

ARTÍCULO ORIGINAL

Resultados de tratamiento para cáncer infantil en una población de recursos limitados en Bogotá, Colombia

Pediatric cancer results in a population with limited resources in Bogota, Colombia

Amparo Buendía-Hernández,¹ José Loboguerrero-Compagnoli,² Juan Manuel Lozano-León³

Resumen

Introducción. A pesar de los notables progresos en cáncer infantil, más del 60% de los niños afectados en el mundo tienen escaso acceso a tratamientos eficaces. El propósito de este estudio fue evaluar los resultados de tratamiento en una situación de recursos limitados.

Métodos. Fue un estudio descriptivo-histórico con componente analítico en 242 menores de 16 años atendidos entre 1990 y 2007 en la *Clínica Infantil Colsubsidio* de Bogotá, Colombia. Durante tres períodos se introdujeron protocolos internacionales, atención en “hospital de día” para tratamientos de quimioterapia y soporte ambulatorio, con enfermeras entrenadas en oncología, una pediatra oncóloga y un hematólogo con dedicación de 8 horas, el apoyo en hospitalización de médicos pediatras 24 horas y la agilización de trámites administrativos. Se compararon la supervivencia y las fallas de tratamiento.

Resultados. Se observó aumento (40.5 a 63%) en la supervivencia ($P = 0.021$) y disminución (22.4 a 8.9%) en la remisión a otros centros ($P = 0.025$); tendencia a

Abstract

Background. Despite remarkable progress achieved for pediatric cancer, >60% of children affected worldwide have little or no access to effective therapy. This study assessed the results of a pediatric cancer program in a limited resources setting.

Methods. A historical descriptive study with analytic component was conducted between 1990 and 2007 in 242 children <16 years of age at Clínica Infantil Colsubsidio in Bogotá, Colombia. Measures included international protocol-based therapy, day-hospital system for chemotherapy and blood-cell support provided by trained nurses, pediatric oncologist and hematologist staffed 8-h with 24-h on-site physician coverage, as well as rapid administrative support. Treatment failure rates and survival were compared during the study.

Results. An increase (40.5% to 63.3%) in survival ($P = 0.021$) and a reduction in the referral for treatment (22.4% to 8.9%) to other centers ($P = 0.025$) were observed during the study. There were also tendencies towards reduction

¹Oncóloga Pediatra, Profesora de Oncología Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario; ²Internista y Hematólogo, Profesor de Medicina Interna y Hematología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS);

³Pediatra Epidemiólogo, Profesor de Pediatría y Epidemiología Clínica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Clínica Infantil Colsubsidio, Bogotá, Colombia

Fecha de recepción: 12-04-10

Fecha de aceptación: 13-09-10

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/BMHIM>

la reducción en mortalidad por complicaciones agudas (16.3 a 9.9%) y en frecuencia de rechazo o abandono del tratamiento (5.2 a 3%). La supervivencia libre de eventos para leucemia linfoblástica fue de 65% a 10 años.

Conclusiones. El programa mostró resultados alentadores en un contexto de recursos limitados.

Palabras clave: protocolos de quimioterapia combinada antineoplásica, leucemia aguda linfoblástica, calidad de la atención en salud, enfermería oncológica, tumores del cerebro, servicios de salud del niño.

in mortality due to acute complications (16.3-9.9%) and in frequency of those who refused or abandoned therapy (5.2 to 3%). The 10-year event-free-survival for acute lymphoblastic leukemia was 65%.

Conclusions. The strategy provided encouraging survival outcomes in a limited resources setting.

Key words: antineoplastic combined chemotherapy protocols, pediatric acute lymphoblastic leukemia, health care quality, oncologic nursing, brain neoplasm, child health services.

Introducción

Los avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer en los niños y adolescentes han sido significativos en las décadas recientes,¹⁻⁶ particularmente en los países desarrollados, como lo demuestra el Programa de Vigilancia Epidemiológica y Resultados Finales del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (siglas en inglés SEER), con una supervivencia a cinco años superior al 75%.⁷

Sin embargo, más del 60% de los niños del mundo vive en países de bajos ingresos⁸⁻¹⁰ donde la tasa de curación para la leucemia linfoblástica aguda (LLA), el tipo de cáncer más común en la población pediátrica, generalmente no supera el 35%.⁸

Las causas más comúnmente implicadas en el fracaso de la terapia incluyen: diagnóstico tardío, rechazo y abandono del tratamiento, pobre disponibilidad de medicamentos, interrupción de los mismos por demora en trámites administrativos; además, el déficit en medidas de soporte óptimas y oportunas. Estos factores en conjunto facilitan la aparición de recaídas y muertes por enfermedad o por complicaciones del tratamiento.⁸⁻¹¹

La Declaración Ponte di Legno suscrita en el 2004 por los grupos colaborativos más representativos en el tratamiento del cáncer infantil, establece el derecho fundamental de todos los niños y niñas afectados a recibir un tratamiento completo y eficaz, así como la prioridad que este derecho representa para todos los responsables en la prestación de servicios de salud.¹²

Colombia, país con una tasa de mortalidad infantil en menores de 5 años de 21 por 1000,¹³ considerado por el Banco Mundial en transición de bajos a medianos ingresos, ha hecho esfuerzos para mejorar tanto la cobertura como la calidad de atención en los pacientes con cáncer.¹³ Estos incluyen la Ley 100 de 1993, que reforma la prestación de servicios en salud con la creación de Empresas Prestadoras del Servicio (EPS) y de Instituciones Prestadoras de Salud (IPS); la Ley 972 de 2005, que garantiza el diagnóstico y tratamiento de enfermedades definidas de "alto costo" o "catastróficas" –como el cáncer–; y la Ley 1122 de 2007, que reglamenta el manejo de los recursos para la atención de "alto costo" mediante el reaseguro para las EPS.

Este estudio se propone analizar los resultados del tratamiento de niños con cáncer atendidos en la Unidad de Oncología Pediátrica de la *Clínica Infantil de Colsubsidio* (CIC) en Bogotá-Colombia;¹⁴ presentar los cambios introducidos para mejorar la calidad en la prestación del servicio durante el período del estudio; comparar el modelo de atención implementado con el establecido por el grupo de Recife-Brasil para tratamiento de la LLA;⁸ y registrar los efectos secundarios al tratamiento en el seguimiento a largo plazo.

Métodos

Población del estudio. El presente trabajo corresponde a un estudio descriptivo retrospectivo con componente analítico. Se revisaron las historias

clínicas de 288 niños atendidos por cáncer en la CIC entre Junio de 1990 y Noviembre de 2007.

Los diagnósticos de cáncer en el caso de tumores sólidos fueron confirmados mediante examen de histopatología del tejido tumoral obtenido en procedimiento quirúrgico, ya fuere biopsia o resección parcial o completa. El material fue procesado en el laboratorio de patología de la CIC, que durante todo el periodo del estudio (1990-2007) estuvo bajo la coordinación, supervisión y control de calidad de la misma profesional patóloga (Dra. Myriam Sánchez de Jiménez). Los casos dudosos o difíciles fueron revisados en junta especial o remitidos para segunda opinión a centro de referencia, como el *Instituto Nacional de Cancerología* o la *Fundación Santa Fe de Bogotá*. De esta forma, la variación inter-observacional entre patólogos fue controlada o reducida. Además, para los tumores sólidos se realizaron estudios complementarios de marcadores tumorales cuando fue requisito diagnóstico, por ejemplo de alfa feto-proteína, enolasa neuronal específica o gonadotrofina coriónica, entre otros. Para el tejido tumoral de ganglios linfáticos se practicó también inmunohistoquímica, con anticuerpos monoclonales específicos como CD19-CD10, CD3-CD7, CD67 o Ki1, entre otros.

La confirmación diagnóstica para leucemias y linfomas se realizó mediante estudios de morfología en aspirado y/o biopsia de medula ósea, coloraciones de citoquímica como *Pas*, *Mieloperoxidasa*, y *Esteearasas*, entre otras; la inmuno-tipificación inicial por técnica convencional, progresó a practicarse por citometría de flujo a partir de 1998 y la citogenética en medula ósea fue apoyada por estudios de biología molecular a partir de 2000.

Además, se realizaron estudios complementarios de laboratorio, marcadores tumorales en sangre periférica, imágenes diagnósticas y medicina nuclear, según lo requerido por el diagnóstico clínico.

Fueron excluidos del estudio 46 pacientes, por diagnóstico y tratamiento previo en otra institu-

ción, pérdida de afiliación a Colsubsidio o cambio de EPS, diagnóstico de un tipo de cáncer que ameritaba manejo en centro de referencia, como retinoblastoma o sarcomas óseos y de tejidos blandos, y los que a la fecha de cierre del estudio aún se hallaban en tratamiento para cáncer.

De esta forma, la población del estudio son 242 niños entre 0 a 15 años con diagnóstico confirmado, tratamiento completo y controles de seguimiento en la CIC.

