

**INCIDENCIA DE EVENTOS ADVERSOS Y COMPLICACIONES EN NIÑOS CON  
CÁNCER EN TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO**

**SILVIA CRISTINA MARTÍNEZ RUEDA**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA  
BUCARAMANGA**

**2015**

**INCIDENCIA DE EVENTOS ADVERSOS Y COMPLICACIONES EN NIÑOS CON  
CÁNCER EN TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO**

**SILVIA CRISTINA MARTÍNEZ RUEDA**

Proyecto de investigación para optar al título de  
**ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

Director

**Ernesto Rueda Arenas**

Pediatra – Especialista en Hematología

Asesor Epidemiológico

**Luis Alfonso Díaz Martínez**

Pediatra - Magister en Epidemiología

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER**

**FACULTAD DE SALUD**

**ESCUELA DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA**

**BUCARAMANGA**

**2015**

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por su protección

Mis padres, hermanas y Carlos, principales soportes de mi vida

A mis profesores, por el conocimiento y sin número de valores enseñados

A mis compañeros y estudiantes que me permitieron aprender junto a ellos

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
INTRODUCCIÓN	17
1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
2. JUSTIFICACIÓN	20
3. OBJETIVOS	22
3.1 OBJETIVO GENERAL	22
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
4. ESTADO DEL ARTE	23
4.1 DEFINICIONES	23
4.2 FRECUENCIA DEL CÁNCER PEDIÁTRICO	23
4.3 COMPLICACIONES Y EVENTOS ADVERSOS EN CÁNCER PEDIÁTRICO	25
4.3.1 Sistema Cardiovascular	26
4.3.2 Complicaciones Infecciosas	28
4.3.3 Fiebre	29
4.3.4 Sistema Endocrinológico	29
4.3.5 Sistema Gastrointestinal	30
4.3.6 Sistema Neurológico	31
4.3.7 Efectos Psicológicos	31
4.3.8 Estado Nutricional	32
4.3.9 Sistema Reproductivo	32
4.3.10 Complicaciones Asociadas a Medicamentos	33
4.3.11 Sistema Hematológico	35

4.3.12 Síndrome de Lisis Tumoral	36
5. METODOLOGÍA	38
5.1 TIPO DE ESTUDIO	38
5.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	38
5.2.1 Criterios de inclusión	38
5.2.2 Criterios de exclusión	38
5.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA	38
5.4 VARIABLES	39
5.4.1 Desenlace	39
5.4.2 Variables Independientes	40
5.5 PROCEDIMIENTOS	43
5.6 PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	44
5.7 ASPECTOS ÉTICOS	45
6. RESULTADOS	47
6.1 CARACTERÍSTICAS AL INICIO DE LA COHORTE	47
6.2 INTERVENCIONES REALIZADAS	54
6.3 DESENLACES DETECTADOS	62
6.3.1 Incidencia General de Desenlaces	62
6.3.2 Complicaciones Por Sistemas	68
6.3.3 Eventos Adversos	71
6.3.4 Severidad y Secuelas de Complicaciones y Eventos Adversos	88
6.3.5 Factores Asociados con la Incidencia de las Complicaciones Hematológicas más Relevantes	93
7. DISCUSIÓN	101
8. CONCLUSIONES	107

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	109
BIBLIOGRAFÍA	114
ANEXOS	119

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Pág.</b>
Figura 1. Es un proyecto anidado en la línea oncológica del grupo de investigación PAIDOS.	21
Figura 2. Instituciones donde los pacientes fueron atendidos	47
Figura 3. Distribución por género de los pacientes captados.	48
Figura 4. Frecuencia mensual de captación de los pacientes incluidos.	49
Figura 5. Lugar de procedencia de los pacientes captados	50
Figura 6. Municipio de procedencia de los pacientes captados.	50
Figura 7. Clasificación por estrato socioeconómico de los pacientes captados.	51
Figura 8. Clasificación por regímenes de seguridad social	52
Figura 9. Edad al momento del diagnóstico	53
Figura 10. Tipos de cáncer en este estudio	54
Figura 11. Necesidad de hospitalización por periodos de seguimiento	55
Figura 12. Número de hospitalizaciones que se hizo por periodo; arriba el número absoluto y abajo el relativo al total de pacientes seguidos en cada periodo.	56
Figura 13. Esquema de cajas y bigotes del tiempo de hospitalización según cada periodo de observación.	57
Figura 14. Tratamientos recibidos de quimioterapia, cirugía o radioterapia en los distintos periodos de observación.	58
Figura 15. Combinaciones de tratamiento que recibieron los pacientes en el primer periodo de seguimiento.	59
Figura 16. Combinaciones de tratamiento que recibieron los pacientes en el segundo periodo de seguimiento.	60
Figura 17. Combinaciones de tratamiento que recibieron los pacientes en el tercer periodo de seguimiento.	61

Figura 18. Necesidad de UCI, catéter venoso central o Implantofix durante los periodos de observación.	62
Figura 19. Incidencia de muerte, recaídas, no adherencia y daño de órganos según periodo de seguimiento.	63
Figura 20. Complicaciones y eventos adversos presentados en los seguimientos	64
Figura 21. Complicaciones y eventos adversos hospitalizados	66
Figura 22. Esquema de cajas y bigotes de la frecuencia por pacientes del número de complicaciones por periodo de seguimiento.	67
Figura 23. Número absoluto y relativo de la severidad de las complicaciones y eventos adversos por periodo de observación	88
Figura 24. Secuela o daño de órgano	89

## LISTA DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
Tabla 1. Frecuencia de cáncer infantil en el Área Metropolitana de Bucaramanga.	25
Tabla 2. Frecuencia de complicaciones y eventos adversos según sistemas	65
Tabla 3. Complicaciones hematológicas según periodo de seguimientos	72
Tabla 4. Complicaciones infecciosas según periodo de seguimientos	73
Tabla 5. Complicaciones gastrointestinales según periodo de seguimiento	75
Tabla 6. Complicaciones neurológicas según periodos de seguimiento	76
Tabla 7. Complicaciones cardiovasculares según periodo de seguimiento	77
Tabla 8. Complicaciones de dolor según periodo de seguimientos	78
Tabla 9. Complicaciones pulmonares según periodo de seguimiento	79
Tabla 10. Complicaciones de electrolitos según periodo de seguimiento	80
Tabla 11. Alteraciones del sistema Psiquiátrico según periodos de seguimiento	81
Tabla 12. Complicaciones renales según periodo de seguimiento	82
Tabla 13. Complicaciones endocrinas según periodos de seguimiento	83
Tabla 14. Complicaciones de la piel y anexos según periodo de seguimiento	84
Tabla 15. Complicaciones generales según periodo de seguimiento	85
Tabla 16. Complicaciones oftalmológicas según periodos de seguimiento	85
Tabla 17. Complicaciones del sistema óseo según periodos de seguimiento	86
Tabla 18. Eventos adversos según periodos de seguimiento	87
Tabla 19. Severidad de las complicaciones por sistemas	90
Tabla 20. Severidad de los eventos adversos	91
Tabla 21. Severidad de las complicaciones y eventos adversos específicos más frecuentes.	92

Tabla 22. Incidencia de anemia según las características clínicas y sociodemográficas disponibles	95
Tabla 23. Incidencia de trombocitopenia según las características clínicas y sociodemográficas disponibles	96
Tabla 24. Incidencia de neutropenia febril según las características clínicas y sociodemográficas disponibles	97
Tabla 25. Tasas relativas de riesgo para anemia según el modelo de Poisson de las características clínicas y sociodemográficas disponibles	98
Tabla 26. Tasas relativas de riesgo para trombocitopenia según el modelo de Poisson de las características clínicas y sociodemográficas disponibles	99
Tabla 27. Tasas relativas de riesgo para neutropenia febril según el modelo de Poisson de las características clínicas y sociodemográficas disponibles	100

## LISTA DE ANEXOS

	<b>Pág.</b>
Anexo A. Formulario de Recolección de Datos	119
Anexo B. Documento de consentimiento informado	122
Anexo C. Documento de asentimiento informado	128

## RESUMEN

**TÍTULO:** INCIDENCIA DE EVENTOS ADVERSOS Y COMPLICACIONES EN NIÑOS CON CÁNCER EN TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO\*

**AUTORA:** SILVIA CRISTINA MARTÍNEZ RUEDA\*\*

**PALABRAS CLAVES:** Neoplasias, Niño, Complicaciones, Efecto Secundario, Incidencia, Mortalidad.

### RESUMEN:

**INTRODUCCIÓN:** El cáncer infantil es una enfermedad crónica y potencialmente mortal. El paciente debe enfrentar cambios emocionales, físicos, psicológicos y los efectos de la enfermedad y tratamiento.

**OBJETIVO:** Determinar la incidencia de eventos adversos y complicaciones asociadas con el tratamiento antineoplásico

**MÉTODOS:** Se realizó un estudio observacional de cohorte. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico inicial de cáncer entre enero y diciembre de 2013 en el Hospital Universitario de Santander (HUS) y Clínica Materno Infantil San Luis (CMISL), al inicio y cada 2 meses por 6 meses.

**RESULTADOS:** Se recolectaron 75 pacientes, 41 del HUS y 34 de la CMISL, predominio en hombres (58.7%). La mayoría de zonas urbanas (81.3%), la mediana de edad fue 6 años, se observó LLA (39 casos, 52.0%), LMA (5 casos, 6.7%), mediana de hospitalización de 34, 10 y 6 días, en el primero, segundo y tercer periodo de seguimiento  $p < 0.0001$ . se documentaron 1008 complicaciones y 31 eventos adversos. En el primer periodo 75 pacientes, en el segundo 74, y en el tercer periodo 72,  $P < 0.0001$ . La mayoría requirió quimioterapia  $p = 0.019$ . El 10% requirió UCI,  $p = 0.009$ . La anemia tuvo una tasa de incidencia (TI) de 56.65 por 100 meses-persona, mediana de 13 días, Trombocitopenia (TI) 50.22 por 100 meses-persona, mediana de 14 días, Neutropenia febril (TI) 19.49 por 100 meses-persona, mediana de 16 días. Por cada episodio de anemia en los primeros dos meses el riesgo aumenta un 14% en el Tercer y cuarto mes (IC95% 6-23%) y un 20% en el quinto y el sexto mes (IC95% 7-35%). Se presentaron 5 muertes en 6 meses (6.6%).

**CONCLUSIÓN:** La anemia, trombocitopenia y neutropenia febril se asociaron a neoplasia hematolinfóide, presentación en CMISL, bajo estrato socioeconómico, ser varón, tener 4 años. Las complicaciones hematológicas, infecciosas y gastrointestinales fueron las más frecuentes.

---

\* Proyecto de Grado

\*\* Facultad: Salud, Escuela: Medicina. Director: Dr. Ernesto Rueda Arenas

## ABSTRACT

**TITLE:** INCIDENCE OF ADVERSE EVENTS AND COMPLICATIONS IN CHILDREN WITH CANCER IN CANCER TREATMENT\*

**AUTHOR:** SILVIA CRISTINA MARTINEZ RUEDA\*\*

**KEY WORDS:** Neoplasms, Child, Complications, Secondary Effect, Incidence, Mortality.

### SUMMARY:

**INTRODUCTION:** Childhood cancer is a chronic and potentially fatal disease. The patient must face emotional, physical, psychological changes and the side effects of cancer and its treatment.

**OBJECTIVE:** To determine the incidence of adverse events and complications associated with cancer treatment

**METHODS:** An observational cohort study was conducted. We reviewed the medical charts of patients initially diagnosed with cancer between January and December 2013 at University Hospital of Santander (HUS) and San Luis Maternal and Child Clinic (CMISL), at the time of diagnosis and every 2 months for the next 6 months.

**RESULTS:** 75 patients, 41 from HUS and 34 from CMISL were collected, more frequently men (58.7%). Most from urban areas (81.3%), the median age was 6 years, 39 cases (52,0%) of ALL, five cases (6.7%) of AML, with a median hospital stay of 34, 10 and 6 days, in the first, second and third follow-up period were observed,  $p < 0.0001$ . 1008 complications and 31 adverse events were documented. In the first period 75 patients, 74 in the second and 72 in the third period,  $P < 0.0001$ . Most of cases required chemotherapy,  $p = 0.019$ . 10% required ICU,  $p = 0.009$ . Anemia showed an incidence rate (TI) of 56.65 per 100 person-months, median 13 days; thrombocytopenia (TI) 50.22 per 100 person-months, median 14 days; and febrile neutropenia (TI) 19.49 per 100 person-months, median of 16 days. For each episode of anemia in the first two months the risk increases 14% in the third and fourth months (CI95% CI 6-23%) and 20% in the fifth and sixth months (CI95% 7-35%). Five deaths occurred in 6 months (6.6%).

**CONCLUSION:** Anemia, thrombocytopenia, febrile neutropenia were associated with hematolymphoid neoplasia, presentation at CMISL, low socioeconomic status, male gender, being four years. Hematological, infectious and gastrointestinal complications were most frequent.

---

\* Graduate Project

\*\* Faculty of Health. School of Medicine. Director: Dr. Ernesto Rueda Arenas

## INTRODUCCIÓN

El cáncer infantil es una enfermedad crónica, potencialmente mortal. Representa un gran impacto no sólo para los pacientes, sino también para su familia.

Se trata de una experiencia traumática para el niño debido a los numerosos procedimientos invasivos, dolorosos y cambios físicos producto de las complicaciones de su enfermedad y de los eventos adversos en el tratamiento o el cuidado de estos pacientes.<sup>1</sup>

De acuerdo con el informe del Institute of Medicine, se producen 1 millón de eventos adversos prevenibles anualmente en Estados Unidos, de los cuales entre 44.000 y 98.000 tienen consecuencias fatales<sup>2</sup>; esto sumado al gran número de complicaciones propias de su enfermedad, revelan un panorama sombrío para estos pacientes. Igualmente las complicaciones y eventos adversos tienen gran impacto económico al ocasionar mayor número de estancia intrahospitalaria, disfunción de órganos o sistemas y secuelas, que ocasionan incremento de los costos de salud y que en muchas ocasiones pueden ser prevenibles.<sup>2</sup>

El período de enfermedad y los cambios físicos y emocionales son factores estresantes para los niños y las familias, que deben adaptarse a un entorno hospitalario. La terapia con frecuencia causa problemas en la familia, en el ambiente social y en la vida escolar al separar el niño de los hermanos, amigos y compañeros.<sup>1</sup>

Por tal motivo el niño con cáncer debe hacer frente al impacto emocional, físico, social, psicológico y a los efectos de la enfermedad y su tratamiento. Todos estos factores pueden poner en peligro la calidad de vida del niño con diagnóstico de cáncer.<sup>1</sup>

El propósito de este artículo es describir las formas clínicas de presentación de las complicaciones y eventos adversos y relacionarlas con el tiempo del inicio y el tipo del tratamiento antineoplásico en niños con cáncer. Esto permitirá posteriormente establecer medidas de prevención para reducir estos eventos y mejorar la seguridad de los pacientes.

## **1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la incidencia de eventos adversos y complicaciones en niños con cáncer en tratamiento antineoplásico en dos centros oncológicos de Bucaramanga en el año 2013?

## 2. JUSTIFICACIÓN

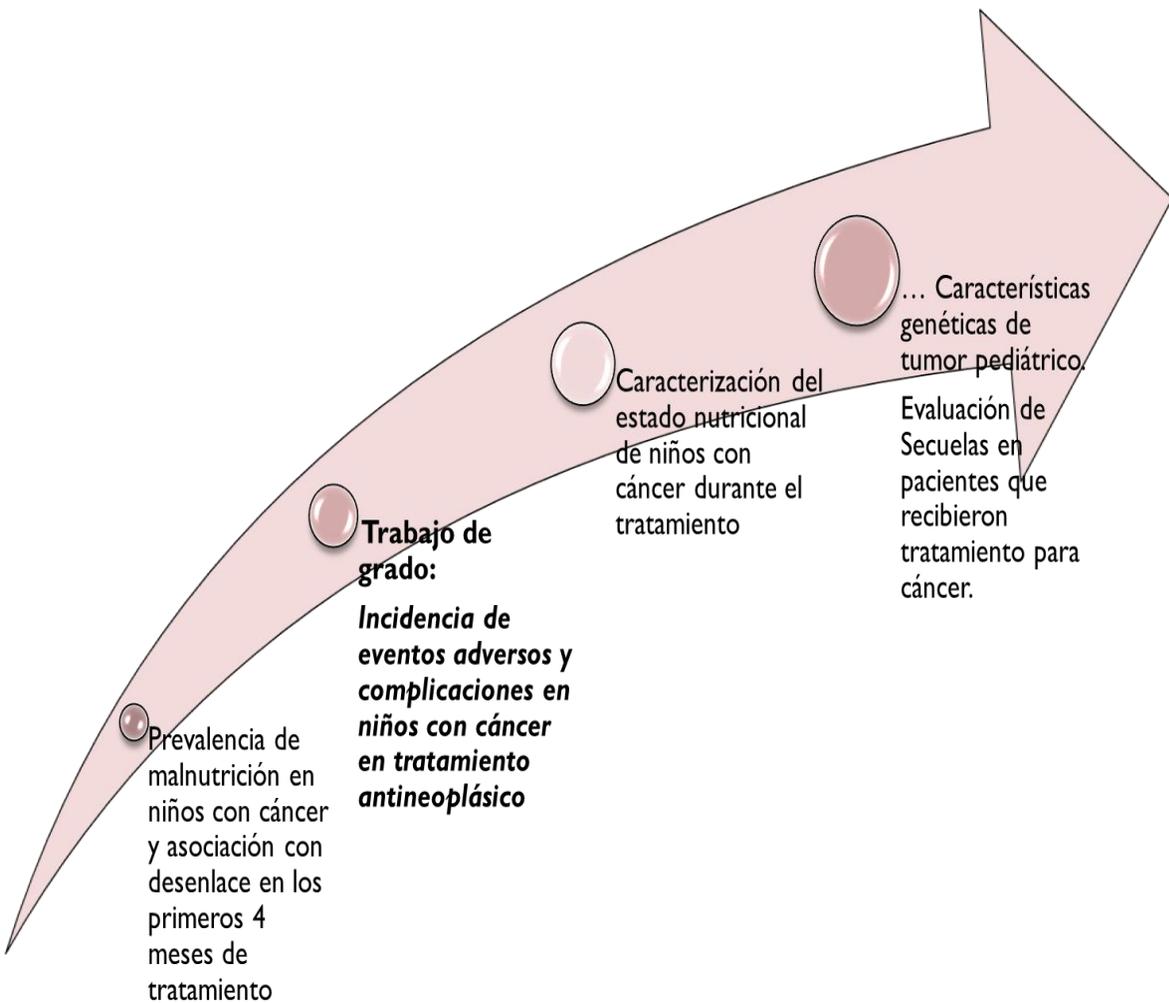
El tratamiento del cáncer en general y en la edad pediátrica en particular conlleva un alto riesgo de complicaciones y eventos adversos, cuyas características y frecuencia de presentación en nuestra región no han sido cuantificadas. Se considera que 1 de cada 640 adultos jóvenes entre los 20 y 39 años presentaron cáncer en su infancia, esto sumado al aumento en la sobrevivencia debido a los tratamientos actuales, hace que las complicaciones que se puedan presentar en el tratamiento o a causa de su enfermedad sean un marcador de morbimortalidad a largo plazo. Estas complicaciones pueden tener una forma de presentación crónica o pueden presentarse de forma aguda generando una urgencia secundaria a condiciones potencialmente mortales que requieren un tratamiento inmediato. Además pueden afectar a diferentes órganos o sistemas empeorando el pronóstico inicial.<sup>1</sup>

Por éste motivo, es de gran importancia describir las complicaciones y eventos adversos que se desarrollen posterior al tratamiento antineoplásico con quimioterapia, radioterapia o cirugía o la combinación de los anteriores; con lo cual se pretende poder realizar un manejo precoz de las mismas, y en lo posible, hacer un tratamiento preventivo así como evitar secuelas a corto y largo plazo.<sup>1</sup>

Este trabajo es un proyecto anidado en la línea oncológica del grupo de investigación PAIDOS que busca determinar la incidencia de complicaciones y eventos adversos en niños con cáncer para tratar de solventar el vacío de este tema en nuestro medio. (Figura 1).

