$, donde la suma es sobre las

variables explicativas X. Una característica importante de esta fórmula, que se refiere a la suposición de riesgos proporcionales (PH), donde el riesgo de referencia es una función de t, pero no implica la X. En contraste, la expresión exponencial se muestra aquí, implica las X, pero no implica t. Los X de aquí se llaman independientes del tiempo equis (26).

3.2. MARCO SITUACIONAL

3.2.1. 58ª asamblea mundial de la salud WHA 58.22

Para el año 2002 la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) instauró en medio de una asamblea celebrada en Ginebra un documento llamado: “programas nacionales de control del cáncer organización mundial de la salud ginebra; políticas y pautas para la gestión”, esta monografía procura proporcionar un marco para la elaboración de programas nacionales de control del cáncer. Su enfoque fundamental es la aplicación de la ciencia a la práctica de la salud pública; la obra expone en forma concisa lo factible y aconsejable en la prevención y el control del cáncer para reducir la morbilidad y la mortalidad por cáncer y mejorar la calidad de vida en la población beneficiaria. Está dirigida principalmente a quienes formulan políticas en el ámbito de la salud y campos afines, aunque también será de interés para los ministerios de salud y las instituciones académicas y, en general, para los oncólogos y otros profesionales de la salud que deben conocer los avances en el control del cáncer (27).

3.2.2. Protocolo de vigilancia en salud pública de las leucemias agudas pediátricas en Colombia (SIVIGILA)

Colombia presenta altas tasas de incidencia por leucemias en niños. El diagnóstico definitivo y la aplicación de los tratamientos presentan demoras y tasas de abandono que contribuyen a una alta mortalidad; además, no se cuenta con los beneficios de los adelantos terapéuticos obtenidos en otros países en el manejo de las leucemias agudas pediátricas. Con el fin de abordar el problema, se elaboró un protocolo de vigilancia en salud pública que permitiera profundizar en el conocimiento de la situación e instaurar medidas para mejorar la oportunidad del diagnóstico definitivo y asegurar el inicio oportuno del tratamiento. 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. Se notificarán casos probables y casos confirmados de leucemias agudas y se espera hacer seguimiento para establecer el momento de inicio del tratamiento. La notificación utilizará los estándares definidos para el SIVIGILA en el país. El protocolo fue divulgado en el país mediante la circular 008 de 2008 del Ministerio de la Protección Social. La metodología propuesta no permitirá establecer la incidencia poblacional de la enfermedad. Utilizar un modelo de vigilancia de eventos agudos para una enfermedad crónica como lo son las leucemias, se justifica por el inicio agudo de los síntomas que llevan al diagnóstico considerado como una urgencia y, por otro lado, por el objetivo de establecer la oportunidad en la atención de los casos reportados (28). El año 2012 se crean los Consejos de Cáncer Infantil y la resolución 4469 enfoca la creación de un sistema de información y el Observatorio Nacional de Cáncer, y finalmente se adopta la Ruta de Atención para niños o niñas con presunción o diagnóstico de leucemia en Colombia que se está perfeccionando en la actualidad y es la

razón de ser de esta vigilancia y futuros proyectos al respecto. Para el presente año “2014” esta vigilancia se modificó del reporte de leucemia en menores de 15 años y se dio inicio al reporte de cáncer en menores de 18 años (29).

3.2.3. Plan nacional para el control del cáncer en Colombia (2012-2020).

El instituto Nacional de Cancerología ha desarrollado y publicado en los últimos años diversos modelos conceptuales que buscan orientar y organizar el quehacer y las actividades en torno al control del cáncer en el país. Acorde con esos marcos conceptuales, y enmarcado en el contexto político y normativo, se propuso en 2009 la primera versión del Plan Nacional para el Control del Cáncer (2010-2019). Los cambios dados con la escisión del anterior Ministerio de Salud y protección social en mayo de 2011, ameritan la presentación de un Plan Nacional para el Control del Cáncer para el periodo 2012-2020 (30).

En su estructura, el documento tiene en primer lugar una introducción a la problemática y resalta los principales antecedentes al respecto. En un segundo capítulo presenta la situación del cáncer en Colombia organizada de acuerdo con los determinantes y la respuesta social. El tercer capítulo aborda los aspectos políticos y normativos más importantes relacionados con el tema para presentar un cuarto capítulo la propuesta del plan. De acuerdo con cada uno de los objetivos del Modelo para el control del cáncer, se establecieron las líneas estratégicas. Para cada una de ellas y con base en la revisión de la evidencia científica se establecieron meta y acciones en los distintos niveles, que están alineadas con el Plan de Desarrollo Nacional, con el que el Plan Nacional de Salud Pública vigente en su momento y con la visión estratégica que el país definió para el 2019(30).

3.2.4. Protocolo de tratamiento basada en los niños con cáncer en los países de ingresos bajos en américa latina, un informe sobre la reciente las reuniones de la escuela internacional de pediatría monza hematología/oncología (MIPHO)

Programas pediátricos de cáncer en los países de bajos ingresos (LIC) pueden mejorar los resultados. Sin embargo, el tratamiento debe adaptarse a la las condiciones de vida de los pacientes y la disponibilidad de la atención de apoyo. En algunos casos, un régimen más intensa disminuirá la supervivencia ya que la aumentar en la muerte de la toxicidad puede exceder cualquier disminución de las recaídas.

Los intentos de la práctica oncológica pediátrica basada en la evidencia se ven frustradas por la falta de las pruebas derivadas de la experiencia local en el LIC para determinar el tratamiento óptimo. Este informe resume el tratamiento regímenes utilizados por los oncólogos pediátricos de 15 países de la Caribe, América Central y América del Sur que participan en el Monza Escuela Internacional de Hematología / Oncología Pediátrica (MISPHO). Los pacientes con hepatoblastoma, tumor de Wilms, e histiocitosis tratada en protocolos publicados no modificados teniendo resultados comparables a los de los países de altos ingresos (HIC). Aquellos con rabdomiosarcoma, osteosarcoma, linfoma de Hodgkin, y leucemia aguda tratados con regímenes sin modificar tenía eventos supervivencia estimado en un 10% - 20% más bajo que los reportados en HIC con las tasas más altas de mortalidad tóxica, el abandono de la terapia, y la recaída. El uso de protocolos modificados para el linfoma de Burkitt y leucemia linfoblástica aguda se han asociado con inaceptable toxicidad en LIC, así los centros

MISPHO han modificado y publicado regímenes de suministrar dosis bajas de metotrexato y la reducción del uso de antraciclinas (31).

3.2.5. Guía de práctica clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfoide aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes

Esta Guía proporciona recomendaciones para el manejo de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoide Aguda y Leucemia Mieloide Aguda. Las secciones de factores de riesgo y detección oportuna aplican a todos los niveles de atención en cabeza de médicos generales, médicos especialistas en pediatría y medicina familiar, enfermeras y personal de salud. Los aspectos clínicos de diagnóstico, tratamiento, pronóstico y seguimiento aplican exclusivamente a centros asistenciales de tercer o cuarto nivel, de alta complejidad que cuenten con servicio y especialistas en oncología, hematología, oncohematología pediátrica(16).

La Guía sintetiza la mejor evidencia existente necesaria para dar recomendaciones acerca de la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y pronóstico de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoide Aguda y Leucemia Mieloide Aguda. Las Guías Clínicas del Ministerio, son la referencia para la aplicación de procesos en los 3 niveles de atención como se define en el ámbito asistencial del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) en Colombia(16).

4. PROBLEMA DE INVESTIGACION

La leucemia es una enfermedad universal, crónica, no transmisible, de etiología multifactorial, según GLOBOCAN 2012 a nivel mundial presenta un incidencia de 4.7 casos por 100.000 habitantes con una mortalidad de 3.4(20), en la región de las américas esta cifra corresponde al 6.6 y 4.1 respectivamente (21) siendo poco frecuente en niños y hasta 4 veces más en adultos. En niños sin embargo, a nivel mundial se estima que corresponden a cerca del 30% de las neoplasias malignas y de éstas más de 75% son leucemias linfoides agudas (LLA) (6) (21), para Colombia las tasas de incidencia y mortalidad son de 3.7 y 2.1(8).

Las tasas de curación son a menudo de menos del 35% en países en desarrollo y las causas de fallo a tratamiento que incluyen el retraso en el diagnóstico, el abandono del tratamiento, toxicidad y condiciones de incumplimiento con el protocolo de tratamiento que conduce a un mayor número de recaídas. En muchos países en desarrollo, esta disparidad en la supervivencia se debe principalmente al abandono del tratamiento, un problema complejo casi desconocido en los países desarrollados (32).

Es así que reconociendo la necesidad de vigilar los cánceres entre ellos las leucemias y las mortalidades prevenibles la OMS-OPS en la 58ª asamblea mundial de la salud WHA 58.22 recomienda la instauración de programas nacionales de control del cáncer: recomendaciones para definir objetivos orientados a la obtención de resultados y entre ellos cánceres generalizados con posibilidades de curación o de que se prolongue considerablemente la vida del paciente como la leucemia pediátrica(27), en Colombia a través de él plan nacional para el control de cáncer 2012-2020 con el que se buscó la instauración de modelos conceptuales para organizar el quehacer y las actividades en

torno al control del cáncer en país (30) la guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes del ministerio de salud y de la protección social (16), y específicamente en el año 2010 con la necesidad de favorecer la comunidad juvenil con cáncer la ley 1388 del Ministerio de la Protección Social la circular 08 de 08 de febrero de 2008, que ordenó iniciar el reporte de las leucemias en los menores.

Parte de esta vigilancia consistió en analizar en conjunto con el Instituto Nacional de Cancerología las variables de su mortalidad, lo que ha permitido orientar el tipo de vigilancia que se lleva en la actualidad y proyectar a futuro apoyados en el plan decenal las modificaciones pertinentes (28).

La primera aproximación dada la vigilancia de las leucemias la realiza el instituto nacional de cancerología en el 2012 donde se consideró que 83,3 % de las muertes eran inevitables como consecuencia del curso clínico de la enfermedad, sin embargo fue relevante que la demora 3 (tratamiento no oportuno) estaba presente en más de 80% de los casos (9). Además de este hallazgo las diferencias en el acceso al tratamiento, el tipo de tratamientos administrados más las condiciones socioeconómicas se ven reflejadas en la razón incidencia/mortalidad que para el año 2002 en Estados Unidos fue 5,1, mientras que en Colombia para el mismo año fue 1,3 indicando una letalidad altísima de las leucemias agudas(33) creando así la necesidad de hacer análisis más profundos como el de la relación directa de la oportunidad al tratamiento y la supervivencia global mediante el uso de la información recolectada por el sistema de vigilancia nacional, en pro de mejorar las estrategias para tratar las mortalidades evitables que se puedan dar en este tipo de cáncer infantil.