Programa para atención de pacientes. La Caja Colombiana de Subsidio Familiar, Colsubsidio, es una institución no gubernamental creada en 1957 por la ley 118, que establece el subsidio familiar en Colombia; es una empresa corresponsable del bienestar del trabajador y su familia mediante el manejo de subsidios en dinero y servicios. Con más de 25,000 empresas afiliadas, ofrece a sus trabajadores servicios de salud, mercadeo social, vivienda, educación, cultura y recreación. Aproximadamente el 80% de las familias beneficiarias de Colsubsidio tienen un ingreso mensual igual o menor a \$ 480 USD.

La CIC es una institución especializada en salud pediátrica que cuenta con 150 camas hospitalarias, 10 de cuidado intensivo, y atiende un promedio de 10,000 consultas de urgencia mensuales. Para la atención de los niños con cáncer se creó, en Junio de 1990, la Unidad de Oncología Pediátrica (UOP),¹⁴ con el apoyo de la consulta de hematología que venía funcionando desde 18 años atrás. Los parámetros que describen el programa y los progresos introducidos en la calidad de atención a través de tres períodos de tiempo definidos como inicial (de 1990 a 1995), intermedio (de 1996 al 2000) y reciente (del 2001 al 2007), son descritos en la Tabla 1. Estos parámetros están referenciados en la literatura,⁸ en el programa para LLA de Recife-Brasil y en las Guías de la Academia Americana de Pediatría para centros de Cáncer.¹⁵

Tabla 1. Parámetros clínicos y administrativos relacionados con la calidad de la atención, durante tres períodos consecutivos. Unidad de Oncología Pediátrica, Clínica Infantil Colsubsidio, Bogotá-Colombia

| Períodos y parámetros* | Período inicial 1990-1995 | Período intermedio 1996-2000 | Período reciente 2001-2007 |
|---|---|--|---|
| Grupo de padres y voluntarios | Acciones individuales | Grupo de padres | Apoyo de OPNICER e ICCCPO |
| Trabajo social | Grupo de trabajo social para todos los pacientes de la CIC | Una trabajadora social para grupos especiales: hemato-oncología y maltrato infantil | Una trabajadora social, un psicólogo clínico y un psiquiatra para grupos especiales |
| Contacto para seguimiento de pacientes | Contacto en la primera semana de inasistencia a la consulta médica Apoyo de secretaria | Contacto en las primeras 24 h de inasistencia Apoyo de secretaria | Contacto en las primeras 24 h de inasistencia Apoyo de secretaria |
| Tratamiento de Oncología | Hospitalización en un piso destinado a niños con aislamiento protector: Nefrología, Neurocirugía, Ortopedia y Hematología | Área separada para “hospital de día”, 4 h, quimioterapia y soporte ambulatorio + consulta de Oncología | “Hospital de dia”, 8 h, consulta de Oncología + área quirúrgica para procedimientos, con apoyo de anestesia |
| Cuidado intensivo pediátrico (UCI) | Apoyo rápido de interconsulta, pero acceso limitado a la UCI | Acceso en 24-48 h | Acceso inmediato |
| Enfermeras con entrenamiento en Oncología | Una enfermera jefe + educación continuada en Oncología a enfermeras de hospitalización | Una enfermera jefe + un auxiliar + educación a enfermeras de hospitalización y urgencias | Una enfermera jefe + un auxiliar + educación continuada a jefes y auxiliares de enfermería (pasantías) |
| Apoyo de Pediatra | Cubrimiento 24 h de hospitalización | Cubrimiento 24 h de hospitalización + educación continuada a Pediatras | Cubrimiento 24 h de hospitalización + educación continuada a Pediatras |
| Soporte para neutropenia febril | Tratamiento rápido y apropiado + apoyo de Infectólogo Pediatra | Tratamiento rápido y apropiado + apoyo de Infectólogo Pediatra | Tratamiento rápido y apropiado + apoyo de Infectólogo Pediatra (sin guías de manejo) |
| Profilaxis para <i>P. carinii</i> | Prescrito para la mayoría de pacientes | Prescrito para TODOS los pacientes | Prescrito para TODOS los pacientes |
| Banco de Sangre | Demoras en la transfusión, usualmente menores de 6 h, plaquetas disponibles | Demoras en la transfusión, usualmente menores de 6 h, plaquetas disponibles (con guías de manejo) | Demoras en la transfusión, usualmente menores de 6 h, plaquetas disponibles (con guías de manejo) |
| Farmacia | La misma farmacia de la clínica | La misma farmacia de la clínica | La misma farmacia de la clínica |
| Recurso de quimioterapia y otros medicamentos | Seguro y oportuno. Manejo de acuerdo a protocolos internacionales | Seguro y oportuno. Manejo de acuerdo a protocolos internacionales | Seguro y oportuno. Manejo de acuerdo a protocolos internacionales |

Continuación Tabla 1. Parámetros clínicos y administrativos relacionados con la calidad de la atención, durante tres períodos consecutivos. Unidad de Oncología Pediátrica, Clínica Infantil Colsubsidio, Bogotá-Colombia

| Períodos y parámetros* | Período inicial 1990–1995 | Período intermedio 1996–2000 | Período reciente 2001–2007 |
|---------------------------------------|---|--|--|
| Complicaciones: Hepatitis B | En 14 niños con leucemias y linfomas. Diagnóstico por HB-Ag(s). Confirmación por biopsia hepática. Incidencia del 10.2% | Control de HB-Ag(s) a TODOS al diagnóstico e inicio de esquema de vacunación. Ningún caso al cierre de tratamiento | Control de HB-Ag(s) a TODOS al diagnóstico e inicio de esquema de vacunación. Ningún caso al cierre de tratamiento |
| Bioética: Consentimiento informado | Información verbal de diagnóstico y tratamiento a ambos padres, sin requerimiento por escrito | Comité de Bioética establece la reglamentación del consentimiento informado | Consentimiento informado para TODOS los pacientes, por escrito, con la firma de ambos padres |

Se muestran los factores que podrían afectar los resultados de tratamiento y los cambios implementados a través del estudio, en tres períodos de tiempo definidos como inicial, intermedio y reciente.

*Parámetros mencionados hacen referencia a los establecidos por el grupo de Recife-Brasil.⁸

OPNICER: Organización Colombiana de Padres de Niños con Cáncer; ICCCPO: Confederación Internacional de Grupos de Padres de Niños con Cáncer (International Confederation Children's Cancer Parents Organization); CIC: Clínica Infantil Colsubsidio; HB-Ag(s): antígeno de superficie para hepatitis B.

El modelo de atención para el cáncer infantil tuvo como base fundamental la estrategia del “hospital de día”, ampliamente referenciada,^{16–18} la cual facilitó la aplicación de tratamientos de quimioterapia y de productos de banco de sangre en su mayoría de forma ambulatoria, así como la instrucción personalizada a los padres o cuidadores sobre signos de alerta y complicaciones esperadas, neutropenia febril y efectos secundarios de la quimioterapia, permitiendo su rápida detección y manejo oportuno. Se debe aclarar que si el paciente no lograba condiciones estables en el horario del “hospital de día”, se procedía a su ingreso inmediato para manejo hospitalario.

Las emergencias de oncología en domingos y festivos se manejaron con el apoyo del servicio de urgencias de la CIC, y con la instrucción en su manejo a médicos y enfermeras; también se contó con la disponibilidad de acceso telefónico 24 h al día para comunicación directa entre padres y pediatras de hospitalización en oncología.

Es necesario mencionar que, para la atención de los niños con cáncer, Colsubsidio estableció lo siguiente:

- 1) El apoyo de un médico pediatra, 24 h al día en el piso de hospitalización
- 2) El apoyo de interconsultas inmediatas con especialistas en infectología, cuidado intensivo y cardiología, entre otros
- 3) El apoyo de una odontóloga (Dra. Lilia Duque Chacón) para intervenciones preventivas o terapéuticas, coordinadas de acuerdo a las etapas del protocolo de quimioterapia
- 4) El apoyo de una secretaria, desde el periodo inicial, como soporte al tratamiento y a la puntual asistencia de los pacientes

También se contó, desde el inicio del estudio, con el acceso a productos sanguíneos dentro de las 24 h de su solicitud, con la disponibilidad segura y oportuna de medicamentos de quimioterapia, y con dirección de Bioética para las constancias escritas en caso de rechazo y abandono del tratamiento, y posteriormente, para la explicación y firma de consentimiento informado a todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento.

Además, de manera eficiente, Colsubsidio facilitó las condiciones administrativas para el inicio rápido del tratamiento, basado en protocolos internacionales de reconocida eficacia.¹⁹⁻⁴⁰

Dado que todos los pacientes del presente estudio residían en Bogotá y pertenecían a empresas afiliadas a Colsubsidio, ni ellos ni sus familias requirieron albergues para hospedaje durante el tratamiento, o subsidios para alimentación o transporte.