## ONCOPAIDOS

Figura 1. Es un proyecto anidado en la línea oncológica del grupo de investigación PAIDOS.



### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar la incidencia de eventos adversos y complicaciones asociadas con el tratamiento del cáncer pediátrico en dos centros oncológicos de Bucaramanga.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir la frecuencia de presentación de complicaciones y eventos adversos en los pacientes con cáncer
- Identificar las características clínicas de las complicaciones y eventos adversos asociados al tratamiento del cáncer pediátrico.
- Describir las características sociodemográficas de los pacientes que presentan complicaciones y eventos adversos asociados al tratamiento del cáncer pediátrico.
- Describir la evolución de los pacientes que sufrieron complicaciones en términos de discapacidad permanente y muerte, en un seguimiento después de la complicación.
- Establecer la relación entre complicación o evento adverso y el tipo de medicamento y la intensidad de la dosis.

## **4. ESTADO DEL ARTE**

### **4.1 DEFINICIONES**

Teniendo en cuenta lo anterior, es importante tener claro un par de conceptos, el de complicación y el de evento adverso. Una complicación es un problema que se presenta durante el curso de una enfermedad o después de un procedimiento o tratamiento; puede deberse a la enfermedad, a un procedimiento o a un tratamiento, o puede no tener relación con ellos.<sup>3</sup> Por otro lado, el evento adverso es una lesión o complicación no intencional consecuencia del cuidado de la salud y no de la enfermedad misma del paciente.<sup>3</sup>

### **4.2 FRECUENCIA DEL CÁNCER PEDIÁTRICO**

El cáncer sigue siendo la principal causa de muerte en los niños, sólo superada por los accidentes.<sup>4</sup> Actualmente, casi el 75% de los niños diagnosticados con cáncer en la infancia, sobreviven a la enfermedad.<sup>5</sup> Pese a esto, los pacientes pediátricos con cáncer tienen mayor riesgo de complicaciones que amenazan la vida, posiblemente debidas a la enfermedad subyacente y al tratamiento intensivo contra el cáncer.<sup>5</sup>

Se estiman unos 328.000 niños sobrevivientes de cáncer en los Estados Unidos, y que una de cada 640 adultos jóvenes entre las edades de 20 y 39 presentó cáncer en su infancia. Esta población cada vez mayor, es un testimonio de los enormes avances logrados por las modernas terapias contra el cáncer y la atención médica.<sup>6</sup>

El 30-35% del cáncer infantil es debido a leucemia, y entre los tipos de leucemia el 75% equivalen a leucemia linfocítica aguda, considerándose la enfermedad maligna

más frecuente en pediatría. A pesar de esto el pronóstico de ésta entidad ha mejorado notablemente. Hace 50 años, la mayoría de los niños fallecían a causa de su enfermedad o de sus complicaciones, en la actualidad la sobrevivida se ubica entre 75-80%. Estas diferencias en la mortalidad se deben a estrategias de clasificación de factores de riesgo de recaída, esto incluye protocolos de quimioterapia de menor o de mayor intensidad, generando posibles diferencias en cuanto a las complicaciones secundarias al uso de estos protocolos.<sup>7</sup>

Entre los pacientes sobrevivientes de cáncer se puede presentar una segunda neoplasia como lo muestra un estudio realizado entre diciembre de 1971 y enero de 2000. Un total de 5.859 pacientes menores de 17 años fueron diagnosticados y tratados con cáncer. De este grupo, 1.511 (36%) pacientes fueron seguidos durante más de 36 meses. Estos supervivientes se incluyeron en el análisis. Veintiséis pacientes desarrollaron una neoplasia maligna secundaria con un riesgo global de 1,7% en esta cohorte.<sup>8</sup>

Un estudio realizado sobre cáncer infantil en el área metropolitana de Bucaramanga del 2003 al 2007, reporta una frecuencia de presentación de leucemia en varones de 64.8 por millón en comparación con las niñas 40.3 por millón, linfomas de 25.9 por millón en varones y de 17.5 casos por millón en niñas, tumores del SNC de 25.9 por millón en varones frente a 20.2 casos por millón en niñas, retinoblastoma con incidencia de 7.8 en varones y 2.7 por millón de niñas, tumores renales con un 2% presentación, Tumores hepáticos con incidencia de 1.3 por millón, Tumores malignos de hueso 3.9 por millón en hombres y 5.4 por millón de niñas (tabla 1).<sup>9</sup>

Tabla 1. Frecuencia de cáncer infantil en el Área Metropolitana de Bucaramanga.

<b>Tipo de cáncer</b>	<b>Masculino</b>	<b>Femenino</b>
Leucemia	64.8 por millón	40.3 por millón
Linfomas	25.9 por millón	17.5 casos por millón
Tumores del SNC	25.9 por millón	20.2 años por millón
Retinoblastoma	7.8 por millón	2.7 por millón
Tumores malignos de hueso	3.9 por millón	5.4 por millón

#### **4.3 COMPLICACIONES Y EVENTOS ADVERSOS EN CÁNCER PEDIÁTRICO**

Entre las complicaciones más frecuentes se encuentran las enfermedades infecciosas, que pueden ser favorecidas por la utilización de catéteres para la instauración de las diferentes terapéuticas.<sup>10</sup>

Otro grupo importante a tener en cuenta, son las complicaciones que se presentan con el uso de medicamentos, como por el ejemplo las alteraciones de la hemostasia observados con frecuencia en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA); y accidentes tromboembólicos documentados en los niños que reciben asparaginasa como agente único o en combinación con vincristina, esteroides y antraciclinas.<sup>11</sup>

Las reacciones adversas a los medicamentos figuran como una de las diez causas principales de muerte y morbilidad en el mundo en desarrollo.<sup>8</sup> Con respecto a la terapia del cáncer, el 40% de los pacientes tratados sufren reacciones adversas graves que amenazan la vida o generan

incapacidad permanente a largo plazo; estas a menudo son más frecuentes y más severas en los niños.<sup>12</sup>

En pacientes con LLA, se han evidenciado complicaciones tardías que aumentan el riesgo de morbilidad y mortalidad prematura, y a menudo, se deben a enfermedades del corazón o de los vasos.<sup>13</sup>

Los sobrevivientes de leucemia tienen un riesgo elevado de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, y enfermedad pericárdica en relación con una persona que no haya presentado LLA. Todos los sobrevivientes también tienen mayor riesgo de obesidad y trastornos metabólicos.<sup>14</sup>

Además de esto, la terapia con radiación en niños de 3-4 años, incrementa el riesgo de cáncer de tiroides en un 1-7%, después de 10-30 años de tratamiento.<sup>15</sup>

El aumento en el número de casos y la edad de inicio temprana en algunos cánceres, hacen que estos pacientes tengan mayor riesgo de tratamientos prolongados así como aparición de complicaciones y recaídas propias de su enfermedad.<sup>15</sup>

Los adultos sobrevivientes de cáncer infantil tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades cerebrales y cardiovasculares. Por consiguiente, es importante identificar los factores predisponentes del síndrome metabólico en los sobrevivientes para introducir medidas y disminuir el riesgo de morbimortalidad.<sup>16</sup>

Las complicaciones y eventos adversos antes mencionadas, son algunos ejemplos de los sistemas que pueden estar involucrados generando gran morbilidad en estos niños, por tal motivo ampliaremos cada una de ellas.

**4.3.1 Sistema Cardiovascular.** Varios medicamentos utilizados en niños con cáncer pueden tener efectos cardiotóxicos, entre ellos las antraciclinas, que tienen

efectos tempranos y tardíos. El daño temprano se presenta durante el tratamiento o en el primer año después de culminado, mientras que la cardiotoxicidad tardía se presenta al menos 1 año después de finalizada la terapia; además el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca sigue siendo una amenaza para toda la vida. La frecuencia de insuficiencia cardíaca subclínica varía entre 0% y 57% y falla cardíaca clínica entre el 0% y 16%.<sup>16</sup> Las antraciclinas pueden alterar irreversiblemente la energética de los cardiomiocitos al cambiar la producción de ATP intracelular lo que conllevaría a una alteración de la contracción cardíaca.<sup>16</sup>

El riesgo de tromboembolismo se aumenta en niños cuyos protocolos antineoplásicos incluyen corticoides más aparaginasa, por tal motivo se deben tener en cuenta los factores de riesgo previos para tromboembolismo y las modalidades de tratamiento en los niños con LLA.<sup>18</sup>

Informes recientes del Childhood Cancer Survivor Study (CCSS), indican que además de un mayor riesgo de muerte por enfermedades del corazón, los sobrevivientes de leucemia tienen un riesgo elevado de infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad pericárdica. Todos los sobrevivientes también tienen un mayor riesgo de obesidad, trastornos metabólicos, debilidad muscular y daño neurosensorial.<sup>4</sup>

Los datos del CCSS revelan que casi tres cuartas partes de los adultos sobrevivientes de cáncer pediátrico sufren condiciones de salud crónicas y que el riesgo de muerte cardíaca, fue más de ocho veces superior al esperado para el grupo de edad, por tal motivo es importante realizar un adecuado monitoreo y protección cardíaca en niños con tratamiento antineoplásico.

Debido a esta problemática se han incrementado las medidas profilácticas que ayuden a evitar estas alteraciones cardíacas. El único compuesto identificado como protector de las enfermedades cardíacas a largo plazo es el dexrazoxano.

En los niños tratados con altas dosis de doxorubicina para la leucemia linfoblástica aguda, la administración concomitante dexrazoxano genera una menor elevación de la troponina durante la terapia antineoplásica.<sup>19</sup>

Por otro lado, la hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad poco frecuente en los niños con una prevalencia estimada del 2% en los recién nacidos y entre 1% y 2% de los niños en general. En oncología pediátrica, la HTA se observa principalmente en el contexto de la presencia de neuroblastoma, tumor de wilms, feocromocitoma y de tumores cerebrales. Diversos mecanismos pueden estar involucrados: la secreción de renina por el tumor, la proximidad del tumor al parénquima renal, que pudiera comprimir un vaso renal, la trombosis arterial o venosa y la secreción de catecolaminas o glucocorticoides como causantes de HTA en niños con cancer.<sup>20</sup>

**4.3.2 Complicaciones Infecciosas.** Los pacientes pediátricos con cáncer tienen un mayor riesgo de enfermedades infecciosas que amenazan la vida. La mayoría de estas infecciones provienen del torrente sanguíneo, más frecuentemente asociadas con un catéter venoso central. También asociadas a cuidados médicos (infecciones hospitalarias).<sup>4</sup>

Los gérmenes que con mayor frecuencia causan infección en los niños con cáncer son: Staphylococcus catalasa negativo, Streptococcus viridans, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, S. aureus, Enterobacter o Acinetobacter, así como las infecciones por hongos.<sup>4</sup>

Las infecciones por hongos representan una complicación importante en pacientes con cáncer y en particular en aquellos con leucemia o sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas.

La elevada mortalidad en los pacientes con infección tipo aspergilosis invasiva u otras micosis diseminadas, hacen que la profilaxis antifúngica contribuya a una mayor tasa de éxito en la prevención de estas infecciones a menudo fatales en pacientes inmunosuprimidos.<sup>4</sup>

Los virus respiratorios son la causa más común de infecciones febriles en niños y son una causa potencial de episodios febriles también en niños que reciben tratamiento contra el cáncer. El virus sincitial respiratorio, el rinovirus, el virus de la parainfluenza y el adenovirus son la causa más frecuente de fiebre en niños con leucemia.<sup>21</sup>

**4.3.3 Fiebre.** Los pacientes oncológicos presentan una especial susceptibilidad a sufrir infecciones potencialmente graves. Ello depende de diferentes factores de riesgo como puede ser la alteración de las barreras cutáneas y mucosas, sin embargo el principal factor de riesgo es la neutropenia. Esto explica, que entre las complicaciones más frecuentemente encontradas, esté la fiebre como marcador de un proceso infeccioso incipiente.<sup>21</sup>

**4.3.4 Sistema Endocrinológico.** Los sobrevivientes al cáncer tienen riesgo de disfunción del hipotálamo-hipófisis, obesidad, insuficiencia gonadal, osteoporosis y de enfermedad de la tiroides. Estas secuelas y complicaciones endocrinológicas están asociadas, tanto con el tipo como con la ubicación del tumor, por ejemplo el 43% de los tumores cerebrales reportaron una o más endocrinopatías.<sup>22</sup>

La obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular pueden ser efectos del cáncer infantil, mediada por disfunción hormonal.

La prevalencia del síndrome metabólico especialmente de resistencia a la insulina, obesidad y de dislipidemia es mayor en los adultos sobrevivientes de cáncer infantil teniendo mayor riesgo de desarrollar enfermedades cerebrovasculares y

cardiovasculares. Por consiguiente, es importante identificar los factores predisponentes del síndrome metabólico en los sobrevivientes, para introducir intervenciones médicas que puedan evitar estos desenlaces.<sup>22</sup>

Otra complicación importante asociada a la quimioterapia y a los medicamentos utilizados es la disminución de la masa ósea y en consecuencia, fracturas.

Cualquier tratamiento que afecta el hipotálamo o la función pituitaria puede conducir a la pérdida de la secreción gonadal o de la secreción de la hormona del crecimiento. De cualquier forma puede llevar a una disminución de la ganancia de masa ósea, poniendo al paciente en riesgo de osteoporosis.<sup>23</sup>

La susceptibilidad del parénquima tiroideo a las radiaciones, incrementa el riesgo de desarrollar nódulos malignos. La radiación crónica aumenta la secreción de TSH en forma crónica, lo que conlleva a la aparición de bocio u otros desordenes tiroideos.<sup>24</sup>

**4.3.5 Sistema Gastrointestinal.** La quimioterapia se asocia con numerosas consecuencias adversas incluyendo síntomas gastrointestinales tales como náuseas, vómitos y estreñimiento.

En cuanto al estreñimiento agudo un estudio realizado en la ciudad de New Haven, por la Universidad de Yale y publicado en el 2011 encontró que el 57% de niños que reciben quimioterapia para el cáncer presentaban estreñimiento agudo.

Los niños que recibían tanto vincristina como opiáceos presentaban alto riesgo de desarrollar estreñimiento. En este mismo artículo se realizó una revisión sistemática de 18 estudios informando una prevalencia de estreñimiento infantil de 0,7% a 29,6% teniendo un aumento del 57% posterior a quimioterapia.<sup>24</sup>

**4.3.6 Sistema Neurológico.** Los efectos neuro-cognitivos suelen aparecer durante los primeros 2 años después de finalizado el tratamiento. Sin embargo, el grado de déficit neurológico difiere según factores individuales y aquellos asociados a la terapia farmacológica utilizada. Entre los factores de riesgo documentados se incluyen altos niveles de radiación al SNC, menor edad del diagnóstico, ubicación del tumor, el tipo de histología y las complicaciones prequirúrgicas.<sup>25</sup>

Aproximadamente un tercio de los niños tratados con cáncer tienen dificultades académicas que requieren educación especial. Adicionalmente, los problemas de aprendizaje persisten luego de suspender el tratamiento.<sup>25</sup>

Las dificultades cognitivas y académicas asociadas con la enfermedad del SNC y el tratamiento pueden tener un impacto negativo en la autoestima y funcionamiento social.

El efecto en el sueño y la presencia de fatiga crónica, fueron efectos secundarios comúnmente asociados con altas dosis irradiación craneal.

La radioterapia en niños con tumores cerebrales puede ocasionar secuelas intolerables entre las que destacan retraso intelectual, leucoencefalopatía potenciada, si adicionalmente, el paciente ha recibido metotrexato intratecal.

**4.3.7 Efectos Psicológicos.** El cáncer infantil genera una experiencia traumática para el niño, que debe enfrentarse a numerosos factores de estrés, como procedimientos dolorosos e invasivos.

El período de enfermedad y tratamiento es física y emocionalmente agotador para los niños y sus familias quienes deben adaptarse a un entorno hospitalario. El cáncer conduce a una alteración en los campos familiar, social y escolar. Separar

al niño de los hermanos, amigos y compañeros de escuela puede ser frustrante y generar problemas para relacionarse con sus pares. El dolor somático así como la falta de energía y el miedo a lo desconocido puede comprometer la calidad de vida de los niños con cáncer.<sup>26</sup>

El diagnóstico de cáncer en la infancia provoca problemas psicológicos que pueden afectar el desarrollo psíquico y social de los adultos jóvenes sobrevivientes al cáncer, se pueden presentar miedos intensos (re experimentación del acontecimiento traumático, y evitación de los ambientes asociados a eventos vividos), junto con deterioro laboral y social, cumpliendo así los criterios para el trastorno de estrés postraumático (TEPT).<sup>27</sup>

Las estimaciones de prevalencia de TEPT en pacientes con cáncer y supervivientes varían de 2,5 a 20%<sup>27</sup>.

**4.3.8 Estado Nutricional.** El estado nutricional de los niños con cáncer es clínicamente importante, ya que se genera mayor predisposición a infecciones en niños desnutridos, por el estado de inmunosupresión que acompaña la malnutrición.<sup>28</sup>

**4.3.9 Sistema Reproductivo.** La cirugía, la radioterapia o la quimioterapia afectan negativamente cualquier componente del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal pudiendo comprometer la reproducción en los sobrevivientes de cáncer infantil.<sup>29</sup>

Los tumores germinales gonadales y extragonadales representan sólo el 1% de los tumores primarios en los niños menores de 15 años y sólo el 10% de cáncer primario en los adolescentes y adultos entre los 15 a 29 años. La orquidectomía u ooforectomía practicada como parte del manejo de estos cánceres infantiles relativamente poco frecuentes, pueden reducir números de células germinales.<sup>29</sup>

Notablemente, la quimioterapia puede evitar la necesidad de resección quirúrgica pero también puede aumentar el riesgo de infertilidad, especialmente si los agentes alquilantes están presentes en el régimen. Los agentes alquilantes incluyen medicamentos como mecloretamina, las oxazafosforinas (ciclofosfamida e ifosfamida), clorambucil, melfalán, las nitrosoureas (lomustina y carmustina), busulfán y procarbazina. Estos agentes, dañan el ADN e inducen la apoptosis a través de la unión covalente de los grupos alquilo a macromoléculas celulares.<sup>29</sup>

Las células de Leydig son más resistentes al daño por radiación del epitelio germinal. La producción de espermatozoides se reduce de una manera dependiente de la dosis después de la radiación.<sup>29</sup>

**4.3.10 Complicaciones Asociadas a Medicamentos.** Una de las importantes limitaciones de los quimioterápicos es la toxicidad que se explica por su mecanismo de acción al interferir con el ciclo celular, de todas las células del organismo, especialmente aquellas que tienen una gran replicación celular: sistema hematopoyético (anemia, neutropenia, trombocitopenia), sistema digestivo (mucositis, diarrea, tiflitis), piel (alopecia, dermatitis), gónadas después de la pubertad (esterilidad).<sup>30</sup>

También son afectados otros sistemas u órganos como el riñón (derivados del platino, metotrexato, ifo y ciclofosfamida), hígado (metotrexato, mercaptopurina, nitrosoureas), miocardio (antraciclinas), pulmón (bleomicina, metotrexato), sistema nervioso central (vincristina, citarabina, metotrexato), oído (cisplatino). Estas complicaciones pueden estar presentes en más del 95% de los pacientes.<sup>30</sup>

La poliquimioterapia debe administrarse con muchas precauciones por quimioterapeutas y enfermeras capacitados y con experiencia. La toxicidad se puede documentar de acuerdo a tablas (NCI, OMS, etc.) y según el grado se deben modificar las dosis.