5. JUSTIFICACION

Según la organización panamericana de la salud PAHO, en Colombia la tasa anual de incidencia de leucemias en niños y niñas colombianos es de 5,6 y 6 por 100.000 respectivamente y la tasa de mortalidad de 4,5 y 4,2 (21); el instituto nacional de cancerología en el 2012 en un estudio realizado llego a encontrar que 83,3 % de las muertes eran inevitables como consecuencia del curso clínico de la enfermedad, sin embargo fue relevante que la demora 3 (tratamiento no oportuno) estaba presente en más de 80% de los casos (9); de tal manera que se hace necesario el tratar de determinar si existe una asociación entre la muerte por leucemia linfoide aguda en Bogotá y la oportunidad en su tratamiento.

No existe información sobre esta relación en la población de Bogotá, los estudios no han dirigido sus esfuerzos a este punto, sino que han buscado en factores clínicos y no factores relacionados con los procesos que se derivan de la atención en los sistemas de salud, en este caso el colombiano que es el Sistema General de Seguridad Social en Salud.

Lograr conocer en la población de Bogotá si hay o no relación y que tanta es entre la oportunidad al tratamiento y la muerte por leucemia linfoide aguda, permitirá desarrollar mecanismos y orientara acciones de mejora en el Sistema General de Seguridad Social en Salud que se espera redunden en la disminución de la muerte por este factor en Bogotá; de tal manera que con posteriores estudios a nivel nacional se puede evidenciar un impacto en la población Colombiana.

6. OBJETIVOS

6.1. OBJETIVO GENERAL

Estimar la Supervivencia en niños menores de 15 años con leucemia linfoide aguda con relación a la oportunidad al tratamiento en Bogotá en el periodo comprendido entre de enero 2011 a diciembre de 2013.

6.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 6.2.1.** Describir las características sociales y epidemiológicas relevantes de la población de estudio.
- 6.2.2.** Comparar la supervivencia de los pacientes de acuerdo con la oportunidad de tratamiento.
- 6.2.3.** Identificar factores relacionados con la oportunidad en el diagnóstico de leucemia aguda en niños en Bogotá

7. ASPECTOS METODOLOGICOS

7.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico que incluye pacientes con LLA menores de 15 años, atendidos en 7 instituciones de alta complejidad (tabla 1) de la ciudad de Bogotá, entre enero de 2011 hasta diciembre de 2013, Análisis de supervivencia.

Tabla 1. Instituciones Receptoras en Bogotá según base SIVIGILA 2001 a 2013

N= 251 Pacientes <15 Años con diagnostico confirmado de LLA		
Variable	n	%
Entidad receptora		
Clínica del Country	5	2,02
Clínica Colombia	3	1,21
Clínica infantil Colsubsidio	17	6,88
Hospital Universitario Juan N Corpas	19	7,69
Instituto Nacional de Cancerología	63	<u>22,51</u>
Hospital de la Misericordia	111	<u>44,94</u>
Hospital San Ignacio	7	2,83
Otros (HOMIC, San Rafael, Cardio Infantil, San Cristóbal)	24	8,91

7.2. POBLACIÓN DE REFERENCIA

Pacientes menores de 15 con diagnóstico confirmado de leucemia linfoide aguda notificados en el sistema de vigilancia nacional en la ciudad de Bogotá.

El presente estudio en su desarrollo genero dos fases en las cuales se modificó la población a saber; en la primera fase se llevó a cabo una evaluación de la fuente en el proceso estadístico con la totalidad de la población que se presentaba en la base de datos

consolidada de los años 2011, 2012 y 2013 tomando vigencias completas, la cual correspondía a 251 pacientes menores de 15 años con leucemia linfocítica aguda de Bogotá.

7.3. SELECCIÓN Y TAMAÑO DE MUESTRA

La selección de la muestra de la población se llevó a cabo por medio del programa estadístico Epidat en su versión 4; el cual es de libre distribución para el análisis estadístico y epidemiológico de datos, ya que hace parte de un proyecto no lucrativo que se inició a principios de los años 90, en la Dirección general de Salud Pública de la junta de Galicia y la Organización Panamericana de la Salud OPS.

De tal manera que se usó el Modulo 3 de Epidat tomando una potencia del 80% y una confianza del 95%, con lo cual se obtuvo un tamaño de muestra de 104 pacientes, los cuales a partir de una tabla de números aleatorios se seleccionaron del total de población entre pacientes con tratamiento oportuno vs tratamiento no oportuno.

7.4. VARIABLES

Dentro de la fuente analizada se contaba con un total de 58 variables cuya descripción se encuentran en el diccionario del SIVIGILA para este evento. Sin embargo las más relevantes y de utilidad para cumplir con los objetivos de este proyecto fueron las consignadas en la Tabla 2.

Tabla 2. Variables

VARIABLE	NATURALEZA	ESCALA DE MEDICION	DISRUPCION
Número de identificación	cuantitativa	nominal	discreta
Edad	Cuantitativa	De razón	discreta
sexo	cuantitativa	nominal	dicotómica
procedencia	cuantitativa	nominal	politómica
Fecha de notificación	fecha		
localidad	cuantitativa	nominal	politómica
Tipo de seguridad social	cuantitativa	nominal	politómica
Aseguradora	cuantitativa	Nominal	politómica
Fecha de consulta	cuantitativa	De intervalo	continua
Fecha de inicio de síntomas	fecha	nominal	
Fecha inicio tratamiento	fecha	nominal	
Institución de atención	cuantitativa	nominal	politómica
defunción	cuantitativa	nominal	dicotómica
Oportunidad al tto	cuantitativa	nominal	politómica
Tiempo al tto	cuantitativa	De razón	Discreta

7.5. HIPÓTESIS

La oportunidad al tratamiento constituye un factor pronóstico de la supervivencia en un grupo de pacientes menores de 15 años con leucemia linfocítica aguda en Bogotá en el periodo comprendido entre de enero 2011 a diciembre de 2013.

7.6. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

7.6.1. Base SIVIGILA, evento leucemias pediátricas

El protocolo del SIVIGILA lleva a cabo una estrategia de vigilancia inicialmente centinela a partir de instituciones que reciben niños con sospecha diagnóstica de leucemia o que son remitidos para tratamiento, esta fuente considera 2 tipo de leucemia (leucemia linfoide aguda y leucemia mielode aguda), además de 4 posibles diagnósticos: leucemia aguda probable, leucemia linfoide aguda, leucemia mieloide aguda y mortalidad por leucemia aguda; para efectos del estudio se consideró el uso inicial de los diagnósticos confirmados de leucemia linfoide aguda y mortalidad por leucemia aguda. (ANEXO 1)

7.6.2. Estadísticas vitales (DANE)

Los registros vitales son estadísticas continuas que recogen información sobre nacimientos, defunciones fetales y no fetales, que permiten contar con información que revela los cambios ocurridos en los niveles y patrones de mortalidad y fecundidad, proporcionando una visión dinámica de la población, como complemento al enfoque estático que proveen los censos. Por lo tanto los registros de mortalidad se obtuvieron de esta fuente dado su continua actualización y ser el sistema con menor sub-registro. (ANEXO 2).

8. MATERIALES Y MÉTODOS

8.1. EVALUACION DE LA FUENTE

Este análisis se realizó según el esquema de evaluación estadística (Tabla 3) del Manual de técnicas y ajuste de información estadística(4):

Tabla 3. Esquema de procedimientos de evaluación estadística

ESQUEMA DE PROCEDIMIENTOS DE EVALUACIÓN ESTADÍSTICA			
P R O C E D I M E N T O S D E S E T V A D I L I S T R A C I O N	<p>ANÁLISIS CONCEPTUAL DE LA INFORMACIÓN su objetivo es estudiar el alcance temático, espacial y temporal de los datos y determinar en qué medida dicho alcance cubre o cumple con los requisitos que el estudio le impone a la información</p>	<p>ANÁLISIS DE COBERTURA CONCEPTUAL: se refiere al área fenomenológica, tema, categoría u objeto de estudio que debe cuantificar la información que se está evaluando para responder a los objetivos del trabajo o investigación de donde surge la demanda. ANÁLISIS DE AMPLITUD: Grado de detalle con el que es abordado el tema (variables y clasificaciones) por las estadísticas ANÁLISIS DE COBERTURA GEOGRÁFICA: si el territorio cubierto por la información disponible y su nivel de desagregación corresponde a los requerimientos planteados en el marco conceptual ANÁLISIS DE COBERTURA TEMPORAL: Se refiere al examen comparativo que se realiza entre el conjunto real y el teórico de la información para determinar si el primero satisface al segundo respecto a la antigüedad de los datos, a su frecuencia de generación y al período o momento de referencia de los datos</p>	<p>DETERMINA EL ALCANCE TEMÁTICO, ESPACIAL Y TEMPORAL DE LOS DATOS DETERMINACIÓN DE EN QUÉ MEDIDA EL ALCANCE CUBRE O CUMPLE CON LOS REQUISITOS QUE EL ESTUDIO EN CUESTIÓN LE IMPONE A LA INFORMACIÓN EL MARCO CONCEPTUAL DETERMINA EL CONJUNTO TEÓRICO DE ESTADÍSTICAS NECESARIAS PARA EL TRABAJO, A REALIZAR EL MARCO PARTICULAR DEL INVESTIGADOR RESPONDERÁ EXCLUSIVAMENTE A SUS EXIGENCIAS</p>
	<p>ANÁLISIS NUMÉRICO DE LA INFORMACIÓN este análisis se orienta a la búsqueda de irregularidades en las estadísticas con el propósito de detectar errores en las mismas. Identifica la magnitud y sentido de las fallas de la información</p>	<p>ANÁLISIS DE LOS DATOS TABULADOS</p>	<p>ANÁLISIS DE COMPARABILIDAD</p>
			<p>ANÁLISIS DE CONSISTENCIA INTERNA ANÁLISIS DE COMPARABILIDAD EN EL TIEMPO ANÁLISIS DE COMPARABILIDAD EN EL ESPACIO ANÁLISIS DE COMPARABILIDAD CONTRA CONFIGURACIONES TEÓRICAS ANÁLISIS DE COMPARABILIDAD CON OTRAS FUENTES DE DATOS</p>
			<p>Medidas de variabilidad y dispersión (habian de la confiabilidad estadística de los datos) Medidas de asociación (test de significancia, coeficientes de asociación y correlación etc.)</p>
		<p>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</p>	
		<p>ANÁLISIS DE ARCHIVOS</p>	
		<p>ANÁLISIS DE CÉDULAS INDIVIDUALES</p>	<p>COMPARACIÓN CON OTRAS FUENTES ANÁLISIS DE CAMPO</p>
	<p>ANÁLISIS DEL PROCESO DE GENERACIÓN</p>		

FUENTE: CORONA RODOLFO AMBERTO MINUJIN, GABRIEL VERA F., MANUAL DE TÉCNICAS DE EVALUACIÓN Y AJUSTE DE INFORMACIÓN ESTADÍSTICA, PÁGINA 18

Tomado de: Corona Rodolfo Amberto Minujin, Gabriel Vera F. Manual de técnicas de evaluación y ajuste de información estadística. Pag 18

8.1.1. Análisis Conceptual de la Información

Colombia es de los países con mayor prevalencia de leucemia aguda pediátrica al igual que Chile, Argentina, Canadá, Alemania, y Australia; Además tiene alta tasa de letalidad pues para 2002 mientras que en Estados Unidos por cada 5 casos incidentes se produjo una muerte, en Colombia la relación es 3:1. El acceso a tratamientos adecuados y oportunos mejoran la supervivencia y disminuyen las tasas de mortalidad por lo cual, el sistema de salud debe ser capaz de proveer un diagnóstico celer y un tratamiento eficiente. Dada la importancia de la vigilancia del evento, en Colombia se inició la vigilancia centinela de leucemias agudas pediátricas en 23 departamentos a partir del 2008 y se espera que a futuro se pueda contar con el Registro Nacional de Cáncer Infantil ordenado en la ley 1388 de 2010. Para el año 2013 se notificaron 436 casos confirmados de leucemia aguda pediátrica, el porcentaje de casos reportados en el régimen subsidiado (46,3) fue un 14% mayor que en el contributivo (40,6). En total se presentaron 64 muertes de las cuales Bogotá aportó la mayor cantidad con el 25% (16), seguido de Antioquia con el 12,5% (8), Valle del Cauca con el 9,4% (6), y Meta con el 7,8% (6) .

