

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA

MEDICINA Y CIRUGÍA

**TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO
ACADÉMICO DE LICENCIATURA EN
MEDICINA Y CIRUGÍA**

**EVOLUCIÓN Y CARACTERÍSTICAS
EPIDEMIOLÓGICAS DE LA LEUCEMIA EN
NIÑOS ENTRE LOS 0 Y 14 AÑOS EN COSTA
RICA, DURANTE EL PERÍODO**

2000-2014

Sustentante:

Victoria Vásquez Montero

Tutor:

Dr. Christian Valverde Solano

Enero, 2017

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|--|----|
| AGRADECIMIENTO | ix |
| RESUMEN | x |
| ABSTRACT | xi |
| CAPÍTULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN | 12 |
| 1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN | 13 |
| 1.1.1 Antecedentes del problema | 13 |
| 1.1.2 Delimitación del problema | 14 |
| 1.1.3 Justificación..... | 14 |
| 1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN..... | 16 |
| 1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN | 17 |
| 1.3.1 Objetivo general | 17 |
| 1.3.2 Objetivos específicos..... | 17 |
| 1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES | 18 |
| 1.4.1 Alcances de la investigación | 18 |
| 1.4.2 Limitaciones de la investigación | 18 |
| CAPÍTULO: II MARCO TEÓRICO..... | 19 |
| 2.1 CONTEXTO HISTÓRICO Y TEÓRICO | 20 |
| 2.1.1 Costa Rica: Perfil demográfico | 20 |

| | |
|--|----|
| 2.1.2 Evolución de la salud infantil y la leucemia en Costa Rica | 25 |
| 2.1.3 El cáncer y la población infantil..... | 31 |
| 2.1.4 Evolución de la leucemia en el mundo..... | 33 |
| 2.2 CONTEXTO TEÓRICO CONCEPTUAL | 37 |
| 2.2.1 Definición de niñez | 37 |
| 2.2.2 Definición de la enfermedad | 38 |
| 2.2.3 Epidemiología y distribución mundial | 39 |
| 2.2.4 Factores de riesgo..... | 43 |
| 2.2.5 Manifestaciones clínicas | 45 |
| 2.2.6 Diagnóstico..... | 46 |
| 2.2.7 Clasificación de las leucemias..... | 48 |
| 2.2.8 Tratamiento general de las leucemias | 57 |
| CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO | 59 |
| 3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN | 60 |
| 3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN | 61 |
| 3.3 UNIDAD DE ANÁLISIS | 62 |
| 3.3.1 Área de estudio..... | 62 |
| 3.3.2 Fuentes de información:..... | 62 |
| 3.3.3 Población..... | 62 |
| 3.4 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN | 63 |

| | |
|--|-----|
| 3.5 VARIABLES | 65 |
| 3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES DE LOS OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 66 |
| CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS..... | 71 |
| CAPÍTULO V: DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS | 89 |
| CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES | 98 |
| BIBLIOGRAFÍA | 103 |
| ACRÓNIMOS Y GLOSARIO..... | 112 |
| ANEXOS | 114 |

INDICE DE GRÁFICOS

| | |
|--|----|
| Gráfico N° 1. Evolución de la mortalidad en infantil en Costa Rica. 1930-2010. | 26 |
| Gráfico N° 2. Tendencias en tasas de incidencia de cáncer pediátrico por sitio, edades de 0-19 años.1975-2010 | 40 |
| Gráfico N° 3. Tendencias en tasas de mortalidad de cáncer pediátrico por sitio, edades de 0-19 años.1975-2010. | 41 |
| Gráfico N° 4. Edad específica de leucemia linfocítica aguda por raza/etnia y leucemia mieloide aguda todas las razas combinadas. 2001-2010. | 50 |
| Gráfico N° 5. Prevalencia de leucemia en Costa Rica. 2000-2014. Tasa por 100.000 habitantes | 72 |
| Gráfico N° 6. Prevalencia de leucemia por sexo en Costa Rica. 2000-2014. Tasa por 100.000 habitantes | 73 |
| Gráfico N° 7. Prevalencia de leucemia por sexo y grupo etario de 0 a 4 años en Costa Rica. 2000-2014. Tasa por 100.000 habitantes..... | 74 |
| Gráfico N° 8. Prevalencia de leucemia por sexo y grupo etario de 5 a 9 años en Costa Rica. 2000-2014. Tasa por 100.000 habitantes..... | 75 |
| Gráfico N° 9. Prevalencia de leucemia por sexo y grupo etario de 10 a 14 años en Costa Rica. 2000-2014. Tasa por 100.000 habitantes | 76 |
| Gráfico N° 10. Tasa general de mortalidad de leucemia en Costa Rica. 2000-2014. Tasa por 100.000 habitantes | 77 |
| Gráfico N° 11. Tasa general de mortalidad de leucemia por sexo en Costa Rica. 2000-2014. Tasa por 100.000 habitantes | 78 |

| | |
|--|----|
| Gráfico N° 12. Tasa general de mortalidad de leucemia en el grupo etario de 0-4 años en Costa Rica. 2000-2014. Tasa por 100.000 habitantes | 79 |
| Gráfico N° 13. Tasa general de mortalidad de leucemia en el grupo etario de 5-9 años en Costa Rica. 2000-2014. Tasa por 100.000 habitantes | 80 |
| Gráfico N° 14. Tasa general de mortalidad de leucemia en el grupo etario de 10-14 años en Costa Rica. 2000-2014. Tasa por 100.000 habitantes | 81 |
| Gráfico N° 15. Prevalencia por tipo de leucemia en Costa Rica. 2000-2014. Tasa por 100.000 habitantes | 82 |
| Gráfico N° 16. Tasa general de mortalidad por tipo de leucemia en Costa Rica. 2000-2014. Tasa por 100.000 habitantes | 83 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura N° 1. Pirámides de población Costa Rica. 2000 y 2011. | 21 |
| Figura N° 2. Índice de Bienestar de la Niñez y la Adolescencia cantonal en Costa Rica. 2013. | 23 |
| Figura N° 3. Índice de Calidad de la Salud Ambiental Cantonal Costa Rica. 2011. | 24 |
| Figura N° 4. Mapa cantonal de prevalencia de leucemia en Costa Rica. 2000-2014..... | 85 |
| Figura N° 5. Mapa cantonal de mortalidad de leucemia en Costa Rica. 2000-2014..... | 87 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla N° 1. Causas de mortalidad en niños, Costa Rica..... | 27 |
| Tabla N° 2. Operacionalización de las variables de los objetivos específicos | 66 |

AGRADECIMIENTO

A Dios, quien me permitió alcanzar un sueño en mi vida.

A mi papá, quien me ha brindado el apoyo que he necesitado.

Al señor Tutor Chistian Valverde, al señor Lector Daniel Pérez, y al Filólogo Carlos Palma quienes con sus consejos y observaciones enriquecieron la realización del proceso investigativo llevado a cabo.

RESUMEN

Introducción: La leucemia es la principal neoplasia maligna en la niñez, sin embargo no se ha logrado aclarar la etiología precisa; aunque se sabe que su origen sea posiblemente multifactorial. **Objetivo:** Determinar la evolución y las características epidemiológicas de la leucemia en la población infantil entre los 0 y 14 años, en Costa Rica durante el periodo 2000-2014. **Materiales y métodos:** las tasas de mortalidad y la prevalencia se calcularon con base en los datos del Registro Nacional de Tumores, el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), y a la población correspondiente para cada año por edad y sexo. Los mapas cantonales se realizaron por medio del programa GeoDa; utilizado para el análisis de datos espaciales y la geovisualización. **Resultados:** la prevalencia de leucemia durante el periodo de estudio fue de 5,26 por cada 100 mil niños, predomina el rango de edad de 0-4 años y es mayor en el sexo masculino, se evidencia el aumento de casos anuales durante el estudio, la tasa de mortalidad fue de 1,5 por cada 100 mil niños, se lograron visualizar cantones con altos rangos de prevalencia y mortalidad con características específicas. **Conclusiones:** la población pediátrica en Costa Rica presenta una de las mayores prevalencias a nivel mundial, en contraste con las bajas tasas de mortalidad por leucemia, se detectaron zonas geográficas con rangos significativos, por lo tanto se podría considerar un problema de salud que amerita más investigación.

Palabras claves: Leucemia, niñez, prevalencia, mortalidad, zonas geográficas, genética.

ABSTRACT

Introduction: Leukemia is the main malignant neoplasm in childhood, but it has not been possible to clarify the precise etiology; although it is known that its origin is possibly multifactorial. **Objective:** To determine the evolution and epidemiological characteristics of leukemia in children between 0 and 14 years old, in Costa Rica during the period 2000-2014. **Materials and methods:** Mortality rates and prevalence were calculated based on the data of the National Registry of tumors, the National Institute of Statics and Census, and the corresponding population for each year by age and sex. The cantonal maps were made through the Geode program; Used for spatial data analysis and geo-visualization. **Results:** the prevalence of leukemia during the study period was 5.26 per 100,000 children, the age range of 0-4 years predominates and is higher in the male sex, the increase in annual cases during the study, the mortality rate was 1.5 per 100 thousand children, it was possible to visualize cantons with high prevalence and mortality rates with specific characteristics. **Conclusions:** the pediatric population in Costa Rica has one of the highest prevalence worldwide, in contrast to the low mortality rates due to leukemia, geographical areas with significant ranges were detected, therefore it could be considered a health problem which warrants further investigation.

Keywords: Leukemia, childhood, prevalence, mortality, geographic areas, genetics.

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1.1 Antecedentes del problema

La leucemia se encuentra entre los diez tipos de cánceres más frecuentes en el mundo⁽¹⁾.

Una de las particularidades de las neoplasias infantiles es que difieren mucho en las características observadas con tumores vistos en diferentes etapas de la vida. En general, la leucemia representa alrededor de una tercera parte de todos los cánceres infantiles.

Los cánceres que son más comunes en niños de 0 a 14 años son leucemia linfocítica aguda (26%), cerebro y el sistema nervioso central (SNC) (21%), neuroblastoma (7%) y linfoma no Hodgkin (6%), mientras que los tres principales tipos de cáncer entre los sobrevivientes son la leucemia linfocítica aguda, el cerebro y SNC, y el linfoma de Hodgkin⁽¹⁾.

Su incidencia se ha incrementado en diferentes regiones del mundo. Los países en vías de desarrollo están experimentando el fenómeno de la “transición epidemiológica”, donde el cáncer ocupa una de las primeras causas de muerte⁽²⁾.

Aunque la etiología se desconoce, se han descrito algunos factores predisponentes genéticos, virales y ambientales.

La leucemia aguda es tanto a nivel nacional como internacional la neoplasia de causa maligna de mayor incidencia en la niñez, según datos del departamento de hematología del Hospital Nacional de Niños un 43% de los diagnósticos de cáncer se debe a leucemia aguda⁽³⁾, siendo esto un promedio anual entre los años 2007-2011.

Según los datos del Registro Nacional de Cáncer de Cuba, la leucemia comprende de 37-38% de las neoplasias de la niñez⁽⁴⁾ para el 2011, mientras que el Ministerio de Salud de

Chile reporta que este cáncer corresponde al 35-40%⁽⁵⁾ de todos los cánceres para el 2010. Aunque la supervivencia de los pacientes con leucemia linfocítica aguda ha mejorado notablemente en los países desarrollados, la mortalidad sigue siendo alta en los que están en desarrollo⁽⁶⁾.

De las defunciones por cáncer en menores de 15 años, registradas en Colombia en 2005, 45% correspondieron a leucemias de cualquier tipo⁽⁷⁾, para el año 2008 en el mismo país ya había aumentado a 48%⁽⁸⁾. En cuanto a Costa Rica, no existen análisis espacio temporales de dicha enfermedad recientes, y en general en la población pediátrica existe poca epidemiología e investigación publicada al respecto.

En el año 2008, se realiza el primer estudio en población infantil diagnosticada con leucemia a nivel de Centroamérica mediante la técnica molecular de la transcriptasa reversa; en busca del cromosoma Philadelphia, el cual se asocia a la presentación de varios tipos de leucemia.

1.1.2 Delimitación del problema

El estudio se realiza sobre toda la población entre los 0 y 14 años diagnosticados de leucemia y que han fallecido en Costa Rica, del año 2000 al 2014.

1.1.3 Justificación

La leucemia aguda es la principal causa de cáncer infantil, y en distintos estudios a nivel mundial se ha mencionado que Latinoamérica y Costa Rica en especial es uno de los países que cuenta con los índices más altos en leucemia, a pesar de esto en el país los estudios epidemiológicos son escasos, tanto para este tipo de cáncer como para la población infantil en general.

Según informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), no todos los países de ingresos bajos y medianos cuentan con registros oncológicos que permitan deducir las tasas de incidencia, por lo que es difícil tener una idea general de la importancia del cáncer infantil en las distintas partes del mundo. Según se desprende de la información disponible, parece haber grandes variaciones en la incidencia de algunos cánceres infantiles como la leucemia⁽⁹⁾.

No se ha logrado aclarar la etiología precisa; aunque se sabe que su origen sea posiblemente multifactorial, se ha documentado que existen causas ambientales que podrían influir en su expresión, bajo determinado tiempo y lugar.

Además, se han registrados países y áreas geográficas específicas donde su prevalencia es considerable dando paso a la teoría que deben de existir etiologías no descubiertas aunque podrían ser de ayuda para comprender mejor dicha enfermedad.

Si se logra evidenciar una prevalencia mayor según variaciones geográficas o en tiempo, podría ser un cimiento para futuras investigaciones a nivel local, sobre factores contribuyentes al inicio de la enfermedad.

En nuestro país, la mayoría de estudios realizados en leucemia, han sido principalmente a nivel citogenético, sin embargo esto hace aproximadamente diez años. Tomando en cuenta que la leucemia tiene un gran impacto negativo en la vida de los niños y la sociedad, así como una alta prevalencia en esta población, se decide realizar una investigación, en la cual se describan las características epidemiológicas en un periodo determinado, en busca de resultados que pudieran incentivar nuevas investigaciones.

1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál ha sido la evolución y las características epidemiológicas de la leucemia en la población de 0 a 14 años, en Costa Rica durante el periodo del 2000-2014?

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1 Objetivo general

Determinar la evolución y las características epidemiológicas de la leucemia en la población infantil entre los 0 y 14 años, en Costa Rica durante el periodo 2000-2014.

1.3.2 Objetivos específicos

- Describir la prevalencia de la leucemia en menores de 14 años, según sexo y edad en Costa Rica durante el periodo 2000-2014.
- Identificar la mortalidad por leucemia en la población pediátrica costarricense según sexo y edad, durante el periodo 2000-2014.
- Reconocer los diferentes tipos de leucemia que se han presentado en Costa Rica durante los años 2000-2014.
- Describir la distribución geográfica de la prevalencia y mortalidad de la leucemia en menores de 14 años en Costa Rica, del año 2000 al 2014.

1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES

1.4.1 Alcances de la investigación

- Se puso en evidencia que la leucemia infantil es un importante problema; tanto de la sociedad costarricense como a nivel mundial, y la necesidad de incentivar más investigación al respecto.
- Se estableció un precedente demográfico del comportamiento de la leucemia infantil a nivel nacional.
- Se obtuvieron mediante la investigación resultados que sirven de base a futuras investigaciones, tantos a médicos generales, especialistas, epidemiólogos, sociólogos, así como a cualquier otro investigador de la salud.

1.4.2 Limitaciones de la investigación

- El uso de término niñez y la correcta delimitación correspondiente a los años cronológicos que abarca, esto debido a que a pesar de que existe diversa bibliografía no se demarca con exactitud la edad exacta que diferencia la niñez de la adolescencia, como consecuencia de las diferentes perspectivas que se tienen respecto a estos conceptos, desde el punto de vista: cultural, jurídico, psicológico y biológico.

CAPÍTULO: II MARCO TEÓRICO

2.1 CONTEXTO HISTÓRICO Y TEÓRICO

2.1.1 Costa Rica: Perfil demográfico

Costa Rica es un país centroamericano, su territorio cuenta con una superficie total de 51.100 km², con una densidad poblacional de 94,6 habitantes por km². Para el año 2015 se contabilizaba una población total de 4.833.752 habitantes⁽¹⁰⁾.

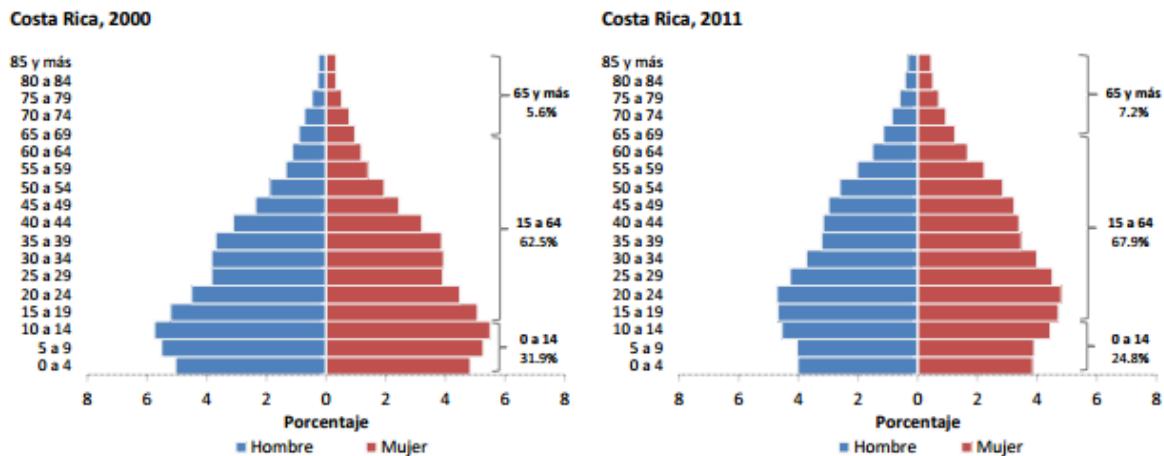
Limita al norte con Nicaragua, al sur con Panamá, al este con el mar Caribe y al oeste con el Océano Pacífico. La división territorial y administrativa del país lo divide en siete provincias, 81 cantones y 473 distritos.

Costa Rica experimentó el siglo pasado un aumento importante en la población, esto debido al aumento de la esperanza de vida, disminución de la mortalidad y cambios en los patrones de migración. En contraste con el siglo XXI, en el cual se observa que la población no ha aumentado en cifras importantes.

Al observar ambas pirámides poblacionales de Costa Rica, se logra ver la reducción de la población infantil a diferencia de la población adulta mayor y la población en edades reproductivas que tienden al aumento.

Este fenómeno es ya conocido, y representa una tendencia mundial a la inversión de la pirámide poblacional y con el respectivo aumento de la población adulta mayor y una disminución marcada de la población infantil.

Figura N° 1. Pirámides de población Costa Rica. 2000 y 2011.



Fuente: ⁽¹⁰⁾

Entre todos estos cambios no se puede dejar de lado la importancia del análisis de la migración, ya que esta explica el efecto que los movimientos migratorios puedan producir sobre la estructura poblacional, principalmente, porque la población migrante suele presentar características demográficas específicas. Del mismo modo, la migración implica un cambio en la dinámica social y económica de las sociedades⁽¹⁰⁾. Costa Rica por ser un país con dos fronteras y ser una vía de comunicación importante entre los países centroamericanos, cuenta con altos índices de migración.

En cuanto a los grupos etarios, el porcentaje de 0 a 14 años corresponde a un 22%, de 15 a 64 años un 68,9% y mayores de 65 años un 9,1%, esto para el año 2015⁽¹⁰⁾. La esperanza de vida al nacer es de 77,5 años para los hombres y de 82,65 años para las mujeres para el 2015.

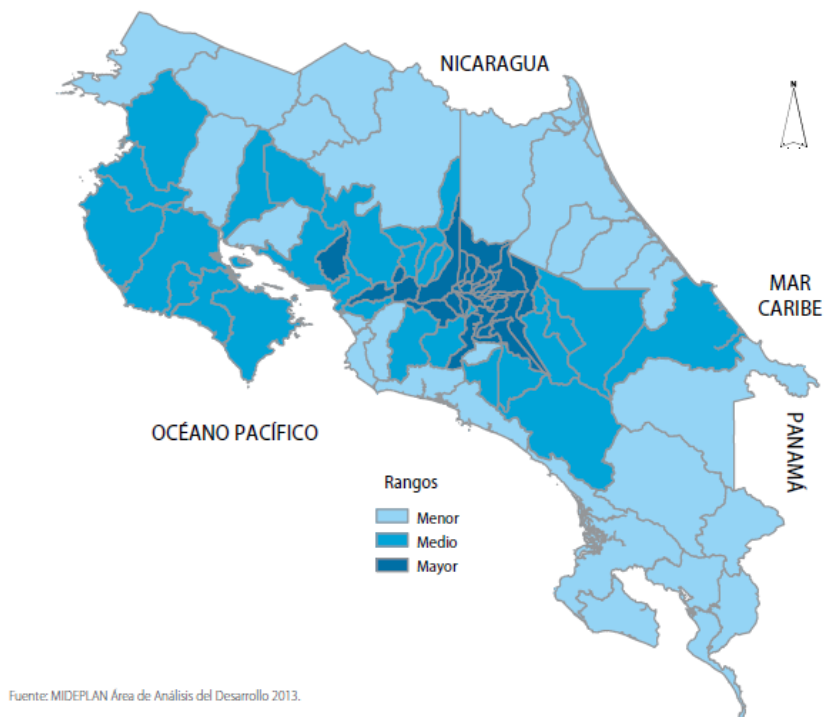
Para este mismo año, la tasa bruta de mortalidad fue de 4,6 muertes por cada 1000 habitantes, la tasa de mortalidad infantil fue de 7,8 por cada 1000 nacidos vivos⁽¹⁰⁾, la tasa

de mortalidad materna de 2,8 mujeres por 10.000 nacidos vivos⁽¹¹⁾, y una tasa de natalidad, para ese mismo año, de 54,2 nacimientos anuales por cada 1000 mujeres en edad fértil.

