

ARTÍCULOS ORIGINALES

ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD EN ENFERMEDADES HEMATO-ONCOLÓGICAS MALIGNAS EN PEDIATRÍA EN HOSPITALES PÚBLICOS DE ARGENTINA

Analysis of Mortality due to Hemato-Oncological Pediatrics Malignancies in Public Hospitals in Argentina

María Felice,¹ Verónica Díaz,¹ Vanina Livio,² Mercedes García Domínguez,³ Liliana Franco,⁴ Eugenia Ensabella Ramos,⁵ Juan Chaín⁶

RESUMEN. INTRODUCCIÓN: En Argentina, la mortalidad por enfermedades malignas en edad pediátrica ocupa un lugar relevante y sus causas todavía no han sido estudiadas en el país. OBJETIVO: Analizar las tasas, causas y etapas de los fallecimientos relacionados con neoplasias en centros públicos seleccionados, desde enero de 2000 a diciembre de 2010. MÉTODOS: Se analizaron las historias clínicas de los pacientes fallecidos por cáncer en centros registrados en el Registro Onco-pediátrico Hospitalario Argentino (ROHA) y en los registros individuales de los servicios de Hemato-Oncología. Se clasificaron las causas de mortalidad, la etapa en la cual se produjo el óbito y su relación con el tratamiento o con la patología de base. Se pesquisaron las causas de comorbilidad y las demoras en el diagnóstico y tratamiento. RESULTADOS: En 13 centros se analizó exitosamente un promedio >70% de los óbitos, y en los restantes se obtuvieron datos del 35%. La letalidad (proporción de fallecidos sobre los diagnosticados en el período) fue >40% en tres centros, ≥30% en siete y <25% en cuatro. En un centro con una letalidad >30% en los primeros cinco años analizados, se registró una disminución en los siguientes años (<25%). La principal causa de muerte en las etapas tempranas del diagnóstico y tratamiento correspondió a infecciones severas. CONCLUSIONES: Es indispensable desarrollar políticas de salud para revertir la elevada mortalidad en niños con cáncer en Argentina. Se deben aplicar programas que incluyan reformas estructurales, formación de recursos humanos y equipamiento, además de un trabajo colaborativo continuo.

ABSTRACT. *INTRODUCTION:* In Argentina, the mortality of pediatric malignant diseases occupies an important place and their causes have not yet been studied in the country. *OBJECTIVE:* To analyze mortality rates, causes and moment of death related to neoplasias in selected public centers from January 2000 until December 2010. *METHODS:* The analysis was conducted in clinical records of patients who died due to cancer. The cases were registered in the Argentine Hospital Oncopediatric Registry (ROHA) and by different registries belonging to hemato-oncological departments. Mortality causes were classified according to the phase of therapy when the event occurred and the relationship of death with the treatment or underlying disease. Causes of comorbidity and delays in diagnosis/treatment were also analyzed. *RESULTS:* In 13 centers, more than 70% of the deaths were successfully analyzed, while there was information of 35% for the remaining ones. Lethality (number of deaths compared to number of diagnoses during the period of time) was >40% in three centers, ≥30% in seven and <25% in four. At a center with a lethality >30% during the first five years of the analyzed period, the rate decreased to <25% in the following years. The main cause of death during early phases of diagnosis and treatment was related to severe infectious complications. *CONCLUSIONS:* It is fundamental to develop appropriate health policies in order to decrease mortality rates among children with cancer in Argentina. They should include programs for structural reform, human resource development and equipment supply, as well as continuous cooperative work.

PALABRAS CLAVE: Mortalidad - Enfermedades hemato-oncológicas - Pediatría

KEY WORDS: Mortality - Hemato-oncological diseases - Pediatrics

¹ Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires.

² Hospital Pediátrico Dr. Avelino L. Castelán, Resistencia, Chaco.

³ Hospital Materno Infantil Carlos A. Gianantonio, San Isidro, Buenos Aires.

⁴ Hospital Pediátrico Juan Pablo II, Corrientes.

⁵ Hospital Rawson, San Juan.

⁶ Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO: Beca "Carrillo-Oñativía", Comisión Nacional Salud Investiga, Ministerio de Salud de la Nación.

FECHA DE RECEPCIÓN: 19 de septiembre de 2012

FECHA DE ACEPTACIÓN: 27 de marzo de 2013

CORRESPONDENCIA A: María Felice

Correo electrónico: marisa.felice2013@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las patologías malignas son la primera causa de muerte asociada a enfermedades en niños de entre 0 y 15 años de edad en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), además en esa franja se observan 12,4 casos nuevos cada 100.000 niños por año. A partir del Censo Nacional 2001, se estima que en Argentina existen 1.270 nuevos casos anuales.

La revisión de la bibliografía indica que las tasas actuales de supervivencia de las enfermedades malignas pediátricas son cercanas al 70-80% en instituciones de reconocida trayectoria internacional,¹⁻⁶ pero la realidad latinoamericana en general, y la argentina en particular, se encuentra muy lejos de dichos estándares.⁷⁻¹⁰ Como ejemplo, basta con revisar los resultados del tratamiento de las leucemias linfoblásticas agudas pediátricas: en las publicaciones internacionales alcanzan un

80% de probabilidad de sobrevida libre de eventos (pSLE), mientras que datos no publicados de Argentina revelan un 60-70%, de acuerdo con la información que puede inferirse a partir de los registros del Registro Onco-Hematológico Argentino (ROHA).¹¹ Esta diferencia seguramente es extrapolable a otros tumores.

Argentina cuenta actualmente con casi todo el arsenal terapéutico para afrontar el tratamiento de todas las enfermedades oncológicas conocidas. Por lo tanto, es fundamental analizar minuciosamente los motivos de una diferencia tan marcada en los resultados de pSLE. La reaparición de la enfermedad (recaída) es uno de los más importantes, así como los efectos tóxicos del tratamiento y las complicaciones debidas al compromiso inicial de la enfermedad.