Los efectos tardíos en el corazón comúnmente se manifiestan como una disminución en la función cardíaca global, resultante de una lesión miocárdica.

De inicio tardío, se presenta la cardiotoxicidad crónica progresiva a la antraciclina, definida como la enfermedad que ocurre después del primer año de supervivencia; se debe al deterioro progresivo, incluyendo adelgazamiento de la pared, la dilatación del ventrículo izquierdo y la disminución de contractilidad. Este descenso es consecuencia directa de los daños durante el tratamiento.<sup>31</sup>

Las antraciclinas pueden causar efectos adversos como mucositis, alopecia, supresión de la médula ósea, náuseas y vómito. Sin embargo, la mayor complicación es la cardiotoxicidad. Existe una relación lineal entre el aumento de la dosis y la presencia de cardiotoxicidad, teniendo en cuenta que con dosis de 500 mg/ m<sup>2</sup> es del 25% y que con dosis mayores de 800 mg/ m<sup>2</sup> es del 100%.

Pueden existir tres formas de presentación aguda: durante la administración del medicamento o minutos después, como hipotensión y vasodilatación; la forma subaguda dada por pericarditis o miocarditis en los días siguientes a la administración y la forma crónica, meses o incluso años después de culminar el tratamiento, y se presenta como cardiomiopatía dilatada o restrictiva.<sup>32</sup>

Castillo Plata MA. Realizó un estudio en el que se evaluaba la validez del criterio de la troponina T para el diagnóstico de cardiotoxicidad por antraciclinas en el Hospital Universitario de Santander en el año 2012 considerando hasta el momento el EKG el mejor predictor para cardiotoxicidad, lo que serviría como herramienta diagnóstica y de apoyo en protocolos de manejo con este medicamento.<sup>32</sup>

El cisplatino se utiliza ampliamente para el tratamiento de un considerable espectro de tumores malignos, Sin embargo, ha sido asociado con nefrotoxicidad y ototoxicidad.

La ototoxicidad representa una importante limitación a la utilización eficaz de este agente. El sitio de toxicidad se centra principalmente en las células ciliadas externas de la cóclea, se caracteriza por ser irreversible, bilateral y neurosensorial de alta frecuencia.<sup>33</sup>

El grado de deterioro es dependiente de la dosis total administrada, la edad, la función renal, la exposición a otros ototóxicos y la susceptibilidad individual.

La incidencia de ototoxicidad después de cisplatino puede ser tan alta como 50% y los niños parecen estar en mayor riesgo que los adultos. Es importante evaluar la función auditiva en estos pacientes.<sup>33</sup>

**4.3.11 Sistema Hematológico.** En el sistema hematológico se evidencia complicaciones dadas por trombocitopenia, como sangrado y aparición de hematomas con facilidad, en sitios tan frecuentes como encías, nariz o sangrado profuso a nivel de cualquier órgano.

La presencia de neutropenia febril constituye una complicación frecuente y una emergencia. Se considera neutropenia leve cuando hay un conteo de neutrófilos menor de 1500 a 1000mm<sup>3</sup>, neutropenia moderada de 1000 a 500mm<sup>3</sup> y neutropenia severa si el conteo absoluto de neutrófilos es menor de 500 por mm<sup>3</sup>.<sup>34</sup>

Cerca de la mitad de los pacientes con neutropenia febril tienen una infección establecida u oculta y alrededor del 10% a 30% tienen bacteriemia. Se piensa que el riesgo de infección bacteriana grave es inversamente proporcional al conteo de

neutrófilos. Distintos factores predisponen al desarrollo de una infección; la neutropenia es, por sí misma, el principal factor de riesgo. Además del número de neutrófilos circulantes, la tasa de disminución del conteo absoluto de neutrófilos y la duración de la neutropenia son factores determinantes.<sup>35</sup>

Otro punto a tener en cuenta es la ausencia de granulocitos y por tanto, pocos síntomas de respuesta inflamatoria en caso de sobreinfección bacteriana. El microorganismo aislado con mayor frecuencia es el staphylococcus coagulasa positivo. En Colombia, el instituto nacional de cancerología en el año 2003 aisló los gérmenes más frecuentes en la neutropenia febril siendo cocos gram positivos 52%, bacilos gram negativos en 36%, levaduras y micelos en el 12%.<sup>36</sup>

Se encuentra mayor predominio tanto de gérmenes gram positivos como gram negativos. Un hallazgo constante es la mayor frecuencia de gérmenes gram negativos productores de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido.<sup>23</sup>

La hiperleucocitosis se define como una cifra de leucocitos superior a  $100.000/\text{mm}^3$  siendo un factor de alto riesgo de recaída y pobre respuesta a la quimioterapia en LLA.

**4.3.12 Síndrome de Lisis Tumoral.** Se produce por la destrucción masiva de células neoplásicas con un alto índice de proliferación y liberación de su contenido a la circulación. Los factores que predisponen a su aparición son: grandes masas tumorales o leucocitosis  $> 100.000$ , altas concentraciones de LDH y uratos antes de empezar el tratamiento; así como una diuresis escasa o una disfunción renal previa.

Se caracteriza por hiperuricemia ( $> 6.5 \text{ mg/dL}$ ), hiperpotasemia ( $>5.5 \text{ mEq/L}$ ), y hiperfosfatemia ( $>6.5 \text{ mg/dL}$ ). Suele presentarse después de iniciar tratamiento citotóxico, habitualmente en las primeras 12-72 horas, pero también puede

presentarse de forma espontánea. La disminución de la morbilidad generada por esta complicación radica en la sospecha y tratamiento oportuno, para evitar que se presente y cause afectación al paciente.<sup>37</sup>

En conclusión son numerosos los sistemas u órganos que pueden ser afectados con el tratamiento antineoplásico, ya sea quimioterapia, radioterapia o cirugía; ante esto, consideramos pertinente hacer un seguimiento a los pacientes con el fin de evidenciar la incidencia de complicaciones y eventos adversos. Así, disponer de una idea clara sobre estrategias de seguimiento y prevención que podamos ejecutar, con el fin de disminuir en cierto grado la morbi-mortalidad generada por el tratamiento en estos pacientes.

## **5. METODOLOGÍA**

### **5.1 TIPO DE ESTUDIO**

Estudio observacional longitudinal de cohorte cerrada de 6 meses a partir del inicio del tratamiento

### **5.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES**

#### **5.2.1 Criterios de inclusión**

- Pacientes de 0 a 16 años
- Diagnóstico inicial y confirmado de cáncer
- Tratados en el Hospital Universitario de Santander y Clínica Materno Infantil San Luis
- Recibir como tratamiento quimioterapia, radioterapia o cirugía, o cualquier combinación de estas.

#### **5.2.2 Criterios de exclusión**

- Diagnostico anterior a enero y posterior a diciembre de 2013

### **5.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Todos los pacientes de 0-16 años con diagnóstico de novo de cáncer atendidos en el Hospital Universitario de Santander y Clínica Materno Infantil San Luis entre enero y diciembre de 2013. Se estima una prevalencia de complicaciones y eventos adversos de 85-90% con una aproximación de 80-85 casos nuevos de cáncer entre el Hospital Universitario de Santander y la Clínica Materno Infantil San Luis.

## 5.4 VARIABLES

**5.4.1 Desenlace.** Se tomó como desenlace el hallazgo de alguna complicación, evento adverso, muerte, hospitalización prolongada, intervención quirúrgica, daño de función o estructura de un órgano e ingreso a UCI, para propósito del estudio se considerarán las definidas a continuación:

- **Complicación:** Problema que se presenta durante el curso de una enfermedad o después de un procedimiento o tratamiento.
- **Evento adverso:** Injuria o complicación no intencional consecuencia del cuidado de la salud y no de la enfermedad misma del paciente.
- **Muerte:** La muerte es el término de la vida a causa de la imposibilidad orgánica de sostener el proceso homeostático.
- **Hospitalización prolongada:** Número de días transcurridos en la hospitalización mayor a los planteados para que ocurra cura o mejoría de algún problema en particular u hospitalización mayor a la requerida en los esquemas de tratamiento con quimioterapia, radioterapia o cirugía.
- **Intervención quirúrgica:** Necesidad de intervención quirúrgica para diagnóstico, tratamiento, manejo paliativo o para remediar una complicación o evento adverso presentado.
- **Daño de función o estructura de un órgano:** Compromiso de un órgano producto de la enfermedad de base o por el tratamiento instaurado

#### 5.4.2 Variables Independientes

Variable	Tipo de variable	Definición para el estudio
<b>Variables sociodemográficas</b>		
Edad	Cuantitativa continua	Edad en años cumplidos al momento del diagnóstico del cáncer
Sexo	Cualitativa, nominal	Sexo del paciente, informado por el cuidador o encontrado en la historia clínica
Seguridad social	Cualitativa	Régimen de salud encontrado en la historia clínica o en el carnet de salud
Tipo de cáncer	Cualitativa	Diagnóstico de cáncer establecido por AMO, o citometría en el caso de las leucemias o por biopsia de tejido e inmunohistoquímica en el caso de linfomas y de tumores sólidos.
<b>Variables de tratamiento</b>		
Quimioterapia	Cualitativa	Protocolo de quimioterapia propuesto por el oncólogo tratante detallando los medicamentos que conforman el mismo.
Radioterapia	Cualitativa	Dosis y extensión de la radioterapia propuesta por la junta de oncología y radioterapia.
Cirugía	Cualitativa	Realización de procedimiento quirúrgico con fines curativos, diagnósticos o paliativos
<b>Variable de laboratorio</b>		
Leucopenia	Cuantitativa	Leucopenia es la disminución del número de leucocitos totales por debajo de 4.000 4.500 /mm <sup>3</sup>

<b>Variable</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Definición para el estudio</b>
Anemia	Cuantitativa	Concentración de HB menor para el grupo de edad
Trombocitopenia	Cuantitativa	Recuento plaquetario menor de 150000
Neutropenia	Cuantitativa	Neutrófilos menores de 1.000 - 1.500 /mm <sup>3</sup> .
Celularidad de la medula ósea	Cuantitativa	Cantidad de células encontrada en el AMO
ASAT/ALAT elevadas	Cuantitativa	Enzimas hepáticas aumentadas según el genero
Bilirrubinas aumentadas	Cuantitativa	Aumento de niveles de bilirrubinas
Aumento de BUN y creatinina	Cuantitativa	Aumento de azoados, según el género y edad
Proteinuria	Cuantitativa	proteína en la orina en cuantía superior a 150 mg en la orina de 24 horas
Hematuria	Cualitativa	Presencia de sangre en la orina
<b>Variable clínica</b>		
Disuria	Cualitativa	Ardor durante la micción
Hipotensión	Cuantitativa	Niveles de presión arterial menores teniendo en cuenta el sexo y grupo de edad
Hipertensión	Cuantitativa	Niveles de presión arterial aumentados, teniendo en cuenta sexo y grupo de edad
Estomatitis	Cualitativa	inflamación del revestimiento mucoso de cualquiera de las estructuras de la boca
Diarrea	Cualitativa	Cambio en la frecuencia o la consistencia de las deposiciones

<b>Variable</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Definición para el estudio</b>
Nauseas/ vomito	Cualitativa	Expulsión del contenido del estomago
Isquemia	Cualitativa	disminución transitoria o permanente del riego sanguíneo y consecuente disminución del aporte de oxígeno
Cefalea	Cualitativa	Dolor o molestia en cualquier parte de la cabeza
Vértigo	Cualitativa	sensación ilusoria o alucinatoria de movimiento de los objetos que nos rodean o de nuestro propio cuerpo,
Alteración del sensorio	Cualitativa	Alteración de la conciencia
Alopecia	Cualitativa	Perdida anormal de pelo
Alergia	Cualitativa	Respuesta exagerada del organismo como respuesta al contacto con una sustancia
Fiebre	Cuantitativa	Aumento de la temperatura corporal > 38°
Infección	Cualitativa	Colonización de un microorganismo que invade y se multiplica
Alteración hidroelectrolítica	Cualitativa	Desorden caracterizado por disminución o aumento de los electrolitos
Depresión	Cualitativa	Trastorno del estado de ánimo, transitorio o permanente
Ansiedad	Cualitativa	Respuesta emocional exagerada asociado a miedo y sensación de muerte o des realización
Ingreso a UCI	Cualitativa	Necesidad de manejo y monitorización en unidad de cuidados intensivos

## 5.5 PROCEDIMIENTOS

- Se seleccionaron todas las historias clínicas de pacientes de 0-16 años con diagnóstico inicial y confirmado de cáncer tratados en el Hospital Universitario de Santander (HUS) y Clínica Materno Infantil San Luis.
- Se realizó en el plazo de un año, tiempo durante el cual se identificaron las complicaciones y eventos adversos que se presentaron durante el tratamiento con quimioterapia, radioterapia o cirugía.
- La revisión de la historia clínica de cada paciente se hizo al inicio del tratamiento y cada 2 meses hasta completar los seis meses. En estas revisiones se anotó detalladamente en una lista de chequeo el tipo de complicaciones o los eventos adversos y secuelas que se presentaron.
- Si durante el transcurso de la revisión de las historias clínicas de los pacientes, se identificó alguna complicación o evento adverso antes de la fecha de control por parte del hematólogo, se notificó de forma inmediata al médico tratante, quien fue el encargado de documentarlo en la historia clínica, para luego ser incluido en el estudio, por lo tanto en primera instancia el investigador no tuvo contacto con el paciente, excepto si se requirió aclarar algún dato registrado en la historia clínica, para lo cual se solicitó consentimiento a la familia o asentimiento a los niños mayores de 7 años.
- Para la recolección de las complicaciones y eventos adversos se contó con un formato donde se encontraron las principales complicaciones y eventos adversos, así como con un formulario en el que se digito los resultados de la revisión de historias clínicas (anexo A).
- Los eventos adversos se recogieron en la medida en la que fueron apareciendo debido a que son innumerables para poder ser citados en el formulario de recolección.

## 5.6 PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

Los datos se digitaron en la base de datos de Microsoft Excel 2010, empleando códigos para mantener la confidencialidad de los participantes. Posteriormente, se depuro la información y se realizó la corrección de errores de digitación.

El análisis estadístico se hizo inicialmente con la descripción sociodemográfica y clínica de la población captada; luego se describió la incidencia de todos los desenlaces considerados, haciéndolo tanto para el tiempo de seguimiento como para cada periodo de observación. Las variables continuas se expresaron con mediana y recorrido intercuartil (RIQ) dado que la mayoría de ellas no presentaban distribución Gaussiana.

Las complicaciones fueron analizadas inicialmente según los sistemas en la que estas se agrupan y luego de manera específica cada una de ellas. Para tanto las complicaciones como los eventos adversos se utilizó como denominador el tiempo efectivo en meses de seguimiento de todos los pacientes, estimando la incidencia absoluta de los mismos como la tasa de incidencia por cada 100 meses-persona y la mediana del tiempo entre el tratamiento y su aparición.

Las complicaciones o eventos adversos fueron clasificados en categorías de severidad teniendo en cuenta el modelo de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0, 2010 de National Institutes of Health and National Cancer Institute.

A continuación se hizo descripción de la severidad y secuelas de tanto complicaciones (por grupo y de manera específica) como de eventos adversos, igualmente para todos los seguimientos y por intervalos de observación teniendo en cuenta las mismas consideraciones planteadas atrás.

Las diferencias encontradas se evaluaron por medio de la prueba estadística apropiada para cada circunstancia (ej:  $\chi^2$ , prueba de Mann-Whitney -  $\chi^2_{MW}$ -), para estimar la probabilidad de error tipo I según la cantidad de grados de libertad (g). Se consideró como significativo todo  $\alpha < 0.05$ .

Finalmente, se estimaron los factores asociados con la incidencia de las complicaciones hematológicas más relevantes por medio de regresión de Poisson para todo el lapso de seguimiento como para cada periodo de observación. Así se estimaron las tasas relativas de riesgo (IRR por sus siglas en inglés), tanto crudas como ajustadas, según las recomendaciones de Greenland.

La base de datos inicialmente fue digitada en Microsoft Excel para luego ser transferida y analizada a Stata/SE 12.1 (StataCorp PL, College Station, Estados Unidos, 2014).

## **5.7 ASPECTOS ÉTICOS**

La presente investigación se concibe como una investigación sin riesgo según los lineamientos de la Resolución 008430 de 1993 para la investigación con seres humanos, Artículo 11, Capítulo I, Título II del Min. Salud de Colombia.<sup>37</sup> Debido que los datos serán tomados de la historia clínica y no se realizará ninguna intervención o modificación de variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los participantes en el estudio. En el caso en que se requirió aclarar algún aspecto de la historia clínica, se solicitó a los padres o acudientes o representantes legales de los niños, el consentimiento informado de forma verbal y para los casos de los menores de edad, se pedirá el asentimiento de la misma forma, donde se suministrará información sobre los objetivos del estudio, riesgos, beneficios y derechos del participante.