Las tres principales causas de muerte en la niñez en Estados Unidos, para el 2008, son accidentes, cánceres y anomalías congénitas⁽¹⁾. En Costa Rica para el año 2013, los tres principales grupos de causas de mortalidad infantil (menores de 1 año) en orden descendente fueron: afecciones originadas en el periodo perinatal, malformaciones congénitas y enfermedades del sistema respiratorio.

El Ministerio de Planificación Nacional y Política Económica, ha medido a nivel cantonal el Índice de Bienestar de la Niñez y la Adolescencia (IBINA); el término bienestar infantil hace referencia a la calidad de vida y oportunidades de desarrollo con las que cuenta dicha población, donde se busca analizar diferentes variables, agrupadas en tres grupos, como los son condiciones materiales de la vivienda, el entorno del hogar e ingresos y el proceso de formación, creando bases de datos importantes para poder utilizar en posteriores investigaciones y lograr comparar dichos índices y sus dimensiones con otras problemáticas nacionales relacionadas con esta población.

Figura N° 2. Índice de Bienestar de la Niñez y la Adolescencia cantonal en Costa Rica. 2013.



Fuente:⁽¹²⁾

Los resultados que presenta el Índice de Bienestar de la Niñez y la Adolescencia del 2013, tienen un comportamiento análogo con los resultados del Índice de Desarrollo Social para ese mismo año. Lo anterior refleja cómo la calidad de vida de la población infantil y adolescente se encuentra estrechamente vinculada con niveles de desarrollo social alcanzados por la sociedad⁽¹²⁾.

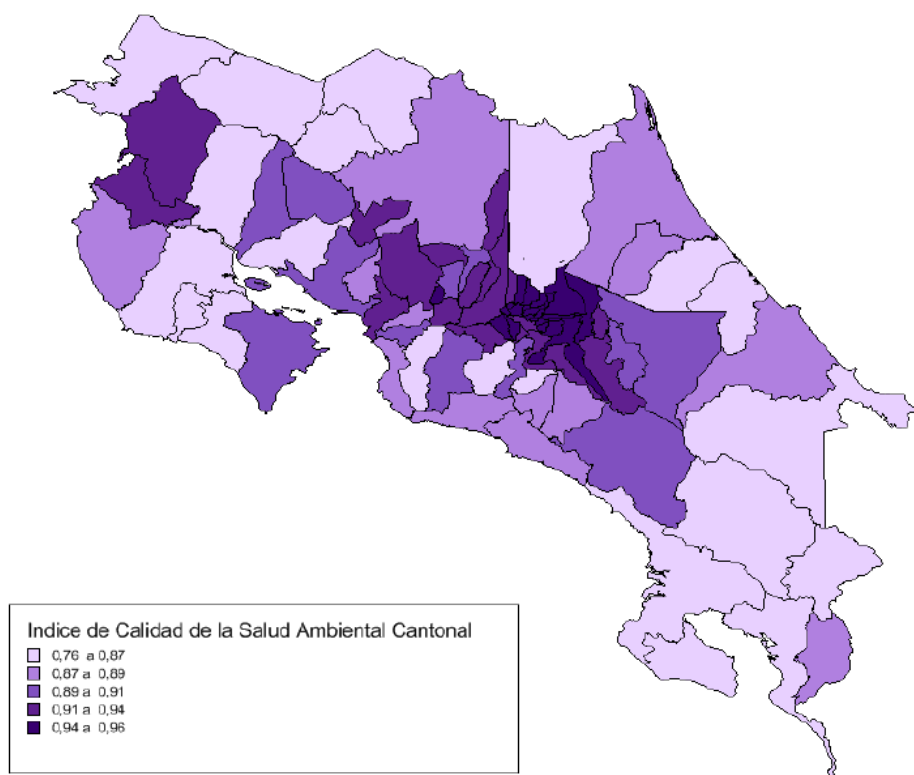
El IBINA cantonal confirma que los cantones del Gran Área Metropolitana (GAM) son los que reflejan un mayor bienestar, los tres cantones con mayores niveles de bienestar son los de la región Central, específicamente concentrados en Heredia, mientras los últimos tres cantones se ubican en las partes más alejadas de nuestro país como son Upala, Talamanca y Los Chiles.

Se ha concentrado el mayor bienestar y desarrollo, tanto social como humano, hacia el centro del país y en menor medida hacia la periferia.

Las condiciones donde se desarrolle la persona generan circunstancias de vida y se convierten en determinantes sociales de la salud, que se presentan geográficamente por medio de los diferentes comportamientos de las enfermedades y su perfil epidemiológico.

En Costa Rica, los territorios con peor calidad de la salud ambiental tienden a concentrar mayor proporción de población rural, mayor proporción de población migrante y son también los territorios de mayor inequidad de ingresos⁽¹³⁾.

Figura N° 3. Índice de Calidad de la Salud Ambiental Cantonal Costa Rica. 2011.



Fuente:⁽¹³⁾

Se puede observar cómo los niveles más bajos se distribuyen hacia el interior del país, hacia las fronteras y así como en las costa Caribe y algunas partes de la costa del océano Pacífico norte.

Lo que sucede en los primeros años de vida determina el posterior desarrollo como individuos. Durante el periodo de la niñez y la adolescencia se adquieren las habilidades básicas para en un futuro desarrollarse en la sociedad e integrarse adecuadamente con los roles sociales, la niñez es la época donde se construye la base de la sociedad. Por tal razón la inversión en salud, investigación y educación es un medio para asegurarse de la calidad humana, social y cultural que va a conformar el país y hacer frente a los nuevos retos.

2.1.2 Evolución de la salud infantil y la leucemia en Costa Rica

Para el año 1927 se inicia de forma amplia, organizada y sistemática a hacer frente a los grandes problemas de salud existentes para la época, con la creación de la Secretaría de Salubridad Pública y Protección Social. Entonces, la mortalidad infantil era sumamente elevada, pues estaba en alrededor de 350 por cada mil nacidos vivos y la mortalidad general era mayor de 40 por mil habitantes⁽¹⁴⁾.

Desde finales del siglo antepasado, el estado costarricense impulsó la educación primaria e iniciativas de salud pública. La primera medida específica hacia la niñez se llevó a cabo en la década del 30, con la creación del Patronato Nacional de la Infancia en el año 1930 y luego el Código de la Niñez en 1932. Al igual que ocurrió con instituciones y normativas de esta naturaleza, creadas en otras naciones de América Latina y Europa durante la misma época.

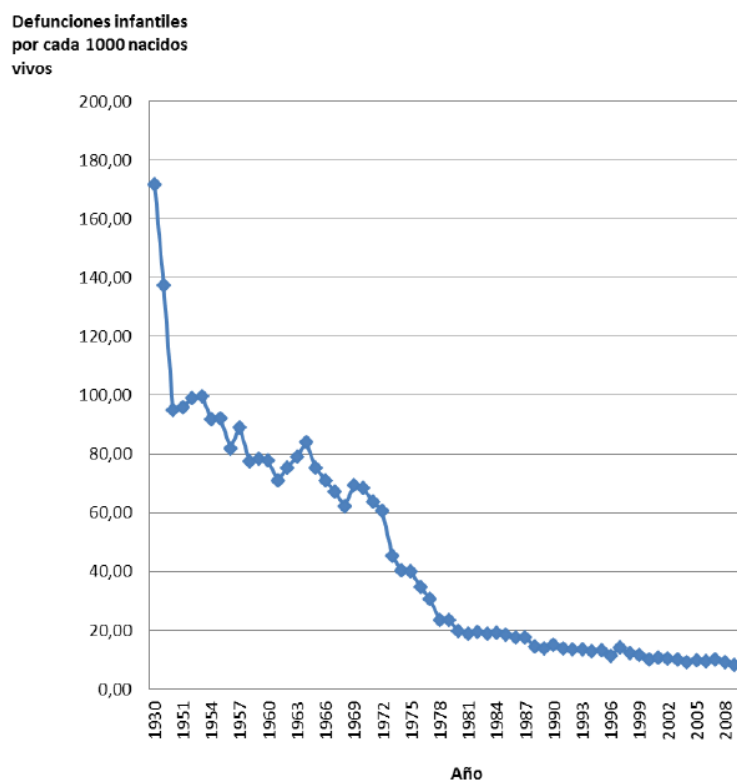
En los años cuarenta se da uno de los pasos más grandes en el sistema de salud del país, la creación de la Caja Costarricense de Seguro Social, que hasta hoy día se considera una joya y posiciona a Costa Rica como uno de los países con mejores índices de salud.

En Costa Rica se han logrado importantes mejoras en los índices de salud, particularmente a partir de la década de los años 70, como resultado de cambios políticos y socioeconómicos, que se ven reflejados en las condiciones de vida y salud de la población.

En los setenta se consolida la política universal de atención de las necesidades básicas de la niñez y la adolescencia y es a partir de esta década, cuando se comienzan a ver cambios muy marcados sobre todo en la reducción de la mortalidad infantil.

Las muertes infantiles eran el mayor problema epidemiológico del país en el decenio de 1960, pues representaban el 40 % de las defunciones registradas⁽¹⁵⁾.

Gráfico N° 1. Evolución de la mortalidad en infantil en Costa Rica. 1930-2010.



Fuente: ⁽¹³⁾

Costa Rica ha pasado por una “transición epidemiológica” en la cual la caída dramática de la mortalidad causada por enfermedades transmisibles ha sido marcada. Como resultado de

estos cambios, en el país van a predominar las enfermedades crónicas y relacionadas con estilos de vida, desplazando a las de carácter transmisible, que habían existido como patrón.

Tabla N° 1. Causas de mortalidad en niños, Costa Rica.

| Antes de 1950 | De 1950 a 1970 | De 1970 a 1983 |
|---|---|---|
| Paludismo Anquilostomiasis Tuberculosis Desnutrición Diarreas Neumonías Otras infecciones | Diarreas Neumonías Otras infecciones Enfermedades que se pueden prevenir mediante vacunación Afecciones perinatales | Afecciones perinatales Malformaciones congénitas Neumonías Bronconeumonías |

Fuente: Elaboración propia, adaptado de ⁽¹⁴⁾.

Estos cambios coinciden con el primer Plan Nacional de Salud, la promulgación de la Ley de Universalización del Seguro Social, la Ley de Traspaso de Hospitales al Seguro Social, la Ley General de Salud y la implantación de los programas de Salud Rural y de Salud Comunitaria.

Las enfermedades diarreicas y las infecciosas respiratorias tradicionalmente fueron, las principales causas de muertes infantiles en Costa Rica, que gracias a estos cambios disminuyeron drásticamente. Sin embargo, se dieron complicaciones del embarazo y parto y anomalías congénitas que lograron variaciones pequeñas. Para lograr mejoras en estas se tuvieron que tomar otras medidas como controles prenatales más estrictos, atención del parto y postparto y la planificación familiar.

Además, se hacen otras intervenciones en salud como lo son los reforzamientos de las campañas de inmunizaciones, mejora la prestación de servicios de saneamiento (agua potable y eliminación de excretas) en las zonas rurales, sumado a otros acontecimientos de la década anterior como la creación de la Facultad de Medicina en 1961, con lo cual el número de médicos por 10 000 habitantes pasó de 2,8 en 1960 a 5,6 en 1970 y a 7,8 en

1980; la creación del Instituto Nacional de Acueductos y Alcantarillados en 1961 y la inauguración del Hospital Nacional de Niños en 1964.

La educación de la madre es uno de los factores que mejor se identifica como determinante de la mortalidad infantil. Como consecuencia de grandes mejoras en la escolaridad de los niños durante los decenios de 1940 y 1950, la proporción de mujeres con educación primaria completa se incrementó notablemente, de 28% en 1960 a 66% en 1980. Se encontró que los hijos de mujeres sin instrucción tenían cuatro veces más probabilidades de morir que los de madres con estudios secundarios, lo que sugiere que podían alcanzarse importantes reducciones de la mortalidad con mejoras en la educación de la mujer⁽¹⁵⁾.

Ya con los cambios en las causas de mortalidad, las enfermedades crónicas y los cánceres van tomando su protagonismo, ya para 1962 se publican las primeras investigaciones epidemiológicas del cáncer en el país por el doctor De Céspedes⁽¹⁶⁾. En ese mismo año se crea en el Hospital San Juan de Dios el primer Servicio de Oncología del país.

En 1967 y tras la creación del Hospital Nacional de Niños, se organiza el Servicio de Hematología de Niños a cargo de los doctores Elías Jiménez y Miguel Martínez. El doctor Elías Jiménez Fonseca, pediatra hematólogo venía recién formado del Hospital Infantil de México, el servicio crece y en 1974 crean el Laboratorio de Investigación en Hematología con la dirección del doctor Rafael Jiménez Bonilla, quien estudio hematología en el Hospital Infantil de México y en el Saint Thomas's Hospital de Londres, Inglaterra.

Para el año 1970, en este mismo hospital, el doctor Francisco Lobo Sanahuja, crea el servicio especializado para el tratamiento de los tumores sólidos de los niños, luego llamado Servicio de Oncología de Niños⁽¹⁶⁾.

En febrero de 1973, se realizó en Cuba, la Primera Jornada Latinoamericana de Trabajos Cooperativos de Hematología, a la cual asistieron los principales hematólogos latinoamericanos. Durante ese congreso se propuso la creación de grupos cooperativos de trabajo en las diferentes áreas de la hematología, y a partir de ese momento los hospitales de Costa Rica que contaban con el servicio de hematología se adhirieron a sus protocolos. Es importante mencionar que en este arduo proceso el Hospital Nacional de Niños contaba con las asesorías dadas por los médicos del Saint Jude Children's Research Hospital.

Es así como se introducen los tratamientos con múltiples drogas, con los cuales se logra dar por primera vez a los pacientes leucémicos una remisión clínica. La preocupación por la recolección, procesamiento y análisis de la información en cáncer fue plasmada en 1976 con la creación del Registro Nacional de Tumores.

Un paso esencial en el manejo de las leucemias se dio en 1985, con el primer trasplante de médula ósea realizado en el Hospital Nacional de Niños, con la ayuda del servicio de inmunológica del Hospital de Gotemburgo, Suecia.

Desde las descripciones de los primeros científicos en estudiar esta patología hace aproximadamente 200 años hasta nuestros días, lo que se logra concluir, después de arduas investigaciones, es que la verdad etiológica se encuentra en la interacción entre muchas de las variables expuestas, desde los diversos enfoques que se le ha dado, existiendo causas necesarias y otras suficientes, con la posibilidad de que existan aún causas no conocidas, haciendo sin duda necesaria la persistente investigación.

Durante estos años, los laboratorios de hematología son los encargados de clasificar la enfermedad por medio de su morfología celular y estudios citoquímicos más avanzados, con el progreso del conocimiento de la enfermedad su metodología diagnóstica empezó a sofisticarse.

Una de las mejores armas que se ha utilizado en la exploración de las leucemias son los estudios citogenéticos, los cuales han permitido no solo facilitar el diagnóstico sino además, ayudar a tomar mejores decisiones en cuanto al manejo según los resultados obtenidos de los estudios, y conocer mejor la fisiopatología de la enfermedad. El desarrollo de la citogenética humana en Costa Rica se inició hace poco más de 50 años, en la facultad de medicina de la Universidad de Costa Rica.

Posterior a lo expuesto, se produjo una brecha de 10 años en la cual el país se quedó rezagado. En 1975, a instancias del primer genetista clínico nacional, Mario Saborío Ruíz, se le encomienda al joven microbiólogo Julio Rivera la labor de montar el laboratorio de citogenética del Hospital Nacional de Niños Carlos Sáenz Herrera⁽¹⁷⁾.

En el año 1975 el Hospital Nacional de Niños inicia la especialización en hematología pediátrica y la Universidad de Costa Rica inicia en 1977 un programa de especialización para microbiólogos. Hace poco más de veinte años la Universidad de Costa Rica, junto con el Hospital México, comenzaron a hacer estudios de cromosopatías adquiridas, a enfermos adolescentes y adultos con leucemias, con síndromes mieloproliferativos, mielodisplásicos e hipereosinofílicos⁽¹⁸⁾. Desde este momento se logra también hacer el diagnóstico de cromosoma Filadelfia para confirmar el diagnóstico citopatológico inicial de algunas leucemias.

Este servicio se ofrece a todos los hospitales de la seguridad social y a hospitales privados. A lo largo de los últimos años Costa Rica ha creado y logrado mantener uno de los sistemas de salud pública con más éxito y reconocimiento mundial, aun comparándolo con países más desarrollados y que invierten cantidades de dinero muchos más importantes, se siguen manteniendo niveles de salud de los más altos del mundo. Paralelo a la disminución de las enfermedades infectocontagiosas y nutricionales, se ha visto que las enfermedades genéticas adquieren una posición cada vez de mayor importancia en las causas de mortalidad infantil.

2.1.3 El cáncer y la población infantil

En general, se considera que el cáncer tiene una base genética: células normales sufren una transformación progresiva, tras la adquisición multisequencial de mutaciones en su genoma, provocando finalmente la proliferación incontrolada de un clon celular en un determinado tejido, que escapa a los procesos naturales de senescencia (apoptosis o muerte celular programada) por lo que se inmortaliza ese clon y su crecimiento se hace indefinido⁽¹⁹⁾.

La combinación de factores genéticos y ambientales constituye la causa fundamental de la tumorogénesis, teniendo en el cáncer infantil una gran influencia los factores genéticos⁽²⁰⁾. En los adultos muchas de esas mutaciones génicas reflejan los resultados acumulados por el envejecimiento y la exposición prolongada a sustancias o agentes llamados cancerígenos, sin embargo en la niñez ha sido muy difícil identificar las posibles causas relacionadas con el ambiente, por dos razones, la baja incidencia de cáncer infantil y por otra la difícil determinación a que pudieron estar expuestos antes de enfermar, que diera cambios mutagénicos tan rápidos.

En la época pediátrica, la frecuencia de cáncer explicada por causas genéticas se calcula entre el 4 -10 % de los casos⁽²¹⁾. Los antecedentes familiares neoplásicos se han considerado clásicamente como un factor de riesgo importante para el desarrollo de cánceres.

El conocimiento de las bases genéticas implicadas en algunos tipos de cáncer o en algunos síndromes con una susceptibilidad alta a padecer neoplasias, ayuda a entender un poco más la etiología de los tumores, y a su vez las implicaciones en el diagnóstico, tratamiento, cribado y la prevención. Actualmente las medidas de prevención en contra del cáncer infantil no han sido eficaces. No obstante, la identificación de susceptibilidad hereditaria podría ser muy relevante para el paciente y su familia. En algunos tipos de cánceres, este conocimiento haría posible la instauración de medidas de prevención sobre todo para la detección precoz de las neoplasias, en las familias donde ya se han presentados casos previamente.

La predisposición genética al cáncer se debe a mutaciones que están presentes en todas las células del organismo. Estas mutaciones, que se denominan mutaciones germinales porque han sido adquiridas por vía germinal, son precigóticas y pueden haberse heredado o pueden ser el resultado de una mutación nueva en una de las células germinales de los progenitores. Por tanto, sería la primera vez que la mutación aparece en la familia. En un individuo sin predisposición genética al cáncer, las mutaciones se producen en las células somáticas y son poscigóticas⁽²²⁾.

2.1.4 Evolución de la leucemia en el mundo

La leucemia es una patología neoplásica que se origina en la médula ósea, que sin tratamiento lleva rápidamente a la muerte. Fue descubierta en el mundo hace casi 200 años, por lo que puede considerarse un problema reciente comparado con otros grandes flagelos de la humanidad⁽²³⁾. La historia es una suma de muchas y pequeñas historias dentro de una misma, que sucedieron en caminos paralelos y se cruzan con el paso del tiempo, dando como resultado conocimientos fascinantes.

La leucemia fue descubierta casi al mismo tiempo por cuatro médicos brillantes, que aportaron conocimientos y bases médicas para muchísimas otras patologías: Velpeau, Donné, Bennett y Virchow, sin embargo a lo largo de la historia, intervienen otros investigadores que hicieron posible el conocimiento adquirido hasta la época.

El primero en describir esta enfermedad fue Velpeau en 1827, el cual observó un paciente de 63 años con fiebre, debilidad y encontró en la autopsia un hígado y un bazo enormes⁽²³⁾, y se planteó una interrogante crítica: “¿ Si la condición del bazo y el hígado causan la descomposición de la sangre, o, ¿podría ser que el líquido anormal produce la ampliación de estos órganos?”⁽²⁾.

Alfred Donné; para 1837, era consciente de la presencia en sangre de tres tipos de células, es decir, glóbulos rojos, blancos (mucosos) y plaquetas. Donné fue acreditado por realizar el primer informe que describe la leucemia como una anomalía hematológica, y habría sido la primera persona que describió microscópicamente las células leucémicas⁽²⁴⁾.

Rudolph Virchow, sugirió que se trataba la de “Enfermedad de los glóbulos blancos” e inventó el término "leukämie", es decir leucemia⁽²⁴⁾, y fue el primero en proponer que el problema no era infeccioso sino una patología diferente que afectaba a ciertos órganos.

En 1845, Bennett publica un artículo titulado “Dos casos de enfermedad e hipertrofia del bazo en los que la muerte tuvo lugar a partir de la presencia de materia purulenta en la sangre " ⁽²⁵⁾. Concluyó que toda la sangre estaba afectada y que el paciente había sufrido una transformación dentro de su sistema sanguíneo, y no una inflamación. Esta publicación va a ser reconocida años después como la primera descripción de leucemia.

Bennett ni Virchow para ese momento lograron dilucidar cuál era la causa de dicha enfermedad, pero sí fueron capaces de diferenciarla de un proceso infeccioso, gracias al análisis de los datos clínicos. En 1856, Virchow publicó un artículo que contenía muchos de los principios de fisiopatología de la leucemia, que aún hoy tienen validez; allí definió la leucemia como un proceso patológico autónomo, progresivo, con un aumento de las células blancas y una disminución de los glóbulos rojos, al que se sumaban cambios notables del bazo e hígado⁽²⁶⁾.

Henry Fuller describió por vez primera la leucemia de la infancia en 1850. Al respecto el doctor Ernst Neumann, fue pionero en el campo de la hematología, él demostró que las células sanguíneas surgieron de la médula ósea, y que la leucemia era una enfermedad de la misma, además hipotetizó que la sangre se origina en un precursor, que él llamó una célula madre.