Para evitar las recaídas, los oncólogos intentan lograr una mejor adecuación del tratamiento. Los protocolos actuales contemplan este punto a través de la utilización de métodos diagnósticos eficaces y la definición de grupos de riesgo, que permiten administrar a cada paciente los recursos más apropiados. Además, los médicos y trabajadores sociales aúnan esfuerzos para evitar el abandono del tratamiento. Cabe también mencionar la valiosa tarea de las organizaciones de ayuda extra-hospitalarias (grupos de padres y otras entidades), que colaboran estrechamente con los distintos centros en varios aspectos dirigidos a la cura: traslados de los niños, suministro de medicamentos, alimentos para las familias, apoyo en la esfera emocional, producción de material de lectura para el apoyo y educación de los pacientes y sus padres durante la enfermedad.

En lo que se refiere a la mortalidad por el compromiso de la enfermedad y los efectos tóxicos del tratamiento, no existe un diagnóstico de situación ni una política orientada a trabajar sobre este parámetro. Pese a la falta de datos objetivos al respecto, diferentes equipos de salud creen que se trata de uno de los principales factores responsables de las diferencias en los pSLE cuando se comparan los resultados argentinos con los internacionales. Las muertes tempranas debidas al compromiso de la enfermedad o a su estadio avanzado a veces obedecen a complicaciones relacionadas con la demora en el diagnóstico (por ejemplo, el desarrollo de síndrome de lisis tumoral, compresión medular, tumores cerebrales diagnosticados en fases avanzadas, etc.).¹²⁻¹⁴ En otros casos, el problema radica en que los centros no pueden manejar estas complicaciones en tiempo y forma, tanto por falta de estructuras como de recursos humanos. Por otro lado, la aparición de efectos tóxicos requiere, además de un manejo adecuado, el alerta necesario para adoptar las medidas establecidas de manera oportuna. Los óbitos ocurridos suelen estar relacionados con una mala evolución de episodios de neutropenia febril, sangrados, complicaciones quirúrgicas, etc.

Las tasas de mortalidad en los niños con cáncer pueden guardar relación con múltiples factores: el estado nutricional de los pacientes en el momento del diagnóstico de la neoplasia, las condiciones socioculturales de la familia, el acceso a las medidas de soporte adecuadas ante las complicaciones

del tratamiento y el manejo médico oportuno.

El presente estudio plantea las siguientes preguntas: ¿Cuáles son las causas de fallecimiento de los pacientes pediátricos que padecen enfermedades hemato-oncológicas en Argentina? ¿Son evitables algunas de esas muertes?

En Argentina, la mortalidad por enfermedades malignas en la edad pediátrica ocupa un lugar relevante, y no se ha realizado hasta la fecha un estudio que analice sus causas. Dado que los resultados de sobrevida de las enfermedades malignas en Argentina son inferiores a los de los centros de referencia internacionales¹⁵⁻¹⁷ y que dichas diferencias no parecen estar vinculadas con la falta de medicamentos adecuados, es necesario analizar las causas de ese déficit comparativo.

A partir del reconocimiento de las causas de la mortalidad, el estudio se propuso delinear estrategias tendientes a evitarlas. El Hospital de Pediatría Garrahan (HPG) posee experiencia previa en el trabajo de apoyo con otros centros a través de un programa de referencia y contrarreferencia, desarrollado sobre todo con el Hospital de Niños de Tucumán. Los profesionales del HPG desarrollan actividades de asesoramiento y docencia, para lo cual viajan periódicamente a Tucumán y comparten jornadas de trabajo en el establecimiento mencionado; además, mantienen un contacto permanente vía Internet y reciben a los pacientes de mayor complejidad. El programa apunta fundamentalmente a que los niños con enfermedades hemato-oncológicas malignas tengan las mismas posibilidades de cura en los distintos centros del país. Para ello, se trabaja en la transferencia de tecnología, la formación de recursos humanos, la derivación oportuna de pacientes de alto riesgo, etc.

Los objetivos del presente estudio fueron: 1) analizar retrospectivamente las causas de mortalidad en niños con cáncer en los centros seleccionados entre enero de 2000 y diciembre de 2010; 2) caracterizar los óbitos en función del momento en que se produjeron; 3) relacionar las causas de muerte con las complicaciones de la enfermedad, los efectos tóxicos del tratamiento, la progresión de la enfermedad o segundas neoplasias y otros factores (accidentes u otros hechos no predecibles); 4) identificar los factores relacionados con la ocurrencia de la muerte en cada uno de los centros participantes en el estudio (causas de comorbilidad, síndromes asociados, demoras en el diagnóstico o tratamiento, cambios de diagnóstico); 5) analizar características particulares relacionadas con la tasa de letalidad de dichos centros.

MÉTODOS

Se realizó un estudio cuantitativo, con un diseño descriptivo, transversal y retrospectivo

Para obtener un resultado aproximado de la realidad argentina se invitó a participar a numerosos centros del país, especialmente de nivel público.

Las instituciones que inicialmente aceptaron participar del estudio fueron 16 (con el centro coordinador del HPG) y los becarios, 6 (incluido el del HPG). El proyecto abarcó 16 centros en total: Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P.

Garrahan (CABA), Hospital del Niño Jesús (Tucumán), Hospital Pediátrico Dr. Avelino Castelán (Chaco), Hospital Juan Pablo II (Corrientes), Hospital Materno Infantil (San Isidro), Hospital Interzonal de Niños Eva Perón (Catamarca), Hospital de Niños de Salta (Salta), Hospital Dr. Héctor Quintana (Jujuy), Hospital de Niños Eva Perón (Santiago del Estero), Hospital Provincial de Pediatría Fernando Barreyro (Misiones), Hospital de Niños de la Santísima Trinidad (Córdoba), Hospital San Roque (Entre Ríos), Hospital Juan C. Navarro (San Juan), Hospital de Niños Pedro de Elizalde (Buenos Aires), Hospital de Niños Sor María Ludovica (Servicio de Oncología y Servicio de Hematología, La Plata) y Hospital de Clínicas José de San Martín (CABA).