Colsubsidio asumió los costos del manejo de la unidad de oncología y la estrategia del “hospital de día” descritos anteriormente, sin la concurrencia de otras fuentes de financiación.

Los controles de seguimiento de los pacientes durante el tratamiento se realizaron según lo establecido por los protocolos de manejo; de igual forma, se realizó la evaluación de final de tratamiento, explicando en forma detallada sus resultados a los padres y al paciente. Posteriormente, los controles siguieron intervalos regulares programados: cuatro veces durante el primer año, dos veces para el segundo año, anualmente hasta llegar al décimo año y de ahí en adelante cada dos años. En ellos se diagnosticaron y trataron secuelas asociadas al tratamiento, a la vez que se realizó educación en hábitos de vida saludable y sexualidad segura y responsable.

Recolección y análisis de la información. Se extrajo la información de interés de las historias clínicas (características demográficas, clínicas e histopatológicas, protocolo recibido, respuesta al tratamiento, complicaciones, remisión a centros de referencia, y fechas de diagnóstico, de recaída, de muerte por cualquier causa y de controles de seguimiento).

Para el procesamiento esta información se construyó una base de datos con la herramienta Excel. Las características clínicas y demográficas fueron analizadas utilizando medidas de tendencia central y dispersión, con cálculo de promedios y medianas.

Los resultados obtenidos en los tres períodos definidos con relación a fallas de tratamiento (muertes por cáncer, recaídas, muertes por toxicidad, rechazos y abandonos del tratamiento) y pacientes vivos sin evidencia de cáncer, fueron evaluados y comparados estadísticamente, realizando intervalos de confianza (IC) para cada variable, valores de *P* y chi-cuadrado (χ^2).

Por ser considerada como el tipo de cáncer más común en los niños, y como indicador para evaluar los resultados generales del manejo del cáncer infantil,^{2,8} los resultados de Colsubsidio para LLA fueron comparados con los publicados por el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá¹⁹ y con los del Protocolo Internacional Berlín-Frankfurt-Münster del año 1990 (BFM-90),²⁰ teniendo como base que en los dos estudios nacionales se aplicaron protocolos de tratamiento basados en el BFM-90.

La definición de riesgo para LLA presentó variación a través de los tres períodos del estudio en los criterios de asignación del mismo. Para el periodo inicial (1990-1995), los niños con recuento leucocitario superior a 50,000, edad <2 años y >10 años, o masa mediastinal al diagnóstico fueron asignados como riesgo alto (RA). La evaluación de respuesta a prednisona al día 8 de tratamiento se implementó a partir de 1993, y los niños con recuento de blastos absolutos menor a 1000 al día 8 fueron considerados como riesgo estándar, al igual que los niños con cariotipo normal o hiperdiploide. Los niños cuyo cultivo de medula ósea no mostró crecimiento celular ni presencia de metafases evaluables fueron asignados a RA en los períodos inicial e intermedio. A partir de 1998, en el periodo intermedio, se introdujeron estudios de biología molecular como complemento a la citogenética y mejores técnicas en el procesamiento de cultivos de médula; por medio de estos estudios, sólo los niños con translocaciones cromosómicas fueron definidos como RA, a los cuales se sumaron los pobres respondedores a prednisona al día 8. Para los tres períodos, la

presencia de infiltración meníngea o testicular al diagnóstico fue criterio para RA.

Otras definiciones utilizadas fueron las siguientes:

- a) Muertes por complicaciones del cáncer o su tratamiento. Fueron las ocurridas al momento del diagnóstico o en fecha posterior, y relacionadas con la no respuesta inicial al tratamiento, con la rápida progresión neoplásica y sangrado intratumoral, o con depresión medular, septicemia y hemorragia.
- b) Muertes por toxicidad. Fueron clasificadas de acuerdo a los criterios establecidos por el *Instituto Nacional de Cáncer* de los Estados Unidos, correspondiendo en su mayoría a los grados III-IV digestivo, hematológico o cutáneo, y ocurrieron durante el tratamiento de quimioterapia en pacientes con o sin evidencia de neoplasia.
- c) Recaída. Fue la reaparición de la enfermedad luego de haber obtenido remisión completa con el tratamiento inicial.
- d) Rechazo y abandono para iniciar o continuar el tratamiento por los padres o cuidadores. Fue definido como la pérdida consecutiva de 4 semanas de tratamiento, con la firma de los padres de un documento asumiendo la decisión de su no aceptación.
- e) Supervivencia libre de eventos (SLE) y supervivencia global (SG). Se estimaron por el método de Kaplan-Meier. La SLE se determinó desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha del último control de seguimiento o la fecha de aparición del primer evento adverso, como la muerte (por cualquier causa), la recaída o la aparición de una segunda neoplasia. Para efectos del cálculo de la SLE, el rechazo y abandono del tratamiento ($n = 9$) fue considerado como una falla del tratamiento y registrado en la fecha del último control. La SG se determinó desde la fecha del diagnóstico hasta fecha del último control de seguimiento,

o la fecha de muerte (por cualquier causa) o la fecha del rechazo y abandono del tratamiento. La fecha de cierre de controles de seguimiento fue el 30 de Noviembre de 2007.

Resultados

Características de los pacientes y hallazgos con relación al diagnóstico. La población del estudio tuvo un rango de edad entre 1.5 meses a 16 años, con una mediana de 6.7 años; el 55.2% de los pacientes fueron varones; el promedio de casos nuevos por año fue de 16, con un rango de 12 a 19.

Los diagnósticos y su frecuencia se muestran en Tabla 2. El 56.5% de los casos fueron leucemias y linfomas; el tipo de cáncer más común fue la LLA, con edad al diagnóstico entre 1 y 9 años en el 75.6% ($n = 65/86$); el segundo tipo de leucemia fue la leucemia mieloide aguda (LMA), correspondiendo 6 de 14 al tipo promielocítico (M3), con evidencia citogenética de translocación (15; 17) en 5/6 casos.

Los linfomas tipo Burkitt fueron en su mayoría de localización abdominal (12/15), con enfermedad extensa (9/12), predominando la manifestación de urgencia clínica como abdomen agudo (6/9) con obstrucción intestinal por invaginación (4/6) y plastrón apendicular (2/6). En los linfomas linfoblásticos también predominó la manifestación de urgencia con dificultad respiratoria por síndrome compresivo de vena cava superior (5/7). De los niños con linfoma Hodgkin, el 40% ($n = 6/15$) fueron menores de 6 años al diagnóstico; la mayoría presentó estadios clínicos tempranos I y II (14/15), y predominio de la esclerosis nodular (8/15) como tipo histológico.

Los tumores sólidos más frecuentes fueron los tumores cerebrales en 18.6% (Tabla 2). La presentación clínica en el 42.2% de los casos ($n = 19/45$) fue dada por cefalea, vómito y déficit motor; otras manifestaciones fueron diabetes insípida, epilepsia de difícil control, disminución de agudeza visual y

talla baja; histológicamente, el 51% (n = 23/45) fueron gliomas, el 26% (n = 12/45) meduloblastomas y el 9% (n = 4/45) neuroectodérmicos primitivos (PNET). El 22% (n = 10/45) fueron menores de 3 años al diagnóstico, con predominio de tumores supratentoriales tipo gliomas y PNET (6/10), seguidos por meduloblastomas (3/10) y astrocitoma de medula espinal (1/10).

Los pacientes con tumor de Wilms o nefroblastoma fueron en su mayoría estadios I, II (10/18) y III (6/18); 7/18 tuvieron anaplasia focal y el resto fueron de histología favorable. Los neuroblastomas fueron estadios I, II (7/12) y IV (4/12).

La histiocitosis de Langerhans mostró presentación clínica sistémica en 4/8 niños menores de 2 años al diagnóstico.