Por tipo, la Leucemia Linfoide Aguda (LLA) es la forma de cáncer más común en niños menores de 15 años en los países latinoamericanos , corresponden al 76% de todas las leucemias, y uno de cuatro niños menores de 15 años la padecen . Durante el 2013 en Colombia se presentaron 362 casos de LLA y 41 muertes lo cual significa un aporte del 64,1% del total de la mortalidad por leucemias pediátricas. La tasa de incidencia de LLA en menores de 15 años para 2012 fue de 2,99 por cada 100.000 menores de 15 años, aumentando un 37% desde 2009, lo cual se traduce en un incremento de 0,8 muertes por cada 100.000 menores durante el cuatrienio (2).

Se utilizó para este ejercicio la información disponible en el DANE sobre estadísticas vitales, posterior a consulta solicitada desde la oficina de Epidemiología y demografía del Ministerio de Salud y Protección Social.

8.1.1.1. Análisis de Cobertura Conceptual

Las leucemias son enfermedades malignas que se identifican por la proliferación clonal anormal de las células progenitoras de las líneas linfoides o mieloides, que se relaciona con falla en la función medular. Los reportes internacionales coinciden en presentarlas como las neoplasias más frecuentes en la infancia. Las leucemias que más se presentan según frecuencia en la edad pediátrica son las linfoides con un 75% comparadas con las mieloides con un 25% restante (1).

En cuanto a la supervivencia de los niños afectados en países industrializados se ha encontrado que con un inicio oportuno de tratamiento esta oscila entre 70 y 80. En un estudio realizado en la Universidad Industrial de Santander, se encontró que la tasa anual de incidencia de leucemias en niños y niñas colombianos es de 5,6 y 6 por 100.000 respectivamente y la tasa de mortalidad de 4,5 y 4,2. cifras que muestran que no estamos logrando la tasa de curación y supervivencia que los países desarrollados presentan(2).

De tal manera que el propósito de la presente investigación busca determinar la Supervivencia en niños menores de 15 años con leucemia linfoides aguda con relación a la oportunidad al tratamiento en Bogotá en el periodo Enero 2011 a Diciembre de 2013; logrando de esta manera conocer su tendencia en el tiempo y el aporte en carga de enfermedad y muerte de la misma.

Por lo tanto entre las fuentes de información que se requieren para tal fin, se encuentra en primer lugar la del sistema de información SIVIGILA de donde se toman los casos de niños menores de 15 años con leucemia linfocítica aguda en el periodo Enero 2011 a Diciembre de 2013, y en segundo lugar la de estadísticas vitales, en específico la de defunciones para de una forma clara establecer el momento de la muerte que tiene por causa la leucemia linfocítica aguda; y con esta información desarrollar en un proceso estadístico el análisis de supervivencia del periodo 2011 a 2013 en Bogotá.

8.1.1.2. Análisis de Amplitud

Para el desarrollo del estudio, es necesario determinar el momento de muerte, lo que nos permite desde el momento diagnóstico calcular el tiempo de supervivencia que aporta cada persona y así lograr el análisis de supervivencia planteado. Las variables a tener en cuenta de la base de datos de notificación de vigilancia en salud pública (SIVIGILA), vigilancia centinela de leucemia aguda infantil años 2011 a 2013.

Las variables que se tendrán en cuenta de las que presenta la base de datos de estadísticas vitales son las siguientes:

Tabla 4 Variables usadas según diccionario SIVIGILA

CAMPO	NOMBRE	TIPO	ANCHO	DESCRIPCION	VALOR
1	COD_DPTO	CARACTER	2	Departamento donde ocurrió la defunción	Código de departamento, según la División Político-Administrativa del DANE.
2	COD_MUNIC	CARACTER	3	Municipio donde ocurrió la defunción	Código de municipio, según la División Político-Administrativa del DANE.

3	A_DEFUN	CARACTER	1	Área donde ocurrió la defunción	1 = Cabecera municipal 2 = Centro poblado (Inspección, corregimiento o caserío) 3 = Rural disperso 9 = Sin información
5	SIT_DEFUN	CARACTER	1	Sitio donde ocurrió la defunción	1 = Hospital/clínica 2 = Centro/puesto de salud 3 = Casa/domicilio 4 = Lugar de trabajo 5 = Vía pública 6 = Otro 9 = Sin información.
7	COD_INST	CARACTER	12	Código de la institución prestadora de salud donde ocurrió la defunción	Código que identifica la Institución de Salud
8	NOM_INST	CARACTER	110	Nombre de la institución de salud donde ocurrió la defunción	Listado de las Instituciones Prestadores de Servicio en Salud
9	TIPO_DEFUN	CARACTER	1	Tipo de defunción	1 = Defunción Fetal 2 = Defunción No Fetal.
10	FECHA_DEF	FECHA	8	Fecha en que ocurrió la defunción	AAAA/MM/DD
13	SEXO	CARACTER	1	Sexo del fallecido	1 = Masculino 2 = Femenino 3 = Indeterminado
14	FECHA_NAC	FECHA	8	Fecha de nacimiento del fallecido	AAAA/MM/DD
91	C_BAS1	CARACTER	4	Código de la causa Básica de la defunción	Código, según la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE - 10

De las anteriores variables, las que de forma más directa se tendrán en cuenta para el análisis de supervivencia son las que dan cuenta de la desagregación por causa, tiempo y oportunidad al tratamiento, y fecha de defunción; las demás permitirán dentro del análisis revisar y dar contexto, además de ser base para validar las demás.

8.1.1.3. Análisis de Cobertura Geográfica.

Por datos del DANE se evidencio que hasta 2011, se inició lo cargado del RUAF ND en la mayoría de sus variables y que además, se presentaron dificultades desde el inicio del Sistema de Registro Civil y Estadísticas Vitales el 1° de enero de 1998 en todo el territorio nacional.

Las entidades UPGD en Leucemia aguda infantil en Bogotá son :

1. FUNDACION HOSPITAL DE LA MISERICORDIA-MARTIRES
2. CLINICA INFANTIL COLSUBSIDIO
3. CLINICA JORGE PIÑEROS CORPAS
4. HOSPITAL EL TUNAL ESE
5. ESE INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
6. ESE HOSPITAL LA VICTORIA III NIVEL
7. FUNDACION SANTA FE DE BOGOTÁ – USAQUEN

8.1.1.4. Análisis de Cobertura Temporal

Posterior a la revisión de los datos ya consolidados por patología de leucemia linfoide aguda y por año, se observa cuáles son las entidades que en causa básica de muerte tienen el diagnóstico de LLA, receptoras de los casos.

De tal manera que se continua con el paso de revisar los datos en la temporalidad que requiere el estudio acorde al objetivo y de esta manera lo que se encuentra en la base, es que se tienen datos de los 3 años que se van a analizar que corresponden al periodo comprendido entre 2011 a 2013; cabe resaltar que se encuentra en algunas variables

espacios vacíos que corresponden a información incompleta, además de en la causa básica de muerte por la que se realiza el filtro de la patología también hay algunas celdas vacías, lo que se configura en sesgo de información en cuanto a la validez y calidad de los datos.

La investigación se desarrolla en los años 2011, 2012 y 2013, ya que los años previos no ofrecen la presencia de los datos que se requiere para las diferentes mediciones del estudio.

8.1.2. Análisis numérico de la fuente de información en Bogotá en el periodo de 2011 a 2013.

A nivel general, analizando el grupo de causas en Bogotá, para el periodo analizado, el tercer lugar lo ocupan las neoplasias, las cuales han tenido un comportamiento variable durante los años 2011 a 2013 ya que para 2011.

8.1.2.1. Análisis de Consistencia Interna

El análisis de los casos de Leucemias Agudas Pediátricas notificados al SIVIGILA, se hace periódicamente en intervalos no mayores a cuatro semanas con el fin de realizar:

- Seguimiento a los casos probables. Seguimiento a los casos notificados como probables, con el objeto de promover que el diagnóstico definitivo se haga lo más pronto posible, esta actividad es responsabilidad en primera instancia de los aseguradores y las entidades territoriales Seguimiento a los casos confirmados. Seguimiento a los casos notificados como confirmados con el objeto de promover que el tratamiento se instaure lo más pronto posible.

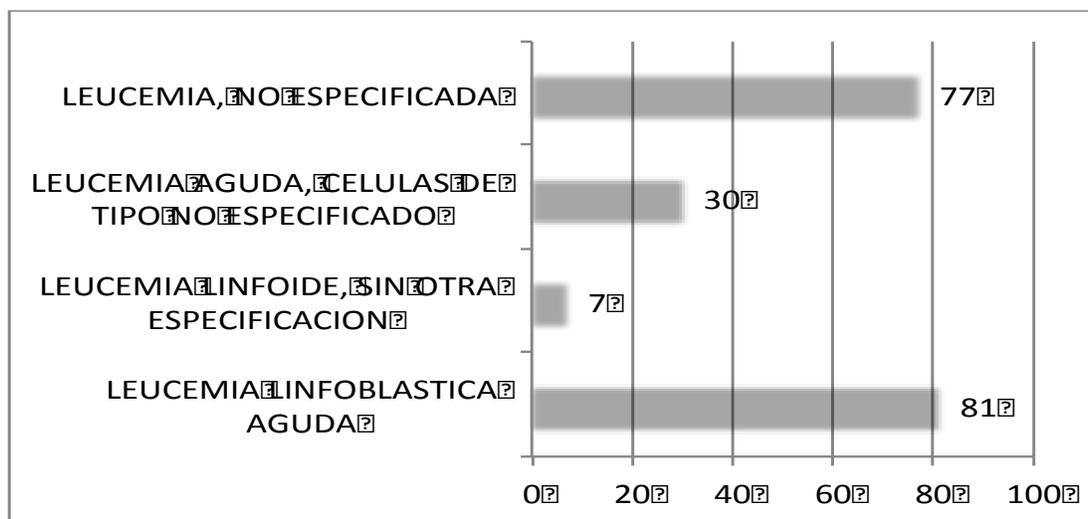
- Seguimiento a las defunciones por leucemias agudas pediátricas.

Seguimiento a los casos notificados como fallecidos, con el objeto de promover el estudio de caso y el respectivo análisis de los decesos ocurridos.