Durante el desarrollo del estudio, dos centros plantearon la imposibilidad de colaborar con la recolección de datos debido a problemas personales, en uno de los casos, y a la falta de registros adecuados de los pacientes fallecidos, en el otro. Finalmente, la recolección de datos pudo realizarse en 14 de los 16 centros que inicialmente habían definido su participación.

En el establecimiento de La Plata, el análisis se realizó de forma independiente, ya que los servicios de Hematología y Oncología funcionan separadamente.

El ROHA aportó los datos del universo total de pacientes diagnosticados y las cifras de los pacientes fallecidos del período bajo estudio de los centros participantes, los que concentraban el 80% de los casos de Argentina.¹¹

La población estuvo constituida por todos los pacientes

pediátricos diagnosticados y fallecidos con enfermedades malignas hemato-oncológicas (clasificadas de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud) en los distintos centros participantes entre enero de 2000 y diciembre de 2010. A partir del listado de pacientes fallecidos proporcionado por el ROHA, ingresaron al estudio todos aquellos pacientes de los cuales se obtuvieron los registros e historias clínicas aportados por los profesionales responsables de los distintos servicios de Hemato-Oncología (ver Tabla 1).

Se utilizaron cuatro fuentes de datos, que abarcaron los registros de los servicios de: 1) Hemato-Oncología; 2) Anatomía-Patológica; 3) Guardia (para identificar el fallecimiento de pacientes hemato-oncológicos cuyo evento no se encontraba en los registros de los servicios de Hemato-Oncología); y, además, 4) registro de los pacientes fallecidos en los centros participantes en el período señalado aportado por el ROHA.

En cuanto a los registros de los servicios de Hemato-Oncología, en caso que los datos aportados por los mismos hubieran sido insuficientes para la recolección de los datos, fue necesaria la revisión de las historias clínicas de los pacientes detectados en las cuatro fuentes de datos.

La tasa de letalidad se calculó como la proporción de fallecidos sobre los diagnosticados en el período bajo estudio.

Las variables analizadas se dividieron en dos grandes grupos:

a) Perfil institucional de los centros participantes: Aportado a través de entrevistas y un cuestionario que respondieron los responsables de cada centro, y en el que se relevaron

TABLA 1. Casos diagnosticados por año, total de casos diagnosticados, pacientes fallecidos e historias clínicas analizadas en los diferentes centros participantes. 2000-2010.

Centro	Promedio anual de casos diagnosticados (datos ROHA)	Casos totales diagnosticados	Pacientes fallecidos (registros de los centros)	Historias clínicas analizadas (%)	Tasa de letalidad (%)
1	33	321	138	54 (42)	42,9
2	28	304	136	99 (73)	44,7
3	33	321	115 (4 del centro 16)	83 (70)	35
4	10	100	39	36 (92)	39
5	12	109	46 (30 del centro 10)	46 (100)	38 (2000-2005) 24 (2006-2010)
6	29	133	-	-	-
7	23	197	97	56 (58)	49
8	20	188	57	56 (99)	30,3
9	28	277	95	35 (35)	35,4
10	53	-	-	-	-
11	10	94	25	25 (100)	25
12	19	198	59	49 (83)	30
13	44	436	169	141 (83)	38,7
14-A	38	363	64	46 (72)	18
14-B	45	436	100	83 (83)	22,9
15	10	100	30	30 (100)	30
16	351	3.532	754	536 (71)	21,3

Fuente: Elaboración propia basada en datos del ROHA, los registros de los centros y las historias clínicas.

características fundamentales de cada institución: equipamiento, recursos humanos, etc.

b) Datos de los pacientes fallecidos incluidos en el estudio:

- Del paciente: Nombre, documento nacional de identidad, sexo, estado nutricional, síndromes asociados considerados como causas de comorbilidad, edad al momento del diagnóstico de la enfermedad maligna.

• De la patología: Diagnóstico, cambios en el diagnóstico, estadio/grupo de riesgo, fechas de primera consulta, de diagnóstico y de inicio de tratamiento, respuesta al tratamiento (remisión completa/parcial, respuesta nula, progresión de enfermedad), eventos adversos (recaída, progresión, segunda enfermedad maligna). Se definió en cuántos de los pacientes fallecidos se había realizado un cambio en el diagnóstico de la patología oncológica de base. Se analizaron las demoras (mayores a cuatro semanas) tanto para arribar al diagnóstico de la enfermedad maligna como durante la administración del tratamiento específico. En este ítem, todos los datos fueron establecidos sobre la base de los registros de los respectivos centros y la información aportada por sus responsables.

• Del evento: Fecha de fallecimiento, estatus al momento del fallecimiento (antes de iniciar el tratamiento, en remisión completa, luego de la recaída o progresión de la enfermedad), causa de muerte, autopsia.

Las causas de muerte de los pacientes se clasificaron a través del análisis de sus historias clínicas y de la discusión con los responsables de los respectivos servicios en cada centro, de acuerdo con el siguiente listado previamente establecido:

a) Muertes antes del inicio del tratamiento: progresión de enfermedad, complicaciones metabólicas iniciales [Síndrome de lisis tumoral aguda (SLTA), insuficiencia renal aguda (IRA, etc.), complicaciones mecánicas (compresión de vía aérea, etc.), hipertensión endocraneana.

Se incluyó a los pacientes que fallecieron antes de recibir un tratamiento y también a quienes no habían sido sometidos a un procedimiento diagnóstico, cuya enfermedad maligna se confirmó *post mortem* o por autopsia.

b) Muertes tempranas, fase de inducción: sangrado (SNC, etc.), episodio infeccioso (respiratorio, abdominal, etc.), sepsis, efecto tóxico de la quimioterapia, complicación quirúrgica aguda.