Otro médico que creó una de las invenciones más importantes y siendo aún estudiante de medicina fue Paul Ehrlich, quien desarrolló la técnica de tinción celular, y se observaron por primera vez los componentes citoplásmicos y diferentes tipos de núcleos en células sanguíneas, para lo que acuñó los términos acidófilos y basófilos, conocida como la tinción de Ehrlich, la cual permitió diferenciar las distintas etapas madurativas de los leucocitos e identificar las diferentes variantes de las células leucémicas.

Hacia 1913, Reschad y Schilling- Torgau, ya clasificaban las leucemias como agudas (linfocítica, mielocítica, monolítica o eritroleucemia) o crónicas (linfocítica o mielocítica). En el otoño de 1960, Nowell y Hungerford, trabajando en Filadelfia, son las primeras personas en hablar e identificar un cromosoma anormal que luego llegaría a ser el cromosoma Filadelfia.

Fue denominado Ph1 porque sus descubridores anticiparon que sería sólo el primero en una serie de anomalías cariotípicas distintivas que pensaban encontrar en diferentes tipos de leucemias, aunque, durante la década, fue el único marcador cromosómico descubierto que se correlaciona con una enfermedad neoplásica específica⁽²⁷⁾. Inicialmente se pensó que la leucemia era una enfermedad incurable y por esta razón el tratamiento era únicamente paliativo, como analgésicos, bactericidas y hierro. La transfusión sanguínea se probó como una medida terapéutica sin embargo no tuvo ningún éxito.

La historia del tratamiento de la leucemia es una historia de ideas y de su demostración en la práctica clínica. El descubrimiento de que la leucemia podía ser tratada con

quimioterapia, estimuló el desarrollo de nuevos compuestos químicos, hasta la fecha, componentes importantes de los protocolos de tratamiento actuales.

En 1943, se observó que el recién sintetizado ácido fólico estimulaba el crecimiento de las células leucémicas, por lo que se diseñó la terapia con antifólicos. Después, Sydney Farber, de la Escuela de Medicina de Harvard, utilizó la aminopterina primero y el metotrexato y demostró por primera ocasión que la remisión era posible en la leucemia aguda, al igual que la utilidad de los esteroides en la leucemia linfocítica aguda, sobre todo la prednisona⁽²⁶⁾. Para los 50 se desarrolla la quimioterapia combinada y de mantenimiento y en los 60 se introduce la profilaxis del SNC.

2.2 CONTEXTO TEÓRICO CONCEPTUAL

2.2.1 Definición de niñez

La OMS divide las primeras etapas de la vida como niñez hasta los 9 años y adolescencia de 10 a 19 años. Es importante mencionar que en Costa Rica el Hospital Nacional de Niños es el encargado de llevar todos los casos de leucemia diagnosticados en la población pediátrica, esto así hasta los 13 años, 11 meses y 29 días de edad.

La presente investigación abarca el grupo de edad entre los 0-14 años, la siguiente lista de estudios han sido revisados y respaldan el uso de este grupo como adecuado para la investigación en la infancia, entre estas se incluyen investigaciones realizadas en distintos países.

Se pueden mencionar estudios realizados por: la sociedad americana del cáncer en 1998 (Trends in childhood cancer mortality as indicators of the quality of medical care in the developed world)⁽²⁸⁾, en el 2008 (Cancer Statistics, 2008)⁽²⁹⁾ y en el 2014 (Cancer facts and figures 2014)⁽¹⁾, el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia en el 2008 (Protocolo de vigilancia en salud pública de las leucemias agudas pediátricas)⁽⁷⁾ y en el 2011 (Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología)⁽⁸⁾, el British Journal of Cancer en el 2012 (Evidence for under-diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukaemia in poorer communities with in Great Britain)⁽³⁰⁾.

Merece mención los estudios del Instituto Mexicano del Seguro Social en el 2012 (Epidemiología de las leucemias agudas en niños)⁽³¹⁾, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el 2005 (Mortalidad por leucemias en menores de 20 años)⁽³²⁾ y en el 2012 (Comparación de las características clínicas al diagnóstico de niños con leucemia

linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular, con respecto al desenlace)⁽³³⁾, la sociedad americana de hematología en 1991(Clinical characteristics and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with the t(4;11) (q21;q23) : A collaborative study of 40 cases)⁽³⁴⁾, en el Journal of the National Cancer Institute en el 2006 (Childhood leukemia incidence in Britain, 1974 – 2000: Time trends and possible relation to Influenza epidemics)⁽³⁵⁾, la Revista Española de Pediatría en el 2008 (Incidencia y supervivencia del cáncer infantil)⁽³⁶⁾, en la Revista Chilena de Radiología en el 2012 (Estudios de imágenes en el diagnóstico precoz de leucemia en pediatría)⁽⁵⁾, y la Universidad Industrial de Santander en el 2007 (Epidemiología de la leucemia linfoblástica aguda en pediatría: incidencia, mortalidad y asociaciones causales)⁽³⁷⁾.

2.2.2 Definición de la enfermedad

Las leucemias se pueden definir como un grupo de enfermedades malignas en las que los trastornos genéticos de una determinada célula hematopoyética dan lugar a una proliferación clonal no regulada de células. La progenie de estas células muestra una ventaja de crecimiento sobre los elementos celulares normales debido a su mayor velocidad de proliferación y a la menor incidencia de apoptosis espontánea o por ambos mecanismos. La consecuencia es una interrupción de la función medular normal y, en último término, una insuficiencia medular⁽³⁸⁾.

Dependiendo de la estirpe celular afectada, se puede hacer la distinción de leucemias de origen mieloblásticas, linfoblásticas o de estirpe indiferenciada.

2.2.3 Epidemiología y distribución mundial

Las enfermedades neoplásicas en la población pediátrica son muy raras; representan entre 0,5 y 3 % de todas las neoplasias malignas en el mundo⁽⁸⁾⁽¹⁹⁾ paradójicamente, se encuentran entre las primeras causas de muerte en la población pediátrica, es la segunda causa de mortalidad a partir del primer año de vida, detrás de los accidentes.

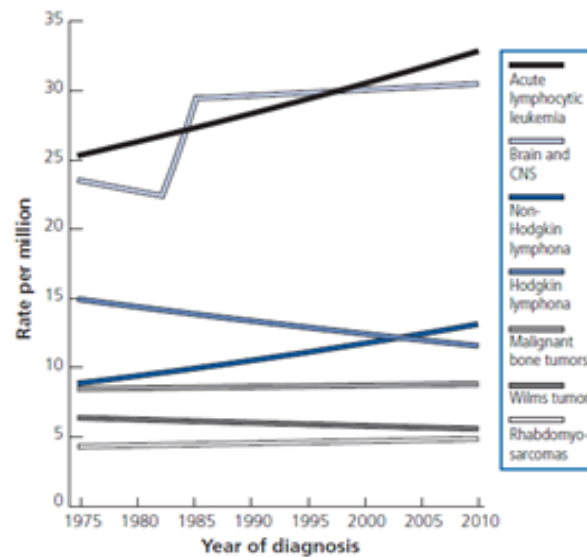
El aumento de la incidencia en la infancia de cánceres se aprecia de forma continua en los últimos años, favorablemente también el tratamiento ha tenido mejoras y resultados muy exitosos. Las diferencias entre la incidencia de los diferentes países pueden indicar diferencias en la predisposición genética y la susceptibilidad o diferencias en la exposición pre o postnatal a carcinógenos ambientales.

Se debe ser cuidadoso a la hora de hacer comparaciones de los registros mundiales, ya que como se ha mencionado no todos los países cuentan con instituciones que se encarguen en la correcta recolección de datos. Para el año 2004 según un estudio de la Universidad de Costa Rica, la incidencia histórica de la leucemia infantil en Costa Rica había variado de 2.5 a 4.1 casos por cada 100 000 habitantes, conforme mejoraron los esfuerzos y técnicas diagnósticas⁽³⁹⁾.

En Chile, para el año 2007 se aprecia una incidencia de leucemias infantiles de 4,27 por cada 100 mil niños⁽⁵⁾, anualmente Cuba diagnostica entre 3 y 4 nuevos afectados por cada 100 mil niños, según datos del 2011⁽⁴⁾, México en el periodo 2005-2009 muestra tasas de leucemias agudas infantiles de 36.46 por millón de niños-año⁽⁴⁰⁾.

Respecto a las tendencias temporales de la incidencia de los tumores infantiles en Europa, se ha descrito un incremento anual de la tasa de incidencia del cáncer de la niñez, al igual que en las leucemias infantiles⁽³⁶⁾.

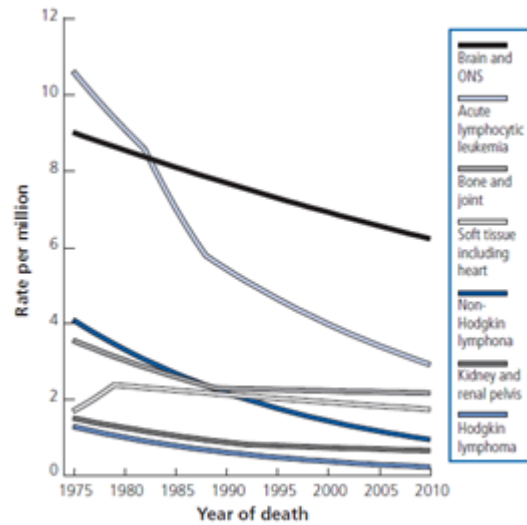
Gráfico N° 2. Tendencias en tasas de incidencia de cáncer pediátrico por sitio, edades de 0-19 años.1975-2010



Fuente:⁽¹⁾

En los países desarrollados, el impacto de los tratamientos ha sido contundente con una tendencia significativa al descenso en las tasas de mortalidad., mientras que en los países en desarrollo las tasas de mortalidad por leucemia pediátrica continúan siendo altas⁽⁴¹⁾.

Gráfico N° 3. Tendencias en tasas de mortalidad de cáncer pediátrico por sitio, edades de 0-19 años.1975-2010.



Fuente:⁽¹⁾

Para el año 2008 se menciona que a nivel mundial, la letalidad media anual de las leucemias agudas es de 3 a 5 casos por cada 100,000 habitantes⁽⁴²⁾. En Colombia para el periodo 2008-2010, de las muertes por leucemia, el 87,5 % fueron a causa de leucemia linfocitoide aguda (LLA) y el 12,5% por leucemia mieloide aguda (LMA)⁽⁸⁾.

La razón incidencia/mortalidad estimada para Colombia en el 2002 fue de 1,3, mientras que para Estados Unidos fue de 5,1, lo que indica una alta letalidad en los colombianos⁽⁸⁾. En la mortalidad por leucemias en la población menor de 20 años, se observa que los grupos más afectados son los de 5 a 9 y 10 a 14 años⁽³²⁾.

En Bolivia durante el periodo 1999-2012 según el diagnóstico por subtipo de leucemia se distribuye de la siguiente manera: leucemia linfocitoide aguda (79%), leucemia mieloide aguda (19%) y leucemia mieloide crónica(2%)⁽²⁾.

Sexo

En las neoplasias en general, las tasas de incidencia y mortalidad son menores en las niñas que en los niños; esto se repite en las leucemias en general, mientras que las tasas de supervivencia son similares⁽¹⁾. Según Amaru et al, de 1999-2012 en Bolivia, los pacientes pediátricos por leucemia 47% fueron niñas y 53% fueron niños⁽²⁾.

Edad

Las leucemias pueden manifestarse a cualquier edad, pero presentan su mayor incidencia en el grupo de 1-4 años⁽³⁶⁾.

Como resultado de estudios epidemiológicos, se sabe que los pacientes con edades de 1 año a 9 años presentan mejor supervivencia que los que se encuentran fuera de este rango de edad⁽³³⁾.

Raza o etnia

La incidencia de cáncer, la mortalidad y las tasas de supervivencia varían por raza y etnia.

Los niños blancos no hispanos e hispanos tienen las tasas de incidencia más altas para los cánceres en general. En cuanto a la incidencia más alta de LLA, casi un 20-30% más en comparación con otros países, corresponde a algunas poblaciones hispanas de Estados Unidos y a Costa Rica⁽¹⁹⁾, repitiendo así el patrón de las neoplasias en general.

En el continente americano los niños menores de 15 años presentan un riesgo incrementado de presentar una leucemia⁽⁷⁾, siendo probable que los pacientes con LLA en América Latina sean portadores de variaciones genéticas que predisponen al desarrollo de esta neoplasia.

Se ha reportado que la incidencia de LLA es mayor a la descrita en otras partes del mundo, con tasas de hasta 120 pacientes por millón por año⁽³³⁾.

Factores socio-económicos

En general, la incidencia del cáncer pediátrico es mayor en los países industrializados que en los países en desarrollo, pero los patrones difieren según el tipo de cáncer⁽¹⁾. Las razones de los aumentos en las tasas de incidencia son en gran parte desconocidas. Es posible que parte de este aumento se deba a cambios en los factores ambientales como ya se ha mencionado.

Factores que pueden asociarse a las disparidades de supervivencia incluyen el estado de salud y los factores genéticos⁽⁴³⁾, junto a otras causas de índole social que han marcado diferencias en los países en desarrollo, donde existen dificultades para el diagnóstico e inicio del tratamiento oportuno con el consecuente fracaso del tratamiento⁽⁸⁾.

2.2.4 Factores de riesgo

La etiología de la leucemia no está bien conocida aún, y se piensa que hay una compleja relación entre factores genéticos, ambientales e inmunológicos que la originan. En contraste con los cánceres en adultos, sólo una proporción relativamente pequeña de cánceres infantiles tienen causas conocidas o prevenibles. Y no se puede explicar mediante el modelo clásico de exposición prolongada a agentes cancerígenos, como se ha hecho con la población adulta.

Existen diversos factores asociados a la leucemia infantil, se conocen que diversos síndromes genéticos están asociados con un riesgo mayor de presentar leucemia pediátrica, como síndrome de Down, síndrome de Bloom, neurofibromatosis, síndrome de

schwachman, ataxia telangiectásica, síndrome de Klinefelter, anemia de Fanconi⁽⁴⁴⁾, disqueratosis congénita e inmunodeficiencias⁽⁴⁵⁾.

Es bien conocido que el síndrome de Down tiene un riesgo mayor de desarrollar leucemia calculado aproximadamente 20 veces más con los individuos normales⁽⁴⁶⁾.

Los factores de riesgo más consistentes son las exposiciones ocupacionales, exposición a insecticidas y la exposición *in útero* a rayos X. Los niños que ha recibido un tratamiento de radiación o quimioterapia para otros tipos de cáncer, o fármacos como el cloranfenicol, o los antineoplásicos alquilantes, como la ciclofosfamida, puedan causar alteraciones que precipiten la aparición de la leucemia⁽²⁶⁾, y tienen un mayor riesgo de padecer leucemia dentro de los primeros 8 años posteriores al tratamiento⁽⁴⁷⁾. En la mayor parte de los casos, los niños que tienen leucemia son sanos previamente.

Otros factores de riesgo que se han estudiado son la dieta, el tabaquismo y alcoholismo en los progenitores, así como la exposición a campos electromagnéticos, arrojando resultados inconsistentes atribuibles a errores metodológicos en los estudios. Se conoce desde hace más de un siglo que la exposición excesiva al benceno daña la médula ósea, y puede conducir al desarrollo de mielodisplasia, un estado pre-leucémico⁽²⁴⁾.

El inicio de algunas leucemias a muy temprana edad condujo a formular la hipótesis de su origen *in útero*, se ha evaluado también el efecto de estos factores sobre las células germinales progenitoras desde antes de la concepción de los individuos.

Existen diferentes virus con capacidad potencial para producir neoplasias, tanto de forma directa, como disminuyendo la capacidad inmunitaria del individuo infectado. La infección

con el virus HTLV-I y II puede causar un raro tipo de leucemia llamado leucemia de células T adultas, la prevalencia de esta infección es localizada geográficamente y más comúnmente en el sureste de Japón y el Caribe⁽¹⁾.

La exposición a infecciones durante los primeros dos años de vida produce una mejor respuesta inmunológica a exposiciones subsecuentes, en tanto que una exposición retardada podría ocasionar una respuesta inmunológica agresiva y aberrante que pudiera resultar en leucemia. La inmunización completa en los primeros cinco años de vida puede disminuir el riesgo de leucemia aguda al mejorar la respuesta inmune⁽⁴⁵⁾.

Aunque numerosos estudios epidemiológicos han investigado posibles causas ambientales de los cánceres infantiles, no obstante se han encontrado pocas asociaciones fuertes o consistentes.

2.2.5 Manifestaciones clínicas

Ante la sospecha de un niño con leucemia, se tiene que realizar una anamnesis completa en busca de signos y síntomas compatibles con el fallo de la respuesta medular y la infiltración extramedular. Se debe referir con rapidez a un centro especializado, en caso de precisarse estudios más sofisticados, lo ideal es que estén a cargo de especialistas con experiencia en oncología infantil.

a) Signos y síntomas más frecuentes:

Las leucemias tienen como triada característica: fiebre, anemia y manifestaciones de sangrado.

Se manifiesta con: anemia arregenerativa; que se traduce en: palidez, fatigabilidad, cefalea, irritabilidad, taquicardia, soplos, con hemorragias por trombocitopenia o liberación de sustancias procoagulantes que pueden causar coagulación intravascular diseminada o fibrinólisis primaria, puede presentar fiebre; la cual es una manifestación frecuente, en la mayoría de los casos obedece a una infección asociada, también puede manifestarse con adenopatías o visceromegalias palpables⁽⁴⁷⁾.

Otras manifestaciones infrecuentes son: compromiso osteoarticular, compromiso del SNC que puede ser o no asintomático, compromiso genitourinario, compromiso cutáneo; la infiltración leucémica de la piel se denomina leucemides, en algunos casos presentan síndrome metabólico que se caracteriza por alteraciones bioquímicas que reflejan la carga tumoral total y son la consecuencia de la proliferación y destrucción excesiva de las células leucémicas.

Los síntomas y signos comunes de las leucemias se relacionan directamente con el grado de citopenias producidas. Las complicaciones más graves que los pacientes pueden presentar son la infección y la hemorragia, que son las causas más comunes de muerte.

2.2.6 Diagnóstico

A nivel primario es donde generalmente se inicia con la sospecha diagnóstica, idealmente se refiere rápidamente a un centro especializado, donde se llevan a cabo estudios de

laboratorio como lo son: biometría hemática completa, frotis de sangre periférica, química sanguínea, ácido úrico, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, deshidrogenasa láctica, pruebas de coagulación, aspirado de médula ósea, líquido cefalorraquídeo, inmunofenotipo en médula ósea y cariotipo en médula ósea.

Se sabe que el diagnóstico definitivo se da por medio del estudio de la médula ósea, sin embargo los estudios imagenológicos ayudan cuando los primeros síntomas se deben a infiltración de tejidos y la serie hematológica presente apenas cambios discretos. Un 10% tiene hemograma normal al diagnóstico pero con otros hallazgos sospechosos a la exploración⁽⁴⁷⁾.

Mielograma

El diagnóstico definitivo y la tipificación de la leucemia se hacen con el mielograma o aspirado de médula ósea.

Esta muestra deberá ser analizada con:

Microscopia convencional: puede mostrar celularidad normal o aumentada, compuesta por una población de 80% o más de blastos con megacariocitos disminuidos o ausentes. En una médula normal se puede encontrar <5% de células inmaduras (para hacer el diagnóstico de leucemia se requiere más del 25%).

Citometría de flujo: las células leucémicas se diferencian entre sí y con las células normales de la médula por su composición (presencia de gránulos), tamaño, y por la expresión de antígenos de superficie.

Con el uso de la citometría es posible definir si la célula es de estirpe linfoide o mieloide, y además, si expresa antígenos aberrantes a su linaje, lo que permitirá el seguimiento, la evaluación de respuesta al tratamiento y la presencia de enfermedad mínima residual⁽⁴⁷⁾.

Estudio citogenético: consiste en el análisis de los cromosomas y sus alteraciones estructurales o numéricas. Son importantes como factores pronósticos. Aunque muchas alteraciones cromosómicas pueden ser al azar, hay varias que son específicas y recurrentes⁽⁴⁷⁾.

El protagonismo de las enfermedades genéticas y más especialmente los defectos cromosómicos; como causantes de enfermedad, discapacidad y muerte, son cada vez más trascendentales para la salud pública.

Recientemente se han creado técnicas diagnósticas con un alto nivel de sensibilidad, como es el FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*) con el cual se logran detectar células anormales que han sido notificadas como normales por estudios citogenéticos convencionales, lo cual lo hace útil para evaluar la enfermedad mínima residual.

En Costa Rica cada año son más los casos y la demanda de cariotipos en médula ósea para estudio de neoplasias hematológicas, demostrando el gran aporte de la citogenética en el área diagnóstica y un punto clave en el manejo del paciente.

2.2.7 Clasificación de las leucemias

En los niños, el 98% son agudas y se caracterizan por la presencia de blastos y por un curso rápidamente fatal, por el contrario las crónicas se caracterizan por una población expandida de células que proliferan y que conservan su capacidad para diferenciarse y madurar.

En 1976 se llega al consenso que dio origen a la clasificación Franco-Americano-Británica (FAB) que conserva la gran división entre mieloides y linfoides, además de asignar subtipos a partir de características morfológicas, destacando la traducción directa que tienen sobre el pronóstico del paciente.

2.2.7.1 Leucemias agudas

2.2.7.1.1. Leucemia linfocítica aguda

Este es el cáncer más común en niños, representando el 26% de los cánceres diagnosticados en edades 0-14⁽¹⁾. Esta leucemia se origina de formas tempranas de linfocitos en la médula ósea. El fenotipo más común en pacientes con LLA corresponde al de células precursoras B.

Para el año 2000 en Costa Rica, la leucemia aguda correspondió al 98% de las leucemias, siendo la LLA un 70%⁽⁴⁸⁾. En Colombia, la LLA representa el 84,5 % de las leucemias y según la causa de muerte constituye el 58,8 % de las leucemias y 27 % del total de causas básicas de defunción más frecuente entre pacientes pediátricos durante el 2002⁽³⁷⁾.