Lo anterior está en consonancia con lo encontrado en el ejercicio actual con las leucemias linfoides agudas, lo que en general nos da un nivel de consistencia adecuado.

Por lo tanto se considera que las variaciones que se observan de forma anual en la presencia de casos están en directa relación con los análisis encontrados en la situación de salud en cuanto a mortalidad por las diferentes neoplasias.

En cuanto a lo encontrado en la base de datos referente a la clasificación de la leucemia, es claro en la siguiente grafica ver que se falla bastante en la especificación del tipo de leucemia, lo que puede ser la causa de la subestimación de la presencia de la enfermedad, en la población.



Se puede presentar esta situación por múltiples factores que van desde la no confirmación con aspirado de medula ósea por razones de cobertura o de autorización de procedimientos; tanto como por fallas en el diligenciamiento de los registros.

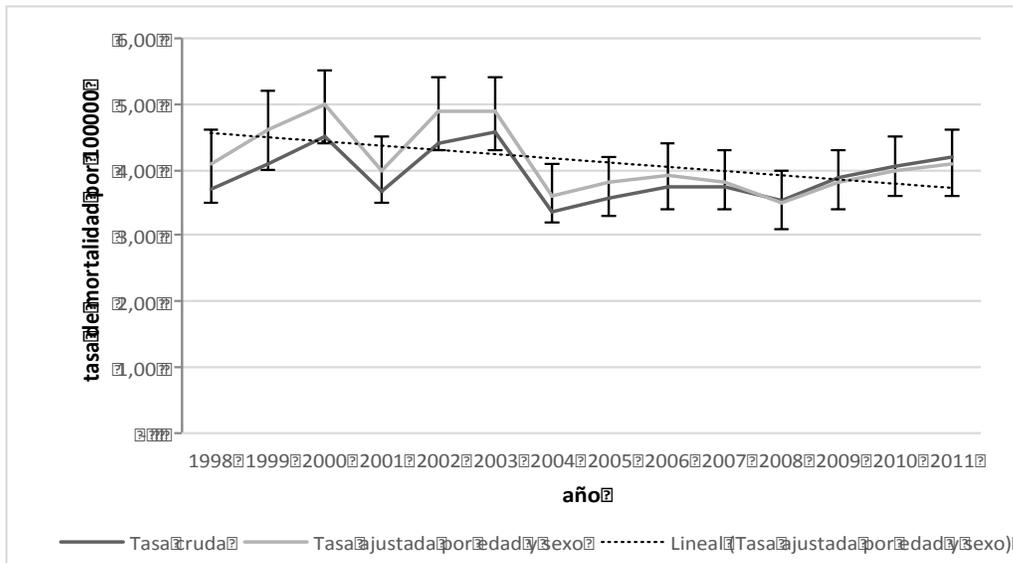
Además, sumado a lo anterior, en cuanto a completitud de los datos se encontró faltantes en Nombre de la institución de salud donde ocurrió la defunción, fecha de nacimiento y en causa básica de muerte; lo que hace ver una gran falla de calidad en la fuente de información.

8.1.2.2. Análisis de Comparabilidad en el Tiempo

Se revisaron las bases en cuanto a los años que ya contienen las variables de interés encontrando un promedio de casos que al revisarlos en tasas, se mantienen en el tiempo.

año	Tasa ajustada por edad y sexo			Límite inferior	Límite superior
	Tasa cruda				
1998	3,71	4,10	3,50	4,60	
1999	4,10	4,60	4,00	5,20	
2000	4,52	5,00	4,40	5,50	
2001	3,66	4,00	3,50	4,50	
2002	4,40	4,90	4,30	5,40	
2003	4,59	4,90	4,30	5,40	
2004	3,36	3,60	3,20	4,10	
2005	3,57	3,80	3,30	4,20	
2006	3,74	3,90	3,40	4,40	
2007	3,76	3,80	3,40	4,30	
2008	3,52	3,50	3,10	4,00	
2009	3,87	3,80	3,40	4,30	
2010	4,06	4,00	3,60	4,50	
2011	4,18	4,10	3,60	4,60	

Fuente: Datos estadísticas vitales EEVV 2013.



Fuente: Datos estadísticas vitales EEVV 2013

8.1.2.3. Análisis de Comparabilidad en el Espacio

Las leucemias en niños constituyen una enfermedad rara. Sin embargo, a nivel mundial se estima que corresponden a cerca de 30% de las neoplasias malignas que se presentan en niños y de éstas más de 75% son LLA .

Los niños son más comúnmente afectados que las niñas , con una proporción de 1,2 de 0 a 14 años y 2,2 para 15 - 19 años. El pico de incidencia es entre 2 y 5 años de edad. (5, 6)

En el continente americano, comparado con los demás continentes, los niños presentan un riesgo incrementado de presentar una leucemia. En Suramérica, Colombia tiene junto con Ecuador las tasas de incidencia más altas con 6 casos nuevos por 100.000 menores de 15 años (tasas ajustadas por edad) en niños y 5,6 casos nuevos por 100.000 menores de 15 años en niñas. En los EE.UU 3.000 casos nuevos diagnosticados anualmente con un pico de incidencia entre los 2 y 5 años de edad. (5, 6).

8.1.2.4. Análisis de Comparabilidad contra Configuraciones Teóricas.

Al revisar lo encontrado producto de la base de datos en comparación con lo encontrado teóricamente, se considera que la información que da el profesional medico puede verse limitada por sus conocimientos clínicos, por las fallas o errores de diagnóstico que se pueden cometer en la práctica medica; y además por las deficiencias mismas que ocurren en el momento de generar una certificación medica de defunción.

Esta baja calidad en el dato, es debida a que hay fallas en capacitación en los aspectos relacionados con el cómo certificar la causa de muerte, y la falta de conocimiento respecto a la utilización e importancia que se le debe dar a la información que estos proporcionan.

Por otra parte, se puede presentar el caso en que los médicos no tratantes, que no cuentan con información proveniente de los registros clínicos de los establecimientos de salud, terminan basándose en los datos aportados por familiares del fallecido o testigos, acudiendo al sesgo de memoria, para tratar de establecer un diagnóstico.

Se presenta además en la práctica que médicos tienen preferencias por algún tipo de diagnóstico, o por supuesta confidencialidad o por razones sociales, legales no colocan el que realmente corresponde (8).

Estas situaciones generan limitaciones que en últimas, tienen efectos sobre la información de mortalidad lo cual posibilita la presencia de serias discrepancias en los indicadores de un territorio, y por ende confusiones y controversias para la adecuada toma de decisiones en programas de salud, por parte de los directivos o coordinadores de los mismos.

De tal manera, resumiendo, la calidad de los datos existentes puede estar comprometida por varios factores, como la confusión en las definiciones y la

terminología empleadas en el periodo perinatal y el periodo neonatal, la falta de registro del peso al nacer y las dificultades en atribuir la causa de muerte en el periodo de recién nacido.

8.1.2.5. Análisis de Comparabilidad con otras Fuentes

En Colombia, se estima que en menores de 15 años ocurren 497 casos nuevos de leucemia cada año (7) En los países desarrollados, la mortalidad por leucemia infantil ha disminuido de manera importante en los últimos 30 años, mientras que la incidencia ha permanecido sin cambios. En los países en desarrollo, la incidencia se mantiene, pero las tasas de mortalidad por leucemia pediátrica continúan siendo altas(8).

En Colombia, En el año 2005, de acuerdo con la información de estadísticas vitales del DANE se registraron en Colombia 18.400 defunciones en menores de 15 años, de las cuales 833 (4,5%) fueron cánceres. De éstas, 377 (45%) correspondieron a leucemias (C91 a C95) de cualquier tipo para el 2008, el 48,2 % de las defunciones por cáncer en menores de 15 años correspondió a leucemias de cualquier tipo.

En Bogotá, dos estudios encontraron errores en diferentes variables del certificado de defunción; uno de ellos mostró grandes frecuencias de error en distintas variables del certificado (fecha de nacimiento; nombre y apellidos; documento de identificación, determinación del estado de gravidez; causas de muerte)(8).

En Bogotá, se consideró que entre 2002 y 2006, el 92,8% de la mortalidad general y el 91,5% de la mortalidad por cáncer estaba bien certificada, aunque predominaron errores debidos al mal diligenciamiento (8).

La supervivencia a cinco años de los niños con leucemia linfocítica aguda es del 85 %, en la mayoría de países europeos y en los Estados Unidos (9). En Cali (Colombia), la supervivencia observada a cinco años fue de 41 %.(10).

8.1.2.6. Análisis del proceso de generación

El cálculo de indicadores de oportunidad tiene limitaciones debido a que la notificación es realizada especialmente por unidades oncológicas o IPS con capacidad diagnóstica y/o de tratamiento, por lo que el tiempo entre primera consulta entendida como el primer acercamiento a los servicios de salud por la sintomatología relacionada con leucemia- y el momento de recibir el diagnóstico probable o confirmado, puede ser mayor.

Finalmente es importante resaltar que aunque ya se está realizando la vigilancia de las leucemias pediátricas, aún los datos no son suficientes para generar análisis más profundos, de todas maneras es importante seguir trabajando en la oportunidad de la notificación y la calidad de los registros.

Por todo lo anterior, es evidente que aunque las cifras están año a año y se acercan a lo que en la literatura se revisa del tema; es indudable que se presenta una brecha por la falla y/o falta de datos claros y completos para tener un real panorama de las leucemias linfocíticas agudas en Bogotá.

Cabe reconocer que se ha trabajado y se está mejorando en la captación y manejo del dato, pero desde el análisis de la fuente aún dista de lo que en las poblaciones similares se encuentra. De todas maneras aunque con fallas es información valiosa que se espera se mejore y se pueda llevar en corto plazo a un alto nivel de validez, concordancia e integridad.

En el 2012 el instituto nacional de cancerología mediante un análisis de mortalidad en leucemias pediátricas por demoras encontró que el 83,3 % de las muertes eran inevitables como consecuencia del curso clínico de la enfermedad, siendo relevante que la demora 3(oportunidad al tratamiento) está presente en más de 80 % de los casos(8).

La oportunidad en la atención se considera alta dado que para el 2013 el 90% (326) de los pacientes recibieron atención médica por primera vez antes de los 53 días. El 7,5% (27) entre 54 y 106 días y solo el 2,5% (9) más de 107 días. Así mismo, aunque al 80,7% (292) de los casos sospechosos se les realizó cuadro hemático antes de los dos días siguientes a la primera consulta, aún queda un 6,3% (23) que se tardó más de 10 días.

En general el 78,2% (341) de los casos confirmados como leucemia iniciaron tratamiento durante los dos días siguientes al diagnóstico definitivo considerándose de alta oportunidad. El 6,9% (30) tardaron entre tres y cuatro días y se consideraron de oportunidad media. El 10,3% (45) tuvo tiempos de 34, 38 y 90 días considerándose de baja oportunidad.