Se incluyeron las muertes producidas en etapas tempranas del tratamiento (durante el primer mes desde el momento del diagnóstico).

c) Muertes durante el tratamiento, en remisión completa/ con respuesta parcial: sangrado (SNC, etc.), episodio infeccioso (respiratorio, abdominal, etc.), sepsis, efecto tóxico de la quimioterapia, complicación quirúrgica aguda. También se incluyeron las muertes producidas tras constatar la respuesta al tratamiento instaurado, es decir, tras documentar la remisión completa de la enfermedad.

d) Muertes no relacionadas con la enfermedad o el tratamiento: sobre todo, accidentes.

e) Muertes tras la recaída o progresión de la enfermedad: progresión de enfermedad posterior a la recaída, otra causa (infecciosa, compresiva, metabólica, sangrado, etc.), causa

tóxica relacionada con el tratamiento de la recaída o recidiva, desarrollo de una segunda enfermedad maligna.

Se incluyó a los pacientes que presentaron una recidiva o recaída de la enfermedad neoplásica, hubieran o no recibido un nuevo tratamiento para dicho evento.

f) Muertes de pacientes perdidos del seguimiento: progresión de enfermedad posterior a la recaída, otra causa posterior a la progresión o recaída (infecciosa, compresiva, metabólica, sangrado, etc.), otra causa relacionada con factores externos (administración de diversos medicamentos, tóxicos, etc.).

Se incluyó a los pacientes con diagnóstico de enfermedad maligna que habían sido perdidos del seguimiento y que repentinamente llegaron fallecidos a la institución que los trataba u otra, o que murieron rápidamente después de regresar al hospital.

El estudio tuvo cuatro ejes básicos:

• Trabajo en terreno: Llevado a cabo por cada uno de los becarios encargados de la recolección de datos. Se realizaron entrevistas con los responsables de cada uno de los centros participantes, para que ayudaran a definir la población de casos a analizar, las causas de muerte (cuando no era posible determinarlas a través de las historias clínicas) y las características particulares del centro.

• Comunicación a distancia: Entre los becarios y la coordinación; realizada vía Skype de manera semanal o quincenal.

• Reunión presencial: Entre los becarios y la coordinación; efectuada durante la visita a alguno de los centros participantes.

• Reuniones grupales de evaluación de los datos recolectados con participación de los becarios para homogeneizar las bases de datos con la información recogida y evaluar los resultados del estudio.

El instrumento para la recolección fue una base de datos, diseñada *ad-hoc*, para incluir la información mencionada, realizar la clasificación temporal de los óbitos, establecer las causas de muerte en los diferentes centros y efectuar el análisis global posterior del estudio. Además se diseñó una planilla en Word, que fue suministrada a los respectivos responsables de cada centro a fin de obtener el perfil institucional.

En primera instancia se analizaron los datos por centro, para evaluar características propias y diferentes de las otras instituciones. Se evaluó la tasa de letalidad general (fallecidos-pacientes diagnosticados) y de acuerdo con cada patología. Se clasificó a los fallecidos según las causas antes mencionadas.

Tras la devolución de este análisis a las autoridades y responsables de los servicios de Hemato-Oncología, se propuso trabajar en el diseño de estrategias adecuadas para revertir las situaciones evitables.

El plan diseñado fue enviado a los 16 centros, cuyos comités de ética debían determinar si estaban de acuerdo con la participación en el estudio. Allí donde no se contaba con un comité de ética, la aprobación fue realizada por las autoridades hospitalarias (directores) o por comités de centros nacionales (como en el caso del HPG).

RESULTADOS

De los 16 centros que aceptaron la convocatoria, el análisis fue posible en 14, aunque en uno de éstos los registros resultaron deficientes para analizar las causas de mortalidad: por un lado, el porcentaje de historias clínicas disponibles era muy bajo (35%) respecto al listado de defunciones proporcionado por el ROHA; además, los datos eran incompletos.

Las tablas 1, 2 y 3 reflejan los datos obtenidos, incluidos todos los centros analizados.

- Centro 1: En el 17% de los registros analizados, las muertes se produjeron durante las fases iniciales del tratamiento o tras haberse alcanzado la remisión completa o parcial de la enfermedad. En este grupo de pacientes, las causas de fallecimiento fueron cuadros infecciosos, sangrado y complicaciones debidas al SLTA en proporciones iguales. El 77,8% de los pacientes fallecidos habían sufrido una recaída o progresión de su enfermedad oncológica. Uno de los principales problemas fueron los registros insuficientes y el acceso a ellos para el análisis.

- Centro 2: En el 35% de los registros analizados, las muertes se produjeron durante las fases iniciales del tratamiento o tras haberse alcanzado la remisión completa o parcial de la enfermedad. En este grupo de pacientes, las causas de fallecimiento fueron cuadros infecciosos (43%), sangrado (26%) y complicaciones debidas al SLTA, toxicidad del tratamiento, complicaciones quirúrgicas o accidentes no relacionados con la enfermedad de base (31% restante). En la mayor parte de los pacientes fallecidos se observó un claro deterioro clínico, relacionado sobre todo

con la demora en la etapa diagnóstica (59%). Este retraso estuvo marcado por la falta de recursos humanos especializados en las técnicas indispensables, que determinó uno de los porcentajes más altos de cambios de diagnóstico de todos los centros. El 63% de los pacientes fallecidos habían sufrido una recaída o progresión de su enfermedad oncológica. Uno de los principales problemas fue que no se pudieron analizar los registros de los pacientes fallecidos con diagnóstico de tumores del SNC.

- Centro 3: En el 28% de los registros analizados, las muertes se produjeron durante las fases iniciales del tratamiento o tras haberse alcanzado la remisión completa o parcial de la enfermedad. En este grupo de pacientes, las causas de fallecimiento fueron cuadros infecciosos (87%) y sangrados o tumores resistentes (13% restante). El 64% de los pacientes fallecidos habían sufrido una recaída o progresión de su enfermedad oncológica. Uno de los principales problemas fueron los registros insuficientes y el acceso a ellos para el análisis. Desde el punto de vista específico del centro, una de las mayores dificultades fue el manejo de la urgencia de las complicaciones infecciosas de estos pacientes, sobre todo para la cobertura durante el período de guardia y fines de semana.