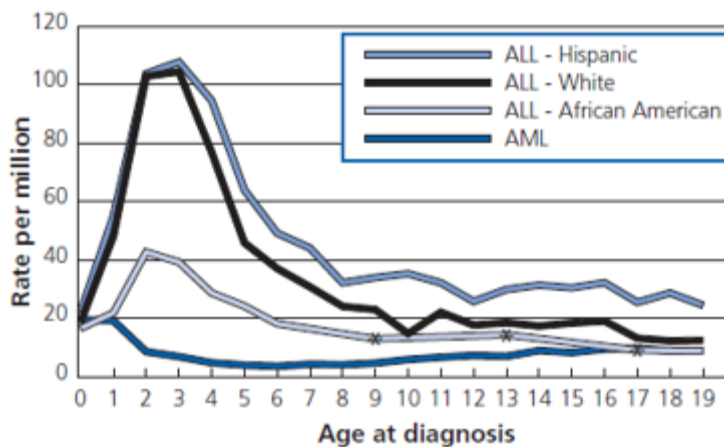
En Estados Unidos, la incidencia de LLA en menores de 15 años es de 3.3 por cada 100 000 habitantes⁽²⁶⁾. En relación con las variaciones geográficas y temporales de la leucemia, con excepción de Costa Rica y la población hispana de Estados Unidos, se aprecia una relación positiva entre mayor incidencia de LLA y mayor desarrollo socioeconómico⁽³⁶⁾.

Según Jiménez et al, de 1980 a 1990 las tasas más altas de leucemia linfoblástica aguda infantil ocurrían en Costa Rica (46,3 por millón) y entre los hispanos en los Ángeles (48

por millón)⁽⁴⁹⁾. En los datos de IICC, se muestran cifras similares, la LLA muestra niveles de incidencia muy altos (> 30 casos por 106) en lugares como Europa occidental, Norteamérica (población hispana y blancos no hispanos), y Costa Rica, en Sudamérica⁽³⁶⁾.

El pico de incidencia máximo se establece entre los dos y los cinco años de edad⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁷⁾. En los Estados Unidos es más común en niños que en niñas y en niños hispanos y blancos que en niños afroamericanos⁽¹⁾, como se muestra en el siguiente gráfico.

Gráfico N° 4. Edad específica de leucemia linfocítica aguda por raza/etnia y leucemia mieloide aguda todas las razas combinadas. 2001-2010.



Fuente: ⁽¹⁾

En México, durante el periodo 2008-2010 de los casos diagnosticados de LLA, un 57,9% correspondió al sexo masculino, con una relación hombre-mujer de 1.3:1⁽³³⁾. Pocos agentes ambientales están definitivamente vinculados a esta enfermedad.

Se ha dado mucha importancia al papel de los virus en el estudio de la etiología de las leucemias, debido a que se producen en un periodo en el cual el sistema inmune está en desarrollo y podría ser más susceptible a los efectos oncogénicos de determinados agentes

virales⁽⁴⁴⁾. En más del 75% de las LLA de pacientes pediátricos, se pueden detectar anomalías genéticas primarias⁽⁴⁴⁾.

Con base en las características morfológicas de los linfoblastos, la LLA se clasifica en L1, L2 y L3, de acuerdo al Grupo Cooperativo FAB (French-American-British)⁽³³⁾.

La sospecha diagnóstica de LLA se basa en la identificación de los síndromes que clásicamente integran el cuadro clínico (infiltrativo, hemorrágico, anémico y febril).

Debido a la amplia gama de sintomatología que se puede presentar, el diagnóstico diferencial debe incluir enfermedades no neoplásicas así como otros tumores.

Factores pronósticos

Cerca del 95% alcanza la remisión de la enfermedad, y un 75-85% tienen una curación definitiva⁽⁴⁷⁾. 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⁽⁵⁰⁾. En Colombia, la supervivencia observada a cinco años fue de 41%⁽⁸⁾. Mostrando así como en países menos desarrollados la curación de la enfermedad sigue siendo un reto importante.

Los niños con LLA reciben tratamiento según grupos de riesgo definidos por características tanto clínicas como de laboratorio, esto permite adecuar la intensidad del tratamiento para hacerlo lo más efectivo y menos tóxico posible.

Los factores de riesgo tanto clínico como de laboratorio en que se basa la asignación a grupos de riesgo son: la edad; debido a que los niños de 1 a 9 años tienen una mejor supervivencia, el recuento leucocitario en el momento del diagnóstico, el estado del SNC; si está invadido al diagnóstico los niños tienen un mayor riesgo de recidiva, el pronóstico

en las niñas es ligeramente mejor que en los niños. El inmunofenotipo; la LLA de linfocitos precursores T, necesita recibir terapia intensiva para obtener un resultado similar a los niños con LLA B, los cariotipos hiperdiploide se suele presentar en casos con factores favorables, las translocaciones cromosómicas recurrentes, los pacientes con una reducción rápida de células leucémicas en su médula ósea en un plazo de 14 a 33 días después de iniciarse la quimioterapia asociada tienen un pronóstico más favorable que los pacientes que no eliminan las células leucémicas⁽⁴⁷⁾.

Los grupos de riesgo se clasifican en: riesgo bajo (35%); sobrepasa en 90% de curación, riesgo medio (45%); entre un 70-80% sobreviven a largo plazo, riesgo alto (10%), y riesgo muy alto (10%), es el grupo de peor pronóstico con menos de un 30% de supervivencia a largo plazo⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁴⁾. La leucemia en el lactante por su peor pronóstico, se considera un grupo de riesgo aparte.

Tratamiento

Se trata con fármacos que destruyen la célula leucémica de distintas formas; con el uso de quimioterapia combinada, se busca eliminar gradualmente las células leucémicas para conseguir la curación total.

El tratamiento es generalmente en tres fases:

- a) Inducción: el régimen de inducción es con 4 fármacos (vincristina, daunorrubicina, prednisona/dexametasona más L-asparaginasa), junto con terapia intratecal, los pacientes que requieren más de 4 semanas para lograr una remisión tienen mal

pronóstico, y son candidatos a trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos una vez que se hay alcanzado una remisión total⁽⁴⁷⁾.

- b) Consolidación o intensificación: una vez que se logra la remisión le sigue un periodo de tratamiento sistémico. Puede constar del uso de dosis intermedias o altas de metrotexato y junto con otros fármacos similares a este y la utilización de combinaciones de fármacos de resistencia⁽⁴⁷⁾.
- c) Mantenimiento: algunos pacientes en remisión completa, a la hora de analizar las células con técnicas de biología molecular, aparecen con enfermedad mínima residual, por esta razón la etapa de mantenimiento se usa mínimo dos años, con reevaluaciones periódicas para detectar recaídas.

Debido a que la barrera hemato-encefálica del sistema nervioso central no permite a los agentes quimioterapéuticos alcanzar las concentraciones adecuadas para ejercer su efecto, el SNC funciona como un tipo de santuario donde las células leucémicas están protegidas, razón por la cual es necesaria la profilaxis. Alrededor del 1% de los pacientes fallecen durante la etapa de inducción y otro 1-3% mueren durante la primera remisión debido a complicaciones relacionadas con el tratamiento⁽⁴⁷⁾. Las principales causas de falla del tratamiento incluyen: la recaída, la muerte por toxicidad y el abandono o interrupción del tratamiento.

2.2.7.1.2 Leucemia mieloide aguda

La LMA se inicia a partir de las células mieloides que forman los glóbulos blancos (que no son linfocitos), los glóbulos rojos o las plaquetas.

La leucemia mieloblástica aguda, representa el 15-25% de las leucemias pediátricas, sin embargo es la responsable del 20-30% de las muertes por leucemia⁽⁴⁴⁾.

Esto es debido a la peor respuesta al tratamiento quimioterapéutico, al mayor número de complicaciones hemorrágicas e infecciosas al diagnóstico y a la necesidad de tratamientos más agresivos. Su presentación es igual en ambos sexos⁽²⁾ y la incidencia es más alta en los dos primeros años de vida. La exposición a fármacos utilizados para tratar el cáncer, tales como agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa II; están más fuertemente asociados con la LMA que otros tipos de leucemias⁽⁵¹⁾.

Existe mucha similitud entre el cuadro clínico de los pacientes con LMA y aquellos con LLA, pero se han encontrado algunas características distintivas como: coagulación intravascular y fibrinólisis con un aumento en la incidencia de hemorragia en el sistema nervioso central, tiende de manera menos común a infiltrar el SNC, pero puede infiltrar sitios infrecuentes, como las encías, senos paranasales, órbitas o columna vertebral, e incluso la piel.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza como las demás leucemias por biometría hemática junto a otras técnicas diagnósticas como el aspirado de la médula ósea, y se complementa con técnicas citoquímicas, citofluorimetría y de biología molecular, para diferenciar ante cuál subtipo se enfrenta el paciente.

Clasificación de la LMA

El sistema de clasificación morfológica e histoquímica de la leucemia mieloide aguda se basa en el FAB, la clasifica en subtipos por la morfología y detección inmunohistoquímica de los marcadores de linaje.

Tratamiento

El tratamiento difiere de manera notable del establecido en la leucemia linfoblástica. La LMA es resistente a los fármacos usados en la LLA, por lo cual se deben usar otro tipo de medicamentos. Mientras que la finalidad en la LLA es la destrucción gradual de las células leucémicas, con afectación leve de las células normales, en la mieloblástica el objetivo es destruir las células leucémicas de manera rápida y radical, aun a costa de destruir la medula ósea normal residual⁽²⁶⁾, ocasionando una mielosupresión grave, la morbilidad y mortalidad derivada de la aparición de infección o hemorragia durante el periodo de inducción pueden ser significativas.

Los protocolos pediátricos contemporáneos para la LMA logran tasas de remisión completa de 85-90%⁽⁴⁷⁾. El pronóstico de la LMA después de una recaída es malo.

El trasplante alogénico de células hematopoyéticas ha demostrado que mejora las tasas de supervivencia al igual que en las otras leucemias.

2.2.7.2 Leucemias crónicas

2.2.7.2.1 Leucemia mieloide crónica

La leucemia mieloide crónica (LMC) representa el 5% de la leucemia mieloide en la niñez. Se considera una panmielopatía clonal que incluye todos los linajes de las células hematopoyéticas. La mayoría de los pacientes tienen 6 años o más⁽⁴⁷⁾. Su evolución consta de tres fases clínicas: crónica, acelerada y crisis blástica.

El único tratamiento curativo que se conoce en la actualidad es el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos. La LMC está casi siempre caracterizada por la presencia del cromosoma Filadelfia, en más del 95% de los pacientes diagnosticados. Constituye un marcador citogenético de la enfermedad.

2.2.7.2.2 Leucemia linfoide crónica

La leucemia linfocítica crónica es una enfermedad que se caracteriza por la proliferación y acumulación de linfocitos de aspecto maduro en la médula ósea, la sangre, los ganglios linfáticos y el bazo. Este padecimiento es la única leucemia que no se ha vinculado con la exposición a radiación y agentes alquilantes⁽²⁶⁾.

La gran mayoría de los casos se descubre como un hallazgo incidental con anormalidad en la biometría hemática, tiene un margen de supervivencia bastante amplio.

Es una de las pocas enfermedades hematológicas en las cuales no siempre es necesario iniciar tratamiento al establecer el diagnóstico. Un paciente nuevo sin síntomas, y en quien la enfermedad se diagnostica por una valoración sistemática o de modo incidental y sin marcadores de mal pronóstico, no requiere tratamiento y puede permanecer tan solo bajo observación médica⁽²⁶⁾.

Agrupación de leucemias en el subgrupo otros

La clasificación de leucemias utilizada se basa en la CIE-10 (clasificación internacional de las enfermedades), sin embargo en la presente investigación se agrupan dentro de las bases de datos y gráficos tanto de prevalencia como de mortalidad un grupo denominado “otros”. Lo indicado anteriormente, debido al bajo nivel estadístico que representan por separado

cada subtipo, al ser porcentajes muy bajos se agrupan los tipos de leucemia que juntos representan menos de 5% de la totalidad.

En la base de datos de mortalidad el subgrupo otros representa: eritremia aguda y eritroleucemia (1,4%), leucemia mieloide crónica (0,7%), leucemia de células T adultas (0,36%), leucemia linfoide subaguda (0,36%), otras leucemias linfoides (0,36%), otras leucemias mieloides (0,36%), que juntos representan el 3,54% del total de los casos.

En la base de datos de prevalencia, el subgrupo otros representa: leucemia promielocítica aguda (1,19%), leucemia mieloide SAI (1,19%), leucemia no especificada (0,6%), leucemia linfoide SAI (0,5%), leucemia linfoide crónica (0,32%), sarcoma mieloide (0,1%), leucemia linfoblástica subaguda (0,1%), leucemia crónica de células de tipo no especificada (0,2%), leucemia aguda de células tipo no identificado (0,1%), juntos representa el 4,3% del total de la población.

2.2.8 Tratamiento general de las leucemias

La leucemia es una enfermedad que hasta hace algunos años era considerada irremediablemente fatal, actualmente los principales tratamientos son la quimioterapia y el trasplante de médula ósea. Una inquietud de los médicos en la actualidad es que a razón del aumento de supervivencia no se conoce con exactitud cuál va a ser la calidad de vida del paciente, y los efectos a largo plazo que pueden dar la toxicidad de los medicamentos.

Trasplante de médula ósea

El trasplante de médula ósea es un tipo de tratamiento complejo y de alto costo, que requiere de un donador de médula ósea compatible y de un padecimiento inactivo con alta

probabilidad de recaída temprana o tardía o, con factores de mal pronóstico. Es un procedimiento con tendencias más curativas ya que utiliza mega dosis de quimioterapia para erradicar a las células leucémicas, pero en el intento, también erradica a las precursoras normales y se hace necesaria la reposición de una nueva médula normal compatible.

El tipo alogénico (hermano compatible idéntico) es la mejor selección ya que el receptor lo acepta tan solo por identidad parcial (los únicos de aceptación total son los gemelos idénticos) y por tanto produce un rechazo del injerto contra el huésped, el que a su vez produce injerto contra leucemia y se incrementa la erradicación de la clona leucémica⁽⁵²⁾. Los tipos de donantes y las fuentes de progenitores hematopoyéticos se han ido ampliando a lo largo de los años, la posibilidad de realizar trasplantes con donantes alternativos, distintos a los hermanos HLA (antígeno leucocitario humano) idénticos, ha permitido tratar pacientes que hace unos años no hubieran podido ser trasplantados.

La sangre periférica y la sangre de cordón umbilical se han consolidado como fuentes válidas de progenitores hematopoyéticos⁽⁵³⁾. El uso de la terapia de soporte ha sido considerado un pilar en la mejoría de los resultados de las terapias en los cánceres infantiles, comprende todas las medidas tomadas para la prevención y el tratamiento de las complicaciones originarias, ya sea por la enfermedad misma o sus complicaciones.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación cuenta con un enfoque cuantitativo, la cual se dedica a recoger, procesar y analizar datos cuantitativos o numéricos sobre variables previamente determinadas. Esto ya lo hace darle una connotación que va más allá de un mero listado de datos organizados como resultado; pues estos datos que se muestran en el informe final, están en total consonancia con las variables que se declararon desde el principio y los resultados obtenidos van a brindar una realidad específica a la que estos están sujetos⁽⁵⁴⁾.

3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Esta investigación se clasifica como descriptiva, ya que es la que se realiza cuando se explora cómo es una situación, fenómeno, objeto o grupo y cómo se manifiesta. Busca medir o evaluar diversos aspectos, dimensiones o componentes del fenómeno investigado. Se selecciona una serie de cuestiones y se mide cada una de ellas independientemente, tiene la finalidad de especificar las características y propiedades de las situaciones, así como los perfiles de los grupos humanos. El investigador se limita a registrar los datos que suelen ser producto de la observación, comentarlos y textualizarlos⁽⁵⁵⁾.

3.3 UNIDAD DE ANÁLISIS

3.3.1 Área de estudio

La investigación se realiza con la base de datos del Registro Nacional de Tumores, que pertenece al área de vigilancia epidemiológica del Ministerio de Salud y con el Instituto Nacional de Estadística y Censos, con la recolección de datos sobre prevalencia y mortalidad por leucemia en menores de 14 años en Costa Rica durante el periodo 2000 - 2014.

3.3.2 Fuentes de información:

- **Primarias:** por las características del estudio no se utilizan fuentes de este tipo.
- **Secundarias:** datos del Registro Nacional de Tumores del Ministerio de Salud, bases de datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos, libros, artículos científicos nacionales e internacionales y páginas web.

3.3.3 Población

Abarca la población entre cero y catorce años que se diagnosticó con leucemia y además, los que fallecieron por el mismo diagnóstico, durante el periodo 2000-2014.

3.4 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Se basa en una investigación de tipo observacional, corresponde a diseños de investigación cuyo objetivo es "la observación y registro" de acontecimientos sin intervenir en el curso natural de la historia y del curso clínico de una entidad clínica o evento de interés; el investigador se comporta como un espectador.

Mediante este estudio se permite obtener frecuencias de las diversas variables del proceso nosológico; permitir la formulación de hipótesis de posibles factores de riesgo, realizar vigilancia. Estos se aplican para investigaciones que se busca conocer acerca de la epidemiológica, entre otros⁽⁵⁶⁾.

Otra característica es que es de tipo transversal, son también llamados estudios de prevalencia, ya que con ellos no se determina causalidad, pero se conoce la magnitud del problema⁽⁵⁷⁾, se trabaja con datos que se recolectan en un único momento; por lo que no existen períodos de seguimiento.

Para algunos factores que permanecen inalterables en el tiempo como sexo este tipo de estudios proveen evidencias de asociación estadística válidas, sin embargo para variables generales no permiten plantear asociación⁽⁵⁶⁾.

Es de carácter ecológico mixto, se caracterizan por estudiar grupos, más que individuos por separado. Comúnmente las unidades de observación son diferentes áreas geográficas o diferentes periodos de tiempo en una misma área, a partir de las cuales se comparan las tasas de enfermedad y algunas otras características del grupo⁽⁵⁸⁾. La comparación entre diversas áreas permite la evaluación de múltiples niveles de exposición.

La investigación según la temporalidad, se clasifica como retrospectiva. Debido a que es un estudio longitudinal en el tiempo, con datos del pasado que se van a analizar en el presente. Tiene como ventaja que los eventos ya sucedieron, y no es necesaria la espera, sino solamente reunir y analizar los datos.

3.5 VARIABLES

3.5.1 Variables dependientes

- Prevalencia leucemia
- Mortalidad leucemia

3.5.2 Variables independientes

- Edad
- Sexo
- Distribución geográfica
- Tipos de leucemia

3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES DE LOS OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Tabla N° 2. Operacionalización de las variables de los objetivos específicos

| Objetivo específico | Variable | Definición conceptual | Dimensión | Indicadores | Instrumento |
|---|-------------|---|--------------------------------------|----------------|------------------------------|
| Describir la prevalencia de la leucemia en menores de 14 años, según sexo y edad, en Costa Rica durante el periodo 2000-2014. | Sexo | Conjunto de características físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos, que los definen como hombre o mujer. | Masculino Femenino | Bases de datos | Registro Nacional de Tumores |
| | Edad | Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un ser vivo. | 0 - 4 años 5-9 años 10-14 años | | |
| | Prevalencia | Número de casos de una enfermedad que se presentan en una población | Prevalencia de leucemia | | |

| | | | | | |
|--|--|--|---|----------------|---|
| | | específica en un periodo determinado | | | |
| Identificar la mortalidad por leucemia en la población pediátrica costarricense según sexo y edad, durante el periodo 2000-2014. | Sexo Edad Tasa de Mortalidad | Conjunto de características físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos, que los definen como hombre o mujer. Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un ser vivo. Número de muertes que se presentan en una población específica en un periodo determinado | Masculino Femenino 0 - 4 años 5-9 años 10-14 años Tasa de mortalidad de Leucemia | Bases de datos | Instituto Nacional de Estadística y Censo |
| Reconocer los diferentes tipos de | Tipos de Leucemia | Grupo de enfermedades malignas en las que los trastornos genéticos de una | C-91 a | Bases de datos | Registro Nacional de Tumores, |

| | | | | | |
|---|--|---|--|-----------------|---|
| <p>leucemia que se han presentado en Costa Rica durante los años 2000-2014.</p> | <p>Prevalencia</p> <p>Tasa de mortalidad</p> | <p>determinada célula hematopoyética dan lugar a una proliferación clonal no regulada de células</p> <p>Los subtipos se describen según el origen de la célula que los forma.</p> <p>Número de casos de una enfermedad que se presentan en una población específica en un periodo determinado</p> <p>Número de muertes que se presentan en una población específica en un periodo determinado</p> | <p>C-95</p> <p>Prevalencia de leucemia</p> <p>Tasa de mortalidad de leucemia</p> | <p>Bases de</p> | <p>Instituto Nacional de Estadística y Censo, CIE-10</p> <p>Registro Nacional</p> |
| <p>Describir la</p> | <p>Prevalencia</p> | <p>Número de casos de una enfermedad</p> | <p>Prevalencia de</p> | <p>Bases de</p> | <p>Registro Nacional</p> |

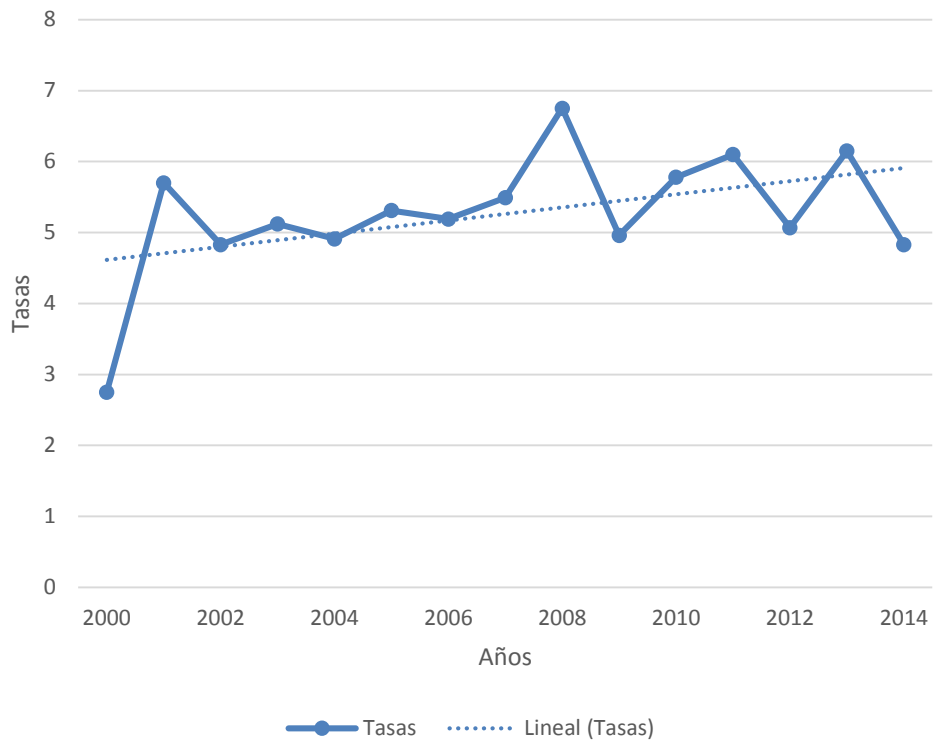
| | | | | | |
|---|--|---|--|--------------|--|
| <p>distribución demográfica de la prevalencia y mortalidad de la leucemia en menores de 14 años en Costa Rica del año 2000 al 2014.</p> | <p>Tasa de Mortalidad</p> <p>Distribución geográfica</p> | <p>que se presentan en una población específica en un periodo determinado</p> <p>Número de muertes que se presentan en una población específica en un periodo determinado</p> <p>Espacio físico en el cual se divide el territorio nacional, se definen como cada una de las divisiones administrativas o territoriales de un Estado o algunos países</p> | <p>leucemia</p> <p>Tasa de mortalidad de Leucemia</p> <p>Provincias</p> <p>San José</p> <p>Alajuela</p> <p>Cartago</p> <p>Heredia</p> <p>Guanacaste</p> <p>Puntarenas</p> <p>Limón</p> | <p>datos</p> | <p>de Tumores, Instituto Nacional de Estadística y Censo</p> |
|---|--|---|--|--------------|--|

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | Cantones 81 cantones en todo el territorio nacional | | |
|--|--|--|--|--|--|

Fuente: elaboración propia, 2017.

CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

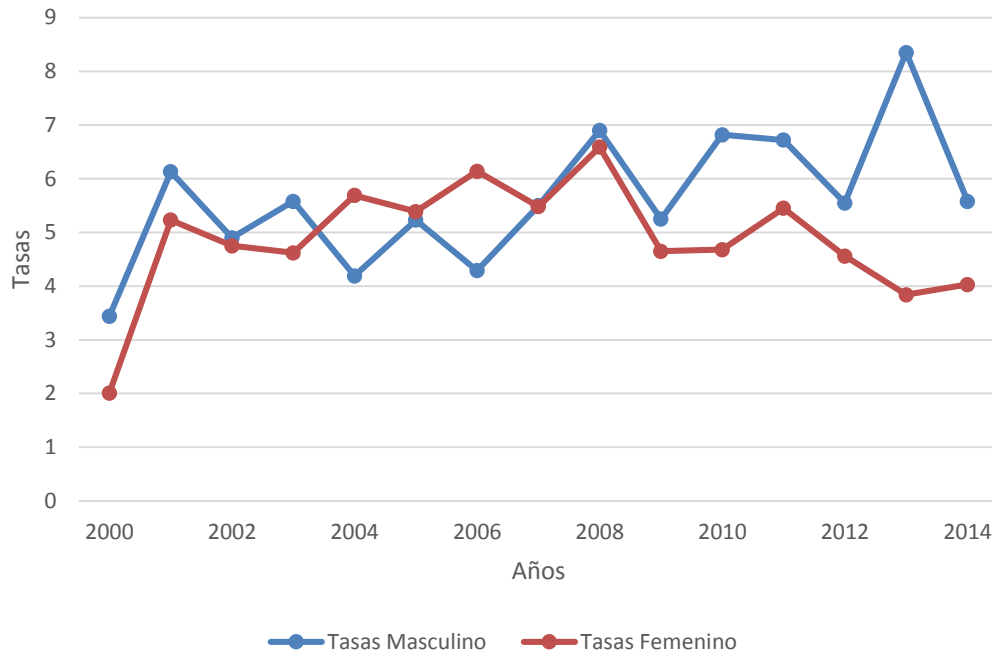
Gráfico N° 5. Prevalencia de leucemia en Costa Rica. 2000-2014. Tasa por 100.000 habitantes



Fuente: Elaboración propia con datos del Registro Nacional de Tumores, 2017.

El gráfico N°5 muestra la prevalencia que ha tenido la leucemia infantil a lo largo del periodo de estudio, demostrando una tendencia gradual hacia el aumento de dicha neoplasia, con pocos picos de fluctuación en el transcurrir de los años, a excepción del año 2008, donde se encuentra el punto más alto de prevalencia y la más baja al inicio del periodo en el año 2000.

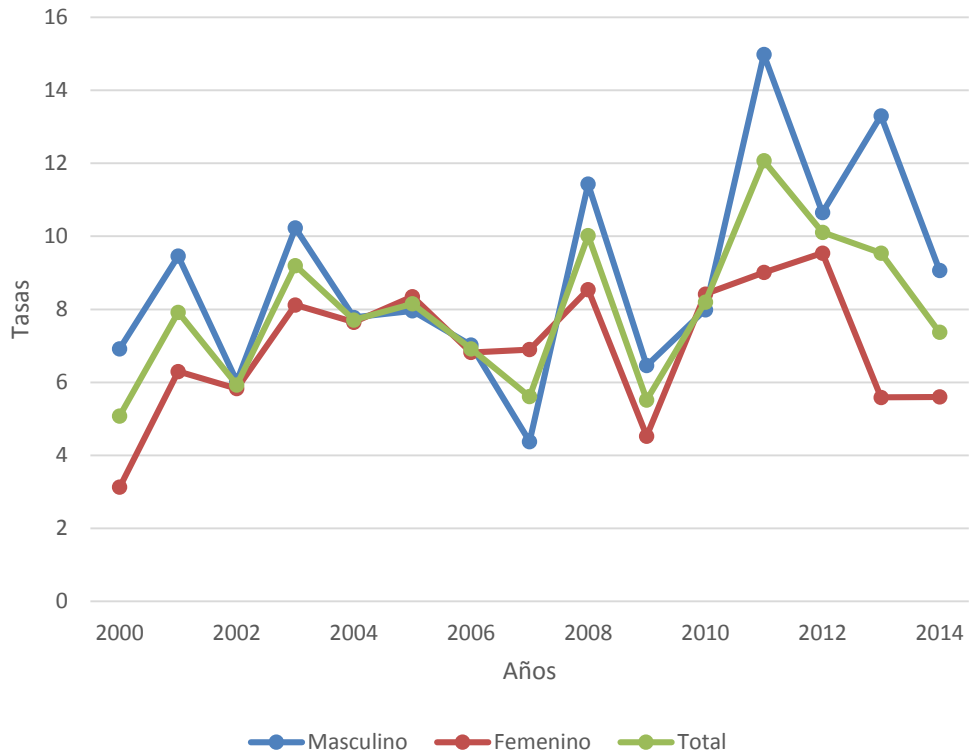
Gráfico N° 6. Prevalencia de leucemia por sexo en Costa Rica. 2000-2014. Tasa por 100.000 habitantes



Fuente: Elaboración propia con datos del Registro Nacional de Tumores, 2017.

El gráfico N°6 representa la prevalencia en la población infantil con leucemia clasificada por sexo. Durante el año 2001 se muestra un aumento marcado en ambos sexos; predominando el masculino. Este patrón se ve invertido durante los años 2004-2007 donde están por encima los rangos femeninos respecto a los masculinos. Posterior a esto, en el 2008, ambos sufren un ascenso importante y prácticamente se equiparan, para luego volver al patrón inicial; con el sexo masculino siendo el predominante y con una brecha mayor entre ambos.

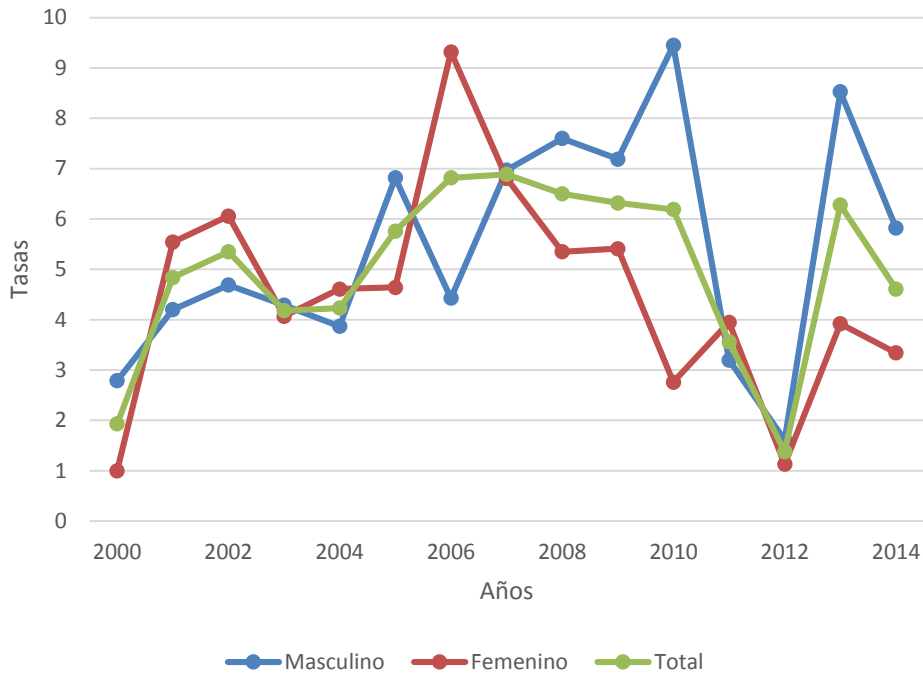
Gráfico N° 7. Prevalencia de leucemia por sexo y grupo etario de 0 a 4 años en Costa Rica. 2000-2014. Tasa por 100.000 habitantes



Fuente: Elaboración propia con datos del Registro Nacional de Tumores, 2017.

En el gráfico N°7 se analiza la prevalencia de la leucemia en conjunto con el sexo y grupo etario de 0 a 4 años. Se logra ver inicialmente un ascenso en ambos grupos, preponderando las masculinas, posterior a esto, existe un periodo del 2001-2010 de muchas oscilaciones, en donde en 5 ocasiones los índices masculinos y femeninos son muy similares. En el 2011 se ubica el pico máximo en el sexo masculino y es a partir de este mismo año donde las prevalencias obtienen una brecha muy perceptible y que posiciona al sexo masculino muy por encima, así hasta finalizar el periodo.

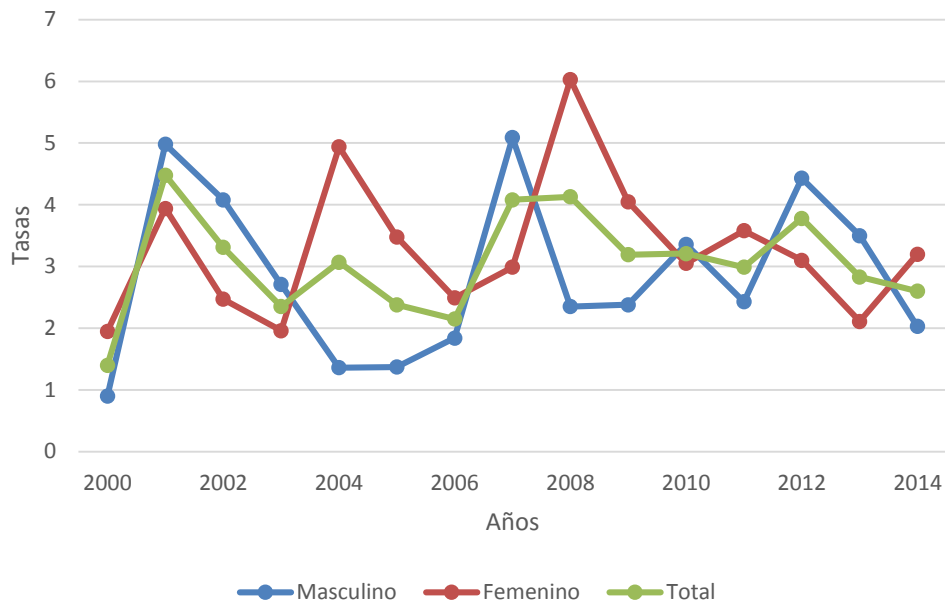
Gráfico N° 8. Prevalencia de leucemia por sexo y grupo etario de 5 a 9 años en Costa Rica. 2000-2014. Tasa por 100.000 habitantes



Fuente: Elaboración propia con datos del Registro Nacional de Tumores, 2017.

En gráfico N°8 evidencia la prevalencia de leucemia en conjunto con el sexo y grupo etario de 5 a 9 años. En los primeros años de estudio ambos sexos tuvieron un comportamiento similar, yendo ambas hacia la alta, sin embargo en el año 2003, presentaron una discreta disminución. Otra particularidad que cabe destacar es que en año 2006, se presenta un aumento pronunciado en la prevalencia femenina con respecto a la masculina, situación que se invierte en el año 2010, donde la prevalencia masculina alcanza su máxima valor. En el año 2012, se presentó una disminución importante en ambos sexos con un significativo aumento para el año siguiente.

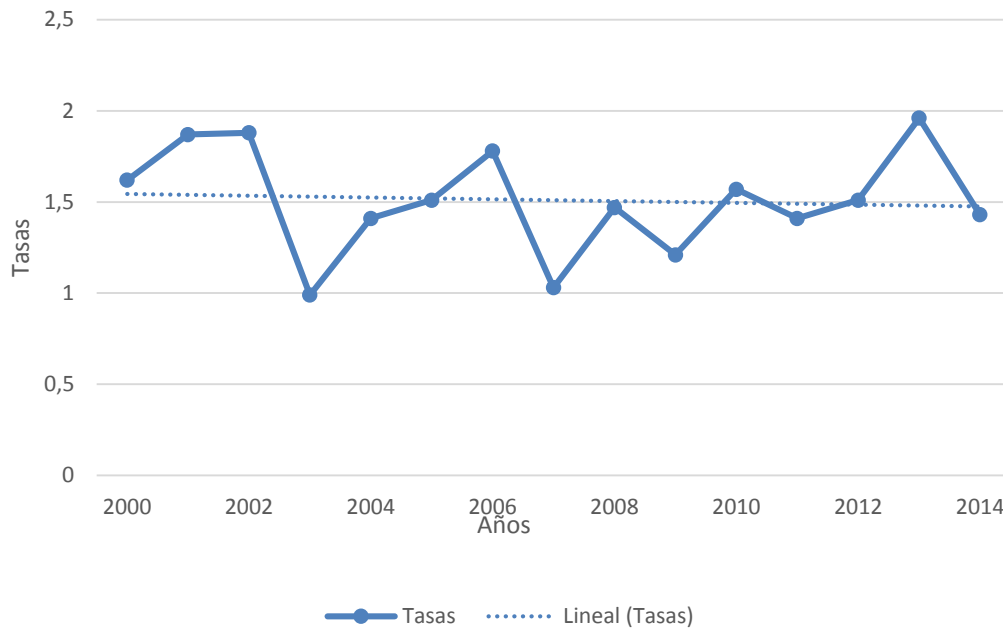
Gráfico N° 9. Prevalencia de leucemia por sexo y grupo etario de 10 a 14 años en Costa Rica. 2000-2014. Tasa por 100.000 habitantes



Fuente: Elaboración propia con datos del Registro Nacional de Tumores, 2017.

En el gráfico N°9 se estudia la prevalencia de leucemia en conjunto con el sexo y grupo etario de 10 a 14 años, el periodo inicia con los valores más bajos registrados. Posteriormente aparece un pico en el 2001 muy pronunciado de crecimiento análogo para ambos sexos, seguido de una disminución en ambos. En los años siguientes existe una caída de los rangos masculinos y son los femeninos los que prevalecen, inclusive alcanzando el pico máximo de prevalencia de todo el estudio en el 2008, esto a excepción del año 2007 que la prevalencia masculina presentan un aumento pronunciado y alcanzan su máxima valor, para el año 2010 las cifras se igualan, y durante los últimos años existe mucha variabilidad.

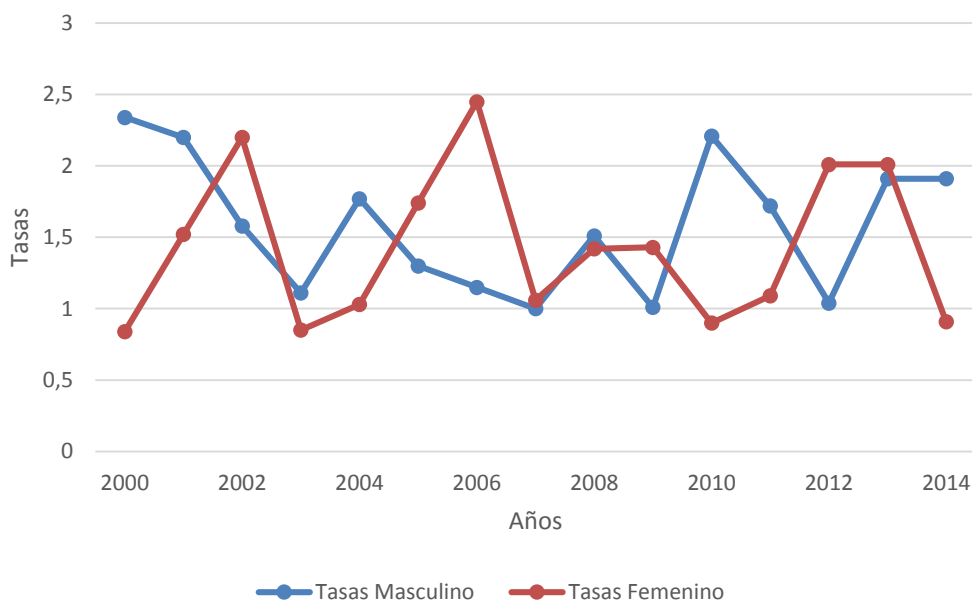
Gráfico N° 10. Tasa de mortalidad por leucemia en Costa Rica. 2000-2014. Tasa por 100.000 habitantes



Fuente: Elaboración propia con datos del INEC, 2017.

En el gráfico N°10 se muestran las tasas de mortalidad por leucemia en la población pediátrica costarricense del 2000 al 2014, durante el primer año existe un ligero aumento. Para el año 2002, presenta un descenso importante; el más marcado del periodo, posteriormente las tasas crecen para en el año 2007 volver a presentar un caída. De este año hasta el 2012 se aprecia un comportamiento de crecimiento gradual y se llega a la mayor tasa registrada durante el estudio. Para el último año la mortalidad infantil presentó una leve disminución. Durante el periodo se ven algunas variaciones en cuanto a las tasas, sin embargo la tendencia general demuestra que la disminución de las tasas es mínima.

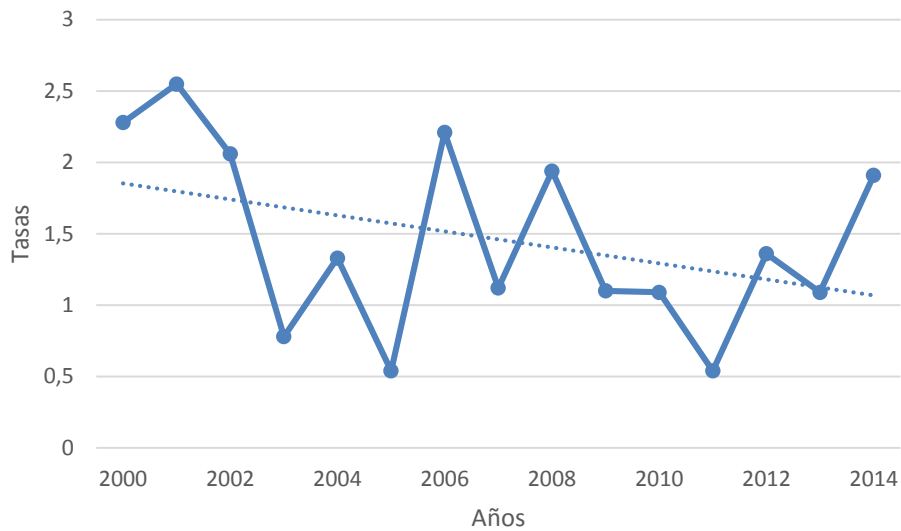
Gráfico N° 11. Tasa de mortalidad por leucemia por sexo en Costa Rica. 2000-2014. Tasa por 100.000 habitantes



Fuente: Elaboración propia con datos del INEC, 2017.

El gráfico N°11 estudia las tasas de mortalidad por leucemia por sexo en Costa Rica durante los años 2000-2014. Al inicio del periodo las tasas del sexo masculino son mayores en comparación con las tasas femeninas, para el año 2000 que se inicia el estudio es donde aparece la tasa más alta de mortalidad en los hombres. Durante el periodo existen muchas oscilaciones y muy marcadas, sin embargo para el 2006 es donde se registra la tasa de mortalidad femenina más alta.

Gráfico N° 12. Tasa de mortalidad por leucemia en el grupo etario de 0-4 años en Costa Rica. 2000-2014. Tasa por 100.000 habitantes

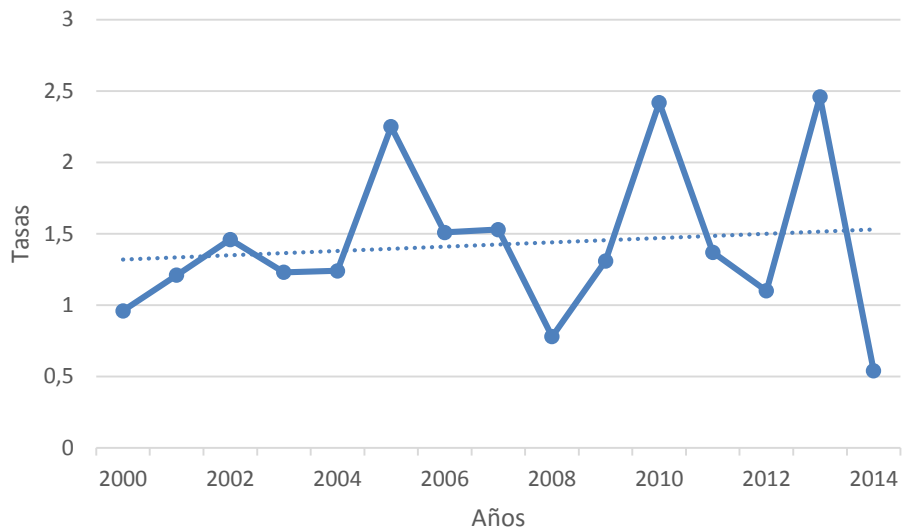


Fuente: Elaboración propia con datos del INEC, 2017.