Tabla 2. Resultados generales de tratamiento para Cáncer Infantil, Clínica Infantil Colsubsidio, Bogotá-Colombia, 1990-2007

| Diagnóstico | Pacientes diagnosticados y tratados | Pacientes fallecidos ^a | Pacientes que rechazaron y abandonaron tratamiento | Pacientes vivos fuera de tratamiento sin evidencia de enfermedad |
|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|--|--|
| Totales (%) | 242 (100) | 78 (32.23) | 9 (3.7) | 155 (64) |
| Leucemia Linfoides aguda (LLA) | 86 (35.5) | 20 (8.2) | 4 (1.6) | 62 (72.1) |
| Leucemia mieloide aguda (LMA) | 14 (5.8) | 8 (3.3) | 0 | 6 (42.8) |
| Linfoma Linfoblástico | 7 (2.8) | 2 (0.8) | 0 | 5 (71.4) |
| Linfoma Burkitt | 15 (6.1) | 6 (2.4) | 0 | 9 (60.0) |
| Linfoma Hodgkin | 15 (6.1) | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 13 (86.6) |
| Total Linfomas | 37 (15.2) | 9 (3.7) | 1 (0.4) | 27 (72.9) |
| Tumor Wilms | 18 (7.4) | 3 (1.2) | 1 (0.4) | 14 (77.7) |
| Neuroblastoma | 12 (4.9) | 4 (1.6) | 1 (0.4) | 7 (58.3) |
| Tumores Cerebrales | | | | |
| Gliomas ^b | 23 (9.5) | 9 (3.7) | 2 (0.8) | 12 (52.1) |
| Meduloblastoma | 12 (4.9) | 5 (2.0) | 0 | 7 (58.3) |
| Neuroectodérmicos | 4 (1.6) | 4 (1.6) | 0 | 0(0) |
| Otros ^c | 6 (2.4) | 2 (0.8) | 0 | 4 (66) |
| Total tumores cerebrales | 45 (18.6) | 20 (8.2) | 2 (0.8) | 23 (51) |
| Histiocitosis de Langerhans | 8 (3.3) | 3 (1.2) | 0 | 5 (62.5) |
| T. Germinales | 4 (1.6) | 1 (0.4) | 0 | 3 (75) |
| Otros tipos de cáncer ^d | 18 (7.4) | 10 (4.1) | 0 | 8 (44.4) |

^aIncluye 15.28% de muertes por complicaciones agudas del cáncer (n = 37), 12% de muertes por recaídas (n = 29), y 4.95% (n = 12) de muertes por toxicidad de tratamiento.

^bIncluye: astrocytoma, astrocytoma anaplásico, glioblastoma multiforme, oligodendrogloma y ependimoma.

^cOtros Cerebrales: papiloma de plejos coroides (1), tumores germinales (4) y meningioma (1).

^dOtros tipos de cáncer: retinoblastomas (3), hepatoblastomas (2), sarcomas de Ewing (3), rhabdomiosarcomas (2), otros sarcomas (3), síndromes mielodisplásicos (4) y melanoma (1).

Los resultados informados corresponden a 242 pacientes menores de 16 años, con diagnóstico, tratamiento y seguimiento en la unidad de oncología de Colsubsidio.

Características de las neoplasias y hallazgos con relación a los tres períodos del estudio. De los 86 casos de LLA, 64 niños fueron de riesgo estándar (74.4%) y 22 de RA (25.5%); para el periodo inicial, aproximadamente 1 de cada 3 niños ($n = 10/32$ casos) fueron RA; para el periodo intermedio, 1 de cada 4 ($n = 6/24$) y para el periodo reciente, 1 de cada 5 ($n = 6/30$). Para los linfomas linfoblástico o tipo Burkitt, la enfermedad extensa tuvo en el periodo inicial una presentación de 4 casos por 1 de enfermedad localizada, mientras que para el periodo reciente fue de 1 caso localizado por 1 de enfermedad extensa. El linfoma Hodgkin en estadios I y II fue visto en número superior ($n = 14/15$) a los estadios III ($n = 1/15$) y IV ($n = 0/15$), en todos los tres periodos.

Para los gliomas cerebrales, la neoplasia fue avanzada al momento del diagnóstico en los tres períodos ($n = 7, 4, 5$, respectivamente), siendo localizada en la resección quirúrgica en menor número ($n = 2, 2, 3$, respectivamente). Para el meduloblastoma, la relación fue de 2 casos avanzados por 1 localizado en el primer periodo y de 1 a 1 para el periodo reciente.

El tumor de Wilms mostró estadios iniciales I y II en número ligeramente superior ($n = 10/18$) a los estadios avanzados ($n = 8/18$), cifra que se mantuvo a través de los tres periodos del estudio.

El neuroblastoma en el periodo inicial mostró 4 casos de estadios III y IV por 1 de estadio II, mientras que en el periodo reciente fue de 1 caso estadio III por 3 de estadios I y II.

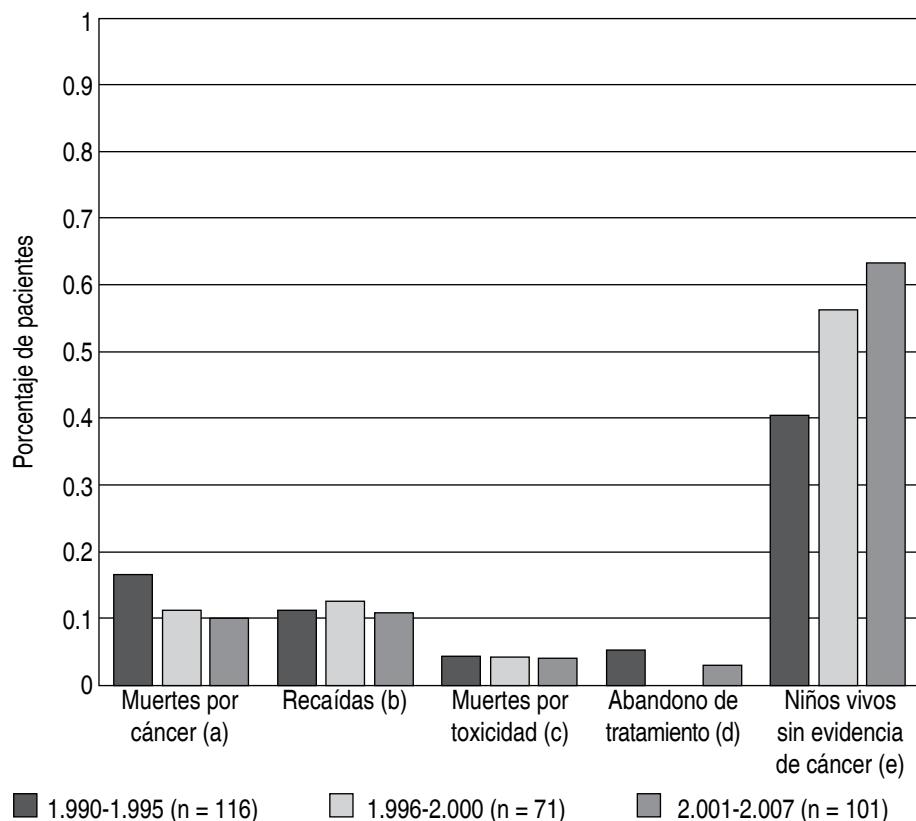
Hallazgos con relación al tratamiento. Los resultados generales de tratamiento se muestran en la Tabla 2. El 64% de niños de la población total del estudio estaban vivos, fuera de tratamiento y sin evidencia de enfermedad a la fecha de cierre del seguimiento.

El 3.7% de los pacientes rechazaron y abandonaron tratamiento ($n = 9/242$) debido a no conciliación de diferencias familiares (3), creencia en tratamientos empíricos o alternativos (4) y pronóstico sombrío en 2 casos de gliomas de tallo

cerebral. En ninguno de estos casos la presión en la decisión fue de tipo económico.

La mortalidad, como se aprecia en la Tabla 2, fue más alta para la leucemia mieloide aguda ($n = 8/14$), los tumores cerebrales ($n = 20/45$) y el neuroblastoma ($n = 4/12$), disminuyendo para los linfomas y la leucemia linfoblástica aguda, y llegando a ser la más baja en los niños con linfoma Hodgkin y tumor de Wilms. Las complicaciones del cáncer con mortalidad, vistas en el 15.2% de los pacientes ($n = 37$) ocurrieron con mayor frecuencia en la leucemia mieloide, y estuvieron relacionadas con septicemia, hemorragia y mielodepresión; en los tumores cerebrales y neuroblastoma, con rápida progresión neoplásica, sangrado intratumoral y no respuesta al tratamiento inicial. Las recaídas con muerte por progresión de la enfermedad fueron responsables del 12% de la mortalidad ($n = 29$), presentándose con más frecuencia en la LLA ($n = 13$) y en los tumores cerebrales ($n = 7$), seguidas por los linfomas y la LMA. De 33 pacientes con recaída, fallecieron 29; sólo en 4 se obtuvo una segunda remisión completa: dos con LLA, uno con linfoma Hodgkin que recibió transplante autólogo de medula ósea y uno con LMA. Las muertes por toxicidad del tratamiento de quimioterapia ($n = 12$, 4.95%), ocurrieron por orden de frecuencia en las leucemias: LLA ($n = 5$), LMA ($n = 3$), los tumores cerebrales ($n = 2$) y los linfomas ($n = 2$).