8.2. BUSQUEDA DE LA LITERATURA

Dado que el término “OPORTUNIDAD” no está en el banco de datos como termino meSH, no se usó en el motor de búsqueda, y se reemplazó por terapia, la selección fue hecha por los artículos que se ajustaran al objetivo de estudio de

oportunidad al tratamiento previamente descrito, el algoritmo de búsqueda en pubmed fue:

Therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ("leukaemia"[All Fields] OR "leukemia"[MeSH Terms] OR "leukemia"[All Fields]) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields]))

8.3. RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Para la primera fase en la que se realizó el ejercicio de análisis con toda la población, se obtuvo la base de datos de SIVIGILA de los pacientes objeto del estudio; en una segunda fase, se procedió a realizar visita a las instituciones en donde se encontraba la ficha de notificación en físico de cada paciente que se seleccionó aleatoriamente.

En cada institución se llevó a cabo la copia y digitalización de la ficha original para posteriormente ser digitada en una base de Excel, haciendo un nuevo análisis de esta información..

8.4. ANALISIS DE BASE DE DATOS

A partir de la base de datos que contiene la notificación de la vigilancia centinela de LLA en el SIVIGILA, la cual contenía los datos de los años 2011 a 2013, se llevó a cabo la depuración de la base de datos de los eventos Leucemia Linfocítica Aguda, mediante la homogenización de la información, eliminación de duplicados y análisis de la fuente.

Posteriormente con la base consolidada, con la Dirección de Epidemiología y Demografía del Ministerio de Salud y Protección Social se realizó la consulta de las mortalidades de los pacientes consignados en la base, para así poder contar con información valida del sistema de Estadísticas Vitales, lo cual es un criterio base para

poder posteriormente realizar el análisis de supervivencia y determinar la oportunidad al tratamiento. (Anexo Carta MSPS Cruce de base de datos).

8.5. DESCENLACE EVALUADO

Para las leucemias pediátricas agudas, la intencionalidad era evaluar la oportunidad al inicio de tratamiento y su relación directa con mortalidad global al final de tiempo de seguimiento (31 de enero de 2014) con el fin de comparar los de supervivencia entre vivos y muertos, para establecer este análisis se tuvo en cuenta 3 escenarios de oportunidad, buscando encontrar asociación entre los mismos, además de los factores asociados en el periodo de observación dado en los años analizados que fueron 2011, 2012 y 2013.

Los escenarios de referencia para oportunidad al inicio de tratamiento contemplaran los siguientes rangos, de acuerdo a los establecidos por el INS:

1. Desde el inicio de síntomas hasta inicio de tratamiento: hasta 25 días
2. Desde la fecha de consulta hasta inicio del tratamiento: hasta 10 días
3. Desde diagnóstico definitivo hasta inicio de tratamiento: hasta 2 días

8.6. SISTEMATIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN

En el proceso de sistematización, que se llevó a cabo en la segunda fase del estudio, posterior al proceso de recolección de la información de la muestra, se contó con un revisor quien ingreso la información en una base de Excel llevando a cabo la

comparación de los datos con el fin de captar la información no concordante entre las mismas y posteriormente entregar la base consolidada para el proceso estadístico.

Se realizó copia de seguridad de las bases iniciales y de las bases generadas posteriormente a partir de la información recolectada.

Además, se llevó a cabo control de calidad de forma aleatoria con la base de datos digitada y la información de las fichas de notificación recolectadas digitalizadas, el cual no evidencio fallas en el proceso de digitación de la nueva base.

9. PLAN DE ANALISIS

En la primera fase se llevó a cabo el análisis descriptivo con la base que contemplaba la población total del estudio (251 pacientes); y se realizó análisis bivariado asociado con la mortalidad y se establecieron las funciones de supervivencia por el método de Kaplan-meier, y se representaron gráficamente. Se compararon las curvas de supervivencia con la prueba del rango logarítmico.

Posteriormente, se llevó a cabo una segunda fase en la cual con la nueva base digitada a partir de la información recolectada como muestra por los hallazgos en la fase inicial; se realizó un análisis bivariado asociado con la mortalidad y se establecieron para esta nueva población las funciones de supervivencia por el método de Kaplan-meier, y se compararon las curvas de supervivencia con la prueba del rango logarítmico.

Para la construcción posterior del modelo de regresión de Cox se encontró que las variables no mostraban asociaciones significativas en el análisis bivariado, por lo que no fue posible llevar a cabo el modelo de regresión en ninguna de las dos fases, aun teniendo en cuenta que la intención de la segunda fase fue precisamente la de eliminar al máximo posible los sesgos de información en cuanto a la falla o ausencia de la misma evidenciados en la base inicial del SIVIGILA. Los datos se analizaron en el software STATA v12 para Windows.

10. ASPECTOS ETICOS

El presente estudio corresponde a una investigación sin riesgo de acuerdo a la clasificación expuesta en el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud. No se realizó intervención alguna sobre pacientes. El manejo de los documentos consultados, se realizó bajo las más estrictas normas de confidencialidad.

Esta investigación realizó la búsqueda, consulta y registro de información procedente de las fichas de notificación y bases de datos, por personal de salud entrenado para el propósito y contó con la autorización previa de cada institución, siguiendo los estándares establecidos para el manejo de registros clínicos.

11. CRONOGRAMA

Número	Actividad	agosto	septiembre	octubre	noviembre	diciembre	enero	febrero	marzo	abril	mayo
1	Presentación de la propuesta de Tesis a las directivas de la Universidad										
2	Revisión de Bibliografía e información de base de datos										
3	Preparación de instrumento para evaluación										
4	Sometimiento y correcciones										
5	Preparación trabajo de campo										
6	Aplicación de encuesta										
7	Recolección de la información										
8	Digitación y depuración de la medición del estudio de cohorte										
9	Procesamiento y análisis de información										
10	Presentación de resultados a decisores y académicos										
11	Ajustes al documento										
12	Entrega de Documento final de Tesis										

12. PRESUPUESTO

RUBROS	DESCRIPCION	RECURSOS PROPIOS	FINANCIADO	TOTAL
BIBLIOGRAFIA	Impresión y compra de libros sobre la temática.	\$ 350.000,00	\$ 600.000,00	\$ 950.000,00
EQUIPOS	Computador portátil, impresora, Video beam	\$ 2.800.000,00	\$ 1.000.000,00	\$ 3.800.000,00
EVENTOS ACADÉMICOS	Asistencia a congresos	\$ 500.000,00	\$ -	\$ 500.000,00
MATERIALES E INSUMOS	Formatos recolección de información, consentimiento informado, asentimiento, cartas de presentación, bolígrafos y sobres de manila	\$ 1.000.000,00	\$ -	\$ 1.000.000,00
PERSONAL CIENTÍFICO	Estudiante, asesor tematico y metodológico	\$ 12.000.000,00	\$ 7.000.000,00	\$ 19.000.000,00
PUBLICACIONES Y PATENTES	Pago por publicación	\$ -	\$ 3.000.000,00	\$ 3.000.000,00
SALIDAS DE CAMPO	Recolección de información	\$ 1.200.000,00	\$ -	\$ 1.200.000,00
SOFTWARE	SPSS 20, STATA 12	\$ -	\$ 18.000.000,00	\$ 18.000.000,00
VIAJES	No contemplado	\$ -	\$ -	\$ -
GASTOS DE OPERACIÓN	10% calculado sobre el Total	\$ 1.785.000,00	\$ 2.960.000,00	\$ 4.745.000,00
Totales		\$ 19.635.000,00	\$ 32.560.000,00	\$ 52.195.000,00

13. RESULTADOS

13.1. FASE 1:

13.1.1. ANALISIS NUMERICO DE LA BASE TOTAL

En los años 2011, 2012 y 2013 se presentaron 251 pacientes menores de 15 años con diagnóstico confirmado de Leucemia linfocítica aguda en los registros de notificación del SIVIGILA en Bogotá. Estas notificaciones se realizaron en las instituciones receptoras enunciadas en la tabla 1.

De estos 251 pacientes reportados como confirmados para LLA, fallecieron a diciembre 31 de 2013 29 pacientes, dato obtenido a partir de cruce con el sistema de estadísticas vitales del DANE; lo que nos da una proporción de mortalidad de 11,55% en los años evaluados en esta investigación.

En cuanto al área de residencia se encontró que la mayoría de casos pertenecían a la cabecera municipal de Bogotá con una proporción de 67%. En cuanto a sexo la proporción es muy similar como se puede observar en la tabla a continuación:

Tabla 5 Datos Sociodemográficos

N= 251 Pacientes <15 Años con diagnóstico confirmado de LLA Edad 7,09± 4,01 años		
Variable	n	%
Sexo		
Femenino	121	48,21
Masculino	130	51,79
Casos notificados por año.		
2011	48	19,12
2012	108	43,03
2013	95	37,85

Estado final		
Vivos	222	88,45
muertos	29	11,55
Área de residencia		
Cabecera Municipal	166	67,21
Centro poblado	44	17,81
Rural disperso	37	14,98

Al revisar el tipo de aseguramiento de los pacientes notificados se encontró que en un 60%, estos pertenecían al régimen contributivo en su mayoría, en comparación con el no afiliado que dio un 9%. Además se puede evidenciar que la entidad receptora que más presentó notificaciones de pacientes confirmados para LLA fue el Hospital de La Misericordia, institución que es centro de referencia para pacientes con este tipo de patología.

Tabla 6 Datos de Atención en Salud

N= 251 Pacientes <15 Años con diagnóstico confirmado de LLA		
Variable	n	%
Tipo de Aseguramiento		
Contributivo	151	60,16
Subsidiado	70	27,89
Especial	6	2,39
No afiliado	24	9,56
Entidad receptora		
Clínica del Country	5	2,02
Clínica Colombia	3	1,21
Clínica infantil Colsubsidio	17	6,88
Hospital Universitario Juan N Corpas	19	7,69
Instituto Nacional de Cancerología	63	<u>22,51</u>
Hospital de la Misericordia	111	<u>44,94</u>
Hospital San Ignacio	7	2,83
Otros (HOMIC, San Rafael, Cardioinfantil, San Cristóbal)	22	8,91

Al revisar los datos del análisis bivariado, se encuentra que de las variables incluidas en el estudio, la única que da valores cercanos a ser significativos es la de oportunidad al tratamiento, tomando este desde la consulta hasta el diagnóstico; en general las variables no demuestran asociación ya que ninguna dio valores significativos, incluyendo la que toma en cuenta la oportunidad desde diagnóstico hasta inicio de tratamiento.