El gráfico N° 12 muestra las tasas de mortalidad por leucemia infantil durante el periodo de estudio para el grupo etario de 0-4 años. Durante los dos primeros años de estudio se presentan las mayores tasas, posteriormente en el año 2003 existe una caída abrupta que se mantiene y en el año 2006 se presenta un nuevo pico, para presentar en los siguientes años una disminución gradual y casi constante en las tasas, siendo la menor en el 2011, al final del periodo se aprecia un crecimiento de las tasas de mortalidad.

Durante el tiempo de estudio se presentan muchos picos, sin embargo la tendencia de la mortalidad por leucemia en este grupo de edad es a la disminución, que se muestra de manera muy marcada.

Gráfico N° 13. Tasa de mortalidad por leucemia en el grupo etario de 5-9 años en Costa Rica. 2000-2014. Tasa por 100.000 habitantes

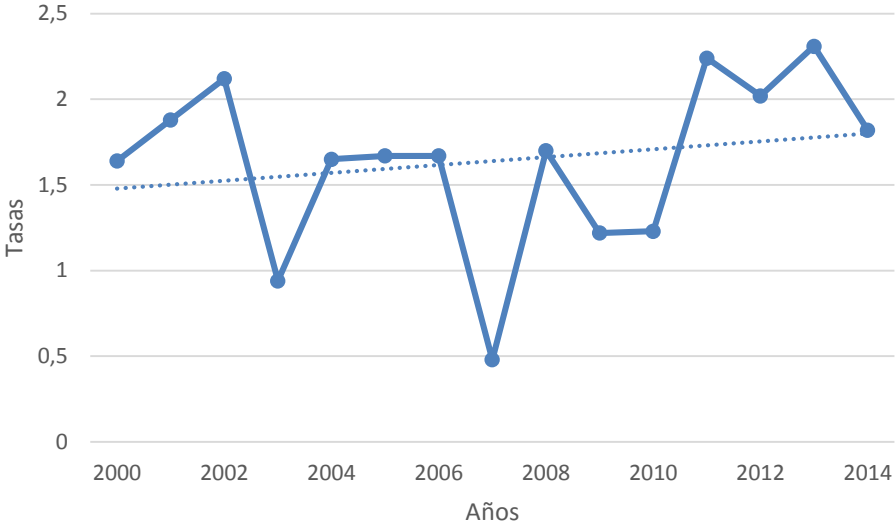


Fuente: Elaboración propia con datos del INEC, 2017.

En el gráfico N° 13 se evidencia la tasa de mortalidad por leucemia infantil en el grupo etario de 5-9 años, durante el periodo de investigación, el comportamiento durante los tres primeros años es al crecimiento. Posterior a esto presenta leves variaciones, esto hasta el año 2005 donde se aprecia un primer pico de mortalidad significativo, para su posterior descenso hasta el 2008. En el periodo 2008-2010 hay un nuevo aumento en las tasas, durante los siguientes 2 años las tasas vuelven a disminuir, y en el 2013 aparece el pico máximo de mortalidad; produciendo un fuerte contraste con el 2014, donde se encuentra la menor tasa de todo el periodo.

Durante el tiempo de estudio se observan muchas oscilaciones, sin embargo la tendencia en el grupo etario de 5-9 años indica un leve ascenso en la mortalidad infantil por leucemia.

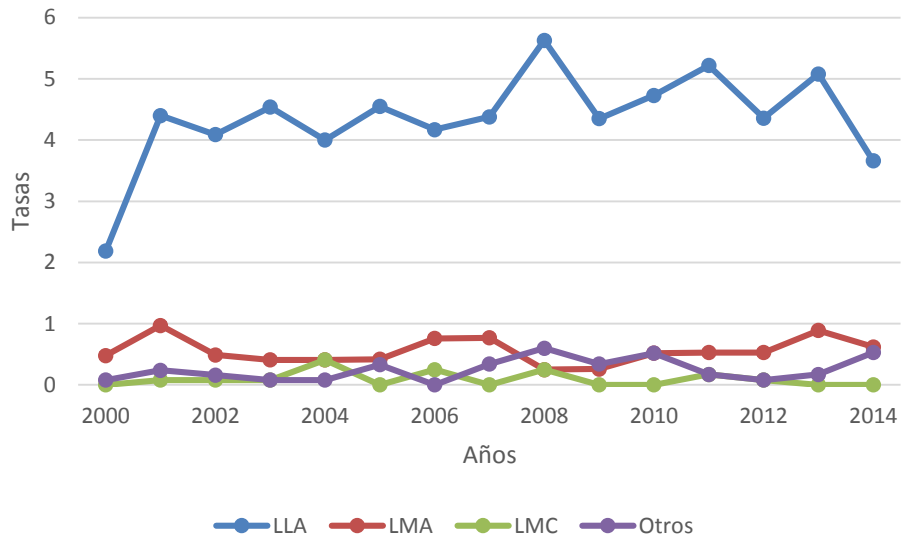
Gráfico N° 14. Tasa de mortalidad por leucemia en el grupo etario de 10-14 años en Costa Rica. 2000-2014. Tasa por 100.000 habitantes



Fuente: Elaboración propia con datos del INEC, 2017.

El gráfico N° 14 analiza las tasas de mortalidad infantil por leucemia en el grupo etario de 10-14 años, se observa al inicio del estudio un aumento gradual en las tasas; así hasta el año 2002, el año siguiente muestra un descenso muy evidente, durante los años 2004-2006 existe un incremento de tasas y luego se mantienen tasas constantes, para en el 2007 volver a presentar un caída ; con la tasa de mortalidad más baja en todo el periodo, sin embargo durante los siguientes años se aprecian un patrón casi constante de crecimiento. Cabe destacar que durante este periodo se alcanzan las máximas tasas de mortalidad, más específicamente en el 2013, para el último año descender levemente. La tendencia de la leucemia en el grupo etario de 10-14 años durante el periodo 2000-2014 es al crecimiento.

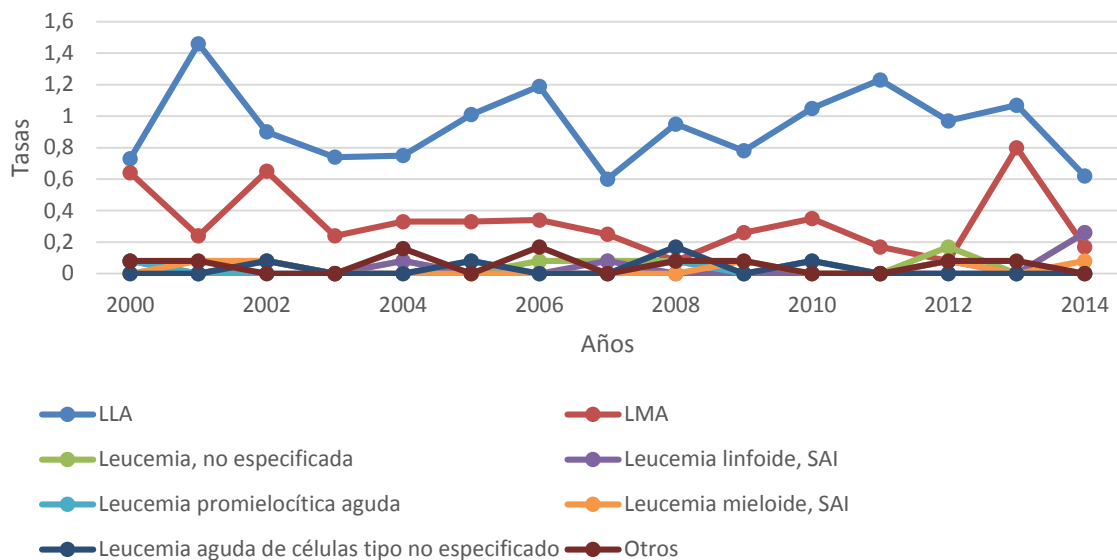
Gráfico N° 15. Prevalencia por tipo de leucemia en Costa Rica. 2000-2014. Tasa por 100.000 habitantes



Fuente: Elaboración propia con datos del Registro Nacional de Tumores, 2017.

El gráfico N°15 muestra la prevalencia según el tipo de leucemia en Costa Rica durante 15 años, donde se logra observar el predominio de la prevalencia de LLA muy por encima de todas las demás. Presenta además, un aumento gradual a lo largo del periodo, con su pico de prevalencia máxima en el 2008. En segundo lugar se encuentran la LMA, seguido del subgrupos otros y de último la LMC, los últimos tres a lo largo del estudio presentan variaciones muy discretas y todos con tasas menores a 1.

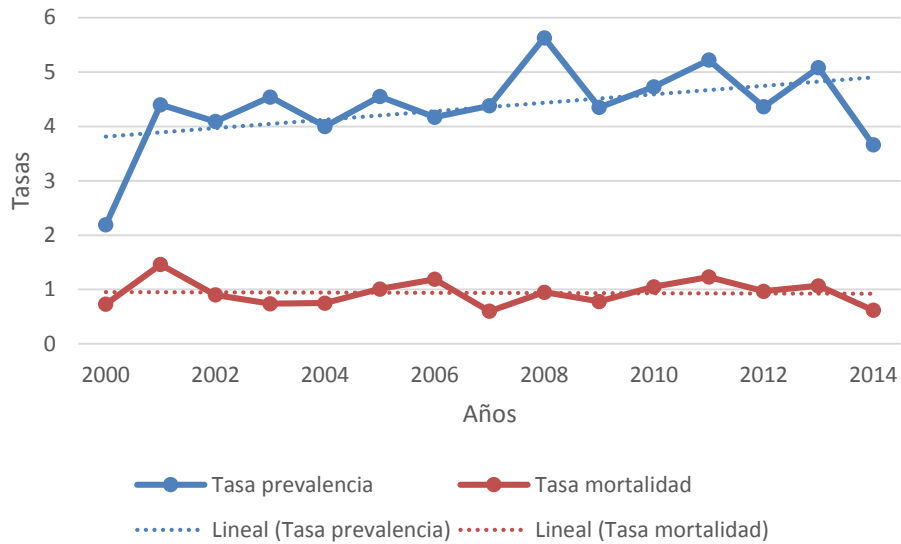
Gráfico N° 16. Tasa de mortalidad por tipo de leucemia en Costa Rica. 2000-2014. Tasa por 100.000 habitantes



Fuente: Elaboración propia con datos del INEC, 2017.

El gráfico N°16 representa las tasas de mortalidad por tipo de leucemia infantil en el periodo 2000-2014, se logra evidenciar que las mayores tasas de mortalidad representan a la LLA; esto siendo una constante a través del tiempo. La LLA inicia el estudio con un crecimiento muy importante en el 2001, donde alcanza su tasa máxima, posterior a esto las tasas vuelven a los valores iniciales y es a partir del 2005 donde presenta nuevos picos con ascensos y descensos variados. En segundo lugar se encuentra la LMA, este leucemia al contrario de la LLA, inicia el periodo con una baja. En general las tasas durante el periodo se siguen manteniendo bajas; excepto en el 2013, que presenta su máximo pico de mortalidad para luego volver a descender en el último año. Se logra ver que los demás subtipos no aparecen de manera constante anualmente y se presentan en tasas muy por debajo de los dos subtipos principales.

Gráfico N° 17. Prevalencia y tasa de mortalidad por leucemia linfoide aguda en Costa. 2000-2014. Tasa por 100.000 habitantes

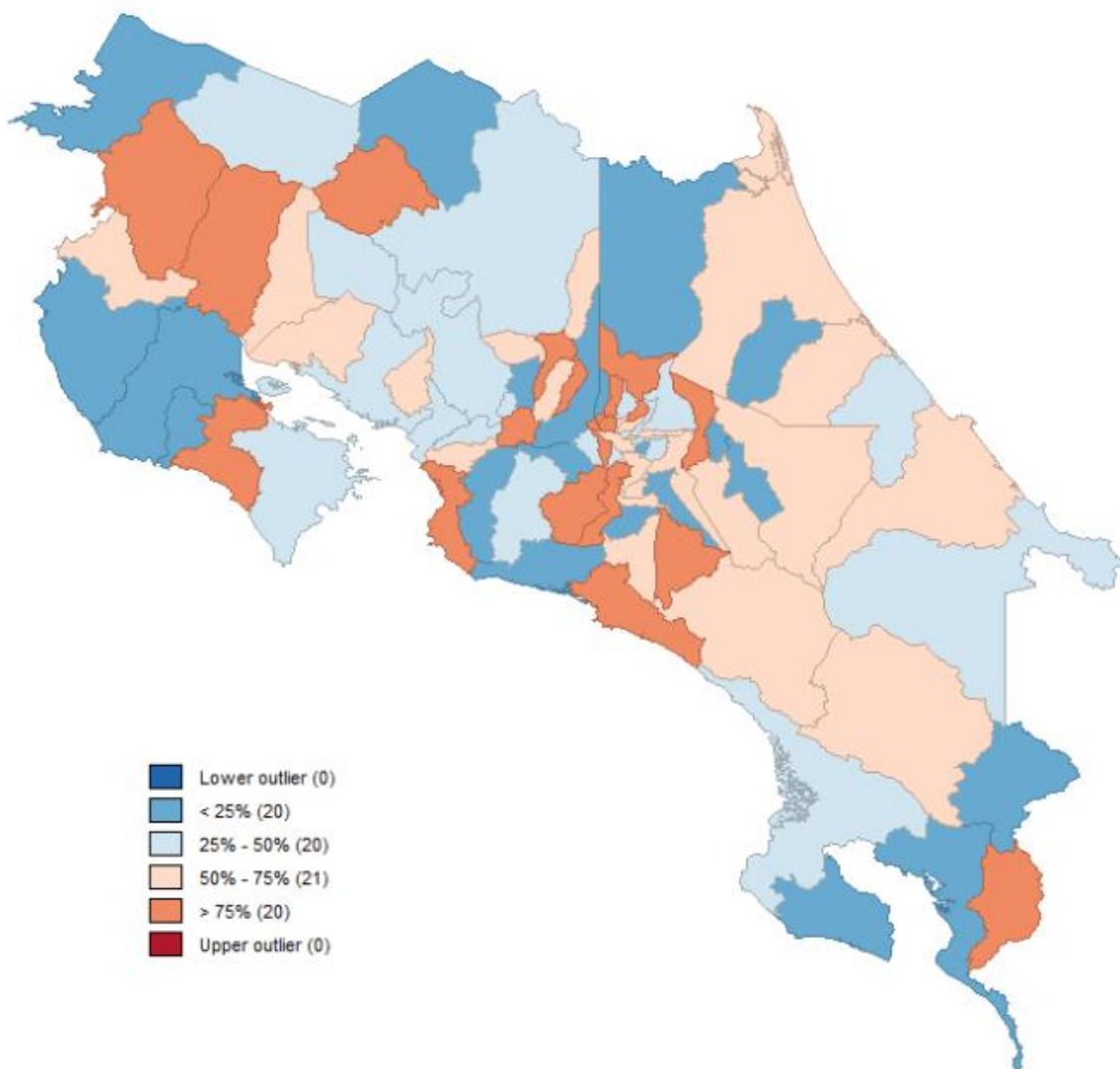


Fuente: Elaboración propia con datos del INEC y Registro Nacional de Tumores, 2017.

En el gráfico N° 17 se presentan las tasas generales de mortalidad y la prevalencia de LLA durante los años 2000-2014 en la población pediátrica. Se logra apreciar que la prevalencia presenta una tendencia gradual al crecimiento; con un ascenso muy marcado en el primer año y su pico máximo se aprecia en el año 2008, mientras que la mortalidad mantiene una tendencia constante sin grandes oscilaciones a lo largo de los años.

Se evidencia además, los altos índices de prevalencia en contraste con las tasas de mortalidad que son más discretas.

Figura N° 4. Mapa cantonal de prevalencia de leucemia en Costa Rica. 2000-2014.



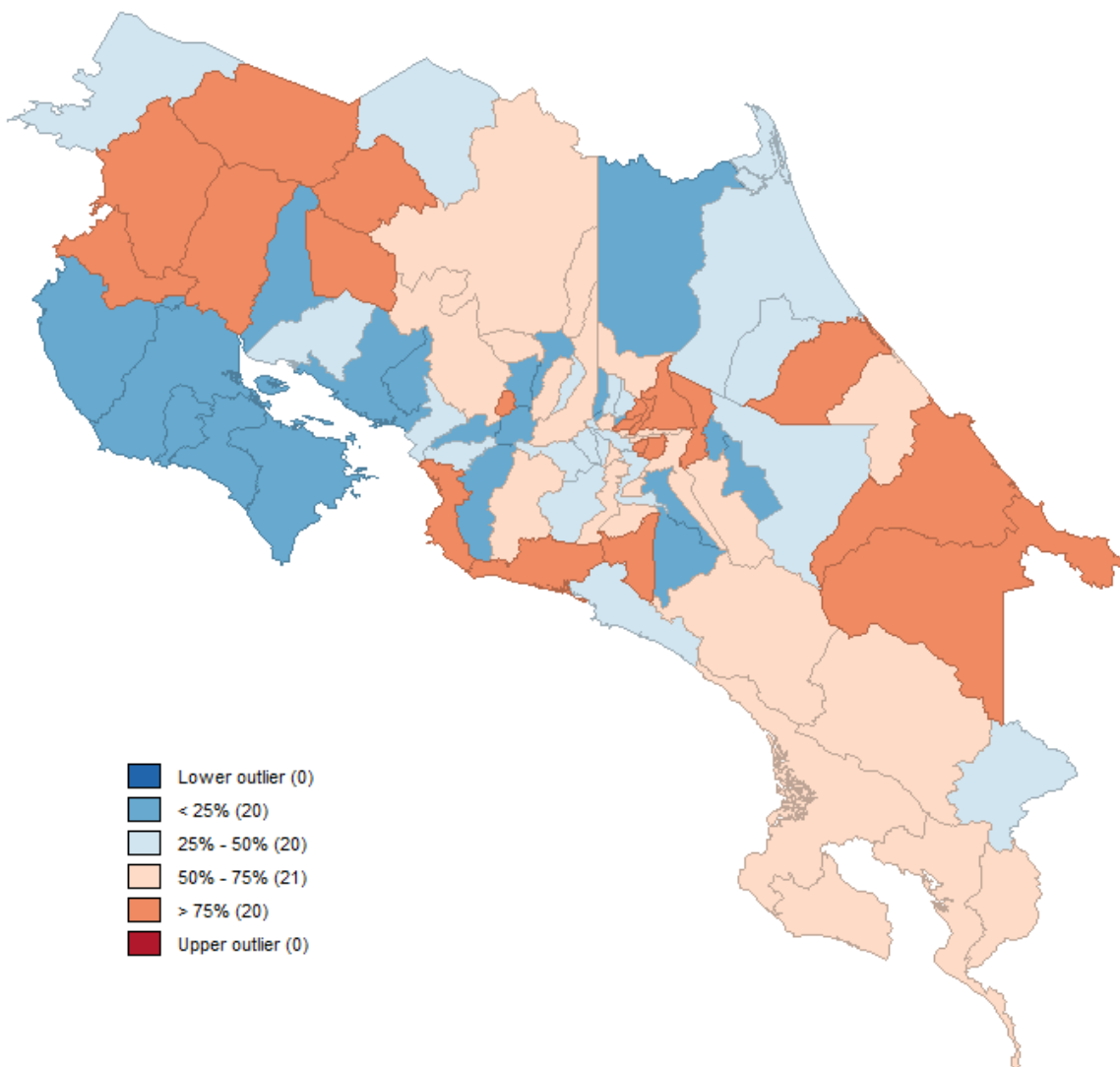
Fuente: Elaboración propia con datos del Registro Nacional de Tumores, 2017.

La figura N° 4 muestra la prevalencia cantonal de leucemia en Costa Rica durante el periodo 2000-2014, donde se evidencia que los cantones que muestran la mayor prevalencia son; según su provincia: en Guanacaste; Liberia, Bagaces y Nandayure, en Alajuela; Guatuso, Atenas, Poás, Atenas y Valverde Vega, en Puntarenas: Corredores, Aguirre y Garabito, en Cartago: Oreamuno, en Heredia: Heredia, San Rafael, Barva, Belén y San Isidro, mientras que en San José: Escazú, Acosta, Aserrí y Dota. Concentrándose en

el GAM 9 de los 20 cantones. Se denota que principalmente en Heredia, otros se concentran sobre la costa Pacífica y el noroeste del país, solamente uno de los cantones pertenece a una zona fronteriza. Limón es el único cantón que no aparece entre las provincias con prevalencias más altas.

Los cantones que cuentan con la menor prevalencia son, según su provincia: En Alajuela; Los Chiles, Naranjo y Alajuela, en Puntarenas; Coto Brus, Golfito y Parrita, en San José; Turrubares, Mora, León Cortés y Curridabat, en Heredia; Sarapiquí y Santa Bárbara, en Limón; Guácimo, en Cartago; El Guarco, Jiménez y Alvarado y en Guanacaste: La Cruz, Santa Cruz, Nicoya y Hojanca. De estos 20 cantones solamente 5 pertenecen al GAM, 4 de ellos se sitúan hacia las zonas fronterizas con Panamá y Nicaragua, otros 5 se encuentran en la costa Pacífica de Puntarenas y Guanacaste.

Figura N° 5. Mapa cantonal de mortalidad de leucemia en Costa Rica. 2000-2014.



Fuente: Elaboración propia con datos del INEC, 2017.