- Centro 4: En el 28% de los registros analizados, las muertes se produjeron durante las fases iniciales del tratamiento o tras haberse alcanzado la remisión completa o parcial de la enfermedad. En este grupo de pacientes, la causa de fallecimiento más frecuente fueron los cuadros infecciosos (90%), y sólo hubo un caso de tumor que mostró progresión. El 72% de los pacientes fallecidos

TABLA 2. Causas de comorbilidad, demoras en el diagnóstico, cambios diagnósticos y pacientes con desnutrición < percentilo 3.

Centro	Cambios de diagnóstico (%)	Demoras en diagnóstico o tratamiento (%)	Síndromes asociados (%)	Pacientes desnutridos <percentilo 3 (%)
1	1	13 (24)	6	4 (7,4)
2	8 (8)	58 (59)	15 (15)	26 (25)
3	4 (5)	7 (8)	6 (7)	31 (37)
4	1 (2,8)	-	5 (14)	2 (5,6)
5	5 (11)	3	2	-
6	-	-	-	-
7	1 (1,8)	13 (23)	8 (14)	9 (16)
8	-	Datos insuficientes	2	Datos insuficientes
9	2	15 (43)	2	16 (46)
10	-	-	-	-
11	-	-	1	7 (27)
12	-	18 (37)	6	2
13	2 (1,4)	11 (7,8)	18 (13)	16 (11)
14-A	1 (2,2)	2 (4,4)	2 (4,4)	3 (6,5)
14-B	2 (2,4)	8 (9,6)	8 (9,6)	5 (6)
15	1 (3)	3 (10)	8 (27)	3 (10)
16	21 (4)	26 (4,8)	34 (6,3)	22 (4)

Fuente: Elaboración propia.

TABLA 3. Clasificación temporal del óbito según los centros participantes.

Centro	Muertes previas al tratamiento	Muertes tempranas	Muertes durante el tratamiento (en RC* o RP†)	Muertes tras la recaída o progresión (%)	Muertes no relacionadas con la enfermedad	Desconocida / Pacientes perdidos del seguimiento
1	-	5	4	42 (77,8)	-	3
2	4	19	12	63 (63)	-	1
3	1	12	14 (4 del centro 16)	53 (64)	-	2
4	-	4	6	26 (72)	-	-
5	2000-2005: 3 2005-2010: 2	2000-2005: 7 2005-2010: 2	2000-2005: 11 2005-2010: 4	2000-2005: 25 2005-2010: 9	-	-
6	-	-	-	-	-	-
7	1	8 (2 del centro 17)	10	36 (64)	-	1
8	9	9	8	30 (53)	-	-
9	1	6	5	23 (65)	-	-
10	-	-	-	-	-	-
11	-	2	4	19 (76)	-	-
12	1	4	6	38 (78)	-	-
13	3	19	23 (2 del centro 16)	87 (62)	1	6
14-A	-	1	1	39 (85)	2	3
14-B	-	10	27	42 (52)	1	2
15	4	5	8	12 (40)	-	1
16	15	65	92	357 (67)	2	1

*RC: Remisión completa; †RP: remisión parcial

Fuente: Elaboración propia.

habían sufrido una recaída o progresión de su enfermedad oncológica.

• Centro 5: Si bien el análisis incluyó al conjunto de los pacientes oriundos de la provincia, hasta 2005 casi todos los niños con enfermedades hemato-oncológicas malignas eran derivados a otros centros, especialmente al número 10 de este estudio. Por lo tanto, aunque se analizaron los datos de 46 pacientes fallecidos, sólo 16 de ellos murieron en este establecimiento. De todos modos, se abordaron las restantes 30 historias clínicas, ya que su información era valiosa y el centro 10 no podía participar del estudio. En 5 casos se detectaron cambios en el diagnóstico. No se identificaron pacientes desnutridos, aunque en el 39% de los casos este dato no se encontraba disponible. Con respecto a las demoras en el proceso diagnóstico o durante el tratamiento, sólo se determinaron en 3 pacientes, pero el dato no estaba disponible para los 30 fallecidos en otro lugar. La tasa de letalidad del centro fue del 38%, aunque durante los últimos cinco años se redujo al 24%. La Tabla 3 muestra los datos discriminados a partir de 2005. El 54% de los pacientes fallecieron tras la recaída o progresión de la enfermedad de base. En el período previo a 2005, los datos de la causa de mortalidad eran escasos e inadecuados para dicho análisis. A partir de ese año, el 43% de los pacientes fallecieron en etapas tempranas del tratamiento o en remisión completa o parcial de la enfermedad hemato-oncológica. En casi la mitad de esos

casos, la muerte se debió a infecciones; la toxicidad del tratamiento y sus secuelas correspondieron a la otra mitad.

• Centro 6: No pudo realizarse el análisis por falta de registros y de historias clínicas correspondientes a los pacientes fallecidos.

• Centro 7: Entre las historias clínicas sin acceso para el análisis, la mayoría correspondía a tumores sólidos; entre las analizadas, a pacientes fallecidos con leucemias agudas y linfomas. El 36% de los decesos analizados se produjeron en etapas tempranas del tratamiento, previas al mismo o durante la remisión completa o parcial de la enfermedad maligna. En este grupo, la principal causa de muerte estuvo relacionada con infecciones (60%), seguida por episodios de sangrado y complicaciones secundarias al SLTA. El 64% de los pacientes fallecieron tras la recaída o progresión de la enfermedad hemato-oncológica.