Tabla 7 Análisis Bivariado

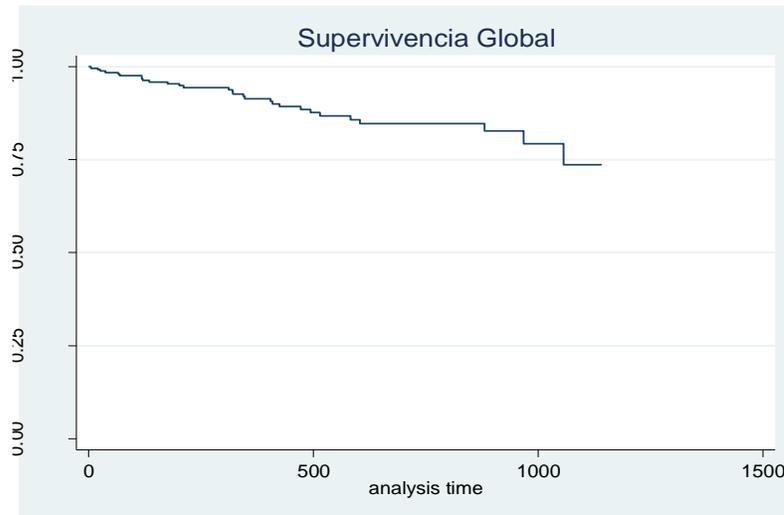
BIVARIADO POR MORTALIDAD		
Variable	x²	OR
Oportunidad al Tratamiento (Desde consulta hasta diagnóstico)	0,070	0,18 IC95(0,004-1,23)
Oportunidad al Tratamiento (desde consulta hasta inicio de tratamiento)	0,147	0,25 IC95(0,005-3,58)
Oportunidad al Tratamiento (desde diagnóstico hasta inicio de tratamiento)	0,509	0,50 IC95(0,01-3,68)
Tipo de Aseguramiento	0,913	*
Infección	0,531	0,77 IC95(0,30-1,84)
Síndrome de lisis tumoral	0,773	1,15 IC95(0,36-3,15)
Trombosis	0,529	*
Hemorragia	0,604	0,67 IC95 (0,07-3,00)
Otras	0,486	0,69 IC95(0,19-2,00)

*: Las variables contienen un cero en una de las casillas de tabla de 2x2 o contienen más de 2 categorías por lo que no es posible calcular un odds ratio.

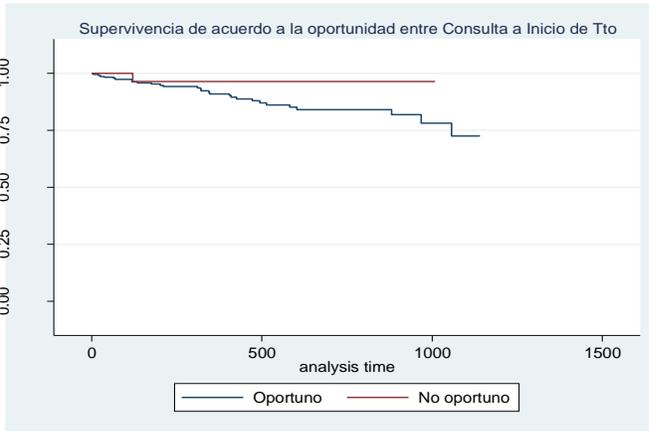
La Supervivencia, En la figura a continuación se representa la función de supervivencia global en la cual se observa que al finalizar el periodo de análisis de tres

años equivalentes a 1095 días, la supervivencia es de un 74% para los menores de 15 años con LLA en Bogotá. Además se encuentra que en los tres años de observación no se alcanzó la mediana de supervivencia, lo que no nos permite calcular el tiempo en el cual la probabilidad de supervivencia es del 0.5 ó del 50%.

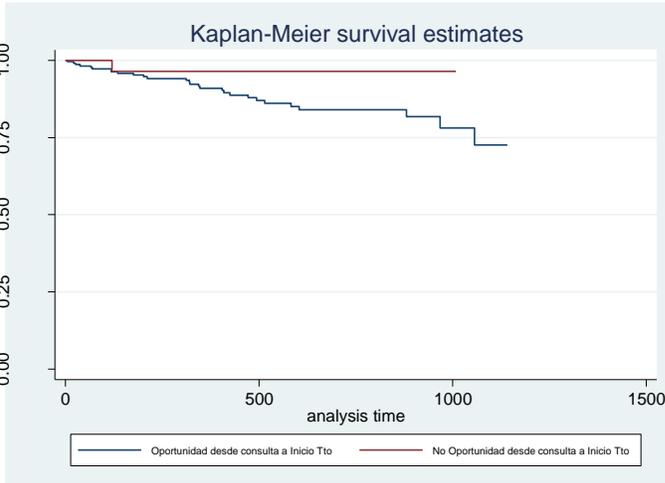
Grafico 1 Función de Supervivencia- Grafico Kaplan Meier



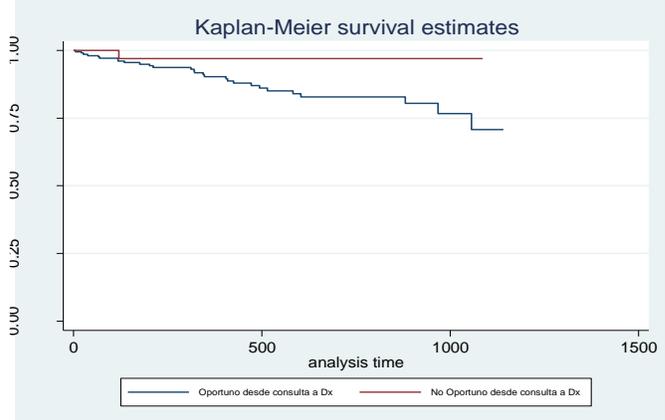
En las siguientes graficas de oportunidad entre consulta e inicio de tratamiento, consulta a diagnóstico, diagnostico a tratamiento y régimen de afiliación, se evidencia que existen fallas en la calidad de la información que se encuentra en la base de datos de la población total, ya que el comportamiento de las variables analizadas en cuanto a la supervivencia es contraria a la que se encuentra en la literatura y a lo revisado en otras investigaciones, además se puede observar en la parte inferior de cada grafica que al realizar la prueba log Rank se obtiene un valor no significativo que corrobora la presencia de fallas en la validez y confiabilidad de la información que está en la base de datos.



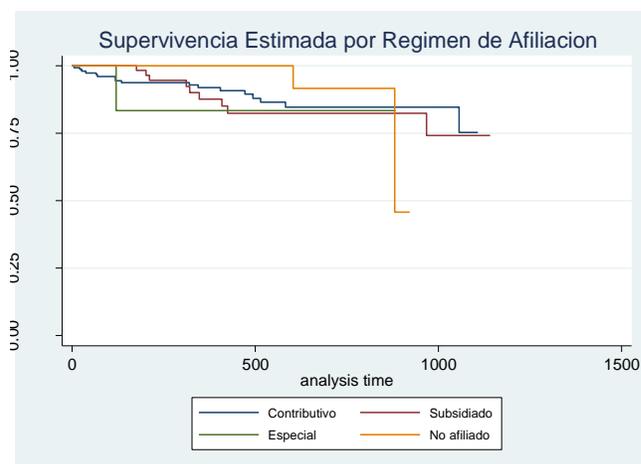
Logrank: 0.5729



Logrank 0.3424



Logrank 0.1428



Logrank 0.8390

13.2. FASE 2: MUESTRA DE LA POBLACIÓN.

Posterior a revisar los resultados en la población total, se presentan a continuación los hallazgos en la muestra de población enunciada en la sección de materiales y métodos.

Se seleccionaron aleatoriamente 136 pacientes con diagnóstico confirmado de LLA en menores de 15 años, pertenecientes a Bogotá, de los cuales en los tres años de análisis del estudio se encontró que fallecieron 16. Sin encontrar diferencias importantes en cuanto a la variable sexo; y la mayoría de los pacientes eran de cabecera municipal, con régimen contributivo en su aseguramiento.

La mayoría de estos pacientes fueron notificados en primer lugar por el Hospital de la Misericordia, seguidos por el Instituto Nacional de Cancerología.

Tabla 8 Datos Sociodemográficos

n= 136 Pacientes <15 Años con diagnostico confirmado de LLA Edad 7,28± 3,99 años		
Variable	n	%
Sexo		
Femenino	61	44,85
Masculino	75	55,15
Casos notificados por año.		
2011	37	27,21
2012	64	47,06
2013	35	25,74
Estado final		
Vivos	120	88,24
muertos	16	11,76
Área de residencia		
Cabecera Municipal	77	56,62
Centro poblado	33	24,26
Rural disperso	26	19,12
Tipo de Aseguramiento		
Contributivo	88	64,75
Subsidiado	32	23,53
Especial	1	0,74
No afiliado	15	11,03
Entidad receptora		
Clínica del Country	2	2,02
Clínica Colombia	1	1,21
Clínica infantil Colsubsidio	9	6,88
Hospital Universitario Juan N Corpas	19	7,69
Instituto Nacional de Cancerología	29	<u>22,51</u>
Hospital de la Misericordia	67	<u>44,94</u>
Hospital San Ignacio	3	2,83
Otros (HOMIC, San Rafael, Cardioinfantil, San Cristóbal)	6	8,91

En cuanto al bivariado por mortalidad en la población seleccionada por la muestra, se encontró que la única variable que dio valor significativo fue la de oportunidad al tratamiento desde el inicio de síntomas hasta el inicio de tratamiento; las demás no reportaron valores significativos que permitieran generar el modelo de regresión

de Cox. De tal manera que aunque se llevo a cabo un proceso de selección muestral y de revision de datos, no fue posible el encontrar mas variables que mostraran significancia estadistica la cual es necesaria para generar los modelos.

Tabla 9 Análisis Bivariado

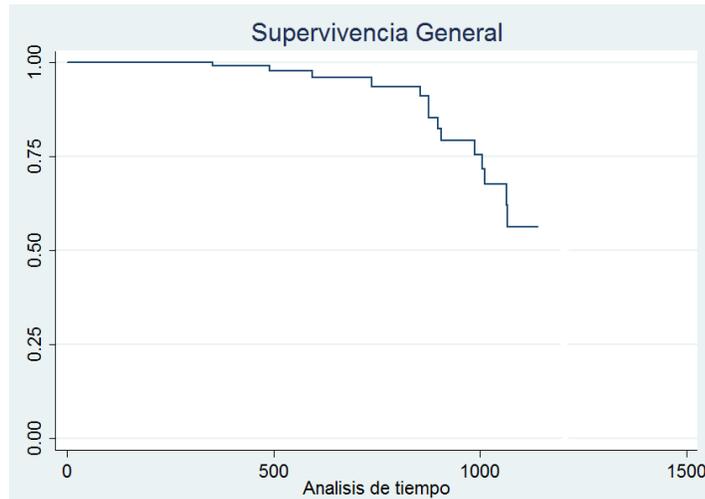
BIVARIADO POR MORTALIDAD		
Variable	χ^2	OR
Oportunidad al Tratamiento (Inicio de síntomas hasta inicio tratamiento)	0,011	0,10 IC95(0,002-0,75)
Oportunidad al Tratamiento (desde diagnostico hasta inicio de tratamiento)	0,774	0,73 IC95(0,01-5,87)
Oportunidad al Tratamiento (desde primera consulta hasta inicio de tratamiento)	0,778	0,78 IC95(0,02-5,60)
Tipo de Aseguramiento	0,529	*
Infección	0,392	0,59 IC95(0,13-2,13)
Síndrome de lisis tumoral	0,842	1,17 IC95(0,11-6,10)
Trombosis	0,405	*
Hemorragia	0,314	2,30 IC95(0,21-13,7)
Otras	0,040	2.98 IC95(1,00-10,0)

*: las variables contienen un cero en una de las casillas de tabla de 2x2 o contienen mas de 2 categorias por lo que no es posible calcular un odds ratio.