La figura N° 5 muestra la mortalidad cantonal de leucemia en Costa Rica durante el periodo 2000-2014, donde se evidencia que los cantones que muestran las mayores tasas de mortalidad; según su provincia, son: en Guanacaste: Carrillo, Liberia, Bagaces y Tilarán. En Alajuela: Upala, Guatuso y Palmares, en Limón: Siquirres, Limón y Talamanca, en Puntarenas: Parrita y Garabito, en San José: Tarrazú, Vásquez de Coronado y Curridabat, en Cartago: Oreamuno y La Unión, mientras que en Heredia: Santo Domingo, San Isidro y

San Pablo. De los 20 cantones identificados con mayor mortalidad por leucemia, 7 de estos pertenecen al GAM. Se identifica 1 cantón en cada frontera, al noroeste del país se ve una gran concentración, especialmente en Guanacaste, así como se observan dos cantones en la costa Pacífica de Puntarenas y 2 en el Caribe con alta mortalidad.

Los cantones que cuentan con la menor mortalidad son, según su provincia: en Alajuela; San Mateo, Atenas, Naranjo y Valverde Vega, en Puntarenas; Puntarenas y Montes de Oro, en San José; Turrubares y Dota, en Heredia; Sarapiquí, Santa Barbará y Flores, en Cartago; Jiménez, Alvarado y El Guarco y en Guanacaste; Santa Cruz, Nicoya, Hojancha Nandayure y Cañas. De los 19 cantones identificados solamente 5 pertenecen al GAM, grandes concentraciones se ven en la zona sur Guanacaste y los cantones puntarenenses que se ubican más al norte del país como los son Esparza, Puntarenas y Montes de Oro.

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

En cuanto a la prevalencia de leucemia en general, en los niños de 0 a 14 años, Costa Rica presenta un aumento en el número de casos, esa tendencia ya documentada por el Hospital Nacional de Niños en el 2004⁽³⁹⁾, al igual que se ha detectado en otros países a nivel mundial, como lo hizo la Asociación Americana del Cáncer en el 2014⁽¹⁾.

Costa Rica presenta una prevalencia promedio del 2000 al 2014 de 5,26 por cada 100 mil niños, en el último quinquenio de 5,58, y la prevalencia más alta del periodo se documentó en el 2008 con 6,75 por cada 100 mil. Chile, para el 2000 presentaba tasas de 4,27 por cada 100 mil niños⁽⁵⁾, México en el periodo 2005-2009 muestra tasas de leucemias agudas infantiles de 3,64 por cada 100 mil niños⁽⁴⁰⁾, y Cuba para el 2011 diagnosticaba entre 3 y 4 casos por cada 100 mil niños⁽⁴⁾. Costa Rica se encuentra muy por encima del promedio respecto a otros países de América.

En Costa Rica se presenta una mayor prevalencia en hombres que en mujeres, con un 54,98% y 45,01% respectivamente, datos semejantes se presentan en Bolivia durante el periodo 1999-2012 donde el 47% de los casos fueron niñas y el 53% niños⁽²⁾. se considera que en el país se sigue el patrón ya descrito por entidades como la Sociedad Americana del Cáncer⁽¹⁾.

La tendencia general de la prevalencia es al ascenso, sin embargo observándose un patrón distinto según el grupo etario, siendo en los grupos de 10-14 y de 5-9 años, leve, mientras que en el grupo de 0-4 años el crecimiento es muy marcado.

La prevalencia de leucemia en Costa Rica es mayor en los niños entre el grupo etario de 0 y 4 años; como se ha descrito en España en el 2008⁽³⁶⁾, donde ambos sexos tienden al aumento, seguido por los de 5 y 9 años, y en tercer lugar el grupo de 10 a 14 años. Por

tanto, la prevalencia es menor en cuanto mayor es la edad, así como lo describen Paris et al⁽⁴⁷⁾, se observa además que la diferencia entre las tasas de ambos sexos en el grupo de mayor edad es mínima.

En el estudio se evidencia que a mayor edad, en este caso en el grupo etario de 10-14 años, se invierte el patrón y tienden a ser mayores las tasas de prevalencia de mujeres que las de hombres.

Sin embargo, en general la leucemia mostró un claro aumento en las tasas masculinas mientras las femeninas se mantuvieron constantes.

La tendencia de la mortalidad a lo largo del estudio no evidenció cambios significativos, la Asociación Americana del Cáncer describe una disminución de la mortalidad a lo largo de los años en los países desarrollados⁽¹⁾ y una permanencia de alta tasas de mortalidad en países aún en desarrollo⁽⁴¹⁾⁽⁶⁾.

Sin embargo, la tasa de mortalidad promedio durante el periodo 2000-2014, así como para el último quinquenio es de 1,5 por cada 100.000 niños, siendo más bajas que las presentadas por otros países. Según Morazán, para el año 2000 la mortalidad mundial por leucemias es de 3 a 5 casos por cada 100 mil⁽⁴²⁾. La Asociación Americana del Cáncer para el 2010, refiere que la mortalidad infantil es de 2 a 3 casos por cada 100 mil niños⁽¹⁾. A pesar de que en Costa Rica en los 15 años de estudio no se evidencia una tendencia a la disminución, presenta tasas bajas y se mantiene por debajo de otros países desarrollados, por lo tanto aún siendo un país en desarrollo se comporta en este ámbito como un país desarrollado.

La razón prevalencia/mortalidad para Costa Rica durante el periodo de estudio es de 3,46, países como Colombia para el 2002 presentaban una razón de 1,3 y para ese mismo año en Estados Unidos fue de 5,1⁽⁸⁾. Se muestra una vez más el patrón de mortalidad en países desarrollados y en desarrollo, Costa Rica sin embargo presenta un número bajo de muertes en relación con el alto número de casos, comportándose como un país desarrollado.

Las tendencias de las tasas de mortalidad entre hombres y mujeres históricamente habían sido mayores en hombres, sin embargo el estudio revela que en los últimos años ambos sexos se igualan, como se evidencio que las mayores tasas de mortalidad se dan a mayor edad, como ya se había descrito por Rizo-Ríos durante el periodo 1998-2002, quien describe que los más afectados son los grupo 5 a 9 y 10 a 14 años⁽³²⁾. Es importante mencionar que Costa Rica adquiere ese patrón entre los años 2004-2007; ya que anterior a esto las mayores tasas de mortalidad se encontraban en el grupo de menor edad.

El predominio de prevalencia lo tiene la LLA; quien además muestra una tendencia lineal al crecimiento, y en segundo lugar se ubica la LMA. En Costa Rica los principales tipos de leucemia durante los años de estudio son la leucemia linfocítica aguda con un 82,75%, la leucemia mieloide aguda con un 10,95% y la leucemia mieloide crónica con un 1,84%, para el año 2000 en Costa Rica se había reportado que la LLA correspondía un 70% de todas las leucemias⁽⁴⁸⁾, lo que permite ver que este subtipo va en aumento, el estudio presenta datos muy similares con Colombia, quien para el año 2002 la LLA representaba el 84,5% de las leucemias infantiles⁽³⁷⁾. Bolivia, durante el periodo 1999- 2012, según el diagnóstico por subtipo de leucemia, se distribuye de la siguiente manera: LLA 79%, LMA 19% y LMC 2%⁽²⁾, esta cifra presentan mucha similitud con los resultados obtenidos en la investigación.

De la mortalidad por leucemia en Costa Rica durante el 2000-2014 se ve distribuida principalmente en dos grandes grupos, la LLA correspondiente a un 62,04% mientras que la LMA a un 22,18% .

En Colombia, para el periodo 2008-2010, de las muertes por leucemia, el 87,5 % fueron a causa de leucemia linfocítica aguda y el 12,5% por leucemia mielocítica aguda ⁽⁸⁾. Sin embargo las cifras de Costa Rica concuerdan más con la literatura, que hace responsable a la LMA de un 15-30% de las muertes por leucemia⁽²⁶⁾.

La tendencia de la prevalencia de LLA va en aumento, mientras que la tendencia de la mortalidad de la misma se mantiene constante, así como se ve en la leucemia en general, ambas tienen patrones muy similares debido a la alta representatividad que tiene la LLA en el país.

En Costa Rica durante el periodo 2000-2014, se logra documentar una prevalencia de LLA de 4,35 por cada 100 mil, para el último quinquenio de ese periodo es de 4,61 por cada 100 mil y la más alta de periodo corresponde al año 2008 con 5,63 por cada 100 mil niños. En Estados Unidos, la incidencia de LLA en menores de 15 años es de 3,3 por cada 100 mil habitantes⁽²⁶⁾, las cifras obtenidas concuerdan con Ross y Swensen; quienes describen que Costa Rica presenta de las tasas más altas a nivel mundial, refiriendo que durante el periodo 1980-1990 ocurrían 4,63 casos por cada 100 mil niños.

Para los mismos años, entre los hispanos en Los Ángeles se daban 4,8 por cada 100 mil⁽⁴⁹⁾, este mismo fenómeno del país respecto a las tasas altas de LLA lo describe Peris-Bonet⁽³⁶⁾, situando a Costa Rica junto con otras zonas como Europa Occidental y Norteamericana;

específicamente la población hispana y blancos no hispánicos, como lugares con incidencia muy altas mayores a los 30 casos por cada millón de niños.

Las tasas de mortalidad de LLA para el periodo 2000-2014 es de 0,93 por cada 100 mil y de 0,98 por cada 100 mil para el último quinquenio, las cuales muestran diferencias muy significativas con las obtenidas por la asociación americana del cáncer para el 2010, quienes muestran una tasa de mortalidad por LLA de 3 por cada 100 mil⁽¹⁾.

Para la LLA durante los años estudiados se encuentra una relación hombre-mujer de 1,22:1, datos muy similares se observan en México en el periodo 2008-2010 con una relación 1,3: 1⁽³³⁾.

Los mapas cantonales revelan áreas específicas donde aparecen las prevalencias más significativas, uno de los principales puntos se encuentra en el GAM específicamente en la provincia de Heredia, quien a nivel nacional presento los mal altos índices de desarrollo humano cantonal 2014⁽⁵⁹⁾, al igual que se vio en el IBINA 2013⁽¹²⁾ y en el índice de calidad de la salud ambiental cantonal 2011⁽¹³⁾, que muestran altos índices.

Sin embargo zonas de la costa Pacífica de Puntarenas, otras al noroeste del país y en la zona fronteriza con Panamá, que el estudio evidencia con altos índices de prevalencia como los son Garabito, Aguirre, Corredores, Guatuso, Bagaces y Corredores, se encuentran en el otro extremo respecto a: los índices de calidad de la salud ambiental muestran el mayor deterioro 2011⁽¹³⁾ y el IBINA 2013 con los índices más bajos⁽¹²⁾, así como bajos índices de desarrollo humano cantonal 2014⁽⁵⁹⁾. Mientras que los demás cantones muestran índices variados respecto al IDHc⁽⁵⁹⁾, IBINA⁽¹²⁾ e índices de calidad de la salud ambiental⁽¹³⁾.

Debido a que la salud es un fenómeno complejo determinado por múltiples factores biológicos, sociales y políticos, es importante analizar las inequidades sociales que podrían estar repercutiendo en la salud infantil y para esto se cuenta con indicadores de desarrollo socioeconómico como el Índice de Desarrollo Humano Cantonal (IDHc) que se basa a grandes rasgos en se basa en la educación, la satisfacción material y la longevidad.

Se entiende como inequidades en salud, aquellas desigualdades en salud que son evitables, innecesarias y socialmente injustas. Visto en el contexto geográfico, los cantones ilustran el panorama de las inequidades sociales, las que a su vez deben contribuir a la explicación de las inequidades en salud. Se sabe que el acceso a servicios de salud de calidad, es un factor claro para las diferencias geográficas en salud que existen a lo largo del país.

En Costa Rica, los territorios con peor calidad de la salud ambiental tienden a concentrar mayor proporción de población rural, mayor proporción de población migrante y son también los territorios de mayor inequidad de ingresos⁽¹³⁾, por lo tanto el índice de calidad de la salud ambiental es otra manera de poder comparar los perfiles epidemiológicos con la situación de cada cantón. Mientras que el IBINA nos hace referencia a la calidad de vida y oportunidades de desarrollo con las que cuentan dicha población.

Sin embargo los resultados vistos en el cartograma de prevalencia de leucemia, demuestran cómo cantones con índices totalmente opuestos, presentan por igual altas prevalencias, planteando la incertidumbre de cuales otras factores no conocidos pueden estar interfiriendo respecto a las leucemias en la población infantil costarricense, y respaldando lo que ya se ha mencionado, el importante papel genético de esta patología, que la hace

poco prevenible a pesar de los avances socioeconómicos y de salud que se han logrado en el país.

Los mapas cantonales de mortalidad revelan puntos específicos de altas tasas, 7 de estos pertenecen al GAM, los cuales cuentan con IDHc para el año 2014 altos⁽⁵⁹⁾, IBINA con índices altos 2013⁽¹²⁾ y buenos índices de calidad de la salud ambiental 2011⁽¹³⁾, y de estos Santo Domingo cuenta con una de tasas de mortalidad infantil más bajas del país⁽¹³⁾

En la zona fronteriza se ubica a Talamanca, que cuenta con los peores indicadores socioeconómicos y de salud, siguiendo con el patrón ya antes visto para este cantón, mientras que en la frontera norte se identificó a Upala, con un puesto muy bajo en el IDHc⁽⁵⁹⁾, pobres niveles de salud ambiental⁽¹³⁾ y bajos índices en el IBINA⁽¹²⁾, características similares se ven para los cantones identificados en la costa Pacífica de Puntarenas y en Siquirres en la costa del mar Caribe , al noroeste del país se ve una gran concentración especialmente en los cantones del norte de Guanacaste, estos a diferencia de los anteriores no se polarizan a ninguna de las dos corrientes vistas de cantones poco o muy desarrollados, sin embargo se puede mencionar que Bagaces y Tilarán cuentan con tasas altas de mortalidad infantil ⁽¹³⁾.

Las grandes diferencias vistas entre los cantones identificados con altas tasas de mortalidad por leucemia, debilita la idea y no logra atribuir a las inequidades sociales la culpa de altas tasas de mortalidad, ya que se presentan tanto en lugares con mucho y poco desarrollo, lo que sí se logra ver es que tiende a presentarse en zonas costeras, fronterizas y en el centro del país.

Es claro que barreras económicas y geográficas influyen sobre la mortalidad infantil, sin importar su causa, para el acceso a una atención pronta y de calidad, como el claro caso de Talamanca que ya tiene un patrón definido de altas tasas de mortalidad. Sin embargo, queda claro en el estudio que aún en lugares más accesibles; inclusive dentro del GAM, hay tasas de mortalidad comparables con zonas muy alejadas del centro del país y que además cuentan con indicadores socioeconómicos bajos.

En el caso particular de los países que cuentan con población indígena y afrodescendientes, las disparidades geográficas resultan mucho más claras y evidencian una situación muy desfavorable para estos grupos, sobre todo, para aquellos que viven fuera de las zonas urbana⁽⁶⁰⁾.

Dentro del estudio se identificaron 6 cantones que presentan altas tasas de mortalidad y una elevada prevalencia. No obstante, dentro del GAM están Oreamuno y San Isidro, los demás se distribuyen a lo largo del país, dentro de estos están: Liberia, Bagaces, Guatuso y Garabito.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

- Costa Rica presenta una prevalencia en aumento de leucemia, colocándose en los países con más alta prevalencia a nivel mundial.
- El sexo masculino tiene mayor afectación que el sexo femenino; en cuanto a la prevalencia, al igual que los demás países estudiados.
- El grupo etario con mayor prevalencia es el de 0-4 años y con un marcado crecimiento, queda en evidencia que en cuanto mayor sean las edades menor va a ser la prevalencia.
- La mortalidad infantil ha sufrido poca variación durante los años que abarca el estudio, aun así la mortalidad por esta causa es menor a la de países desarrollados.
- La mortalidad por sexo, históricamente habían sido dominada por el sexo masculino, sin embargo para el final del periodo son muy semejantes y no existe una diferencia significativa entre ambos sexos.
- El grupo etario con la mayor mortalidad es el de 10-14 años, Costa Rica al igual que los demás países presenta tasas más altas en cuanto mayor es la edad.
- La LLA es el tipo de leucemia con mayor prevalencia; quien además presenta una alta en sus índices durante el estudio, seguido de LMA y luego LMC, como lo enunciado por la literatura.
- La LLA presenta las tasas más altas de mortalidad por subtipo de leucemia, seguido de la LMA, siguiendo el mismo patrón que en otras áreas geográficas, cabe mencionar que la LLA a la largo del estudio no presenta grandes variaciones.
- Un hallazgo importante se encuentra en el año 2008, donde existe la mayor tasa de crecimiento en la prevalencia y se evidencia un pico muy marcado, en

contraposición de las tasas de mortalidad que a pesar del aumento en el número de casos, estas se mantienen sin cambios.

- Se dan a conocer las disparidades a nivel geográfico en la prevalencia de leucemia infantil, donde se evidenciaron cantones con rangos muy altos en puntos específicos, principalmente hacia el GAM, la frontera con Panamá, la costa pacífica de Puntarenas y el noroeste del país.
- Se logran identificar a nivel geográfico las disparidades de la mortalidad por leucemias en la población pediátrica, existiendo lugares en zonas específicas que presentan rangos muy elevados, como los son ambas fronteras, la costa del mar Caribe y la costa pacífica del Puntarenas, el GAM y además una gran zona al noroeste del país que abarca cantones de Alajuela y Guanacaste.

Recomendaciones

- Estimular la investigación, por otros médicos generales, especialistas, epidemiólogos, sociólogos y demás investigadores de la salud, para ofrecer actualizaciones pertinentes sobre el comportamiento de dicha enfermedad y una panorámica más clara de la situación costarricense, de igual manera incentivar el financiamiento por parte del estado para la investigación de la patología pediátrica.
- Buscar el financiamiento necesario para un estudio más específico en conjunto con otros médicos especialistas en los 6 cantones que presentan tanto altas tasas de mortalidad como un alta prevalencia, dentro de estos están: Oreamuno, San Isidro, Liberia, Bagaces, Guatuso y Garabito, con el fin de encontrar posibles factores desencadenantes que pudieran haber contribuido a las altas tasas en estos lugares, ya sean genéticos, ambientales, cambios migratorios, inequidades sociales, así como un estudio comparativo con adultos en busca de patrones reiterativos.
- Proponer al Registro Nacional de Tumores, que implemente alarmas por cánceres infantiles en las áreas donde se encuentren tasas muy elevadas, para así poder dirigir las investigaciones y los recursos de la manera más adecuada.
- Preparar a los médicos del nivel primario, para que se puedan realizar diagnósticos de leucemia infantil tempranos y oportunos, como una medida para reducir las tasas de mortalidad.
- Educar a los padres de familia por medio de charlas en centros educativos e instituciones de salud o dirigiéndose a los representantes comunales, mediante el personal de salud, para informar sobre leucemia en la edad pediátrica y sus manifestaciones, priorizando los cantones más afectados.

- Crear una base de datos electrónica con los datos obtenidos, que sirva para futuras investigaciones y que sea confiable, accesible y de fácil manejo.
- Realizar campañas informativas en conjunto con el Ministerio de Salud por medio de las redes sociales sobre la magnitud del problema a nivel nacional y la importancia de la donación de médula ósea.

BIBLIOGRAFÍA

Referencias bibliográficas

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures. Atlanta: American Cancer Society.; 2014.
2. Amaru R, Torres G, Peñaloza R, Miguez H, Velarde J, Huarachi N, et al. Epidemiología de las leucemias en Bolivia: 1473 casos Enero 1999 a Mayo de 2012. Rev Médica Paz. 2012;18(1):9–19.
3. Carrillo Hechoz. Cáncer infantil, la clave es el diagnóstico precoz. Caja Costarricense del Seguro Social.; 2012.
4. González Gilart G, Gainza S, Leyn S, Querol Betancourt N, Jiménez Portuondo N, SellLliveras M. Características clínico epidemiológicas de las leucemias en el niño. Medisan. 2011;15(12):1714–1719.
5. Riquelme V, García C. Estudios de imágenes en el diagnóstico precoz de leucemia en pediatría. Rev ChilRadiol. 2012;18(1):24–29.
6. Ferlay, J; Bray, F; Pisoni, P; Parkin, DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. International Agency for Research on Cancer.; 2004.
7. 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. RevColombCancerol. 2007;11(4):219–227.