• Centro 8: La falta de datos impidió evaluar adecuadamente la presencia de causas de comorbilidad de muchos de los pacientes fallecidos, así como su estatus nutricional o la demora en la etapa diagnóstica o durante el tratamiento. De los casos analizados, el 53% falleció tras haber presentado una recaída o progresión de la enfermedad hemato-oncológica. En el 47% restante la muerte se produjo antes del inicio del tratamiento (16%), durante sus etapas tempranas (16%) o tras haberse presentado una remisión completa o parcial de la enfermedad. En estos tres grupos de pacientes, el 20% de los fallecimientos se

debieron a complicaciones infecciosas, otro 20% a sangrados y el restante 60% se distribuyó entre complicaciones quirúrgicas, toxicidad de la quimioterapia y progresión de la patología de base.

- Centro 9: La muy escasa disponibilidad de historias clínicas y registros sólo permitió analizar (con severos déficits) el 35% de los pacientes fallecidos. El 35% de los casos en cuestión correspondieron a muertes previas al inicio del tratamiento, tempranas o en remisión completa/parcial; el 60% de estos fallecimientos se debieron a cuadros infecciosos graves, y el resto, a sangrado, progresión de la enfermedad o causa desconocida. El 65% de los pacientes fallecieron después de una recaída o progresión de su enfermedad de base.

- Centro 10: Por razones personales de su responsable, no pudo realizarse el análisis.

- Centro 11: Dedicado casi exclusivamente a las enfermedades malignas hematológicas, casi todos los pacientes con tumores sólidos eran derivados a otros centros. Si bien el ROHA aportó el dato de 11 pacientes fallecidos, se accedió a las historias clínicas de 25. Entre estos pacientes fallecidos, el 72% lo hizo tras haber desarrollado una recaída o progresión de su enfermedad de base. El 28% restante correspondió a muertes tempranas o durante la remisión completa, con las infecciones como causa principal.

- Centro 12: Se observaron retrasos en la administración de los tratamientos quimioterápicos por falta de provisión de los respectivos agentes. Un 22% de los fallecimientos se produjo antes del tratamiento, durante su primer mes o en remisión completa. En este grupo, la principal causa de muerte correspondió a un episodio de infección severa, seguido por sangrado y complicaciones mecánicas.

- Centro 13: Uno de los principales problemas fueron las muertes por complicaciones infecciosas severas en etapas tempranas del tratamiento o tras haberse alcanzado la remisión completa o parcial. El 32% de los registros analizados correspondieron a muertes tempranas, sin tratamiento o durante la remisión completa. El 74% de ellas se debieron a episodios infecciosos severos; el 26% restante, a sangrados, complicaciones quirúrgicas, toxicidad de la quimioterapia o complicaciones secundarias a hipertensión endocraneana.

- Centro 14-A: Aquí sólo se analizó la letalidad en los pacientes con tumores sólidos.

- Centro 14-B: Se analizó la tasa de letalidad entre los diagnosticados de las enfermedades hematológicas en el mismo hospital del centro 14-A. Las muertes tempranas y durante la remisión completa correspondieron al 45% de los registros analizados; de ellas, el 54% se debieron a complicaciones infecciosas severas. En el 11% de los casos, la causa de muerte fueron las complicaciones relacionadas con el trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TCPH), uno de los tratamientos realizados en el establecimiento. La mitad de los casos analizados fallecieron tras la recaída de la enfermedad.

- Centro 15: La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico fue superior a la de los otros centros (15

años frente a 7-8 como valor mayoritario). Esto seguramente obedece a que se trata de un centro general, con mayor derivación de adolescentes. El 60% de los fallecimientos correspondió a muertes previas al diagnóstico, tempranas o en remisión completa (el 40%, por complicaciones infecciosas severas; el 20%, por episodios de sangrado), mientras que el 40% restante se produjo después de la recaída o progresión de la enfermedad de base.

- Centro 16: El 67% de los fallecimientos analizados se produjeron tras la recaída o progresión de la enfermedad de base; el 33%, antes del inicio del tratamiento, en etapas tempranas o durante la remisión completa o parcial de los pacientes. En este último grupo, los episodios infecciosos severos (72%) fueron la principal causa de muerte, seguida de sangrados (10%), complicaciones quirúrgicas (7,5%) y de otro tipo (del SLTA, mecánicas, secundarias al TCPH), toxicidad, etc.

Algunos problemas fueron comunes a todos los centros: por ejemplo, la dificultad en el acceso a las historias clínicas (especialmente de los pacientes fallecidos con tumores del SNC) y las deficiencias en el llenado de los registros, lo que en muchos casos impidió definir claramente la causa de muerte de los pacientes. En todos los centros (excepto el 14 A, donde sólo se evaluaron datos de pacientes fallecidos con tumores sólidos), la patología más frecuente fue la leucemia aguda. La principal causa de muerte durante las etapas iniciales del tratamiento y en remisión completa fue la ocurrencia de episodios infecciosos severos.

En algunos de los centros (sobre todo 1, 2, 3 y 12), las entrevistas con los responsables permitieron detectar una superposición de funciones entre médicos pediatras, hematólogos y oncólogos.

DISCUSIÓN

El análisis de la mortalidad en general, y de las enfermedades hemato-oncológicas malignas pediátricas en particular, constituye un elemento de aprendizaje para los profesionales de la salud. La tarea implica detectar fundamentalmente aquellas muertes que podrían ser evitables a partir de la identificación de determinados problemas y errores. El hecho de que tantos centros hayan aceptado participar del estudio evidencia un importante sentido de autocrítica y deseo de superación; además, refleja la preocupación por un tema no explorado en forma suficiente en Argentina.

La mortalidad en las etapas tempranas del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hemato-oncológicas malignas, o luego de haberse alcanzado la remisión completa o parcial de la patología, corresponde en general a complicaciones y a los efectos tóxicos del tratamiento. El número de fallecimientos podría reducirse con recursos humanos entrenados en el soporte de estos pacientes, estructuras edilicias adecuadas, medicamentos y demás medidas necesarias. Las muertes producidas después de la recaída o progresión de la enfermedad de base representan otro capítulo. Pueden estar relacionadas con la agresividad del tumor o con la administración incompleta o inadecuada

del tratamiento; por lo tanto, requieren un estudio posterior para su mejor definición.