En cuanto a la supervivencia encontrada en la muestra de poblacion se observa en la siguiente figura que al final de los tres años de analisis se tiene un porcentaje mayor al 50% de supervivencia de los pacientes menores de 15 años de bogota con LLA. Tal como en el analisis de la poblacion total, no se alcanza la mediana de supervivencia en

los tres años de análisis del estudio, por lo que no es posible calcular el tiempo promedio de supervivencia o percentil 50 en la población de la muestra.

Grafico 2 Función de supervivencia- Kaplan Meier en muestra seleccionada



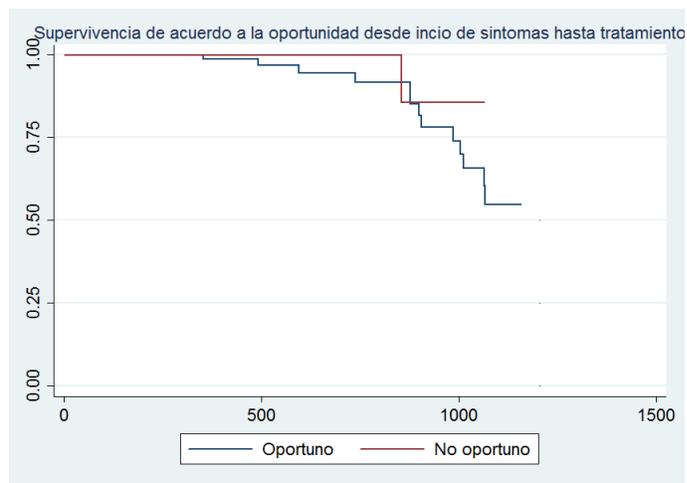
La siguiente figura representa la función de supervivencia en relación a la oportunidad desde la consulta hasta el inicio de tratamiento; evidenciando que las líneas que marcan la oportunidad e inoportunidad se cruzan, y el comportamiento es inverso a lo que en los estudios se ha encontrado. De tal manera que este comportamiento muestra presencia de errores en la información contenida en la base de datos; y además al realizar la prueba de Logrank esta da un resultado de 0,667, lo cual no es estadísticamente significativo.



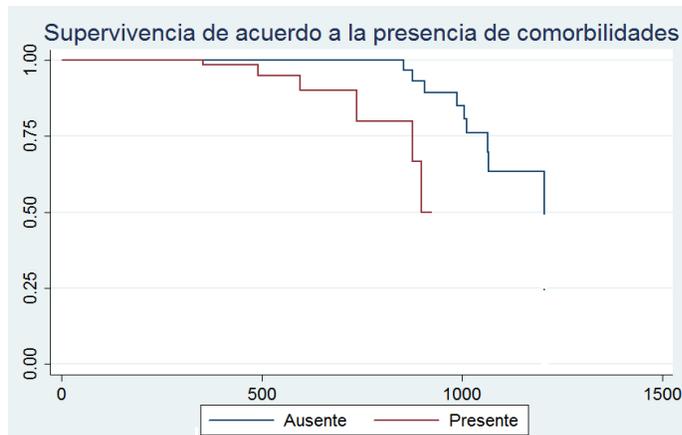
Al realizar la representación de oportunidad desde el diagnóstico al tratamiento, de la misma forma que en la anterior figura, se encuentra que se cruzan y no son compatibles con lo reportado en otros estudios, ya que tiene menor mortalidad la no oportuna en el tiempo que hay entre el diagnóstico y el tratamiento. Con un valor no significativo de Logrank que da 0,817.



Igualmente y en concordancia con los hallazgos anteriores, se evidencia en la siguiente grafica que el comportamiento en cuanto a la supervivencia que se ve fuera de lo esperado puede deberse en conjunto a fallas de la información que se encuentra en la base de datos, ya sea por digitación o por mal diligenciamiento de las fichas de notificación por parte de los profesionales involucrados en la atención y vigilancia del evento en las instituciones. Además, el Logrank de 0,456 evidencia que no es significativo lo encontrado.



Dentro del analisis realizado en el estudio, se encontro que la supervivencia según la presencia de comorbilidades en el estudio dio un valor de p para el test log-rank de 0,002 (<0.05), lo cual sugiere una diferencia en la supervivencia entre ambos grupos tal como puede observarse en la figura a continuación.



Es importante resaltar que al revisar la diferencia entre las medianas de supervivencia de presencia vs ausencia de comorbilidades; esta es lo suficientemente grande e importante para tenerla en cuenta en el pronóstico de los pacientes de LLA menores de 15 años. Además, como no era el objeto del presente estudio el revisar las comorbilidades como factor, sino la oportunidad al tratamiento, sería importante en estudios posteriores analizarla más profundamente para determinar su grado de asociación más específico en la progresión de la LLA menores de 15 años.

14. DISCUSION

En el presente trabajo se realiza una aproximación a la oportunidad al tratamiento y su relación con la muerte por leucemia linfocítica aguda en niños menores de 15 años de Bogotá; se revisaron los registros de notificación de los menores y al no encontrar diferencias por temas de validez y confiabilidad de la información, se desarrolló una segunda fase del estudio generando una muestra para ir directamente a la fuente con la ficha en físico y eliminar el error generado por la digitación o el posible fallo en el manejo de la base de datos. Sin embargo se encontró que las deficiencias de la información no permitían confirmar la hipótesis planteada.

Prueba de esto se da con los resultados del estudio desarrollado por el Instituto Nacional de salud en 2013 por Vera y col. (9), quienes a pesar de no realizar un análisis de supervivencia, realizaron un análisis de mortalidad de acuerdo a las 3 demoras encontrando que la demora 3 (obtener tratamiento adecuado y oportuno) ocurrió en el 83 % de los casos analizados y que el 83,3 % de las muertes se consideraron no evitables dadas las condiciones clínicas de la enfermedad, estos hallazgos no fueron encontrados en nuestro estudio pero no se puede afirmar que sean contradictorios, sino que se requiere un análisis posterior con misma técnica de recolección de la información dada la técnica que uso Vera y col. fue con información extraída directamente de las historias clínicas.

Análisis de supervivencia en cáncer infantil hay muchos, sin embargo estos en su mayoría están evaluando efectividad de medicamentos o factores asociados al desarrollo

de leucemia, dentro de los estudios comparables con el nuestro está el que Valsecchi y Col.(34) evaluaron la supervivencia global en países subdesarrollados en Centro América de niños con LLA y siguieron por 3 años también encontrando 48,4% de supervivencia global en todos los pacientes evaluados, en el análisis detallado se destacó la amplia variabilidad entre países: 3 años de supervivencia fue de 62,2% en Cuba, 74.2% en Costa Rica, el 61,7% para nuestro estudio fue del 88,4%, según el INS para un seguimiento igual de 3 años esta sobrevida fue del 75% (35) siendo está muy superior, cabe resaltar que Valsecchi y Col evaluaron abandono del tratamiento un desenlace muy frecuente en países de en via de desarrollo como el nuestro, para nuestro caso este desenlace no fue posible evaluarlo.

De las características sociodemográficas González y Col en el 2011, realizaron un análisis clinicoepidemiologico de 94 niños en Cuba (36) donde es relevante ver que la presencia de más pacientes de sexo masculino 53% frente al 55,5% de nuestra población tienen una tendencia muy similar, sin embargo en cuanto a manifestaciones clínicas como la presencia de infecciones 95,7% frente 34,5% de nuestra población y hemorragias en el 71,2% frente al 6,62% igual que el anterior muestran un mejor estado en los niños colombianos que en cubanos pudiendo interpolar así que los niños tengan una mejor supervivencia, pues en los 3 años de seguimiento no se alcanzó la mediana de supervivencia y para la fecha de corte (31 de enero de 2014) el 80% de la población seguía viva, cabe resaltar que se tiene un sesgo de información pues algunas de las fichas de notificación analizadas que reportaban solo eventos de muerte fueron anuladas por no tener la información requerida para este análisis, pudiendo así subestimar la mortalidad.

Al realizar el proceso estadístico, y encontrar resultados no concluyentes por razones de fallas en la información proveniente de las bases de datos de SIVIGILA utilizadas se decidió con la directora de tesis y tutor, llevar a cabo una selección de muestra para ir directamente a la fuente y consultar las fichas de notificación en físico, para posteriormente validar y digitar la información de nuevo, con el propósito de mejorar la validez del dato y confirmar o rechazar los resultados encontrados con la base inicial que contenía toda la población.

Las limitaciones del estudio son obvias: su carácter retrospectivo expone a un sesgo de selección de los casos más favorables y las diferencias en el proceso de registro de casos; por otra parte, sólo los centros oncológicos que participan en el programa contribuyeron con casos. Los puntos fuertes sin embargo no son menos importantes. Además del tamaño único, al menos en el campo del cáncer infantil la importancia de las cohortes resultan ser de vital importancia en el entendimiento de fortalezas y debilidades de un sistema de vigilancia, es así que el fortalecimiento de esta debe ser continua y Colombia específicamente el INS lo ha venido haciendo, al comienzo de este estudio se vigilaban solo eventos de leucemias pediátricas, para el momento de culminación del estudio da a conocer la ampliación de la vigilancia a mas tipos de cáncer en menores de 18 (35).

Finalmente, este estudio a pesar de no obtener los resultados esperados deja importantes enseñanzas para tener en cuenta en estudios posteriores y es tener siempre en cuenta que en la epidemiología de la atención que se centra en las dificultades, la variabilidad y las contradicciones inevitables cuando los protocolos de investigación

formales deben ser puestos en práctica, se ha convertido en un poderoso instrumento de la conciencia colectiva y de formación metodológica.

15. CONCLUSIONES

Realizar la evaluación de la fuente de datos de vigilancia de leucemias pediátricas por medio de una evaluación meticulosa y estructurada, resulta muy útil para tener certeza de la validez de la información

Las características sociales y epidemiológicas relevantes de la población de estudio, concuerdan con los perfiles descritos en otros estudios.

La supervivencia de los pacientes de acuerdo con la oportunidad de tratamiento, resulto ser no concluyente o sujeta a otro tipo de validación o recogida de la información.