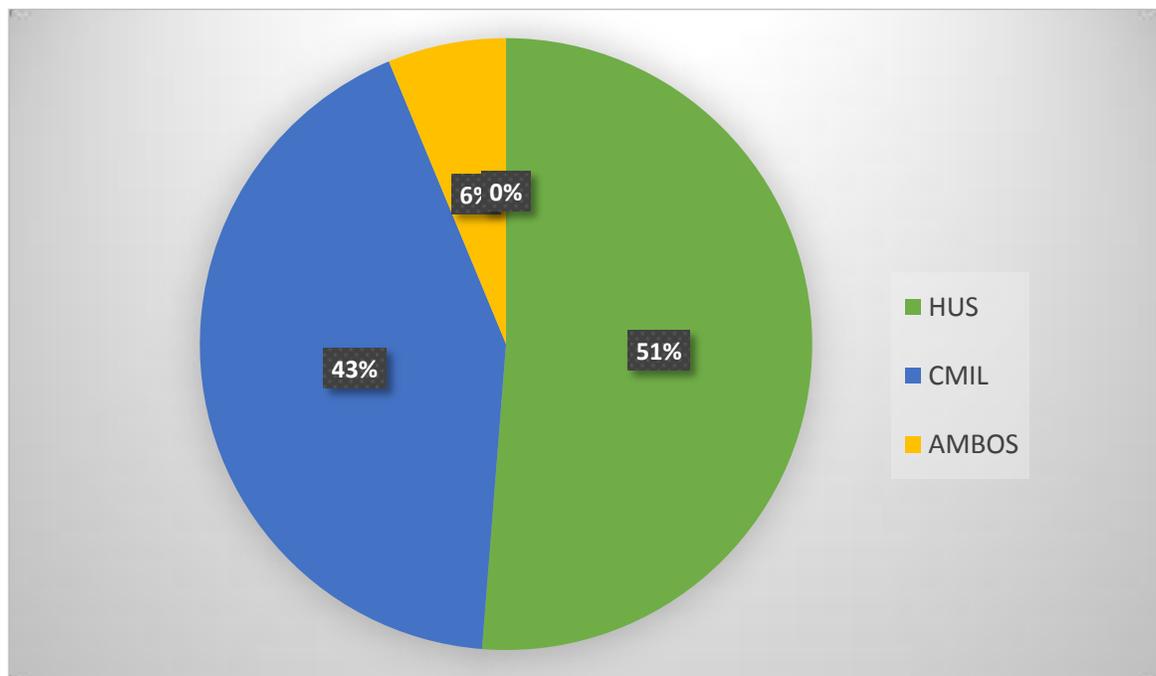
Además se garantizó la confidencialidad de la información y durante la realización de la investigación, se respetarán los principios éticos, aspectos todos ellos contemplados en el anexo B (consentimiento) y anexo C (asentimiento). Para garantizar la confidencialidad de la información a cada persona le asignó un código numérico, el cual solo fue conocido por los investigadores.

## 6. RESULTADOS

### 6.1 CARACTERÍSTICAS AL INICIO DE LA COHORTE

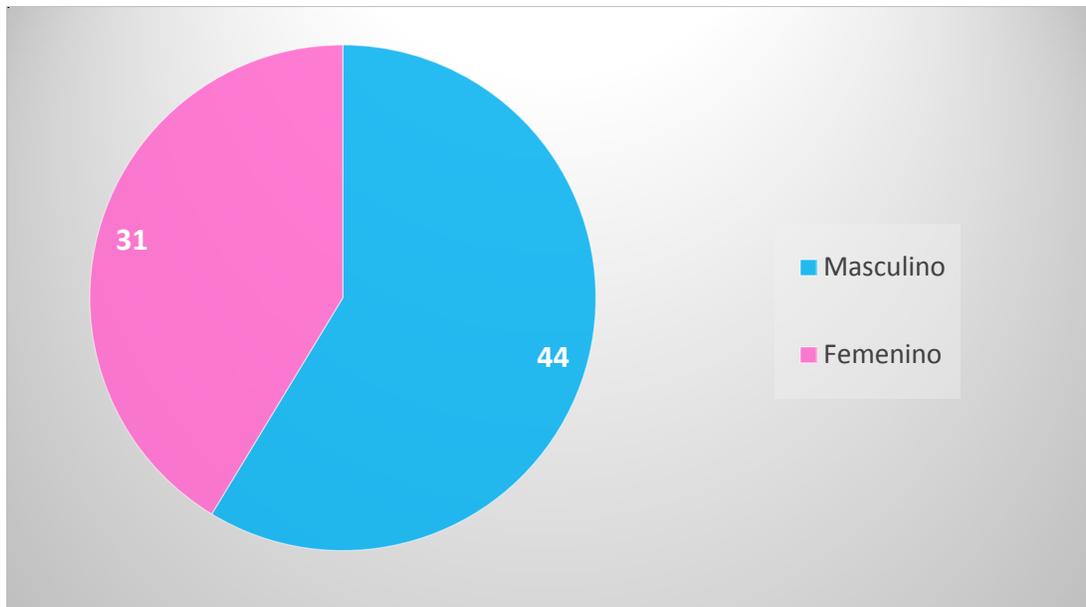
Ingresaron al estudio 75 pacientes con diagnóstico de cáncer en tratamiento con quimioterapia, radioterapia, cirugía o combinación de los anteriores, 41 en el Hospital Universitario de Santander y 34 en la Clínica Materno Infantil San Luis. Cinco pacientes estuvieron hospitalizados en diferentes momentos del periodo de seguimiento en ambas instituciones (figura 2). Los 75 pacientes seleccionados fueron seguidos durante el intervalo planteado de seis meses.

Figura 2. Instituciones donde los pacientes fueron atendidos



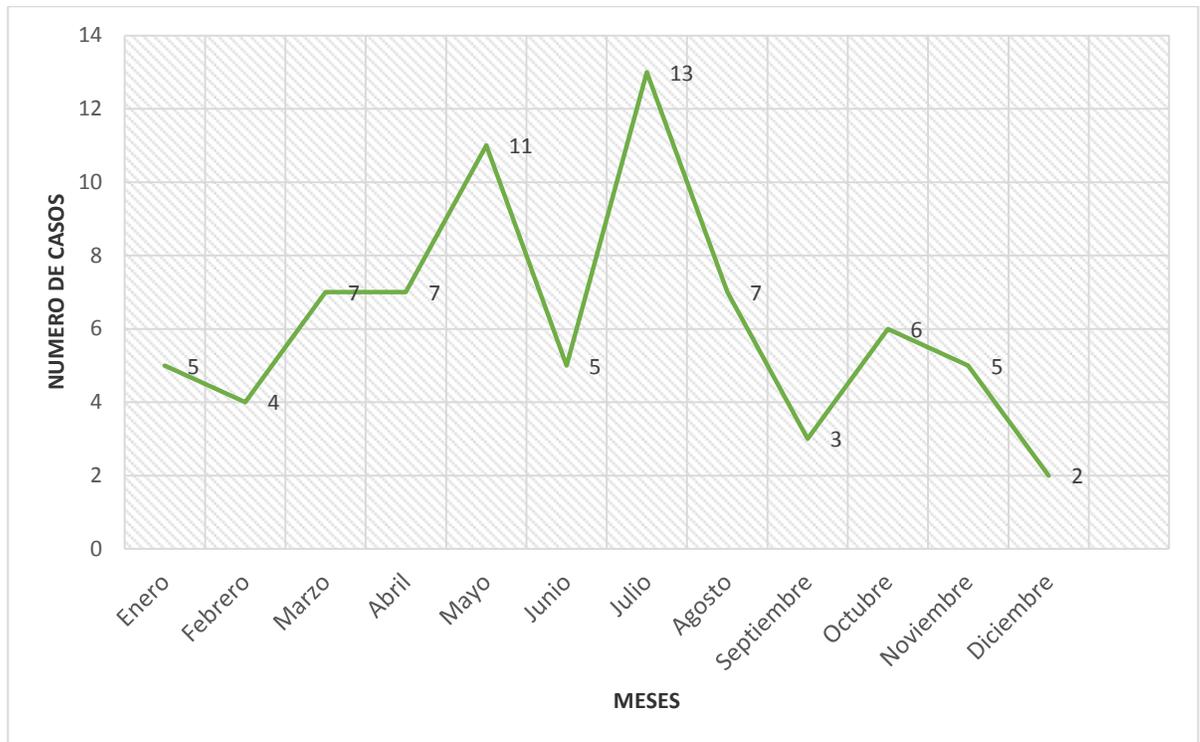
La frecuencia del diagnóstico por género encontró 44 casos de género masculino (58.7%) y de género femenino 31 casos (41.3%, figura 3).

Figura 3. Distribución por género de los pacientes captados.



El mes que presento mayor número de casos con diagnóstico de cáncer fue julio (13 casos), seguido de mayo (11 casos); el mes con menor número de casos fue diciembre (2 casos nuevos) (figura 4).

Figura 4. Frecuencia mensual de captación de los pacientes incluidos.



De los paciente seleccionados, 14 (18.7%) vivían en zonas rurales y 61 (81.3%) pacientes en zonas urbanas (figura 5). Además, se encontraron 30 (40.0%) casos del área metropolitana de Bucaramanga, 25 (33.3%) casos de municipios de Santander y 20 (26.7%) casos en departamentos diferentes al de Santander (figura 6). El municipio de procedencia más frecuente fue Bucaramanga (22 casos, 29.3%), seguido por Barrancabermeja (7 casos, 9.3%).

Figura 5. Lugar de procedencia de los pacientes captados

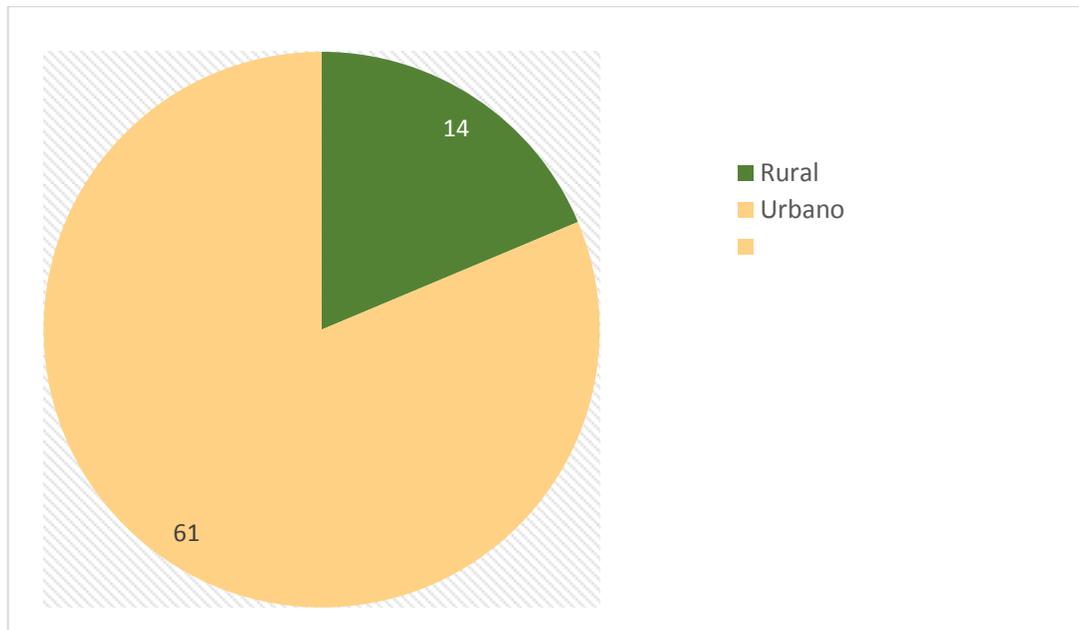
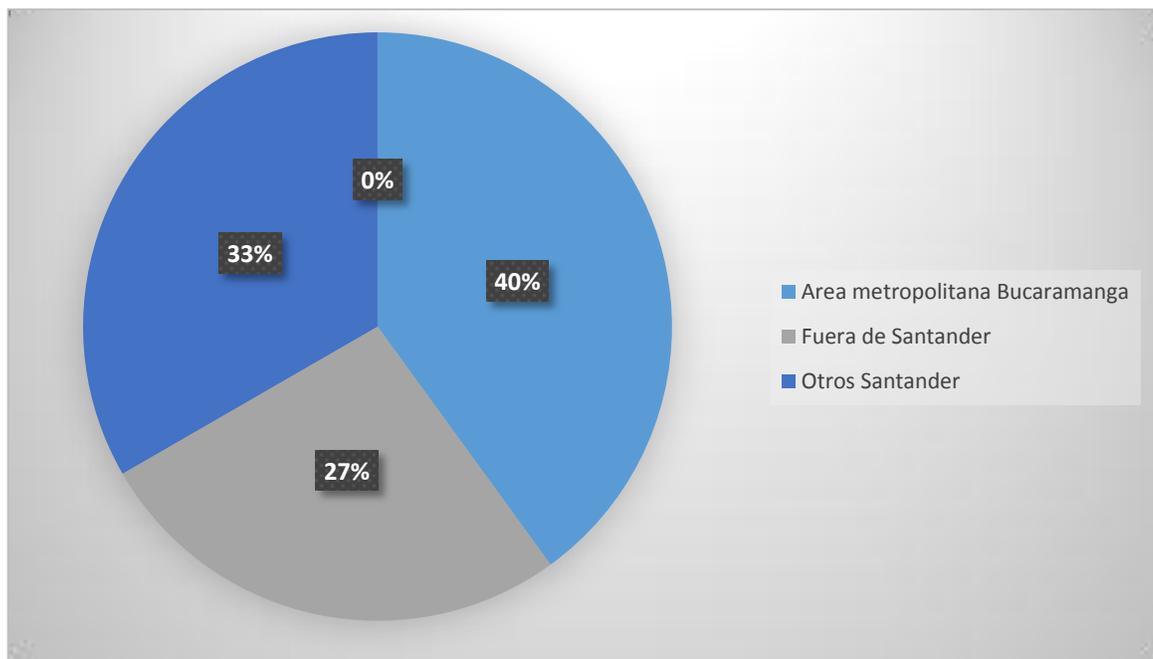
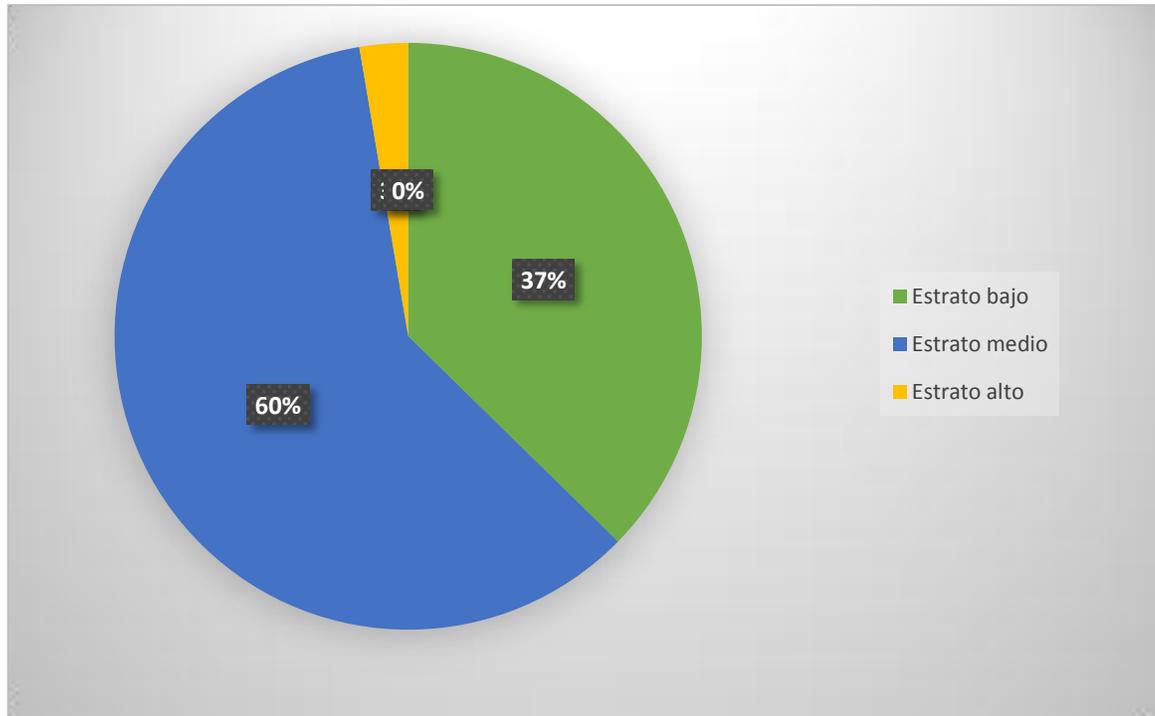


Figura 6. Municipio de procedencia de los pacientes captados.



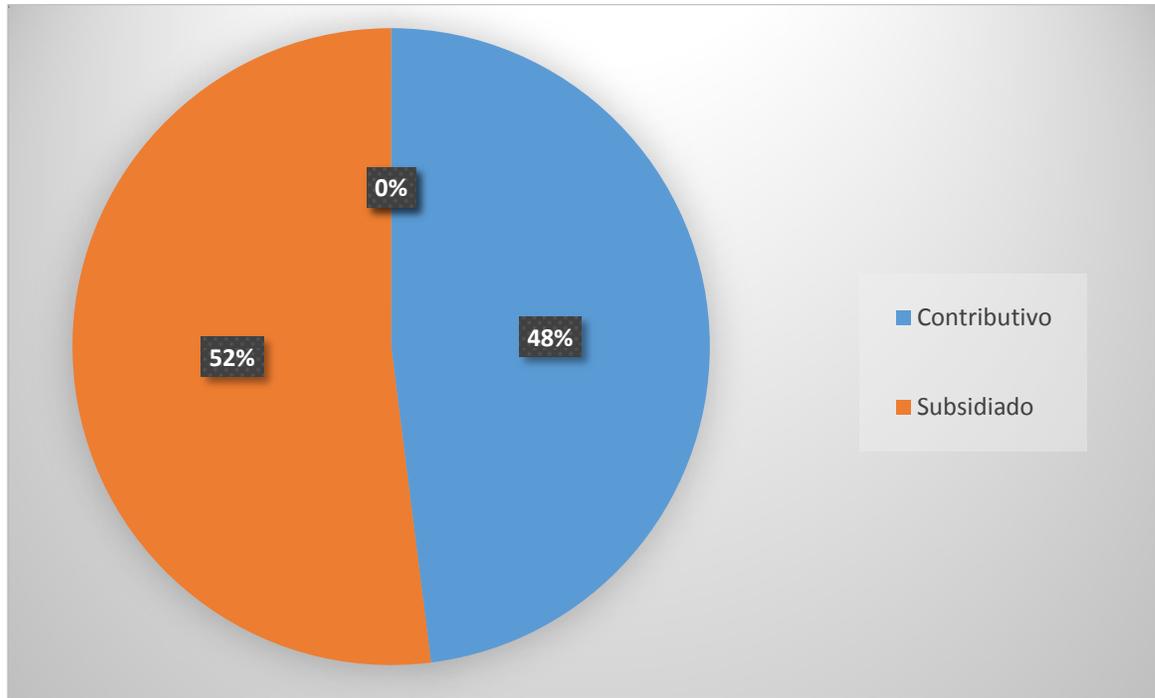
Se encontraron 28 (37.3%) pacientes residentes en estrato bajo, 45 (60.0%) en el medio y 2 (2.7%) en el alto (figura 7).

Figura 7. Clasificación por estrato socioeconómico de los pacientes captados.