Los resultados comparativos de la unidad, a través de los periodos inicial, intermedio y reciente, se muestran en la Figura 1. Se incluyen las fallas del tratamiento y los pacientes vivos sin evidencia de cáncer. Los intervalos de confianza para estas variables en cada uno de los tres períodos fueron: para las muertes por complicaciones agudas (9.6-23.1), (3.9-18.6) y (4.1-15.7), respectivamente con $P = 0.32$; para las recaídas: (5.5-17.0), (6.1-19.2) y (4.8-17.0) con $P = 0.93$; para las muertes por toxicidad: (0.6-8.0), (0.0-8.9) y (0.2-7.8) con $P = 0.99$; para los rechazos y abandonos del tratamiento: (1.1-9.2), (no aplica) y (0.0-6.3) con $P = 0.14$; y para los niños vivos sin evidencia de cáncer: (31.6-49.5), (44.8-67.9) y (54.0-72.8) con $P = 0.021$.



(El número de pacientes correspondientes a cada variable, en cada periodo, - del inicial al reciente-, su frecuencia en porcentaje (%), y los valores de P y Chi cuadrado (χ^2) en la comparación entre los tres periodos fueron: Para (a): $n = 19$ (16.3%); $n = 8$ (11.2%) y $n = 10$ (9.9%) con $P = 0.32$ y $\chi^2 = 2.23$. Para (b): $n = 13$ (11.2%); $n = 9$ (12.6%) y $n = 11$ (10.8%) con $P = 0.93$ y $\chi^2 = 0.14$. Para (c): $n = 5$ (4.3%); $n = 3$ (4.2%) y $n = 4$ (4.0%) con $P = 0.99$ y $\chi^2 = 0.02$. Para (d): $n = 6$ (5.2%); $n = 0$ (0%) y $n = 3$ (3.0%) con $P = 0.14$ y $\chi^2 = 3.90$. Para (e): $n = 47$ (40.5%); $n = 40$ (56.3%) y $n = 64$ (63.3%) con $P = 0.021$ y $\chi^2 = 7.7$.

Figura 1. Resultados globales de la Unidad de Oncología Pediátrica de Colsubsidio, Bogotá-Colombia, en relación a fallas del tratamiento y pacientes vivos sin evidencia de cáncer, durante tres períodos consecutivos.

Los pacientes remitidos fueron: en el periodo inicial ($n = 26$, 22.4%) con IC (14.8-30.0); en el intermedio ($n = 11$, 15.5%) con IC (7.1-23.9); y en el reciente ($n = 9$, 8.9%) con IC (3.4-14.5), $P = 0.025$.

Los resultados detallados de tratamiento para LLA en Colsubsidio comparados con los del *Instituto Nacional de Cancerología de Colombia* (centro de referencia para tratamiento del cáncer),¹⁹ y con los del protocolo BFM-90,²⁰ se muestran en la Tabla 3. Los niños que lograron remisión completa con la inducción fueron 94% en Colsubsidio, 81% en Cancerología y 99% en el BFM-90; las recaídas a médula ósea fueron, en orden respectivo, de 16, 28 y 17%, y a sistema nervioso de 2.4, 6 y 1%; y la mortalidad sin evidencia de leucemia fue de 6.1, 14 y 1.6%, respectivamente. Estas cifras corresponden a resultados obtenidos con el protocolo BFM-90 aplicado en diferentes instituciones y diferentes grupos de pacientes.

Los resultados para las neoplasias más frecuentes, con los tiempos de seguimiento y la supervivencia global y libre de eventos a 10 años, así como también los protocolos de tratamiento aplicados^{19,40} se muestran en la Tabla 4, comparados con los del programa SEER de los Estados Unidos. En general se observa que, para todas las condiciones, los resultados del SEER son superiores a los obtenidos en Colsubsidio; por ejemplo, la SLE para LLA en Colsubsidio fue de 65% mientras que en el SEER de 84%; para los tumores cerebrales de 46 y 70%, y para el tumor de Wilms de 77 y 90%, respectivamente.

Secuelas de tratamiento. En los niños supervivientes de LLA, 4/62 presentaron leuco-encefalopatía como hallazgo en escanografía cerebral al final de tratamiento; dos asintomáticos y dos con déficit de memoria y atención, requiriendo soporte escolar adicional. Se presentó necrosis avascular de cabeza femoral bilateral en 1/62, manejada con injertos óseos y rehabilitación, con mejoría.

Tabla 3. Comparación de resultados de tratamiento para la leucemia linfoblástica aguda, en la Clínica Infantil Colsubsidio, el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, y el protocolo Berlín-Frankfurt-Münster (BFM-90)

| Resultado (LLA) | Colsubsidio (n =86) | Instituto Nacional de Cancerología ^a (n =123) | Protocolo ALL-BFM-90 ^b (n =2178) |
|---|---------------------|--|---|
| Remisión completa (RC) al final de la inducción | 81/86 (94.2%) | 81.3% | 99.3% |
| Muerte antes de RC | 3/86 (3.5%) | 7.3% | 1% |
| No respuesta | 1/86 (1.16%) | 10.8% | 0.7% |
| Rechazo de tratamiento | 1/86 (1.16%) | 1.6% | 0% |
| Recaídas (total) | 13/81 (16%) | 28% | 17.7% |
| Medula ósea (MO) | 9/81 (11.1%) | 18% | 11.9% |
| Sistema nervioso central (SNC) | 2/81 (2.46%) | 6% | 1% |
| MO + SNC | 2/81 (2.46%) | 4% | 1.9% |
| Rechazo de tratamiento en RC | 3/81 (3.70%) | 3.0% | 1.10% |
| Muertes en RC | 5/81 (6.17%) | 14% | 1.6% |
| Remisión continua completa (RCC) | 59/86 (68.9%) | 44.7% | 77.5% |
| Segundas neoplasias | 1/86 (1.16%) | 0% | 0.5% |

^aReferencia 19; ^bReferencia 20

Se muestra la comparación entre estos tres estudios dado que el tratamiento en Colsubsidio tomó como referencia el protocolo implementado en el Instituto nacional de Cancerología¹⁹ y el protocolo BFM-90.²⁰

Los niños con tumores cerebrales tuvieron la mayor frecuencia de déficit motor y cognitivo, observándose en 11/23 supervivientes. Ellos corresponden a déficit de memoria, atención, lenguaje y agudeza visual, que no progresaron o que mejoraron con terapias complementarias. En 5/23 se encontró pubertad retrasada y talla baja, y en 1/23 diabetes insípida. Todos recibieron manejo por endocrinología pediátrica. En 2/23 niños con antecedente de radioterapia cerebral se encontró leuco-encefalopatía. Prácticamente todos los niños supervivientes de tumores cerebrales asisten a colegios de educación escolar estándar, excepto uno que requirió educación especial.

En los supervivientes de otros tumores, dos niños con sarcoma de Ewing presentaron: uno, acortamiento del miembro inferior asociado a radioterapia e injerto óseo, y la otra, miocarditis asociada a toxicidad por antraciclinas, que requirió tratamiento por cardiología con recupe-

ración. Una niña con LMA presentó síndrome de Guillain-Barré para lo cual recibe soporte en centro de rehabilitación.

Segundos primarios y cáncer familiar. Se presentaron dos segundas neoplasias: un meningioma cerebral, a los 10 años del diagnóstico de LLA que estaba en remisión completa, y una LLA confirmada, a los 31 meses del diagnóstico de linfoma Hodgkin. No hubo casos confirmados de cáncer genético familiar pero sí 11 casos de cáncer en miembros de la familia, la mayoría (7/11) afectando a los padres de niños con: LLA (3), linfoma Hodgkin (2), LMA (1) y rhabdiosarcoma (1).

Infección por hepatitis B (HB). La incidencia de HB en la población analizada fue de 14 casos en 242 pacientes (5.8%), presentándose sólo en los niños con neoplasias hematolinfoideas (n =137), doce en niños con LLA, uno con LMA y uno con linfoma linfoblástico, así, la frecuencia

en relación solamente a estas neoplasias fue del 10.2%. Todos estos casos correspondieron a pacientes manejados durante el período inicial del estudio. Por ello, a partir del período intermedio se solicitó de rutina el antígeno de superficie para HB al diagnóstico y se inició esquema de vacunación a los niños que requerían quimioterapia intensiva. Vale la pena anotar que las fuentes de productos sanguíneos de Colsubsidio cumplían con los requisitos establecidos por la Cruz Roja Internacional y con las normas de la Asociación Americana de bancos de sangre desde el período inicial del estudio y que todos

los elementos usados en la aplicación de quimioterapia fueron desechables y de un solo uso. En los períodos intermedio y reciente del estudio no se presentó ningún caso nuevo de HB.