Una problemática común en prácticamente todos los centros fue el deficiente llenado de las historias clínicas, lo que dificultó la recolección de datos y el análisis de las causas de fallecimiento de los pacientes. Esto se verificó sobre todo en el caso de los tumores del SNC. En muchas oportunidades no se contaba con ningún tipo de registro de los pacientes, y las historias clínicas eran inexistentes; lo único que se sabía es que se había realizado un diagnóstico por imágenes y una intervención quirúrgica.

En los centros 1, 2 y 7, la letalidad entre los diagnosticados superó el 40%, con cifras situadas muy por encima de las esperadas y causas probablemente variadas: deficiencias estructurales (falta de aislamientos adecuados), carencia de estudios complementarios para arribar a un correcto diagnóstico, déficit en materia de recursos humanos calificados (médicos y no médicos), etc.

En otros centros, como el 5, pudo observarse que la creación de un servicio de Hemato-Oncología en el hospital provincial logró disminuir enormemente las tasas de letalidad en los pacientes derivados.

En el centro 2 se detectó un claro deterioro de muchos pacientes con diagnóstico de enfermedades malignas, probablemente por una demora importante en el acceso a los establecimientos de mayor complejidad y por una falta de alerta o sospecha de estas enfermedades. Otra de las dificultades para contar con un diagnóstico preciso y oportuno de la patología hemato-oncológica más frecuente (leucemia aguda) fue la falta de personal para la observación de médulas óseas. En el caso de los tumores sólidos, existieron problemas para obtener el resultado de los estudios de inmunohistoquímica, que no se efectúan en el centro y deben ser indicados para su realización en otra institución. Esta problemática es compartida por varios centros participantes.

En el centro 3, el análisis de las historias clínicas de los pacientes fallecidos puso de manifiesto una problemática local latente, relacionada con la falta de detección de infecciones graves por parte del personal de guardia. Esto reveló la necesidad de formación continua y la desproporción existente entre el número de pacientes asistidos y el recurso humano calificado para su atención.

En el centro 4 (con un bajo número de nuevos pacientes por año), la distribución temporal de los óbitos y sus causas estuvieron de acuerdo con lo esperado. Las cifras de muertes tempranas no fueron altas, ni tampoco las vinculadas a los efectos tóxicos del tratamiento. Por lo tanto, los fallecimientos posteriores a la reaparición de la enfermedad probablemente guardaron relación con factores que, en su mayoría, no dependían de la capacidad del grupo tratante.

En centros como el 7, la cifra cruda de letalidad mostró que la mitad de los niños con diagnóstico de enfermedades hemato-oncológicas fallecieron debido a ellas.

En el centro 8, casi la mitad de las muertes se debieron a complicaciones en las etapas iniciales del diagnóstico y el tratamiento, pese a que la letalidad final se encontraba

en un 30% de los casos diagnosticados.

En centros como el 4 y el 15, donde el promedio anual de nuevos pacientes era bajo, la letalidad probablemente se vio sesgada por este factor, pero la recolección de datos fue excelente y permitió analizar prácticamente todos los registros de los pacientes fallecidos.

En el centro 12, la demora en la administración de los tratamientos (debida, en muchos casos, a la falta de aprovisionamiento de los agentes citostáticos por las entidades responsables) influyó al evaluar el momento del fallecimiento de los pacientes, en los casos ocurridos tras la recaída o progresión de la enfermedad de base.

El centro 13 mostró una tasa de letalidad inesperadamente alta, con casi un 40% de fallecimientos ocurridos en etapas tempranas del tratamiento y relacionados con complicaciones infecciosas severas.

En el caso de las muertes producidas durante las etapas iniciales del tratamiento y tras alcanzarse la remisión completa o parcial, la primera causa fueron los episodios infecciosos. Para algunas patologías, como la leucemia mieloblástica aguda (LMA), en algunos centros prácticamente no se encontraron pacientes sobrevivientes durante el período del estudio.

También debe considerarse el dato de la edad media más elevada en el centro 15, ya que es conocida la mayor morbi-mortalidad de los pacientes oncológicos durante la segunda década de vida. Por lo tanto, los centros que atienden a esta población requieren herramientas de infraestructura y entrenamiento especiales, adecuadas a su situación de mayor riesgo.

La problemática referida a la superposición de funciones entre pediatras y hemato-oncólogos resulta de la sobrecarga en las tareas asistenciales de ambos grupos de profesionales. Esto deriva en una definición poco clara del papel a desempeñar y, finalmente, supone un obstáculo para llevar a cabo adecuadamente las tareas específicas de la propia especialidad.

Aunque se logró cumplir los objetivos planteados, en un número importante de centros públicos de Argentina, las dificultades para acceder a las historias clínicas y registros de los pacientes impidieron realizar la devolución de los datos a los diferentes centros y comenzar a diseñar estrategias tendientes a disminuir la mortalidad.

Las conclusiones más relevantes del presente estudio fueron las siguientes:

- En la mayoría de los centros de salud argentinos, la mortalidad de las enfermedades hemato-oncológicas malignas excede las cifras esperadas para este tipo de patologías.
- Las tasas de letalidad y la distribución temporal de los óbitos varían según los centros.
- La problemática varía en los distintos centros participantes y, por lo tanto, exige estrategias diferentes para abordarla.
- La principal causa de muerte durante las etapas tempranas de diagnóstico y tratamiento se encuentra relacionada con procesos infecciosos.
- Los centros con mayores demoras en el proceso diagnóstico presentan la mayor proporción de fallecidos en etapas tempranas.

- Los centros con demoras referidas a la administración del tratamiento presentan mayor número de muertes por progresión de la enfermedad de base.

- En la mayoría de los centros, los recursos humanos calificados son insuficientes. Esto exige adoptar programas de formación y fortalecimiento a largo plazo para revertir la situación.

- En algunos centros también es necesario mejorar el equipamiento y las estructuras para ofrecer a los pacientes un diagnóstico y tratamiento en tiempo y forma.