Se deja abierta la posibilidad de continuar con la investigación, y se plantea una hipótesis para resolver antes de construir de nuevo un modelo de supervivencia la cual es: si los pacientes con peor estado de la enfermedad y un tratamiento no oportuno reciben un esquema terapéutico más agresivo que influye en que los datos no sean los esperados

16. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environmental health perspectives*. 2007;115(1):138.
2. Ortega J. Leucemias agudas en niños. Sans-Sabrafen J, Besser C, Vives J *Hematología clínica* 4º Ed p. 2001:366-77.
3. Castro Jiménez MÁ. Epidemiología de la leucemia linfoblástica aguda en pediatría: incidencia, mortalidad y asociaciones causales. *Rev Univ Ind Santander, Salud*. 2007;39(2):116-23.
4. Rodolfo CV, Alberto M. Manual de técnicas de evaluación y ajuste de información estadística. FCE México. 1982.
5. Kruger M. Leukaemia in childhood. *Continuing Medical Education*. 2010;28(7):320-3.
6. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2009;23(4):655-74.
7. Carroll WL, Raetz EA. Clinical and Laboratory Biology of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *The Journal of Pediatrics*. 2012;160(1):10-8.
8. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*. 2010;127(12):2893-917.
9. Vera AM, Pardo C, Duarte MC, Suárez A. Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomédica: Revista del Instituto Nacional de Salud*. 2012;32(3).
10. Ribeiro RC, Pui C-H. Saving the children—improving childhood cancer treatment in developing countries. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(21):2158-60.
11. Bravo L, Collazos T, García L, Gutiérrez A, Carrascal E. Cáncer infantil en Cali, Colombia 1994-2003. *Registro Poblacional de Cáncer en Cali*. 2009.
12. Sánchez MAO, Ortega MLO, Barrientos JVR. Leucemia linfoblástica aguda. *Medicina Interna de México*. 2007;23(1).
13. Cortes JE, Kantarjian HM. Acute lymphoblastic leukemia a comprehensive review with emphasis on biology and therapy. *Cancer*. 1995;76(12):2393-417.
14. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117(19):5019-32.
15. Abdul-Hamid G. Classification of Acute Leukemia. *Acute Leukemia-The Scientist's Perspective and Challenge Rijeka: InTech*. 2011.
16. LEUCEMIAS D. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA DETECCIÓN OPORTUNA, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES. *Guía de Práctica Clínica*. 2013:28.
17. Wartofsky LT. En: Harrison TR, Fauchi A, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, et al. *Principios de Medicina Interna*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1998.

18. Escherich G, Horstmann M, Zimmermann M, Janka-Schaub G. Cooperative study group for childhood acute lymphoblastic leukaemia (COALL): long-term results of trials 82, 85, 89, 92 and 97. *Leukemia*. 2009;24(2):298-308.
19. Eden T, Pieters R, Richards S. Systematic review of the addition of vincristine plus steroid pulses in maintenance treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia-an individual patient data meta-analysis involving 5,659 children. *British journal of haematology*. 2010;149(5):722-33.
20. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence worldwide in 2012 http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx2012.
21. WHO AMERICAS REGION (PAHO) http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx2012.
22. Linet MS, Ries LA, Smith MA, Tarone RE, Devesa SS. Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(12):1051-8.
23. Sandler DP, Ross JA. Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Seminars in oncology*. 1997;24(1):3-16.
24. Tamashiro MS, Aikawa NE, Campos LMA, Cristofani LM, Odone-Filho V, Silva CA. Discrimination of acute lymphoblastic leukemia from systemic-onset juvenile idiopathic arthritis at disease onset. *Clinics*. 2011;66(10):1665-9.
25. Couto AC, Ferreira JD, Koifman RJ, Monteiro GTR, Pombo-de-Oliveira MdS, Koifman S. Trends in childhood leukemia mortality over a 25-year period. *Jornal de pediatria*. 2010;86(5):405-10.
26. Klein M. *Survival analysis: a self-learning text*: Springer; 2005.
27. DECISIONES RY. 58ª ASAMBLEA MUNDIAL DE LA SALUD.
28. Piñeros M, Pardo C, Otero J, Suárez A, Vizcaíno M, Álvarez VH, et al. Protocolo de vigilancia en salud pública de las leucemias agudas pediátricas. *Rev Colomb Cancerol*. 2007;11:219-27.
29. Flavio Garzón Romero RBC. DEL EVENTO CÁNCER EN MENORES DE 18 AÑOS, INCLUYE HASTA EL PERIODO EPIDEMIOLÓGICO SEIS DEL AÑO 2014. Instituto Nacional de Salud (SIVIGILA)2012. p. 37.
30. Colombia, Social ddSyP. Plan Nacional para el Control del Cáncer en Colombia, 2012-2020. Ministerio de la Protección Social. Instituto Nacional de Cancerología Bogotá; 2012.
31. Howard SC, Marinoni M, Castillo L, Bonilla M, Tognoni G, Luna-Fineman S, et al. Improving outcomes for children with cancer in low-income countries in Latin America: A report on the recent meetings of the Monza International School of Pediatric Hematology/Oncology (MISPHO)-Part I. *Pediatric blood & cancer*. 2007;48(3):364-9.
32. Sitaresmi MN, Mostert S, Schook RM, Veerman AJ. Treatment refusal and abandonment in childhood acute lymphoblastic leukemia in Indonesia: an analysis of causes and consequences. *Psycho-Oncology*. 2010;19(4):361-7.
33. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global cancer statistics, 2002*. CA: a cancer journal for clinicians. 2005;55(2):74-108.
34. Valsecchi M, Tognoni G, Bonilla M, Moreno N, Baez F, Pacheco C, et al. Clinical epidemiology of childhood cancer in Central America and Caribbean countries. *Annals of Oncology*. 2004;15(4):680-5.
35. [http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion Vigilancia/sivigila/Paginas/vigilancia-rutinaria.aspx](http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/SubdireccionVigilancia/sivigila/Paginas/vigilancia-rutinaria.aspx).

36. González Gilart G, Salmon Gainza SL, Querol Betancourt N, Jiménez Portuondo N, Sell Lluveras M. Características clínico epidemiológicas de las leucemias en el niño. Medisan. 2011;15(12):1714-9.

ANEXO 1 DICCIONARIO DE VARIABLES SIVIGILA

 <p>INSTITUTO NACIONAL DE SALUD</p>	<p>VIGILANCIA Y CONTROL EN SALUD PUBLICA</p>	<p>MANUAL DEL USUARIO SOFTWARE SIVIGILA</p>	<p>Versión: 02 2012 – 10 – 01 Página 172 de 375</p>
		<p>INT-R02.4000-001</p>	

Cód. INS 456. Leucemia Aguda Pediátrica Linfoide

Cód. INS 457. Leucemia Aguda Pediátrica Mieloide

NOMBRE LOGICO	NOMBRE CAMPO	CÓDIGO FICHA	LONG	TIPO	VALORES PERMITIDOS	OBLIG	VALIDACIÓN
Semana	SEMANA		2	Texto	Semana epidemiológica según calendario vigente Rango.1-53.	SI	
Año	AÑO		4	Texto	Año correspondiente a la Semana Epidemiológica	SI	
Código del prestador de servicios de salud	COD_PRE	(CODUPG D) PK	10	Texto	Código asignado en el SGGSS a los prestadores de servicios de salud que se hayan registrado en el "Registro Especial de Prestadores de Servicios de Salud" Ejemplo: 52 001 00001	SI	
Código de prestador de servicios de salud – Sub índice	COD_SUB		2	Texto	Código asignado en el SGGSS a los prestadores de servicios de salud que indica sede ó territorio.	SI	
Código Evento	COD_EVE		4	Texto	Código del Evento según CIE X ó Código del Instituto Nacional de Salud. RC = Registro Civil TI = Tarjeta de identidad. CC = Cédula de ciudadanía CE = Cédula de extranjería. PA = Pasaporte MS = Menor sin identificación. AS = Adulto sin identidad.	SI	
Tipo Identificación	TIP_IDE		2	Texto	Número del documento señalado.	SI	
Número Identificación	NUM_IDE		16	Texto		SI	
Tipo de Leucemia Aguda Pediátrica	TIPO_LEUCE		1	Texto	1= Leucemia Aguda Probable 2= Leucemia Linfoide Aguda	SI	<ul style="list-style-type: none"> • La opción 1, solo aplica cuando tipo de caso es igual a probable (2) y

ANEXO 2 CARTA DE APROBACION PARA EL USO DE INFORMACION DE ESTADISITICAS VITALES

	MinSalud Ministerio de Salud y Protección Social	PROSPERIDAD PARA TODOS
---	---	-----------------------------------

A su turno el artículo 13 de la Ley **MEMORANDO** que solo se les puede suministrar información a las siguientes personas:

- a) A los titulares, sus representantes o sus representantes
- b) A las entidades públicas, o sus representantes en ejercicio
- c) A los terceros autorizados por el titular o la Ley

201422000057683

Bogotá, D.C., **10-03-2014**

PARA: FREDY WILMER BECERRA ROZO
DIRECCION DE PROMOCION Y PREVENCION

DE: DIRECCIÓN DE EPIDEMIOLOGÍA Y DEMOGRAFÍA

ASUNTO: RESPUESTA A SOLICITUD "Cruce de información de pacientes con leucemia aguda pediátrica, con las bases de datos RIPS y Estadísticas Vitales"

Con relación a su solicitud de fecha 21 de febrero del 2014; me permito hacer entrega de la información solicitada, en archivo protegido en formato Excel, al correo electrónico de Freddy Wilmer Becerra Rozo fbecerra@minsalud.gov.co de la Dirección de Promoción y Prevención de este Ministerio. Para solicitar la clave de acceso al archivo, por favor acercarse a la Dirección de Epidemiología y Demografía, Grupo de Gestión del Conocimiento, equipo de trabajo de Salidas de Información.

Así mismo le recuerdo que en virtud del artículo 15 de la Constitución de 1991 y la Ley 1266 de 2008, en nuestra calidad de responsables del tratamiento de la información que reposa en la base de datos solicitada, debemos garantizar la seguridad y confidencialidad de los datos sujetos a tratamiento.

En ese mismo sentido, la Jurisprudencia Constitucional ha sido enfática y reiterativa en proteger el derecho al habeas data, aludiendo que el núcleo de este derecho se centra en la intimidad, y disponiendo la obligatoriedad para los operadores de información de proteger estos datos.

De igual manera, la Ley Estatutaria 1581 de 2012 (Por la cual se dictan disposiciones generales para la protección de datos personales) precisó que los datos relativos a la salud, se consideran como datos sensibles cuyo tratamiento requieren de la autorización previa e informada del titular.

Carrera 13 No.32-76 - Código Postal 110311, Bogotá D.C
Teléfono:(57-1)3305000 - Línea gratuita 018000952525 Fax: (57-1)3305050 - www.minsalud.gov.co



A su turno el artículo 13 de la citada norma establece que solo se les puede suministrar información a las siguientes personas:

- a) A los titulares, sus causahabientes o sus representantes legales
- b) A las entidades públicas o administrativas en ejercicio de sus funciones legales
- c) A los terceros autorizados por el titular o la Ley.

Por último, le preciso que de conformidad con el artículo 7 de la Resolución N° 1344 de 2012 del Ministerio de Salud y de Protección Social, por la cual se dictan disposiciones sobre el reporte de información de afiliación al Sistema General de Seguridad Social en Salud y se efectúan, modificaciones a la Base de Datos Única de Afiliados BDUA, **la información presentada en medio físico, magnético, archivos o bases de datos de los sistemas de información administrados por el Ministerio, incluida la contenida en la Base de Datos Única de Afiliados, BDUA, es de circulación restringida para los terceros totalmente ajenos al ámbito propio en el cual se obtuvo dicha información y deberá ser protegida con la debida reserva, custodia y conservación.**

Cordialmente,

MARTHA LUCÍA OSPINA MARTINEZ
Directora de Epidemiología y Demografía

Elaboró: aestupinan 066
Revisó/Aprobó: jmontano - cgarcia/02/19P