Discusión

Considerando que el 35% de la población mundial es menor de 18 años y el 90% de ella vive en países de bajos y medianos ingresos, la Asamblea General de las Naciones Unidas se propuso como meta trabajar por “un mundo a la medida de los niños”.⁴¹

Tabla 4. Supervivencia libre de eventos (SLE) y supervivencia global (SG) por el método de Kaplan-Meier, con los tiempos de seguimiento para los niños fuera de tratamiento atendidos en Colsubsidio, Bogotá-Colombia

| Diagnóstico (número de pacientes) ^a | Tiempo de seguimiento (años) (mediana y rangos) | Clínica Infantil Colsubsidio | | SEER ^b Supervivencia a 5 años (niños de 0-14 años) (%) |
|--|--|------------------------------|---------------------|--|
| | | SLE a 10 años (%) | SG a 10 años (%) | |
| Leucemia linfoblástica aguda (LLA) (n =86) | 6.7 (2.4-15.6) | 65 | 72 | 84 |
| Leucemia mieloide aguda (LMA) (n =14) | 5.9 (2.5-13.8) | 33 | 41 | 47 |
| Linfomas (Burkitt y Linfoblástico) (n =22) | 7.8 (2.6-16.1) | 62 | 62 | 82 |
| Linfoma Hodgkin (LH) (n =15) | 5.1 (2.3-14.0) | 79 | 83 | 95 |
| Tumores cerebrales | | | | |
| Total (n =45) | 4.4 (1.5-16.9) | 46 | 49 | 70 |
| Gliomas (n =23) | 4.9 (1.5-13.1) | 50 | 52 | |
| Meduloblastoma (n =12) | 4.3 (2.3-16.9) | 55 | 55 | |
| Tumor Wilms (TW) (n =18) | 7.4 (3.1-16.2) | 77 | 79 | 90 |
| Neuroblastoma (NB) (n =12) | 5.9 (2.6-10.3) | 58 | 58 | 70 |

^aProtocolos internacionales de tratamiento:

Para LLA: BFM-90 + LSA₂L₂¹⁹ BFM-90,²⁰ y BFM-IC-2002;²¹

Para LMA: BFM-83²² y BFM-93;²³

Para Linfoma de células pequeñas no clivadas: COMP del Children's Cancer Group (CCG),^{24,25} y Total Therapy B del St. Jude Children's Research Hospital;²⁴

Para Linfoma Linfoblástico: LSA₂L₂ modificado del Pediatric Oncology Group (POG)²⁶ y BFM-90;²⁰

Para Linfoma Hodgkin: OPPA,²⁷ OPPA/COP^{27,28} y VAMP;²⁹

Para Tumores cerebrales: astroцитomas de alto grado: CCSG,³⁰ bebés y niños menores de tres años: POG³¹ y Unit Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG),³² gliomas de bajo grado de malignidad;^{32,33} meduloblastoma³⁴⁻³⁶ y SIOP;³⁷

Para Tumor de Wilms: National Wilms tumor study (NWTS III)³⁸ y NWTS IV;³⁹

Para Neuroblastoma: POG⁴⁰

^bPrograma de resultados de vigilancia epidemiológica del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (Surveillance Epidemiology and End Results program)⁷

El cáncer infantil aparece como una de las primeras causas de enfermedad y muerte en estos países, en la medida en que logran un mejor control de la diarrea y las enfermedades infecciosas.^{9,10} Por ello, cobra importancia demostrar que, aún en este contexto, la curación del cáncer en los niños también es posible⁸⁻¹⁰ con optimismo, esfuerzo y voluntad.⁴² Nuestros resultados, 64% de niños vivos, fuera de tratamiento y sin evidencia de cáncer en una población de recursos limitados de Bogotá-Colombia, con una mediana de seguimiento de 6.1 años, son una expresión de nuestro compromiso con las denominadas "metas del milenio".⁴¹

Cabe mencionar que, en cuanto a la calidad de vida de los niños tratados, prácticamente todos lograron un buen desempeño en estudios secundarios, técnicos o universitarios, junto con una buena integración social a su familia y su comunidad. Las discapacidades neuroendocrinas o de memoria y aprendizaje ocurrieron con mayor frecuencia en los niños con tumores cerebrales (11/23) y tratados con radioterapia, de manera similar a lo afirmado por la literatura.⁴³ Se obtuvo mejoría o no progresión de sus discapacidades con soporte de endocrinología y de terapias, ocupacional y de lenguaje.

En cuanto a la frecuencia por tipos de cáncer, nuestros hallazgos fueron similares a los reportados por el programa SEER del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos,⁷ siendo el tipo de cáncer más común la LLA, seguido por los tumores cerebrales. La leucemia mieloide aguda fue el segundo tipo de leucemia en niños, correspondiendo casi a una quinta parte de los casos de LLA. La frecuencia de linfomas (9%) y Hodgkin (6%) fue ligeramente superior a la del SEER (5.9 y 3.6%, respectivamente); de esta forma, en el presente estudio, el 56.5% del cáncer infantil corresponde a neoplasias hematolinfoideas: leucemias y linfomas (Tabla 2).

En cuanto a la presentación clínica, nuestros hallazgos en cáncer pediátrico son similares a los

descritos para países con recursos limitados.^{9,25,28} Esto incluye la aparición del linfoma Hodgkin a edad temprana -con 40% de los casos en menores de 6 años-, el predominio de la variante promielocítica en las LMA, la manifestación inicial avanzada y como urgencia clínica en 70% de los linfomas, y las consultas de remisión tardías o con riesgo inminente de hipertensión endocraneana en el 42.2% de los tumores cerebrales.

En relación a la presentación clínica del cáncer en estadios iniciales o avanzados y los períodos del estudio, encontramos que a lo largo de los tres períodos fueron disminuyendo las cifras de diagnósticos de LLA de riesgo alto, de linfomas linfoblástico y tipo Burkitt con enfermedad extensa y de neuroblastomas avanzados o metastásicos. Esta reducción progresiva en el riesgo para las LLA podría explicarse en parte, por la introducción y experiencia adquirida en la evaluación de la respuesta a prednisona al día 8 desde el periodo inicial, y por el complemento de la biología molecular a la citogenética desde el periodo intermedio, factores de reconocida importancia en la asignación de riesgo para esta enfermedad.^{2,19-21,47} Por otra parte, la mejoría hacia diagnósticos más tempranos, en general para los linfomas y el neuroblastoma, podría estar relacionada con el mejor conocimiento de su presentación clínica, lo que posiblemente conlleva a una remisión más rápida a oncología de los casos sospechosos para los pediatras. Sobre los linfomas Hodgkin y tumor de Wilms que no presentaron mayor variación entre los períodos, podría deberse a que la mayoría de los diagnósticos correspondió a estadios iniciales en cada uno de los tres períodos. Es importante reconocer que los tumores cerebrales a lo largo de los tres períodos siguen siendo diagnosticados en estadios avanzados, aunque con alguna tendencia para los meduloblastomas a que su diagnóstico temprano sea más frecuente; sin embargo, el número reducido de casos no permite hacer afirmaciones concluyentes.

Los parámetros tomados como referencia para evaluar la calidad de atención (Tabla 1) fueron

los publicados por el estudio de Scott Howard y cols.⁸ en una población de Recife-Brasil. Mientras este reporte únicamente presenta los resultados obtenidos en LLA, nuestro estudio hace referencia además, a otros tipos de cáncer infantil como leucemia mieloide aguda, tumores cerebrales, linfomas y tumor de Wilms, entre otros (Tabla 2).

Con relación a estos parámetros, consideramos importante resaltar que, a lo largo de todo el estudio, la unidad contó con profesionales de enfermería entrenados en oncología, con la disponibilidad de farmacia para aplicar protocolos internacionales, con el acceso oportuno a productos de banco de sangre y con el apoyo de un infectólogo pediatra para la toma de decisiones en neutropenia febril.

Se introdujeron cambios a lo largo del estudio que marcan diferencias entre los tres períodos con el objeto de mejorar la calidad de atención, mediante el esfuerzo profesional e institucional, en los siguientes parámetros: la implementación y ampliación de horario del "hospital de día", la introducción de vacunación para Hepatitis B,^{9,44,45} el acceso a cuidado intensivo, la localización rápida del paciente ante su inasistencia a control o tratamiento y la creación del grupo de padres. En estos aspectos se desarrolló, a lo largo de los tres períodos, un proceso de aprendizaje continuo por parte de los profesionales médicos y de enfermería, lo que denominamos "experiencia adquirida" y consideramos conlleva a una mejoría en la prestación del servicio.

Aunque la Figura 1 evidencia progresos con significancia estadística en la comparación entre los tres períodos con relación a la supervivencia y fallas de tratamiento, con un incremento en el número de pacientes vivos sin evidencia de cáncer, de 40.5, 56.3 y 63.3%, respectivamente ($P = 0.021$, $\chi^2 = 7.7$) y en la disminución de los niños remitidos para tratamiento fuera de Colsubsidio, de 22.4, 15.5 y 8.9%, respectivamente ($P = 0.025$, $\chi^2 = 7.35$), consideramos que estos resultados, presumiblemente asociados con la

mejoría en la calidad de los parámetros detallados en la Tabla 1, no pueden ser totalmente confirmados puesto que no fueron ajustados mediante un modelo multivariado -el cual no consideramos dentro de los objetivos del estudio, ni tampoco apropiado por el tamaño de la muestra- y, por lo tanto, son datos crudos que no permiten una fuerte asociación con los factores mencionados.