RELEVANCIA PARA POLÍTICAS E INTERVENCIONES SANITARIAS

El presente estudio evalúa la situación de numerosos centros públicos argentinos, donde se diagnostica y trata a un porcentaje importante de los niños con enfermedades hemato-oncológicas malignas, cuya mortalidad supera la esperada.

Para revertir la situación y lograr que los niños tengan las mismas oportunidades de curarse que en los países desarrollados, el primer paso indispensable es la toma de conciencia: se requieren políticas estatales de salud de carácter honesto, colaborativo y sostenible, que asuman el problema y trabajen en la elaboración de diversos programas orientados a proporcionar diagnóstico oportuno, formación de recursos humanos, equipamiento, medicamentos, etc.

A partir de la investigación realizada y otras experiencias, el centro coordinador y las instituciones participantes de este estudio podrían contribuir en la elaboración y puesta en marcha de dichas estrategias para revertir la mortalidad de los niños con cáncer en Argentina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Sharp L, Cotton S, Little J. Descriptive Epidemiology. En: Little J (ed.). *Epidemiology of Childhood Cancer*. Lyon: IARC; 1999.
- 2 Centers for Disease Control and Prevention, USA. Trends in Childhood Cancer Mortality, United States 1990-2004. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56(48):1257-61.
- 3 McGregor LM, Metzger ML, Sanders R, Santana VM. Pediatric Cancers in the New Millennium: Dramatic Progress, New Challenges. *Oncology (Williston Park)*. 2007;21(7):809-20.
- 4 La Vecchia C, 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):2223-7.
- 5 Kaspers GJL, Creutzig U. Editorial: Pediatric Acute Myeloid Leukemia: International Progress and Future Directions. *Leukemia*. 2005;19(12):2025-29.
- 6 Bluhm EC, Ronckers C, Hayashi RJ, Neglia JP, Mertens AC, Stovall M, et al. Cause-Specific Mortality and Second Cancer Incidence after Non-Hodgkin Lymphoma: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*. 2008;111(8):4014-21.
- 7 Cerda J, Romero MI, Wietstruck MA. Mortalidad por cáncer infantil en Chile. Modelo de transición epidemiológica en la infancia. *Rev Chil Pediatr*. 2008;79(5):481-7.
- 8 Piñeros M, Gamboa O, Suárez A. Mortalidad por cáncer infantil en Colombia durante 1985 a 2008. *Rev Panam Salud Pública*. 2011;30(1):15-21.
- 9 Armendariz H, Fernández Barbieri MA, Freigeiro D, Lastiri F, Felice MS, Dibar E. Argentine Group for the Treatment of Acute Leukemia (GATLA). Treatment

RELEVANCIA PARA LA FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS EN SALUD

La experiencia de uno de los centros participantes en el estudio demuestra claramente que la incorporación de recursos humanos idóneos puede revertir el problema de la mortalidad.

Por un lado, es necesario fortalecer los existentes a través de un programa de formación continua; por el otro, se requiere contar con más profesionales en las diversas áreas involucradas en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes: pediatras, hemato-oncólogos pediatras, bioquímicos, biólogos, especialistas en cuidados intensivos, enfermeras, especialistas en imágenes, cirujanos, etc.

RELEVANCIA PARA LA INVESTIGACIÓN EN SALUD

A partir del presente estudio pueden desarrollarse varias líneas de investigación, que analicen centro por centro, patología por patología y región por región las causas de la mortalidad de las enfermedades hemato-oncológicas malignas en pediatría.

La disminución de las tasas de letalidad existentes, tarea que corresponde a la responsabilidad del Estado, es el paso inevitable para desarrollar luego una investigación adecuada en el campo de la hemato-oncología pediátrica. Si las tasas detectadas no se reducen a su mínima expresión, cualquier estudio tendrá el sesgo de los pacientes perdidos a causa de esta mortalidad y, por lo tanto, no contribuirá a ofrecer las mismas posibilidades de curación que en países desarrollados.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

No hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

Strategy and Long Term Results in Pediatric Patients Treated in Two Consecutive AML-GATLA Trials. *Leukemia*. 2005;19(12):2139-42.

¹⁰ Pearce MS, Parker L. Childhood Cancer Registrations in the Developing World: Still more Boys than Girls. *Int J Cancer*. 2001;91(3):402-6.

¹¹ Moreno F, Schwartzman E. Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA), Resultados 2000-2005. 2a edición. Buenos Aires: Fundación Kaleidos; 2008.

¹² Hamre MR, Williams J, Chuba P, Bhambhani K, Ravindranath Y, Severson RK. Early Deaths in Childhood Cancer. *Med Pediatr Oncol*. 2000;34(5):343-7.

¹³ Guyer B, MacDorman MF, Martin JA, Peters KD, Strobino DM. Annual Summary of Vital Statistics 1997. *Pediatrics*. 1998;102(6):1333-49.

¹⁴ Botana C, Alfaro E, Chantada G, Zubizarreta P, Rose A, Felice M, et al. Evaluación y seguimiento de los niños y adolescentes sobrevivientes de cáncer pediátrico. *Medicina Infantil*. 2007;14:87-91.

¹⁵ Vowels MR, Lam-Po-Tang PR, Ford D, Mameghan H, O'Gorman-Hughes DW, Ziegler JB, et al. Bone-Marrow Transplantation for Haematological Malignancy in Childhood. *Med J Aust*. 1986;144(7):347-50.

¹⁶ Fraquelli L, Latella A, Palladino M, Barsotti D, Onoratelli M, Lamberti M, et al. Morbi-mortalidad relacionada con infecciones durante la fase de inducción en pacientes con leucemia linfoblástica aguda recaída. *Medicina Infantil*. 2007;14:101-107.

¹⁷ Felice MS, Rossi J, Gallego MS, Alfaro E, Zubizarreta P, Fraquelli L, et al. Evolución en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en el Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. *Medicina Infantil*. 2007;14:92-100.