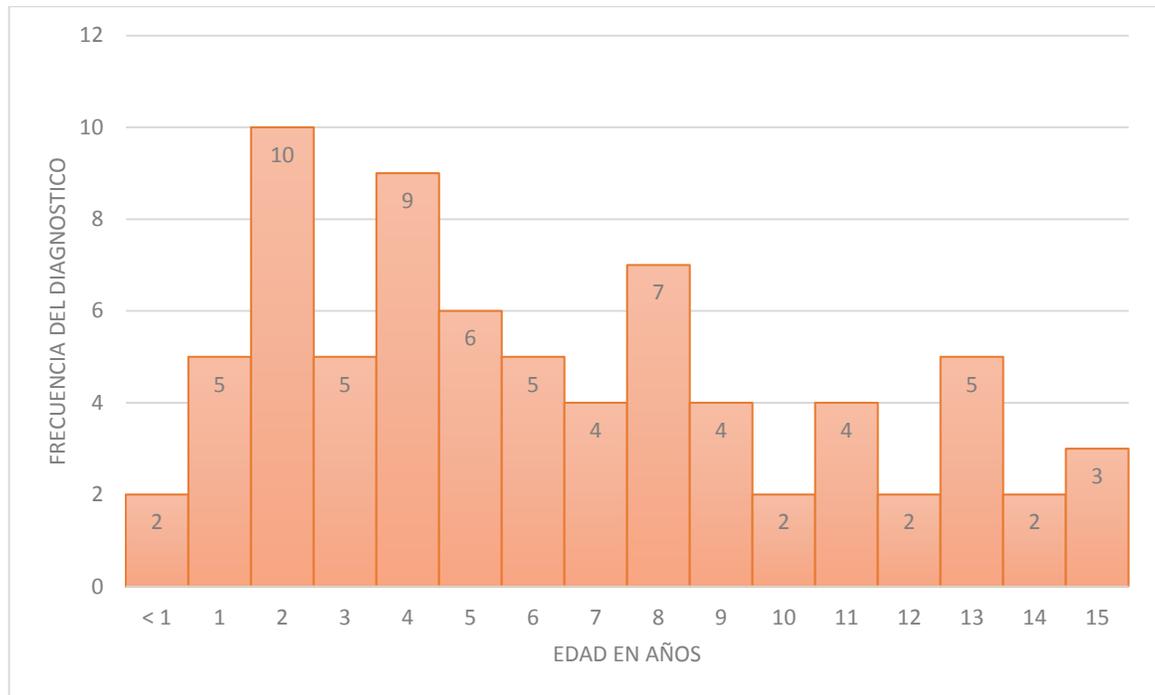
Se incluyeron 39 (52.0%) pacientes del régimen subsidiado y 36 (48.0%) pacientes del régimen contributivo (figura 8).

Figura 8. Clasificación por regímenes de seguridad social



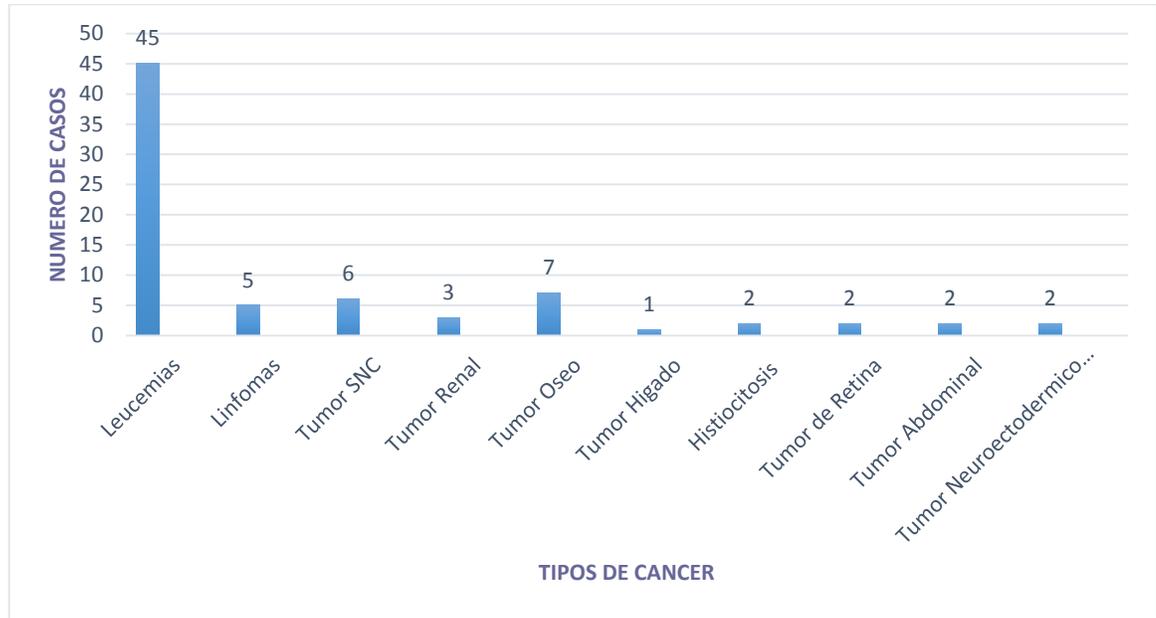
La edad de presentación en el momento del diagnóstico se dio entre menos de un año de vida y los 15 años (figura 9), con tendencia hacia la izquierda y predominio de los pacientes entre 2 y 4 años (32.0%). La mediana de la edad de los pacientes fue 6 años (RIQ 3 a 9 años).

Figura 9. Edad al momento del diagnóstico



La neoplasia con mayor frecuencia diagnosticada fue la hematolinfoide (50 pacientes, 66.7%); dentro de ellos, los más frecuentes fueron leucemia linfoide aguda (39 casos, 52.0%) y leucemia mieloide aguda (5 casos, 6.7%). El tumor solido más frecuente fue el osteosarcoma con 4 casos (5.3%, figura 10).

Figura 10. Tipos de cáncer en este estudio



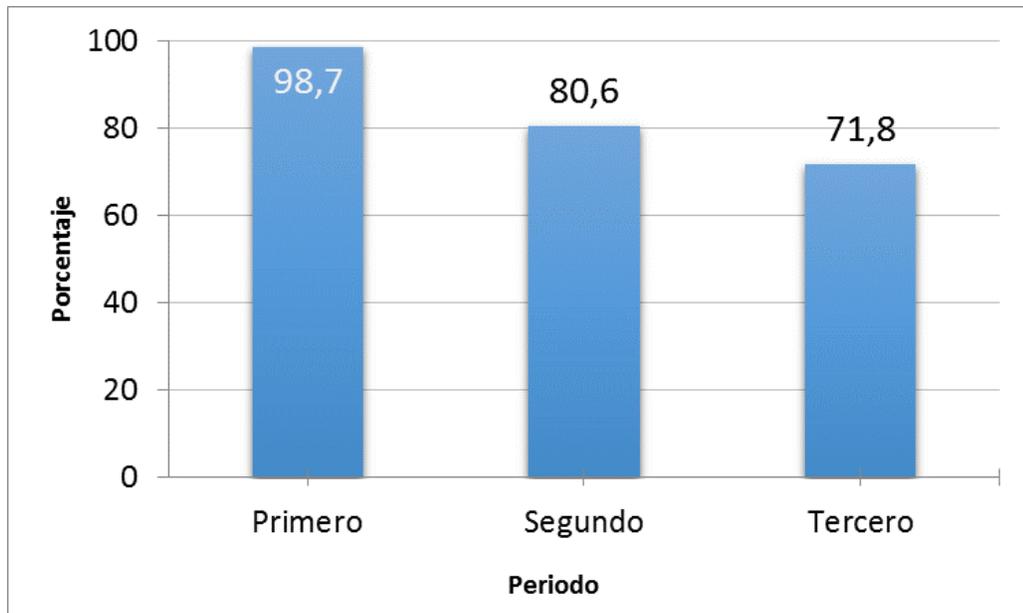
Según los antecedentes tenemos tres pacientes tenían síndrome Down y que un paciente adicional tenía antecedente familiar de neoplasia; ningún paciente tuvo alguna inmunodeficiencia ni era una segunda neoplasia.

El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas osciló entre un día y 3 años, aunque el 90% de los casos fueron diagnosticados en los primeros 90 días de sintomatología (mediana 30 días, RIQ 15 a 60 días).

## 6.2 INTERVENCIONES REALIZADAS

Se programaron 3 periodos de seguimiento; el primero fue completo para los 75 pacientes, pero el segundo solo lo cumplieron 74 y el tercero 72 pacientes. Durante el primer periodo fueron hospitalizados 74 pacientes, 58 en el segundo y 51 en el periodo 3 ( $\chi^2=20.41$ , 2 grados de libertad – gl –,  $p<0.0001$ ; (figura 11).

Figura 11. Necesidad de hospitalización por periodos de seguimiento



El número de hospitalizaciones osciló entre una y siete en un periodo dado (figura 12), para un total de 456 ingresos. Un poco más de la mitad de los 75 pacientes requirieron solo una hospitalización durante el primer periodo de seguimiento, pero en general se requirieron con más frecuencia entre dos y cuatro hospitalizaciones en los tres periodos de observación. Lo anterior contrasta con el tiempo en que permanecieron hospitalizados los pacientes en cada periodo (figura 13), ya que durante el primero fue mucho más tiempo (mediana 34 días, RIQ 19 a 45) que en el segundo (mediana 10 días, RIQ 3.5 a 19.5) y el tercero (mediana 6 días, RIQ 1 a 6 días;  $\chi^2=57.69$ , 2 gl,  $p<0.0001$ ).

Figura 12. Número de hospitalizaciones que se hizo por periodo; arriba el número absoluto y abajo el relativo al total de pacientes seguidos en cada periodo.

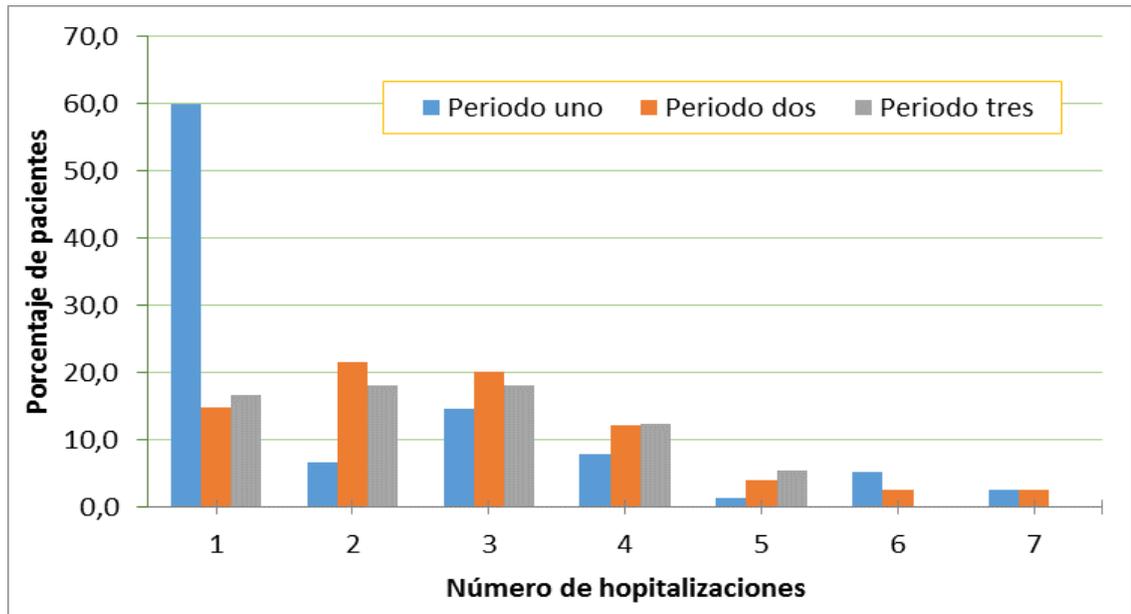
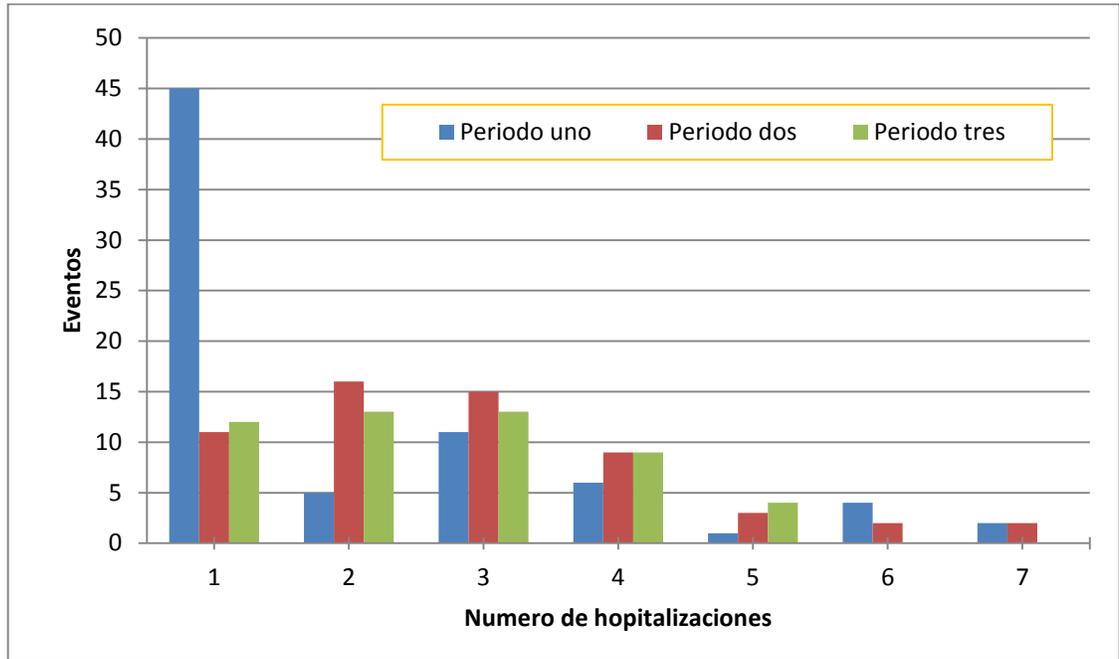
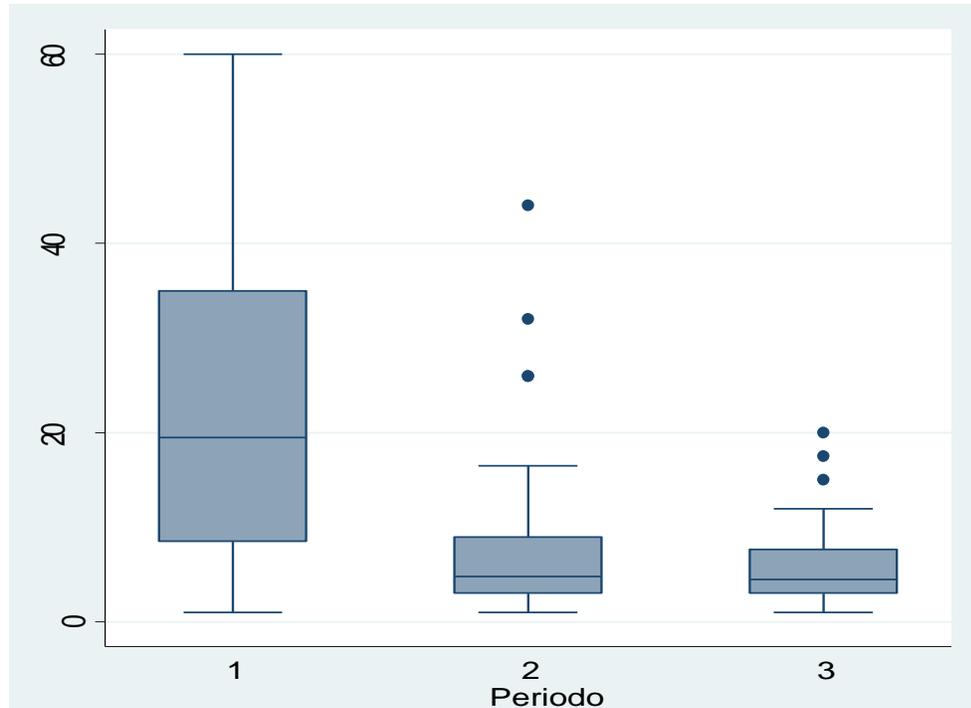


Figura 13. Esquema de cajas y bigotes del tiempo de hospitalización según cada periodo de observación.



En la figura 14 se aprecia la cantidad de pacientes y la proporción de que estos recibieron quimioterapia, cirugía o radioterapia en los distintos periodos de observación. Las diferencias son significativas en cuanto a cirugía ( $\chi^2=19.60$ , 2 gl,  $p<0.0001$ ) y quimioterapia ( $\chi^2=7.88$ , 2 gl,  $p=0.019$ ) pero no de radioterapia ( $\chi^2=1.86$ , 2 gl,  $p=0.394$ ).

Adicionalmente, las figuras 15 a 17 presentan las distintas combinaciones de tratamiento que recibieron los pacientes en cada periodo observado.

Figura 14. Tratamientos recibidos de quimioterapia, cirugía o radioterapia en los distintos periodos de observación.

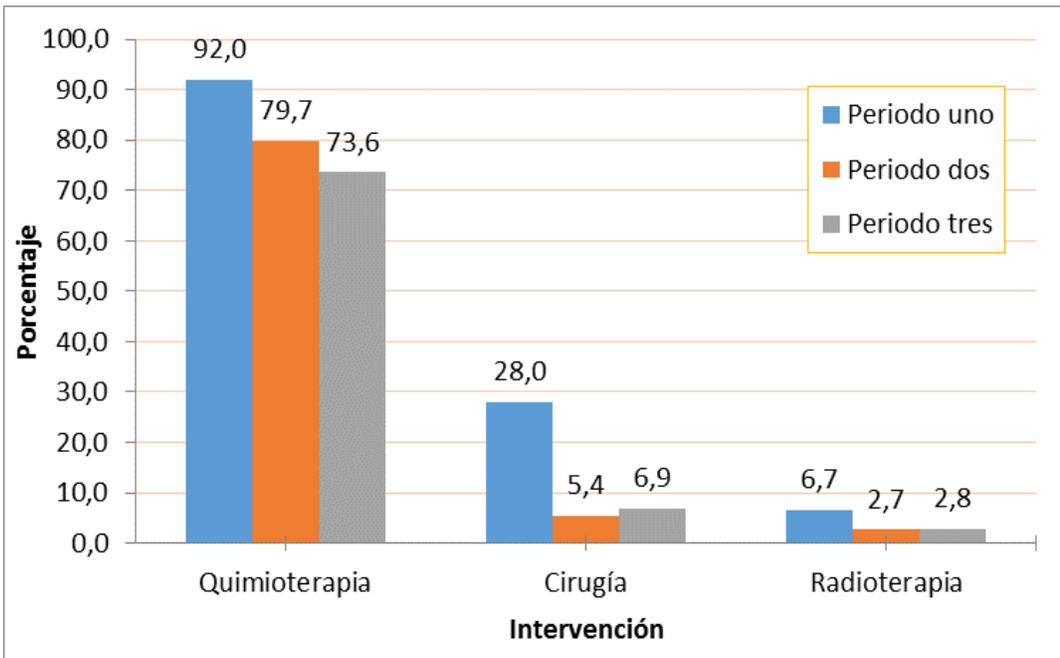
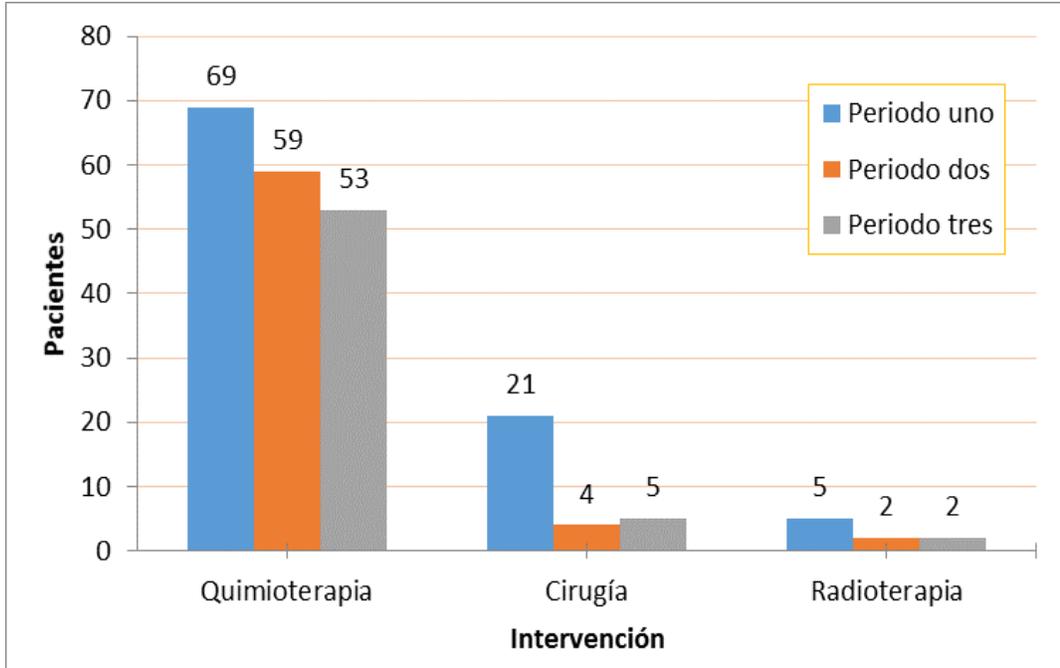


Figura 15. Combinaciones de tratamiento que recibieron los pacientes en el primer periodo de seguimiento.