En la Figura 1 también se observa una tendencia hacia la reducción en la mortalidad por complicaciones agudas de cáncer de 16.3, 11.2 y 9.9%, respectivamente ($P = 0.32$), y en la frecuencia de rechazo y abandono del tratamiento de 5.2, 0 y 3.0%, respectivamente ($P = 0.14$), aunque sin significancia estadística. Por otra parte, la frecuencia total de rechazo del tratamiento en 3.7% (Tabla 2) consideramos que es un buen resultado, muy inferior si se compara con cifras del 20% o más, reportadas para otros países en desarrollo.^{9,46} Las variables de recaída ($P = 0.93$) y muertes por toxicidad del tratamiento ($P = 0.99$) no mostraron variación en la comparación entre períodos (Figura 1). Como causa de mortalidad la LMA ocupa el primer lugar, seguida por los tumores cerebrales (Tabla 2).

Haciendo particular referencia a los resultados para LLA, el grupo de Recife-Brasil obtuvo una supervivencia libre de eventos de 63%.⁸ En nuestro estudio fue de 69% a cinco años y 65% a diez años. De esta forma, el nivel de desarrollo alcanzado por la unidad de Colsubsidio corresponde en términos generales al del período intermedio de Recife, con la presencia de algunos parámetros de su período reciente o de mayor desarrollo (Tabla 1).⁸

Dado que los resultados para la LLA se consideran como un indicador general de logros en la atención de los niños con cáncer, la comparación de los resultados de Colsubsidio con los del Instituto de Cancerología en Bogotá¹⁹ y los del estudio BFM-90²⁰ muestra que, aunque las cifras de pacientes en los tres estudios son diferentes, en general, los resultados obtenidos en Colsubsidio

son intermedios entre los del BFM-90 y los de Cancerología (Tabla 3). Esto se aprecia por ejemplo, en la frecuencia de remisión continua completa, que para Colsubsidio fue del 69%, mientras que para Cancerología fue del 45% y para el BFM-90 del 77.5%.

Cabe destacar la reducción en el uso de la radioterapia profiláctica cerebral en los casos de Colsubsidio, donde no se administró al 60.5% de los niños tratados, con el objeto de reducir secuelas neuroendocrinas, de aprendizaje, y segundas neoplasias.^{19,47} Como puede apreciarse, los resultados observados en los pacientes de Colsubsidio son ligeramente superiores a los de los pacientes tratados en el Instituto Nacional de Cancerología, pero aún distantes de los reportados por el BFM-90, especialmente con relación a la mortalidad antes de o durante la remisión completa (Tabla 3). Consideramos que parte de las diferencias observadas entre las dos instituciones de Bogotá podrían guardar relación con el nivel socioeconómico de las familias atendidas; mientras que en Colsubsidio todos los padres eran trabajadores de empresas afiliadas, con un ingreso diario aproximado de \$15 USD, Cancerología atiende pacientes desplazados y con alto índice de pobreza, con ingresos que llegan a ser tan bajos como de \$2 USD al día. Creemos que como meta cercana, ambas instituciones podrían mejorar su balance entre eficacia y toxicidad del tratamiento, parámetro conocido como índice terapéutico,⁹ buscando así reducir, tanto la mortalidad por complicaciones, como por toxicidad del tratamiento (Tabla 3).

En cuanto a los resultados informados de SG y SLE (Tabla 4), los mejores resultados fueron para los niños con linfoma Hodgkin, nefroblastoma (Wilms) y LLA. Los elementos de carácter técnico que consideramos relacionados con este resultado favorable fueron el inicio de tratamiento para leucemias y linfomas dentro de las primeras 24 h de su ingreso, y para el tumor de Wilms en el trans-operatorio, como lo recomienda el "National Wilms Tumor Study" (siglas en inglés NWTS).^{6,38,39}

Creemos que también jugó un papel fundamental en los resultados de supervivencia la aplicación, sin demoras ni interrupciones, de protocolos internacionales de quimioterapia mencionados en la Tabla 4.

Sin embargo, reconocemos que estos resultados son aún distantes de los informados por el SEER, particularmente para tumores cerebrales y para linfomas tipo Burkitt y Linfoblástico (Tabla 4). Sobre este punto, consideramos necesario trabajar activamente desde el futuro inmediato para optimizar la prevención secundaria, mediante educación continua a los colegas, para instruirles a "pensar en el cáncer" y lograr un diagnóstico más temprano, tarea que va a ser bien apoyada y motivada ante "la vista de resultados", lo que muy seguramente contribuirá para cambiar su "actitud pesimista" por una de "esperanzado optimismo" ante el cáncer infantil.

Consideramos que otros aspectos destacables que nos permitieron comparar los resultados obtenidos con los del SEER (Tabla 4) y que podrían ser aplicables en condiciones locales similares a las nuestras fueron: a) la educación personalizada ofrecida por el grupo médico y de enfermería al binomio familia-niño para favorecer su fidelidad al tratamiento, tarea apoyada en material educativo impreso y charlas grupales sobre nutrición, prevención de infecciones y signos de alerta; b) la creación del "hospital de día" que además de reducir los tiempos de hospitalización, hizo los tratamientos de quimioterapia más amables y permitió el apoyo compartido entre padres o cuidadores; c) este apoyo emocional facilitó que las familias "nuevas" pudieran conocer la realidad del cáncer y su tratamiento a través de "otro igual a mí", y también permitió que aprendieran sobre la prevención y el manejo de complicaciones comunes, y recibieran apoyo para cuando "las cosas no estuvieron bien". Para el periodo reciente se recibió la colaboración de la Organización Colombiana de Padres de Niños con Cáncer (OPNICER), afiliada a la Confederación Internacional de Grupos de

Padres de Niños con Cáncer (ICCCPO), miembro a su vez de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP).

Limitaciones del estudio. En primer término, el análisis se basa en información recopilada a partir de los registros clínicos de los pacientes, lo que podría afectar la calidad de los datos empleados en las comparaciones. Sin embargo, pensamos que esto es poco probable por dos razones. Primero, el cuidado clínico de los pacientes fue responsabilidad exclusiva de dos de los autores, quienes consignaron de manera sistemática y estandarizada los datos clínicos de todos los niños sujetos del estudio. Así, la información recolectada de cada paciente se obtenía por los mismos observadores, empleando las mismas definiciones y los mismos métodos. Segundo, todos los datos necesarios para este estudio fueron recuperados de los registros clínicos por uno de los investigadores, utilizando procedimientos estandarizados. De esta manera, es poco probable que la ausencia de información o los cambios en los métodos para obtenerla, a lo largo de los períodos que se comparan, sean una explicación suficiente para las diferencias encontradas.

Otro factor que puede contribuir, al menos en parte, a las diferencias encontradas, es la implementación de otras modificaciones en aspectos administrativos o clínicos que podrían haber contribuido a la mejoría observada a lo largo del tiempo. Por ejemplo, durante el período del estudio se mejoraron los servicios de apoyo diagnóstico (imágenes, laboratorio, patología) y terapéutico (disponibilidad de nuevos medicamentos para la atención de niños críticamente enfermos). Aunque no es posible establecer la proporción exacta en la que estos cambios influyeron sobre los resultados, consideramos poco probable que estas modificaciones hayan tenido un impacto mayor que el atribuido a las mejoras en aspectos que afectan de manera más directa la atención de los niños con cáncer, y que se han resumido en la Tabla 1.

No se realizó análisis multivariado de los parámetros mostrados en la Tabla 1 y que inciden directamente en la calidad de la atención, por considerarlos ampliamente referenciados en la literatura, con un número de pacientes superior al nuestro.^{2,5,8-11,15,20,42} y por no estar definido como objetivo del estudio.

Concluimos que la implementación de un conjunto de medidas de carácter técnico y administrativo, en una institución pediátrica de un país de medianos ingresos tuvo un impacto positivo en los resultados y la calidad de atención para los niños con cáncer.

Agradecimientos

- A la Caja Colombiana de Subsidio Familiar, Colsubsidio, pues como institución se responsabilizó de crear las condiciones favorables para la atención del niño con cáncer, destinando los recursos administrativos, profesionales y técnicos para garantizar la atención de su población afiliada de forma oportuna y en una sola institución.
- A todos los profesionales de la Clínica Infantil en Bogotá, que con su esfuerzo y dedicación, contribuyeron en modo significativo al cuidado de los niños con cáncer.
- A la Dra. Inés Elvira Ordóñez de la Fundación para la Investigación y Desarrollo de la Salud y Seguridad Social en Colombia (Fedesalud) por su estímulo constante para que esta experiencia fuera publicada.
- Al Dr. Jorge Ortega, Profesor emérito de la Universidad USC, Los Ángeles, California (USA) por sus invaluables aportes críticos en la elaboración de este manuscrito.