8. Milena Vera A, Pardo C, Duarte MC, Suárez A. Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomédica* [Internet]. 2012 [citado 4 de julio de 2017];32(3). Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/843/84324092006/>
9. Organización Mundial de la Salud. Preguntas frecuentes sobre el cáncer infantil [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2014. Disponible en: http://www.who.int/cancer/media/news/Childhood_cancer_day/es/
10. Ministerio de planificación nacional y política económica. Costa Rica: Estadísticas Regionales 2010-2015. MIDEPLAN; 2017.
11. Instituto Nacional de Estadística y Censo. Mortalidad materna y su evolución reciente 2015. INEC; 2015.
12. Ministerio de planificación nacional y política económica, Fondo de las naciones unidas para la infancia. Índice de Bienestar de la Niñez y la Adolescencia. MIDEPLAN-UNICEF; 2014.
13. Chamizo García HA, BehmAmazzini I. Las inequidades geográficas en la mortalidad infantil en Costa Rica, período 2008-2012= Geographic inequalities in infant mortality in Costa Rica, 2008-2012. 2014 [citado 7 de abril de 2017]; Disponible en: <http://biblioteca.ccp.ucr.ac.cr/handle/123456789/1520>
14. Mohs Villalta E. La salud en Costa Rica [Internet]. EUNED; 1983 [citado 27 de junio de 2017]. Disponible en: <http://repositorio.binasss.sa.cr/xmlui/handle/20.500.11764/12>

15. Rosero Bixby L. Determinantes del descenso de la mortalidad infantil en Costa Rica. 1985 [citado 19 de junio de 2017]; Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/16920/v99n5p510.pdf?sequence=1>
16. Organización Panamericana de la Salud. 100 años de salud Costa Rica Siglo XX. OPS; 2003.
17. Castro Volio I. Pasado, presente y futuro de la citogenética en Costa Rica. *RevBiolTrop*. 2004;52(3):537–544.
18. Castro-Volio I, Montero-Umaña C, Jiménez-Cruz G. Características cromosómicas asociadas con leucemias y otras hematopatías en Costa Rica. 1993 [citado 8 de junio de 2017]; Disponible en: <http://repositorio.ucr.ac.cr/handle/10669/15483>
19. Bravo AC. Cáncer. Panorámica general. Aspectos básicos de la epidemiología, etiología, genética y diagnóstico. *Rev Pediatría Aten Primaria* [Internet]. 2005 [citado 19 de junio de 2017];7(27). Disponible en: <http://www.pap.es/files/1116-478-pdf/503.pdf>
20. López AG-M. Bases genéticas y moleculares en el cáncer infantil. *PediatríaIntegral*. 2016;359.
21. i Tortajada JF, i Castell JG, Andreu JL, Porres CP. Factores genéticos asociados a cánceres pediátricos. *EspPediatr*. 1999;50:4–13.
22. Salas PC, Lapunzina P, Pérez-Martínez A. Predisposición genética al cáncer infantil. En: *Anales de Pediatría* [Internet]. Elsevier; 2017 [citado 22 de junio de 2017]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403317300371>

23. Jiménez Bonilla R. Historia e investigación de la leucemia en Costa Rica. *Rev Biol Trop.* 2004;52(3):559–569.
24. Snyder R. Leukemia and benzene. *Int J Environ Res Public Health.* 2012;9(8):2875–2893.
25. Degos L, Hirst W, Buggins A, Mufti G, Mercier E, Branger B, et al. John Hughes Bennett, Rudolph Virchow... and Alfred Donne: the first description of leukemia. *Hematol J.* 2000;2(1):1–1.
26. Perez; J, Gómez, D. *Hematología: la sangre y sus enfermedades.* tercera. México: Mc Graw Hill; 2012. 74-101 p.
27. Geary CG. The story of chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2000;110(1):2–11.
28. Vecchia CL, Levi F, Lucchini F, Lagiou P, Trichopoulos D, Negri E. Trends in childhood cancer mortality as indicators of the quality of medical care in the developed world. *Cancer.* 1998;83(10):2223–2227.
29. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008;58(2):71–96.
30. Kroll ME, Stiller CA, Richards S, Mitchell C, Carpenter LM. Evidence for under-diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukaemia in poorer communities within Great Britain. *Br J Cancer.* 2012;106(9):1556–1559.

31. Mejía Aranguré JM, Álvarez MCO, Gutiérrez AF. Epidemiología de las leucemias agudas en niños. Parte 1. *Rev Médica InstMex Seguro Soc.* 2005;43(4):323–333.
32. Rizo-Ríos P, Sánchez-Cervantes F, González-Rivera A, Betancourt-Cravioto M, Meneses-García A, Mohar A, et al. Mortalidad por leucemias en menores de 20 años: México 1998-2002. *Bol MédHospInfant México.* 2005;62(1):9–18.
33. Dorantes-Acosta E, Zapata-Tarrés M, Miranda-Lora A, Medina-Sansón A, Reyes-López A, Peña del Castillo H, et al. Comparación de las características clínicas al diagnóstico de niños con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular, con respecto al desenlace. *BolMédHosp Infant México.* 2012;69(3):190–196.
34. Pui CH, Frankel LS, Carroll AJ, Raimondi SC, Shuster JJ, Head DR, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with the t(4; 11)(q21; q23): a collaborative study of 40 cases [see comments]. *Blood.* 1991;77(3):440–447.
35. Kroll ME, Draper GJ, Stiller CA, Murphy MF. Childhood leukemia incidence in Britain, 1974–2000: time trends and possible relation to influenza epidemics. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(6):417–420.
36. Peris-Bonet R. Incidencia y supervivencia del cáncer infantil. *RevEspPediatr.* 2008;64:342–56.
37. Jiménez MÁC, Vargas LCO, Arenas ER, Mattos AS. Epidemiología de la leucemia linfoblástica aguda en pediatría: incidencia, mortalidad y asociaciones causales. *Rev*

SALUD UIS [Internet]. 2007 [citado 8 de febrero de 2017];39(2). Disponible en: <http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/article/view/428>

38. Kliegman; R, Behrman, R, Jenson; H, Stanton; B. NELSON. Tratado de Pediatría. 18.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2008.

39. Venegas P, Rivera J. Estudios citogenéticos en niños con leucemia linfocítica aguda-B en Costa Rica. *RevBiolTrop*. 2004;52(3):551–558.

40. Rodríguez L, González-Llano O, Mancías C, Pompa T, González G, Sandoval A, et al. Observaciones sobre la incidencia de leucemias agudas en el Noreste de México. *Rev Hematol Mex*. 2010;11(2):78–81.

41. Couto AC, Ferreira JD, Koifman RJ, Monteiro GTR, Pombo-de-Oliveira M do S, Koifman S. Trends in childhood leukemia mortality over a 25-year period. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(5):405–410.

42. Morazán F de AG, Rodríguez DPC, Sabillón N, Ferrera C. Caracterización de Pacientes con Leucemia Diagnosticada en el Departamento de Patología y Hematología del Hospital Escuela. *El Proceso Docencia Investig En El InstNac Cardiopulmonar Con Visión Siglo XXI*. 2008;76:153–158.

43. Bhatia S. Disparities in cancer outcomes: lessons learned from children with cancer. *PediatrBloodCancer*. 2011;56(6):994–1002.

44. Atienza AL. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr Integral Pediatr Integral*. 2012;16(6):453–462.

45. Secretaría de Salud México. Diagnóstico temprano y oportuno de leucemia aguda en la infancia y la adolescencia en el primer nivel de atención. CENETEC; 2008.
46. RendonGarcia H, CovarrubiasEspinoza G, OrnelasSánchez MA, RiveraGómez R. Leucemia del recién nacido. Bol ClinHospInfant Edo Son. 2006;23(2):98–101.
47. Paris; E, Sánchez; I, Beltramino; D, Copto; A. Meneghello Pediatría. Sexta. Vol. 2. Argentina: Panamaricana; 2013.
48. Solís MV, Alvarado M de los A, Ruiz E, Carrillo JM, Navarrete M, Sánchez G, et al. Citogenética y citoquímica de pacientes con leucemia en dos hospitales neotropicales. Rev Biol Trop. 2000;48(2-3):707–718.
49. Ross JA, Swensen AR. Prenatal epidemiology of pediatric tumors. CurrOncol Rep. 2000;2(3):234–241.
50. Ribeiro RC, Pui C-H. Saving the children—improving childhood cancer treatment in developing countries. N Engl J Med. 2005;352(21):2158–2160.
51. Eden T. Aetiology of childhood leukaemia. CancerTreat Rev. 2010;36(4):286–297.
52. Hurtado; R, Solano; B, Vargas; p. Leucemia para el médico general. Revista de la facultad de Medicina de la UNAM. 2012;55.
53. de Heredia Rubio CD. El futuro del trasplante de progenitores hematopoyéticos en oncología pediátrica. RevEsp De. 2008;64(5):373–379.
54. Sarduy Domínguez Y. El análisis de información y las investigaciones cuantitativa y cualitativa. Rev Cuba Salud Pública. 2007;33(3):0–0.

55. Pazos; E, Gutiérrez; M, Evans; R. Métodos de investigación para las ciencias de la salud. Primera. Secade; 2012.
56. Manterola C, Otzen T. Estudios observacionales: los diseños utilizados con mayor frecuencia en investigación clínica. *Int J Morphol*. 2014;32(2):634–645.
57. Chagoyán ÓCT, Franco LV. Diseños de investigación en las ciencias biomédicas. *RevMex Pediatría*. 2001;68(4):147–151.
58. Borja-Aburto VH. Estudios ecológicos. *Salud Pública México*. 2000;42(6):533–538.
59. Universidad de Costa Rica, Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo. Atlas de desarrollo humano cantonal Costa Rica 2016. UCR-PNUD; 2014.
60. CEPAL N, others. Mortalidad infantil y en la niñez de pueblos indígenas y afrodescendientes de América Latina: inequidades estructurales, patrones diversos y evidencia de derechos no cumplidos. 2010 [citado 28 de junio de 2017]; Disponible en: <http://repositorio.cepal.org/handle/11362/3798>

ACRÓNIMOS Y GLOSARIO

CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social

CIE: Clasificación Internacional de las Enfermedades

FAB: French-American-British

FISH: Fluorescence In Situ Hybridization

GAM: Gran Área Metropolitana

HLA: Antígeno Leucocitario Humano

HTLV-I: Human T-Cell Leukemia Virus Type I

IBINA: Índice de Bienestar De La Niñez y la Adolescencia

IDHc: Índice de Desarrollo Humano Cantonal

IICC: International Incidence of Childhood Cancer

INEC: Instituto Nacional De Estadística y Censo

LLA: Leucemia Linfoide Aguda

LLC: Leucemia Linfoide Crónica

LMA: Leucemia Mieloide Aguda

LMC: Leucemia Mieloide Crónica

MIDEPLAN: Ministerios de Planificación Nacional y Política Económica

OMS: Organización Mundial De La Salud

SAI: Sin Otra Especificación

SNC: Sistema Nervioso Central

ANEXOS

DECLARACIÓN JURADA

DECLARACIÓN JURADA

Yo Victoria Vásquez Montero, cédula de identidad número 2-0691-0424, en condición de egresado de la carrera de Medicina y Cirugía de la Universidad Hispanoamericana, y advertido de las penas con las que la ley castiga el falso testimonio y el perjurio, declaro bajo la fe del juramento que dejo rendido en este acto, que mi trabajo de graduación, para optar por el título de Licenciatura titulado “Evolución y características epidemiológicas de la leucemia en niños entre los 0 y 14 años en Costa Rica, durante el período 2000-2014”, es una obra original y que para su realización he respetado todo lo preceptuado por las Leyes Penales, así como la Ley de Derecho de Autor y Derecho Conexos, número 6683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982; especialmente el numeral 70 de dicha ley en el que se establece: “Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que éstos no sean tantos y seguidos, que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original”. Asimismo, que conozco y acepto que la Universidad se reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público. Firmo, en fe de lo anterior, en la ciudad de San José, el doce de marzo del año dos mil diecisiete.

Victoria VM.

Cédula 2-0691-0424

CARTA DE APROBACIÓN TUTOR

San José, 12 de Julio 2017


Dirección de registro
Universidad Hispanoamericana
Presente

La estudiante **Victoria Vásquez Montero**, cédula de identidad número **2-0691-0424**, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado: **"EVOLUCIÓN Y CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA LEUCEMIA EN NIÑOS ENTRE LOS 0 Y 14 AÑOS EN COSTA RICA, DURANTE EL PERÍODO 2000-201"** el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía.

He verificado que se han incluido las observaciones y hecho las correcciones indicadas, durante el proceso de tutoría y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación; antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos; conclusiones y recomendaciones. Los resultados obtenidos por el postulante implican la siguiente calificación:

| | | | |
|----|---|------|-----|
| a) | ORIGINAL DEL TEMA | 10% | 10% |
| b) | CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES | 20% | 20% |
| c) | COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION | 30% | 30% |
| d) | RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES | 20% | 15% |
| e) | CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEORICO | 20% | 15% |
| | TOTAL | 100% | 90% |

Por consiguiente, se avala el traslado de la tesis al proceso de lectura.
Atentamente,



Dr. Christian Valverde Solano
Ced. 1-1375-0845
Cod. 13482

CARTA DE APROBACIÓN LECTOR

San José, 18 de julio del 2017


Srs.
Departamento de Registro
Universidad Hispanoamericana
Presente

Estimado señor: El estudiante Victoria Vásquez Montero; cédula de identidad número: 206910424, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado: **"EVOLUCIÓN Y CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA LEUCEMIA EN NIÑOS ENTRE LOS 0 Y 14 AÑOS EN COSTA RICA, DURANTE EL PERÍODO 2000-2014"**. El cual ha elaborado para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía.

He revisado y he hecho las observaciones relativas al contenido analizado, particularmente, lo relativo a la coherencia entre el marco teórico y el análisis de datos; la consistencia de los datos recopilados y, la coherencia entre estos y las conclusiones; asimismo, la aplicabilidad y originalidad de las recomendaciones, en términos de aporte de la investigación. He verificado que se han hecho las modificaciones correspondientes a las observaciones indicadas.

Por consiguiente, este trabajo cuenta con mi aval para ser presentado en la defensa pública.

Atentamente,



Dr. J. Daniel Pérez F
Ced. 1-1466-0692
Cod. 13481

CARTA DE APROBACIÓN FILÓLOGO

San Ramón, 20 de julio de 2017

Sres.

Comité de Trabajos Finales de Graduación

Facultad de Medicina y Cirugía

Universidad Hispanoamericana

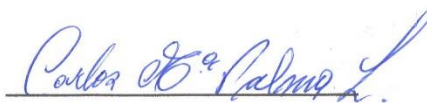
Estimados señores:

Hago constar que la estudiante **Victoria Vásquez Montero**, con cédula No.2-691-424, me ha presentado para efectos de corrección de estilo, en mi calidad de profesional graduado en Filología y Lingüística Española, el trabajo de investigación denominado: **“EVOLUCIÓN Y CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA LEUCEMIA EN NIÑOS ENTRE LOS 0 Y 14 AÑOS EN COSTA RICA, DURANTE EL PERÍODO 2000-2014”**, el cual ha elaborado para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía.

He revisado, de acuerdo con los lineamientos de corrección de estilo señalados por la Universidad, los aspectos de estructura gramatical, acentuación, ortografía y puntuación y los vicios de dicción, que se trasladan al escrito, y he verificado que se han realizado todas las correcciones indicadas en el documento.

Por consiguiente, este trabajo se encuentra listo para ser presentado oficialmente a la Universidad.

Atentamente,



MSc. Carlos M^a Palma Zúñiga

Carné Colopro 33367.

CIE-10

Capítulo 2: neoplasias

C91 Leucemia linfoide

- C91.0 Leucemia linfoide aguda
- C91.1 Leucemia linfática crónica
- C91.2 Leucemia linfática subaguda
- C91.3 Leucemia prolinfocítica
- C91.4 Leucemia de las células capilares
- C91.5 Leucemia de células T adultas
- C91.7 Otras leucemias linfoides
- C91.9 Leucemia linfoide sin otra especificación

C92 Leucemia mieloide

- C92.0 Leucemia mieloide aguda
- C92.1 Leucemia mieloide crónica
- C92.2 Leucemia mieloide subaguda
- C92.3 Sarcoma mieloide
- C92.4 Leucemia promielocítica aguda
- C92.5 Leucemia mielomonocítica aguda
- C92.7 Otras leucemias mieloides
- C92.9 Leucemia mieloide sin otra especificación

C93 Leucemia monocítica

- C93.0 Leucemia monocítica aguda

C93.1 Leucemia monocítica crónica

C93.2 Leucemia monocítica subaguda

C93.7 Otras leucemias monocíticas

C93.9 Leucemia monocítica, sin otra especificación

C94 Otras leucemias de tipo de célula específico

C94.0 Policitemia aguda y eritroleucemia

C94.1 Policitemia crónica

C94.2 Leucemia megacarioblástica aguda

C94.3 Leucemia mastocítica

C94.4 Panmielosis aguda

C94.5 Mielofibrosis aguda

C94.7 Otras leucemias específicas

C95 Otras leucemias de tipo de célula no específicas

C95.0 Leucemia aguda de tipos de célula no específicos

C95.1 Leucemia crónica de tipos de célula no específicos

C95.2 Leucemia subaguda de tipos de célula no específicos

C95.7 Otras leucemias de tipos de célula no específicos

C95.9 Leucemias sin especificar

Clasificación Franco-Americana-Británica (FAB)

La clasificación morfológica de las leucemias reconoce 11 tipos.

Leucemias agudas mieloblásticas

M0 Leucemia aguda mieloblástica con diferenciación mínima

M1 Leucemia aguda mieloblástica sin maduración

M2 Leucemia aguda mieloblástica con maduración

M3 Leucemia aguda promielocítica

M4 Leucemia aguda mielomonoblástica

M4Eo Leucemia aguda mielomonoblástica con eosinofilos anormales

M5 Leucemia aguda monoblástica pura

M6 Eritroleucemia

M7 Leucemia aguda megacarioblástica

Leucemias agudas linfoblásticas

L1 Leucemia linfoblástica típica

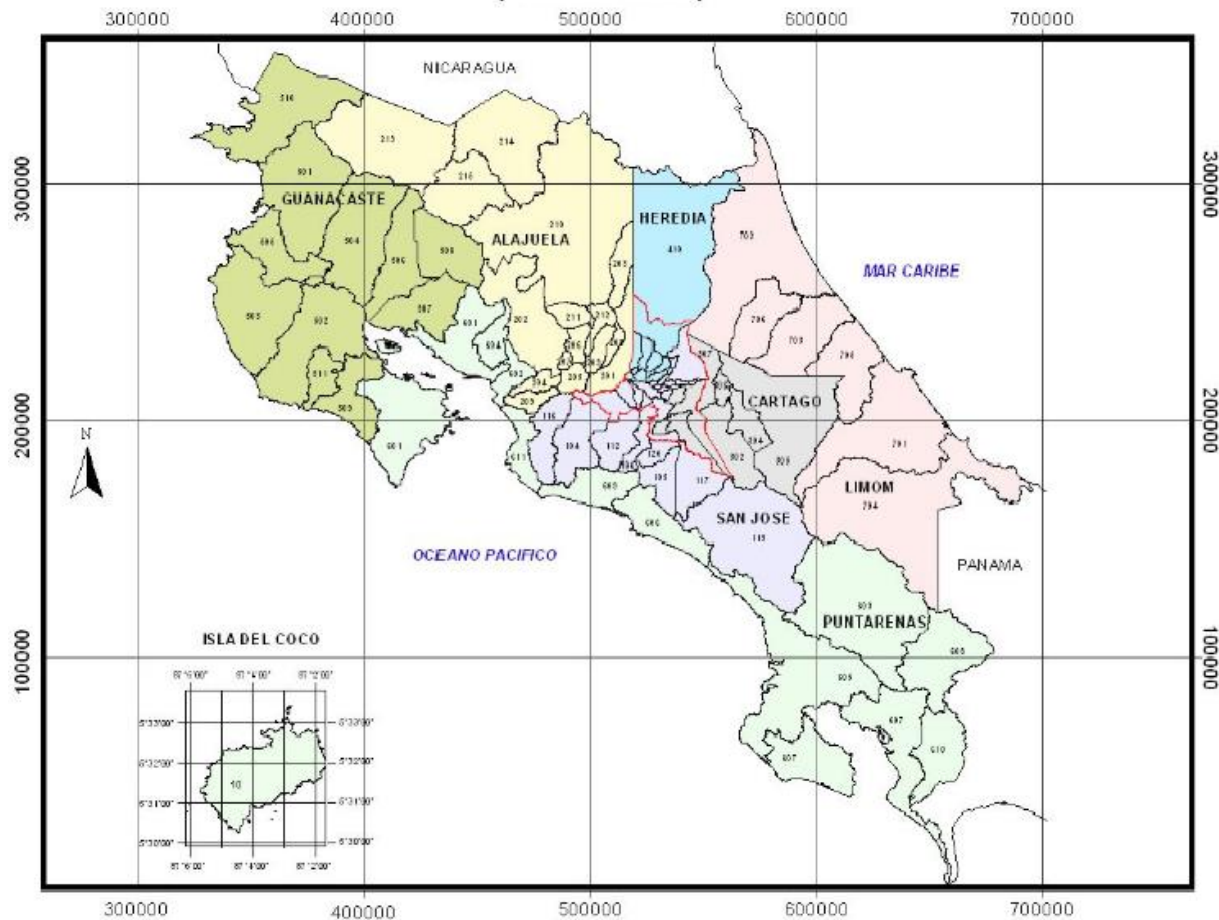
L2 Leucemia linfoblástica atípica

L3 Leucemia similar al linfoma de Burkitt

MAPA CANTONAL



DIVISION TERRITORIAL ADMINISTRATIVA DE COSTA RICA - 2005 (POR CANTON)



PROYECCION LAMBERT NORTE

Preparado por el Centro Nacional de Información Geográfica, Ministerio de Ambiente y Energía, utilizando la División Territorial Administrativa de la República de Costa Rica, publicada

LISTA DE CANTONES

PROVINCIA SAN JOSE

- 101 San José
- 102 Escazú
- 103 Desamparados
- 104 Purisical
- 105 Turrazú
- 106 Aserrí
- 107 Moravia
- 108 Guacacahua
- 109 Santa Ana
- 110 Alajuelita
- 111 Yásquez de Coronado
- 112 Acosta
- 113 Tibás
- 114 Moravia
- 115 Montes de Oro
- 116 Turubiales
- 117 Dota
- 118 Curridabat
- 119 Pérez Zeledón
- 120 León Cortés

PROVINCIA ALAJUELA

- 201 Alajuela
- 202 San Ramón
- 203 Grecia
- 204 San Mateo
- 205 Atenas
- 206 Naranjo
- 207 Palmarés

PROVINCIA CARTAGO

- 301 Cartago
- 302 Paraiso
- 303 La Unión
- 304 Jiménez
- 305 Turrialba
- 306 Alvarado
- 307 Oreamuno
- 308 El Guaro

PROVINCIA HEREDIA

- 401 Heredia
- 402 Barva
- 403 Santo Domingo
- 404 Santa Bárbara
- 405 San Rafael
- 406 San Isidro
- 407 Bolán
- 408 Flores
- 409 San Pablo
- 410 Sarapiquí

PROVINCIA PUNTARENAS

- 501 Puntarenas
- 502 Esparza
- 503 Buenos Aires
- 504 Montes de Oro
- 505 Osa
- 506 Aguirre
- 507 Golfito
- 508 Coto Brus
- 509 Parícuti
- 510 Corredores
- 511 Garabito

PROVINCIA GUANACASTE

- 601 Liberia
- 602 Niboya
- 603 Santa Cruz
- 604 La Cruz
- 605 Carrillo
- 606 Coñas
- 607 Abangares
- 608 Tilarán
- 609 Nandayure
- 610 La Cruz
- 611 Hojancha

PROVINCIA LIMON

- 701 Limón
- 702 Pococí
- 703 Siquirres
- 704 Talamanca
- 705 Matina
- 706 Guacimo

AREA AMPLIADA