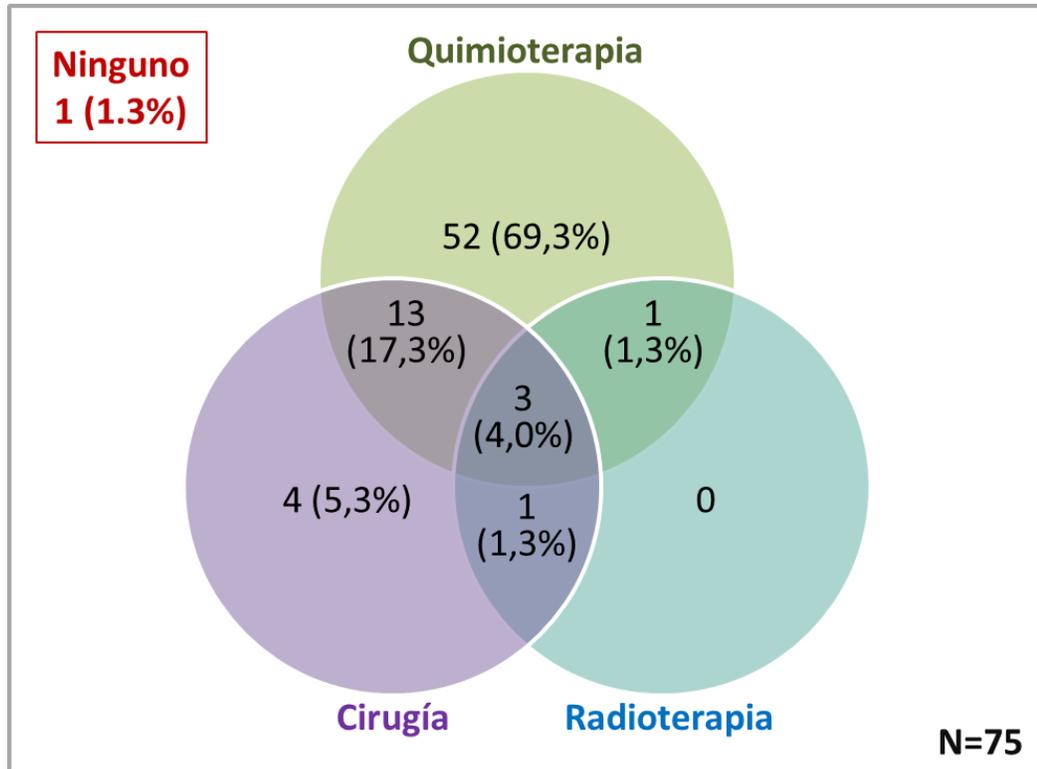


Figura 16. Combinaciones de tratamiento que recibieron los pacientes en el segundo periodo de seguimiento.

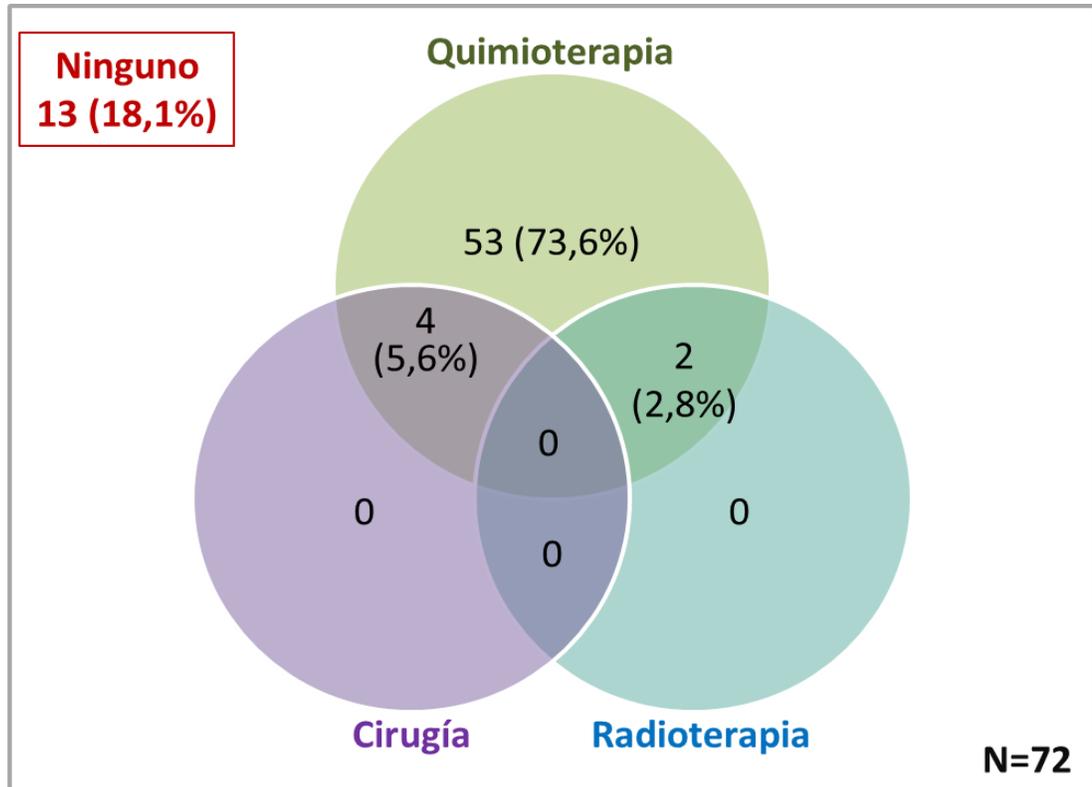
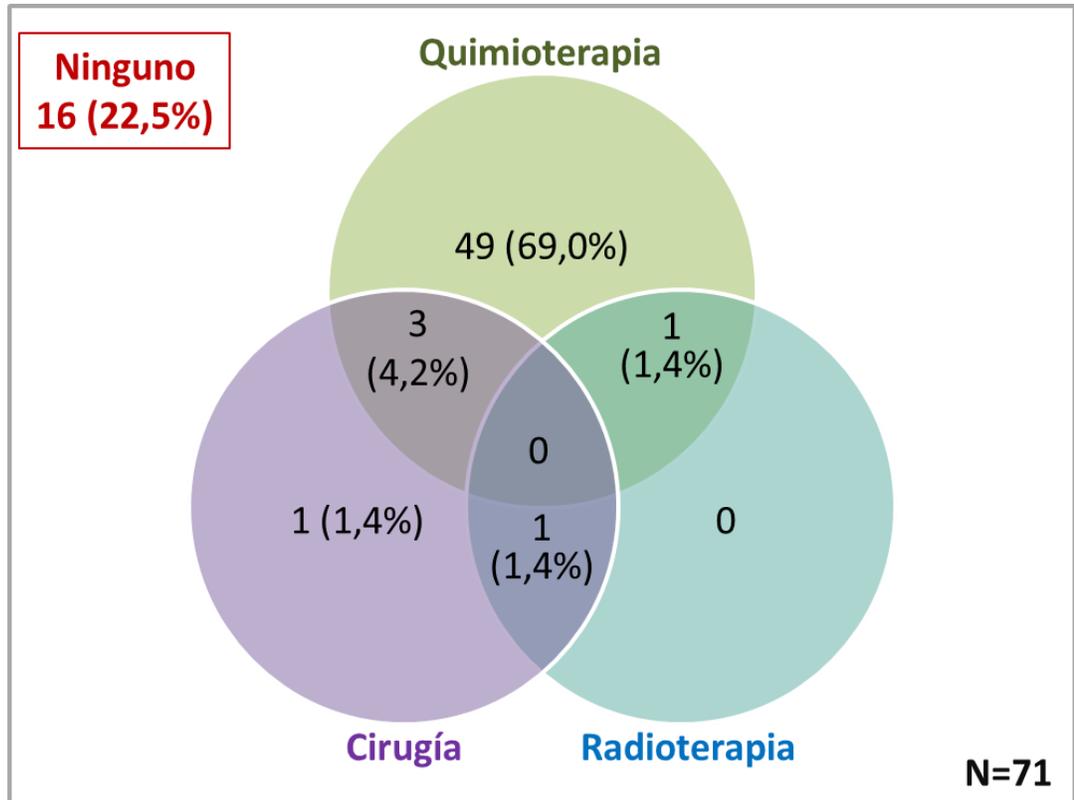
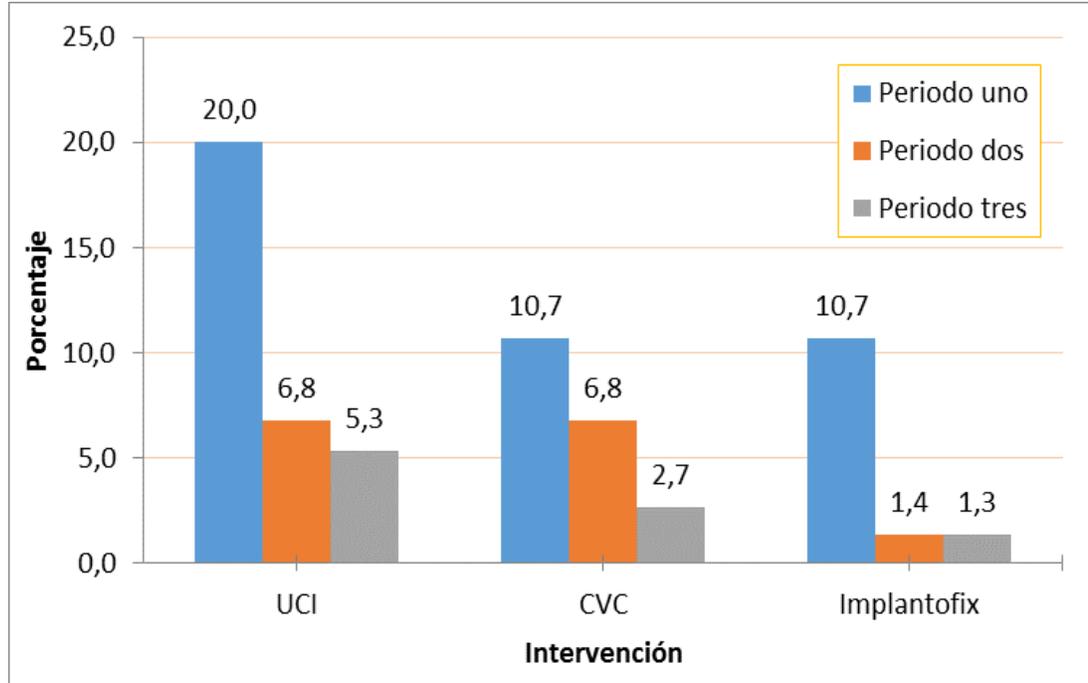


Figura 17. Combinaciones de tratamiento que recibieron los pacientes en el tercer periodo de seguimiento.



Más del 10% de los pacientes requirieron en cualquier periodo atención en cuidado intensivo (figura 18), aunque esto fue mucho más frecuente durante el primer periodo ( $\chi^2=0.9.50$ , 2 gl,  $p=0.009$ ); un fenómeno similar ocurrió en cuanto a la necesidad de catéter venoso central (CVC) o Implatofix ( $\chi^2=11.38$ , 2 gl,  $p=0.003$ ). Dos pacientes requirieron catéter epidural o peridural.

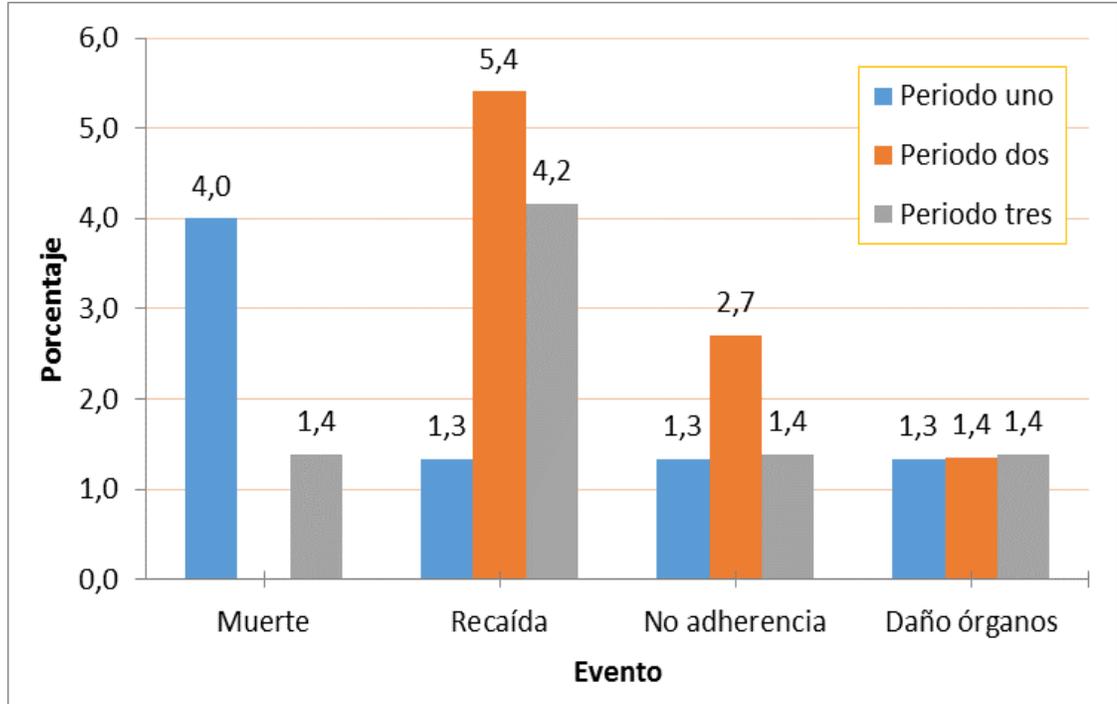
Figura 18. Necesidad de UCI, catéter venoso central o Implantofix durante los periodos de observación.



### 6.3 DESENLACES DETECTADOS

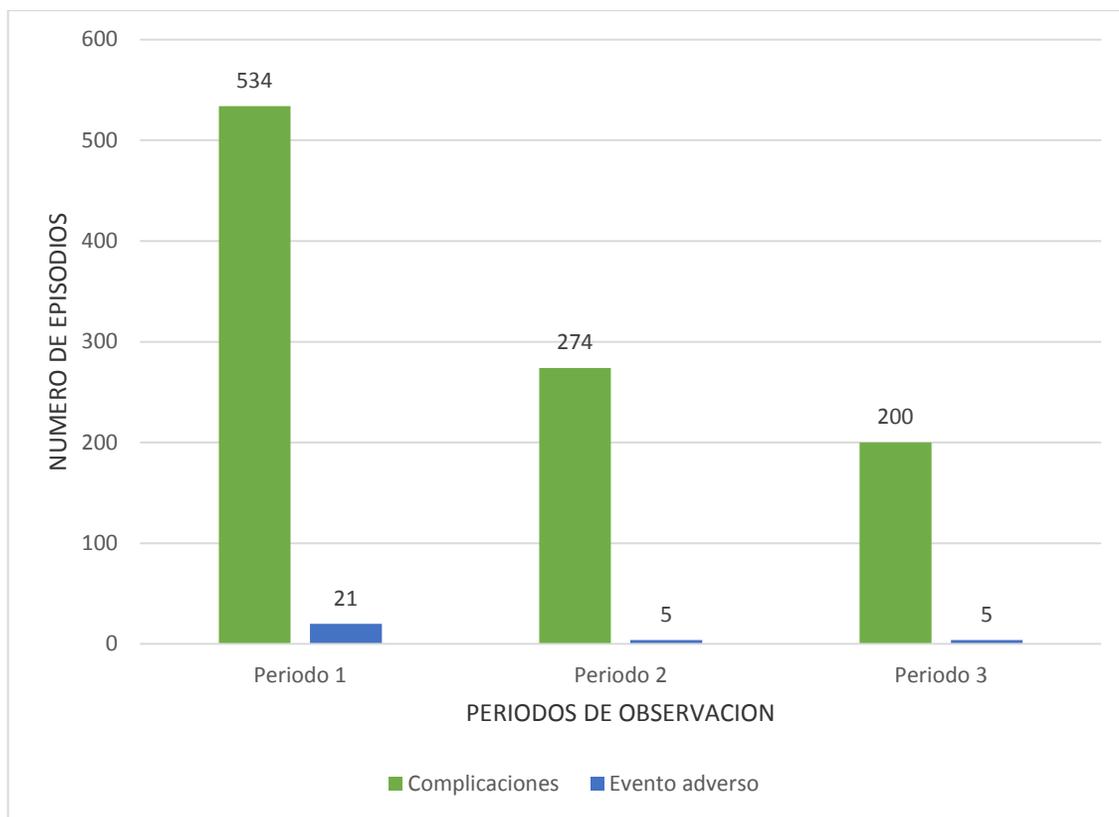
**6.3.1 Incidencia General de Desenlaces.** La adherencia a la quimioterapia fue en todos los periodos superior al 97% (figura 19), sin que las diferencias sean estadísticamente significativas ( $\chi^2=0.56$ , 2 gl,  $p=0.754$ ), como tampoco lo son la mortalidad en cada periodo ( $\chi^2=2.75$ , 2 gl,  $p=0.253$ ), la incidencia de recaídas ( $\chi^2=1.94$ , 2 gl,  $p=0.378$ ) ni la de daño de órganos ( $\chi^2=0.01$ , 2 gl,  $p=0.999$ ). Cuatro de los 27 catéteres centrales instalados se infectaron (14.7%): 3 de 15 CVC (20.0%) y uno de 10 Implantofix (10.0%). Dos pacientes requirieron catéter epidural y peridural que no se infectaron.