Autor de Correspondencia: Dra. Amparo Buendía Hernández

Correo electrónico: amparo.buendia@hotmail.com

Referencias

- Bleyer WA. What can be learned about childhood cancer from "Cancer Statistics Review 1973-1988". *Cancer* 1993;71:3229-3236.
- Kersey JH. Fifty years of studies of the biology and therapy of childhood leukemia. *Blood* 1997;90:4243-4251.
- Berg SL, Grisell DL, DeLaney TF, Balis FM. Principles of treatment of pediatric solid tumors. *Pediatr Clin North Am* 1991;38:249-267.
- Friedman HS, Horowitz M, Oakes WJ. Tumors of the central nervous system. Improvement in outcome through a multimodality approach. *Pediatr Clin North Am* 1991;38:381-391.
- Sandlund JT, Downing JR, Crist WM. Non-Hodgkin lymphoma in childhood. *N Engl J Med* 1996;334:1238-1248.
- Petruzzli MJ, Green DM. Wilms' tumor. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:939-952.
- Gurney JG, Bondy ML. Epidemiology of childhood cancer. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp. 1-13.
- Howard SC, Pedrosa M, Lins M, Pedrosa A, Pui CH, Ribeiro RC, et al. Establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area. *JAMA* 2004;291:2471-2475.
- Barr R, Ribeiro R, Agarwal B, Masera G, Hesseling P, Magrath I. Pediatric oncology in countries with limited resources. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp. 1604-1616.
- Ribeiro R, Pui CH. Saving the children—improving childhood cancer treatment in developing countries. *N Engl J Med* 2005;352:2158-2160.
- Nolan T, Angos P, Cunha AJ, Muhe L, Qazi S, Simoes EA, et al. Quality of hospital care for seriously ill children in less-developed countries. *Lancet* 2001;357:106-110.
- Masera G, Eden T, Schrappe M, Nachman J, Gadner H, Gaynon P, et al. Statement by members of the Ponte di Legno Group on the right of children to have full access to essential treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:103-104.
- The World Bank. *The Little Green Data Book* 2006. Washington: Communications Development Incorporated; 2006.
- Rodgers CC. Resources for children with cancer, their families, and physicians. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp. 1629-1729.
- American Academy of Pediatrics Policy Statement. Organizational principles to guide and define the child health care system and/or improve the health of all children section on hematology/oncology. *Guidelines for Pediatric Cancer Centers*. *Pediatrics* 2004;113:1833-1835.
- Pasmantier MW, Coleman M, Silver RT, Mamaril AP, Quigley CC, Galindo A Jr. Administration of a complex chemotherapy regimen: inpatient versus outpatient treatment. *Med Pediatr Oncol* 1983;11:333-335.
- Jessop DJ, Stein RE. Who benefits from a pediatric home care program? *Pediatrics* 1991;88:497-505.
- Girmenia C, Alimena G, Latagliata R, Morano SG, Celesti F, Coppola L, et al. Out-patient management of acute myeloid leukemia after consolidation chemotherapy. Role of hematologic emergency unit. *Haematologica* 1999;84:814-819.
- Buendia MT, Lozano JM, Suarez G, Saavedra C, Guevara G. The impact of acute lymphoblastic leukemia treatment on central nervous system results in Bogotá-Colombia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:643-650.
- Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* 2000;95:3310-3322.
- Schrappe M, Castillo L, Masera G, Riehm H, Starý J, et al. ALL IC-BFM 2002. A randomized trial of the I-BFM-SG for the management of childhood non-B acute lymphoblastic leukemia. Trial Steering Committee Eds. Final version of Therapy Protocol (May 3, 2002).
- Creutzig U, Ritter J, Schellong G. Identification of two risk groups in childhood acute myelogenous leukemia after therapy intensification in study AML-BFM-83 as compared with study AML-BFM-78. *AML-BFM Study Group*. *Blood* 1990;75:1932-1940.
- Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Reinhardt D, Herrmann J, Berthold F, et al. Improved treatment results in high-risk pediatric acute myeloid leukemia patients after intensification with high-dose cytarabine and mitoxantrone: results of Study Acute Myeloid Leukemia-Berlin-Frankfurt-Münster 93. *J Clin Oncol* 2001;19:2705-2713.
- Magrath IT. Malignant non-Hodgkin's lymphomas. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: Lippincott; 1989. pp. 415-455.
- Buendia MT, Terselich G, Vega R, Suarez G, Castro E, Posso H. Outcome in extensive abdominal small non-cleaved cell lymphoma (SNCCL) in children. Results with COMP Therapy (abstract). *Med Pediatr Oncol* 1998;31:266.
- Magrath I. Malignant non-Hodgkin's lymphomas in children. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: Lippincott; 1993. pp. 537-575.
- Ritter J, Schellong G, Wannenmacher M. Treatment of Hodgkin's disease in children. In: Riehm H, ed. *Malignant Neoplasms in Childhood and Adolescence*. New York: Karger; 1986. pp. 187-205.
- Buendia MT, Terselich G, Rueda E, Zea JM, Vega R, Barbosa G, et al. Retrospective analysis of 168 children with Hodgkin's disease and long-term follow-up results (abstract). *Med Pediatr Oncol* 1994;23:228.
- Donaldson SS, Hudson MM, Lamborn KR, Link MP, Kun L, Billet AL, et al. VAMP and low-dose, involved-field radiation for children and adolescents with favorable, early-stage Hodgkin's disease: results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3081-3087.
- Sposto R, Ertel IJ, Jenkin RD, Boesel CP, Venes JL, Ortega JA, et al. The effectiveness of chemotherapy for treatment of

- high grade astrocytoma in children: results of a randomized trial. A report from the Children's Cancer Study Group. *J Neurooncol* 1989;7:165-177.
31. Duffner PK, Cohen ME. Treatment of brain tumors in babies and very young children. *Pediatr Neurosci* 1985-1986;12:304-310.
 32. Lashford LS, Campbell RH, Gattamaneni HR, Robinson K, Walker D, Bailey C. An intensive multiagent chemotherapy regimen for brain tumours occurring in very young children. *Arch Dis Child* 1996;74:219-223.
 33. Packer R, Lange B, Ater J, Nicholson HS, Allen J, Walker R, et al. Carboplatin and vincristine for recurrent and newly diagnosed low-grade gliomas of childhood. *J Clin Oncol* 1993;11:850-856.
 34. Kun LE. Brain tumors. Challenges and directions. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:907-917.
 35. Evans AE, Jenkin RD, Spoto R, Ortega JA, Wilson CB, Wara W, et al. The treatment of medulloblastoma. Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine and prednisone. *J Neurosurg* 1990;72:572-582.
 36. Gajjar A. Recent advances in therapy for medulloblastoma. In: American Society of Clinical Oncology, eds. 1999 Spring Educational Book. Alexandria: American Society of Clinical Oncology; 1999. pp. 579-586.
 37. Tait DM, Thornton-Jones H, Bloom HJ, Lemerle J, Morris-Jones P. Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: the first multi-centre control trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP I). *Eur J Cancer* 1990;26:464-469.
 38. D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith JB, Evans A, Baum H, de-Lorimier A, et al. Treatment of Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1989;64:349-360.
 39. Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, Finklestein JZ, Grundy PE, Thomas PR, et al. Comparison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:237-245.
 40. Hayes FA, Smith EI. Neuroblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: Lippincot; 1989. pp. 607-622.
 41. United Nations General Assembly. 11 October 2002. Twenty-seventh special session, "A world fit for children", Resolution adopted by the general Assembly [on the report of the Ad Hoc committee of the whole (A/S-27/19/Rev.1 and corr. 1 and 2)] 6th plenary meeting 10 May 2002. A-RES-S27-2E [1].
 42. Berwick DM. Lessons from developing nations on improving health care. *BMJ* 2004;328:1124-1129.
 43. Blatt J, Copeland DR, Bleyer WA. Late effects of childhood cancer and its treatment. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: Lippincott; 1993. pp. 1091-1114.
 44. American Academy of Pediatrics. Hepatitis B. In: Pickering LK, ed. *Red Book (Libro Rojo)*. Memoria del Comité de Enfermedades Infecciosas para 2003. México: Intersistemas; 2004. pp. 383-403.
 45. Buitrago B. Patología geográfica: historia natural de las hepatitis B y D en Colombia. *Biomédica* 1991;11:5-26.
 46. Brown S, Belgaumi A, Ajaram D, Kofide A, Al Saad R, Sabbah R, et al. Loss to follow-up of patients with malignant lymphoma. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2004;13:180-184.
 47. Conter V, Arico M, Valsecchi MG, Rizzari C, Testi AM, Messina C, et al. Extended intrathecal methotrexate may replace cranial irradiation for prevention of CNS relapse in children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Münster-based intensive-chemotherapy. *The Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica. J Clin Oncol* 1995;13:2497-2502.