Figura 19. Incidencia de muerte, recaídas, no adherencia y daño de órganos según periodo de seguimiento.



Durante el seguimiento se encontraron 1008 complicaciones y 31 eventos adversos. La mayor frecuencia la presencia de complicaciones se dio en el periodo uno (534 complicaciones, 52.9% del total) frente al periodo 2 (274 complicaciones, 27.1%) y el tercer periodo (200 complicaciones, 19.8%). Los eventos adversos tuvieron igual comportamiento (figura 20).

Figura 20. Complicaciones y eventos adversos presentados en los seguimientos



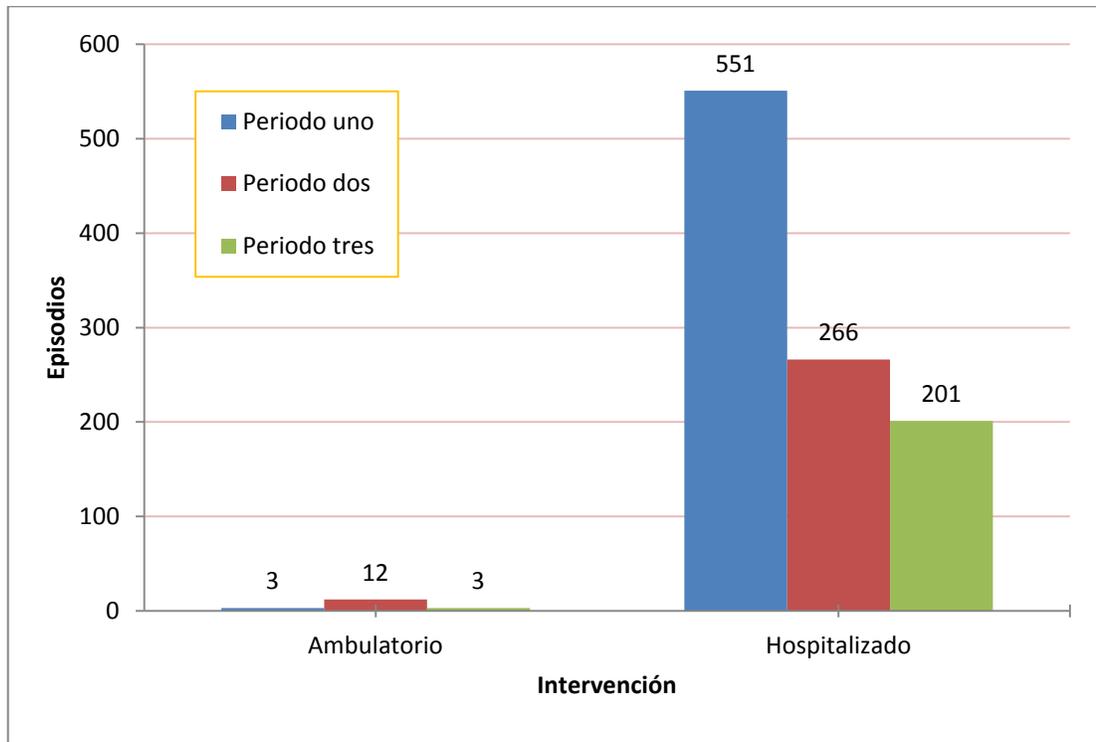
En la tabla 2 se encuentran las complicaciones y eventos adversos por sistemas presentados durante el seguimiento de seis meses. El sistema con mayor compromisos fue el hematológico con 621 casos seguido por el infeccioso con 126 casos; el evento adverso más frecuente fue la flebitis de la categoría general.

Las complicaciones o eventos adversos presentados fueron en su mayoría durante la hospitalización; solo 18 (1.74%) eventos fueron ambulatorios de los cuales en su predominio fueron en el periodo de seguimiento 2 (figura 21).

Tabla 2. Frecuencia de complicaciones y eventos adversos según sistemas

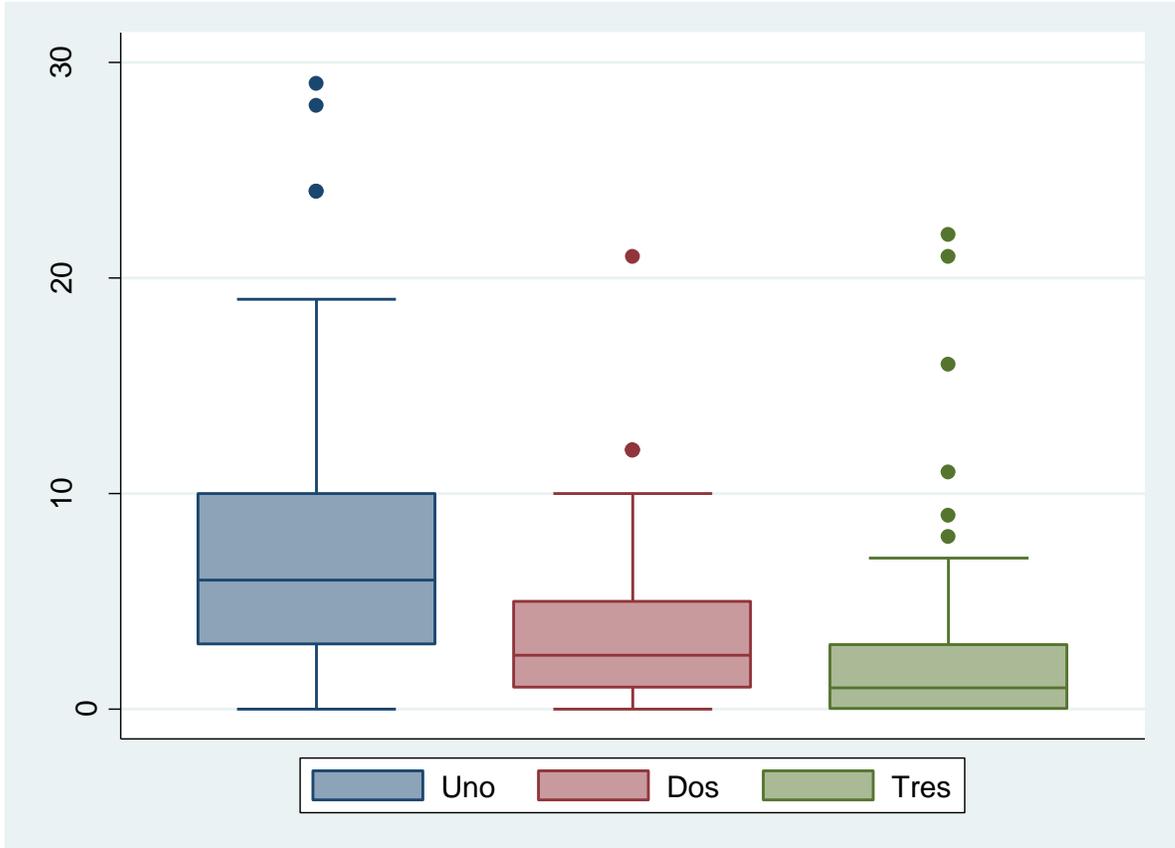
<b>Sistema</b>	<b>Complicación</b>	<b>Evento adverso</b>	<b>Total</b>
Hematológico	621 (61.61%)	1 (3.22%)	622 (60.03%)
Infección	126 (12.50%)	4 (12.90%)	130 (12.25%)
Gastrointestinal	87 (8.63%)	-	87 (8.39%)
Neurología	33 (3.27%)	-	33 (3.18%)
Cardiaco	28 (2.77%)	-	28 (2.70%)
Dolor	24 (8.63%)	-	24 (2.31%)
General	11 (1.09%)	11 (35.48%)	22 (2.12%)
Neumología	18 (1.79%)	3 (9.67%)	21 (2.02%)
Electrolitos	16 (1.59%)	-	16 (1.54%)
Psiquiátrico	12 (1.19%)	-	12 (1.15%)
Nefrología	10 (0.99%)	-	10 (0.96%)
Piel	9 (0.89%)	4 (12.90%)	13 (1.25%)
Endocrino	9 (0.89%)	-	9 (0.86%)
Medicamentoso	-	7 (22.60%)	7 (0.67%)
Oftalmología	2 (0.20%)	-	2 (0.19%)
Óseo	1 (0.10%)	-	1 (0.09%)
Boca	-	1 (3.22%)	1 (0.09%)
Urológico	1 (0.10%)	-	1 (0.09%)
<b>Total</b>	<b>1008 (100%)</b>	<b>31 (100%)</b>	<b>1039 (100%)</b>

Figura 21. Complicaciones y eventos adversos hospitalizados



Por pacientes, el número de complicaciones osciló entre ninguno (2 pacientes, 2,7%) hasta otros dos que experimentaron 57 episodios cada uno; la mediana de complicaciones por paciente fue de 11 episodios (RIQ 6 a 18 episodios). La cantidad de episodios fue mayor durante el primer periodo de seguimiento (mediana 6 episodios, RIQ 3-10) que en el segundo (mediana 2.5, RIQ 1 a 5) y el tercero (mediana 1 episodios, RIQ 0 a 3; figura 22,  $\chi^2$ MW=33.58, 2 gl,  $p<0.001$ )

Figura 22. Esquema de cajas y bigotes de la frecuencia por pacientes del número de complicaciones por periodo de seguimiento.



Un total de 51 pacientes (68%) no presentaron eventos adversos durante el seguimiento: 59 (78.6%) durante el primer periodo, 68 (91.8%) durante el segundo, y 63 (87.5%) durante el tercero, diferencias estadísticamente significativas ( $\chi^2=7.65$ , 2 gl,  $p=0.022$ ). Entre los pacientes que tuvieron eventos adversos, la cantidad de estos por periodo fue similar, ya que en tan solo dos ocasiones un paciente tuvo más de dos eventos por periodo; los demás tuvieron tan solo uno evento adverso ( $\chi^2=0.64$ , 2 gl,  $p=0.726$ ).

**6.3.2 Complicaciones Por Sistemas.** Las complicaciones hematológicas se presentaron a razón de 142.43 episodios/100 meses-persona. Entre las complicaciones la más frecuentes fue la anemia (247 episodios, 39.7%; 56.65 episodios/100 meses-persona), con una mediana de aparición de 13 días. La segunda complicación más frecuente fue la trombocitopenia (219 episodios, 35.27%; 50.22 episodios/100 meses-persona) mediana de presentación de 14 días, la tercera complicación fue la neutropenia febril con 85 episodios, 13.69%; 19.49 episodios/100 meses-persona), mediana de presentación de 16 días. El periodo en el que hubo mayores complicaciones fue el primero y fue el sistema que mostró mayor compromiso (tabla 3).

Las complicaciones infecciosas fueron en total 126 eventos; se presentaron a razón de 28.89 episodios/100 meses-persona. La complicación más frecuente fue la fiebre (28 episodios, 22.2%; 6.42 episodios/100 meses-persona.), con una mediana de aparición de 30 días, en segundo lugar se presentó la mucositis (21 eventos, 16.67%; 4.81 episodios/100 meses-persona.) mediana de presentación de 20 días, en tercer lugar se encuentra la IVU (9 eventos, 7.14%, 2.06 episodios/100 meses-persona.) con mediana de presentación de 16 días (tabla 4).

Las complicaciones gastrointestinales fueron en total 87 casos, con una razón de 19.95 episodios/100 meses-persona. La complicación más frecuente fue el vómito con 45 casos (51.72%), a razón de 8.48 episodios/100 meses-persona., con una mediana de presentación de 53 días, en segundo lugar se encuentra la diarrea con 21 eventos (24.14%), tasa de incidencia de 4.81 episodios/100 meses-persona., mediana de presentación de 80 días y en tercer lugar se encontró la colitis neutropénica con 6 eventos (6.90%) tasa de incidencia de 1.37 episodios/100 meses-persona, mediana de presentación de 16 días. (tabla 5).

De las complicaciones neurológicas fueron en total 33 casos (tasa de incidencia de 2.29 episodios/100 meses-persona); la complicación más frecuente fue la

cefalea con 13 casos (39.39%; incidencia de 2.98 episodios 100 meses-persona) y mediana de presentación de 33 días, en segundo lugar se encontró las convulsiones con 5 eventos (15.15%), tasa de incidencia de 1.14 episodios/100 meses-persona., con una mediana de presentación de 33 días y en tercer lugar se encontró la hemorragia subaracnoidea con 4 eventos (12.12%), tasa de incidencia de 0.91 episodios/100 meses-persona., con una mediana de presentación de 42 días. (tabla 6).

Las complicaciones cardiovasculares se dieron a razón de 16.67 episodios/100 meses-persona. La más frecuente fue la HTA (7 casos -25%-, 1.55 episodios/100 meses-persona.) con una mediana de aparición de 11 días. El periodo en el que hubo mayor número de complicaciones fue el primero (tabla 7).

El dolor se presentó en 24 casos (incidencia de 5.50 episodios/100 meses-persona). El dolor más frecuente fue el abdominal con 13 (54.17%) episodio (incidencia de 2.98 episodios/100 meses-persona.), con una mediana de presentación de 67 días (tabla 8).

En cuanto a las complicaciones respiratorias fueron en total 18 casos (incidencia de 4.12 episodios/100 meses-persona). La complicación más frecuente fue la dificultad respiratoria con 7 casos (38.89%; incidencia de 1.60 episodios/100 meses-persona, con una mediana de presentación de 18 días (tabla 9).

De las complicaciones hidroelectrolíticas fueron 5; incidencia de 3.66 episodios/meses-persona. La complicación más frecuente fue hipokalemia con 11 episodios (68.75%), tasa de incidencia de 2.52 episodios/100 meses-persona y mediana de presentación de 18 días (tabla 10).

En cuanto a las complicaciones psiquiátricas fueron en total 12 casos con una tasa de incidencia de 27.75 episodios/meses-persona. La complicación más frecuente

fue la depresión con 8 casos (66.67%), que implicó incidencia de 1.83 episodios/100 persona y una mediana de presentación de 13.5 días (tabla 11).

Entre las complicaciones renales fueron en total 10 casos con una incidencia de 2.29 episodios/meses persona, la complicación más frecuente fue la disuria con 2 (20%) tasa de incidencia de 0.45 episodios/100 meses-persona. (tabla 12).

Las alteraciones endocrinas fueron en total 9 casos con una tasa de incidencia de 2.06 episodios/100 meses-persona; la complicación más frecuente fue la hipoglicemia con 3 casos (33.33%): incidencia de 0.68 episodios/100 meses-persona y mediana de presentación de 15 días (tabla 13).

De los eventos dermatológicos fueron 9 casos (incidencia 1.94 episodios/100 meses-persona; la complicación más frecuente fue dermatitis con 4 (44.44%), tasa de incidencia de 0.91 episodios/100 meses-persona y mediana de presentación de 13 días (tabla 14).

Las complicaciones generales fueron 11 eventos, tasa de incidencia de 2.52 episodios/100 meses-persona, la complicación más frecuente fue la inapetencia con 9 eventos (81.82%), tasa de incidencia de 2.06 episodios/100 meses-persona, mediana de presentación de 31 días, en segundo lugar se encontró la astenia con 2 eventos (18.18%), tasa de incidencia de 0.45 episodios/100 meses-persona (tabla 15)

De las complicaciones oftalmológicas se encontraron 2 casos (una proptosis y otra queratosis herpética): incidencia de 0.22 episodios/100 meses-persona (tabla 16).

Solo se encontró una complicación ósea, que fue aumento de la masa tumoral, tasa de incidencia de 0.22 episodios/100 meses-persona (tabla 17).

**6.3.3 Eventos Adversos.** El total de eventos adversos fueron 31, tasa de incidencia de 7.1 episodios 100 /meses-persona, el evento adverso más frecuente fue la flebitis con 9 casos (29%), tasa de incidencia de 2.06 episodios/100 meses-persona, la mediana de aparición fue de 9 días (tabla 18).

Tabla 3. Complicaciones hematológicas según periodo de seguimientos

Complicación	Incidencia absoluta				Tasa de incidencia (por 100 meses-persona)				Presentación en días (mediana, RIQ)
	Periodo			Total	Periodo			Total	
	Uno	Dos	Tres		Uno	Dos	Tres		
Anemia	128 (40.13%)	76 (41.53%)	43 (36.13%)	247 (39.77%)	85.33	51.35	30.28	56.65	13 (7-30)
Trombocitopenia	112 (35.11%)	67 (36.61%)	40 (33.61%)	219 (35.27%)	74.66	52.77	28.16	50.22	14 (7-50)
Neutropenia febril	33 (10.34%)	29 (15.85%)	23 (19.33%)	85 (13.69%)	22	20.13	16.19	19.49	16 (8-75)
Neutropenia afebril	15 (4.70%)	9 (4.92%)	9 (7.56%)	33 (5.31%)	10	6.25	6.33	7.56	14 (7-50)
Hipofibrinogenemia	23 (7.21%)	-	-	23 (3.70%)	15.33	-	-	5.27	12 (9-17)
Hipoalbuminemia	3 (0.94%)	-	-	3 (0.48%)	2	-	-	0.68	4 (2-20)
Epistaxis	1 (0.31%)	-	2 (1.68%)	3 (0.48%)	0.66	-	1.40	0.68	70 (1-120)
Trombosis venosa	2(2.63%)	-		2 (0.32%)	1.33	-	1.40	0.45	-
Equimosis	-	1 (0.55%)	1 (0.84%)	2 (0.32%)	-	0.69	0.70	0.45	-
Gingivorragia	-	1 (0.55%)	-	1 (0.16%)	-	0.69	-	0.22	-
Leucopenia	1 (0.31%)	-	-	1 (0.16%)	0.66	-	-	0.22	-
Palidez	1 (0.31%)	-	-	1 (0.16%)	0.66	-	-	0.22	-
Prolongación TPT	-	-	1 (0.16%)	1 (0.16%)	-	-	0.70	0.22	-
<b>Total</b>	<b>319 (100%)</b>	<b>183 (100%)</b>	<b>119 (100%)</b>	<b>621 (100%)</b>	<b>211.31</b>	<b>127.08</b>	<b>83.80</b>	<b>142.43</b>	<b>-</b>

Tabla 4. Complicaciones infecciosas según periodo de seguimientos

Complicación	Incidencia absoluta				Tasa de incidencia (por 100 meses-persona)				Presentación en días (mediana, RIQ)
	Periodo			Total	Periodo			Total	
	Uno	Dos	Tres		Uno	Dos	Tres		
Fiebre	15 (20.55%)	10 (30.30%)	3 (15%)	28 (22.22%)	10	6.94	2.11	6.42	30 (13-72.5)
Mucositis	10 (13.70%)	4 (2.12%)	7 (35%)	21 (16.67%)	6.67	2.77	4.9	4.81	20 (12-97)
IVU	6 (8.22%)	2 (6.06%)	1 (5%)	9 (7.14%)	4	1.38	0.70	2.06	16 (14-50)
Neumonía	5 (6.85%)	4 (12.12%)	-	9 (7.14%)	3.33	2.77	-	2.06	47 (21-58)
Herpes labial	6 (8.22%)	-	1 (5%)	7 (5.56%)	4	-	0.70	1.60	20 (10-28)
Bacteriemia	6 (8.22%)	1 (3.03%)	-	7 (5.56%)	4	0.69	-	1.60	17 (5-30)
Celulitis	5 (6.85%)	-	1 (5%)	6 (4.76%)	3.33	-	0.70	1.37	7.5 (5-17)
Candidiasis	4 (5.48%)	1 (3.03%)	-	5 (3.97%)	2.66	0.69	-	1.14	24 (13-30)
Aspergilosis pulmonar	1 (1.37%)	1 (3.03%)	2 (10%)	4 (3.17%)	0.66	0.69	1.40	0.91	132 (58.5-182)
Sepsis	2 (2.74%)	1 (3.03%)	1 (5%)	4 (3.17%)	1.33	0.69	0.70	0.91	46 (15.5-84)
OMA	2 (2.74%)	-	1 (5%)	3 (2.38%)	1.33	-	0.70	0.68	2 (0-38)
Parásitos	1 (1.37%)	2 (6.06%)	-	3 (2.38%)	0.66	1.38	-	0.68	40 (12-129)
Shock séptico	1 (1.37%)	2 (6.06%)	-	3 (2.38%)	0.66	1.38	-	0.68	65 (22-102)
Impétigo	2 (2.74%)	-	1 (5%)	3 (2.38%)	1.33	-	0.70	0.68	28 (13-192)
Sinusitis	1 (1.37%)	-	1 (5%)	2 (1.59%)	0.66	-	0.70	0.45	-
Absceso subcutáneo	1 (1.37%)	1 (1.37%)	-	2 (1.59%)	0.66	0.69	-	0.45	-

Complicación	Incidencia absoluta				Tasa de incidencia (por 100 meses-persona)				Presentación en días (mediana, RIQ)
	Periodo			Total	Periodo			Total	
	Uno	Dos	Tres		Uno	Dos	Tres		
Candidemia	2 (2.74%)	-	-	2 (1.59%)	1.33	-	-	0.45	-
Amigdalitis	-	-	1 (5%)	1 (0.79%)	-	-	0.70	0.22	-
Absceso pulmonar	-	1 (3.03%)	-	1 (0.79%)	-	0.69	-	0.22	-
Crup	1 (1.37%)	-	-	1 (0.79%)	0.66	-	-	0.22	-
Encefalitis herpética	-	1 (3.03%)	-	1 (0.79%)	-	0.69	-	0.22	-
Meningitis	-	1 (3.03%)	-	1 (0.79%)	-	0.69	-	0.22	-
Sobreinfección masas	1 (1.37%)	-	-	1 (0.79%)	0.66	-	-	0.22	-
TBC	-	1 (3.03%)	-	1 (0.79%)	-	0.69	-	0.22	-
Varicela	1 (1.37%)	-	-	1 (0.79%)	0.66	-	-	0.22	-
<b>Total</b>	<b>73 (100%)</b>	<b>33 (100%)</b>	<b>20 (100%)</b>	<b>126(100%)</b>	<b>48.66</b>	<b>22.91</b>	<b>14.08</b>	<b>28.89</b>	<b>-</b>

Tabla 5. Complicaciones gastrointestinales según periodo de seguimiento

Complicación	Incidencia absoluta				Tasa de incidencia (por 100 meses-persona)				Presentación en días (mediana, RIQ)
	Periodo			Total	Periodo			Total	
	Uno	Dos	Tres		Uno	Dos	Tres		
Vomito	19 (57.57%)	13 (46.42%)	13 (50.00%)	45 (51.72%)	10	8.33	7.04	8.48	53 (15-90)
Diarrea	5 (15.15%)	9 (32.14%)	7 (26.92%)	21 (24.14%)	3.33	6.25	4.92	4.81	80 (27-119)
Colitis neutropenica	3 (9.09%)	1 (3.57%)	2 (7.69%)	6 (6.90%)	2	0.69	1.40	1.37	14 (6-80)
Estreñimiento	1 (3.03%)	1 (3.57%)	3 (11.54%)	5 (5.75%)	0.66	0.69	2.11	1.14	13 (11-20)
Hemorragia vía digestiv	1 (3.03%)	1 (3.57%)	-	2 (2.30%)	0.66	0.69	-	0.45	-
Proctitis	-	1 (3.57%)	1 (3.85%)	2 (2.30%)	-	0.69	0.70	0.45	-
Apendicitis	1 (3.03%)	-	-	1 (1.15%)	0.66	-	-	0.22	-
Distensión abdominal	1 (3.03%)	-	-	1 (1.15%)	0.66	-	-	0.22	-
Hepatomegalia	-	1 (3.57%)	-	1 (1.15%)	-	0.69	-	0.22	-
Nauseas	1 (3.03%)	-	-	1 (1.15%)	0.66	-	-	0.22	-
Tiflitis	-	1 (3.57%)	-	1 (1.15%)	-	0.69	-	0.22	-
Trastorno de la deglución	1 (3.03%)	-	-	1 (1.15%)	0.66	-	-	0.22	-
<b>Total</b>	<b>33 (100%)</b>	<b>28 (100%)</b>	<b>26 (100%)</b>	<b>87 (100%)</b>	<b>22</b>	<b>19.44</b>	<b>18.30</b>	<b>19.95</b>	<b>-</b>

Tabla 6. Complicaciones neurológicas según periodos de seguimiento

Complicación	Incidencia absoluta				Tasa de incidencia (por 100 meses-persona)				Presentación en días (mediana, RIQ)
	Periodo			Total	Periodo			Total	
	Uno	Dos	Tres		Uno	Dos	Tres		
Cefalea	5 (33.33%)	4 (50.00%)	4 (40%)	13 (39.39%)	3.33	-	2.81	2.98	33 (5-63)
Convulsión	2 (13.33%)	1 (12.50%)	2 (20%)	5 (15.15%)	1.33	0.69	1.40	1.14	33 (30--34)
Hemorragia subaracnoidea	2 (13.33%)	1 (12.50%)	1 (10%)	4 (12.12%)	1.33	0.69	0.70	0.91	42 (16.5-57)
Anisocoria	1 (6.67%)	1 (12.50%)	-	2 (6.06%)	0.66	0.69	-	0.45	-
Sangrado lecho quirúrgico	2 (13.33%)	-	-	2 (6.06%)	1.33	-	-	0.45	-
Edema cerebral	2 (13.33%)	-	-	2 (6.06%)	1.33	-	-	0.45	-
Hipertensión endocraneana	-	-	1 (10%)	1 (3.03%)	-	-	0.70	0.22	-
Aumento tumor cerebral	-	-	1 (10%)	1 (3.03%)	-	-	0.70	0.22	-
Metástasis cerebral	-	1 (12.50%)	-	1 (3.03%)	-	0.69	-	0.22	-
Alucinaciones	-	-	1 (10%)	1 (3.03%)	-	-	0.70	0.22	-
Somnolencia	1 (6.67%)	-	-	1 (3.03%)	0.66	-	-	0.22	-
<b>Total</b>	<b>15 (100%)</b>	<b>8 (100%)</b>	<b>10 (100%)</b>	<b>33 (100%)</b>	<b>10</b>	<b>5.5</b>	<b>5.63</b>	<b>2.29</b>	<b>-</b>

Tabla 7. Complicaciones cardiovasculares según periodo de seguimiento

Complicación	Incidencia absoluta				Tasa de incidencia (por 100 meses-persona)				Presentación en días (mediana, RIQ)
	Periodo			Total	Periodo			Total	
	Uno	Dos	Tres		Uno	Dos	Tres		
Hipertensión arterial	7 (28.0%)	-	-	7 (25.0%)	4.67	-	-	1.60	11 (4-18)
Taquicardia	4 (16.0%)	1 (100%)	-	5 (17.8%)	2.67	0.69	-	1.14	20 (10-26)
Shock	4 (16.0%)	-	1 (50.0%)	5 (17.8%)	2.67	-	0.69	1.14	12 (10-26)
Hipotensión	2 (8.0%)	-	-	2 (7.1%)	1.33	-	-	0.45	-
Hipoxemia	2 (8.0%)	-	-	2 (7.1%)	1.33	-	-	0.45	-
Soplo	2 (8.0%)	-	-	2 (7.1%)	1.33	-	-	0.45	-
Paro cardiorespiratorio	2 (8.0%)	-	-	2 (7.1%)	1.33	-	-	0.45	-
Cianosis	1 (4.0%)	-	-	1 (3.6%)	0.68	-	-	0.22	-
Falla cardiaca	-	-	1 (50.0%)	1 (3.6%)	-	-	0.69	0.22	-
Fracción eyección reducida	1 (4.0%)	-	-	1 (3.6%)	0.67	-	-	0.22	-
<b>Total</b>	<b>25 (100%)</b>	<b>1 (100%)</b>	<b>2 (100%)</b>	<b>28 (100%)</b>	<b>16.67</b>	<b>0.69</b>	<b>1.40</b>	<b>6.42</b>	<b>-</b>

Tabla 8. Complicaciones de dolor según periodo de seguimientos

Complicación	Incidencia absoluta				Tasa de incidencia (por 100 meses-persona)				Presentación en días (mediana, RIQ)
	Periodo			Total	Periodo			Total	
	Uno	Dos	Tres		Uno	Dos	Tres		
Dolor abdominal	5 (41.67%)	2 (50%)	6 (75.0%)	13 (54.17%)	3.33	1.38	4.22	2.98	67 (10-131)
Neuritis	1 (8.33%)	1 (25%)	1 (12.5%)	3 (12.50%)	0.66	0.69	0.70	0.68	12 (6-26)
Dolor de pie	2 (16.67%)	-	-	2 (8.33%)	1.33	-	-	0.45	-
Dolor lumbar	1 (8.33%)	1 (25%)	-	2 (8.33%)	0.66	0.69	-	0.45	-
Antalgia	1 (8.33%)	-	-	1 (4.17%)	0.66	-	-	0.22	-
Costocondritis	1 (8.33%)	-	-	1 (4.17%)	0.66	-	-	0.22	-
Dolor de cadera	-	-	1 (12.5%)	1 (4.17%)	-	-	0.70	0.22	-
Otalgia	1 (8.33%)	-	-	1 (4.17%)	0.66	-	-	0.22	-
<b>Total</b>	<b>12 (100%)</b>	<b>4 (100%)</b>	<b>8 (100%)</b>	<b>24 (100%)</b>	<b>8</b>	<b>2.77</b>	<b>2.81</b>	<b>5.50</b>	<b>-</b>

Tabla 9. Complicaciones pulmonares según periodo de seguimiento

Complicación	Incidencia absoluta				Tasa de incidencia (por 100 meses-persona)				Presentación en días (mediana, RIQ)
	Periodo			Total	Periodo			Total	
	Uno	Dos	Tres		Uno	Dos	Tres		
Dificultad respiratoria	6 (42.86%)	1 (50%)	-	7 (38.89%)	4.6	0.69	-	1.60	18 (4-30)
Apnea	2 (14.29%)	-	-	2 (11.11%)	1.33	-	-	0.45	-
Derrame pleural	2 (14.29%)	-	-	2 (11.11%)	1.33	-	-	0.45	-
Hemorragia pulmonar	1 (7.14%)	-	1 (50%)	2 (11.11%)	1.33	-	0.70	0.45	-
Atelectasia	1 (7.14%)	-	-	1 (5.60%)	0.66	-	-	0.22	-
Falla respiratoria	1 (7.14%)	-	-	1 (5.60%)	0.66	-	-	0.22	-
Metástasis pulmonares	1 (7.14%)	-	-	1 (5.60%)	0.66	-	-	0.22	-
Parálisis diafragmática	-	1 (50%)	-	1 (5.60%)	-	0.69	-	0.22	-
Tos	-	-	1 (50%)	1 (5.60%)	-	-	0.70	0.22	-
<b>Total</b>	<b>14 (100%)</b>	<b>2 (100%)</b>	<b>2 (100%)</b>	<b>18 (100%)</b>	<b>9.33</b>	<b>1.38</b>	<b>1.40</b>	<b>4.12</b>	<b>-</b>

Tabla 10. Complicaciones de electrolitos según periodo de seguimiento

Complicación	Incidencia absoluta				Tasa de incidencia (por 100 meses-persona)				Presentación en días (mediana, RIQ)
	Periodo			Total	Periodo			Total	
	Uno	Dos	Tres		Uno	Dos	Tres		
Hipokalemia	5 (6.50%)	3 (100%)	3 (60%)	11 (68.75%)	3.33	2.08	2.11	2.52	18 (11-50)
Hiponatremia	2 (25.0%)	-	1 (20%)	3 (18.75%)	1.33	-	0.70	0.68	2 (2-10)
Deshidratación	1 (12.5%)	-	-	1 (6.25%)	0.66	-	-	0.22	-
Hipomagnesemia	-	-	1 (20%)	1 (6.25%)	-	-	0.70	0.22	-
<b>Total</b>	<b>8 (100%)</b>	<b>3 (100%)</b>	<b>5 (100%)</b>	<b>16 (100%)</b>	<b>5.33</b>	<b>2.08</b>	<b>3.52</b>	<b>3.66</b>	<b>-</b>

Tabla 11. Alteraciones del sistema Psiquiátrico según periodos de seguimiento

Complicación	Incidencia absoluta				Tasa de incidencia (por 100 meses-persona)				Presentación en días (mediana, RIQ)
	Periodo			Total	Periodo			Total	
	Uno	Dos	Tres		Uno	Dos	Tres		
Depresión	5 (83.33%)	-	3 (75)	8 (66.67%)	3.33	-	0.70	1.83	13.5 (4-130.5)
Ansiedad	-	1 (50%)	1 (25)	2 (16.67%)	-	0.69	0.70	0.44	-
Agresividad	1 (16.67%)	-	-	1 (8.33%)	0.66	-	-	0.22	-
Estrés postraumático	-	1 (50%)	-	1 (8.33%)	-	0.69	-	0.22	-
<b>Total</b>	<b>6 (100%)</b>	<b>2 (100%)</b>	<b>4 (100%)</b>	<b>12 (100%)</b>	<b>4</b>	<b>1.38</b>	<b>2.75</b>	<b>27.75</b>	<b>-</b>

Tabla 12. Complicaciones renales según periodo de seguimiento

Complicación	Incidencia absoluta				Tasa de incidencia (por 100 meses-persona)				Presentación en días (mediana, RIQ)
	Periodo			Total	Periodo			Total	
	Uno	Dos	Tres		Uno	Dos	Tres		
Disuria	1 (16.67%)	1 (50%)	-	2 (20%)	0.6	0.69	-	0.45	-
Falla renal	1 (16.67%)	-	1 (50%)	2 (20%)	0.6	-	0.70	0.45	-
Hematuria	1 (16.67%)	1 (50%)	-	2 (20%)	0.6	0.69	-	0.45	-
Anasarca	1 (16.67%)	-	-	1 (10%)	0.6	-	-	0.22	-
Edema de miembros inferiores	1 (16.67%)	-	-	1 (10%)	0.6	-	-	0.22	-
Oliguria	1 (16.67%)	-	-	1 (10%)	0.6	-	-	0.22	-
Poliuria	-	-	1 (50%)	1 (10%)	-	-	0.70	0.22	-
<b>Total</b>	<b>6 (100%)</b>	<b>2 (100%)</b>	<b>2 (100%)</b>	<b>10 (100%)</b>	<b>4</b>	<b>1.38</b>	<b>1.40</b>	<b>2.29</b>	<b>-</b>

Tabla 13. Complicaciones endocrinas según periodos de seguimiento

Complicación	Incidencia absoluta				Tasa de incidencia (por 100 meses-persona)				Presentación en días (mediana, RIQ)
	Periodo			Total	Periodo			Total	
	Uno	Dos	Tres		Uno	Dos	Tres		
Hipoglicemia	3 (33.33%)	-	-	3 (33.33%)	2	-	-	0.68	15 (13-26)
Hipertrigliceridemia	2 (22.22%)	-	-	2 (22.22%)	1.33	-	-	0.45	-
Cetoacidosis	1 (11.11%)	-	-	1 (11.11%)	0.66	-	-	0.22	-
Diabetes insípida	1 (11.11%)	-	-	1 (11.11%)	0.66	-	-	0.22	-
Falla suprarrenal	1 (11.11%)	-	-	1 (11.11%)	0.66	-	-	0.22	-
Polidipsia	1 (11.11%)	-	-	1 (11.11%)	0.66	-	-	0.22	-
<b>Total</b>	<b>9 (100%)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>9 (100%)</b>	<b>6</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>2.06</b>	<b>-</b>

Tabla 14. Complicaciones de la piel y anexos según periodo de seguimiento

Complicación	Incidencia absoluta				Tasa de incidencia (por 100 meses-persona)				Presentación en días (mediana, RIQ)
	Periodo			Total	Periodo			Total	
	Uno	Dos	Tres		Uno	Dos	Tres		
Dermatitis	3 (50.0%)	-	1 (100%)	4 (44.44%)	2	-	0.70	0.91	13 (8-26)
Ulceras perianales	2 (33.3%)	-	-	2 (22.22%)	1.33	-	-	0.43	-
Alopecia	-	1 (50%)	-	1 (11.11%)	-	0.69	-	0.22	-
Ulcera necrótica	-	1 (50%)	-	1 (11.11%)	-	0.69	-	0.22	-
Vasculitis	1 (16.6%)	-	-	1 (11.11%)	0.66	-	-	0.22	-
<b>Total</b>	<b>6 (100%)</b>	<b>2 (100%)</b>	<b>1 (100%)</b>	<b>9 (100%)</b>	<b>4</b>	<b>1.38</b>	<b>0.70</b>	<b>1.94</b>	<b>-</b>

Tabla 15. Complicaciones generales según periodo de seguimiento

Complicación	Incidencia absoluta				Tasa de incidencia (por 100 meses-persona)				Presentación en días (mediana, RIQ)
	Periodo			Total	Periodo			Total	
	Uno	Dos	Tres		Uno	Dos	Tres		
Inapetencia	7 (100%)	2 (50%)	-	9 (81.82%)	4.6	1.38	-	2.06	31(10-34)
Astenia	-	2 (50%)	-	2 (18.18%)	-	1.38	-	0.45	-
<b>Total</b>	<b>7(100%)</b>	<b>4 (100%)</b>	<b>-</b>	<b>11 (100%)</b>	<b>4.66</b>	<b>2.77</b>	<b>-</b>	<b>2.52</b>	<b>-</b>

Tabla 16. Complicaciones oftalmológicas según periodos de seguimiento

Complicación	Incidencia absoluta				Tasa de incidencia (por 100 meses-persona)				Presentación en días (mediana, RIQ)
	Periodo			Total	Periodo			Total	
	Uno	Dos	Tres		Uno	Dos	Tres		
Proptosis	-	1 (50%)	-	1 (50%)	-	0.69	-	0.22	-
Queratitis herpética	-	1 (50%)	-	1 (50%)	-	0.69	-	0.22	-
<b>Total</b>	<b>-</b>	<b>2 (100%)</b>	<b>-</b>	<b>2 (100%)</b>	<b>-</b>	<b>1.38</b>	<b>-</b>	<b>0.45</b>	<b>-</b>

Tabla 17. Complicaciones del sistema óseo según periodos de seguimiento

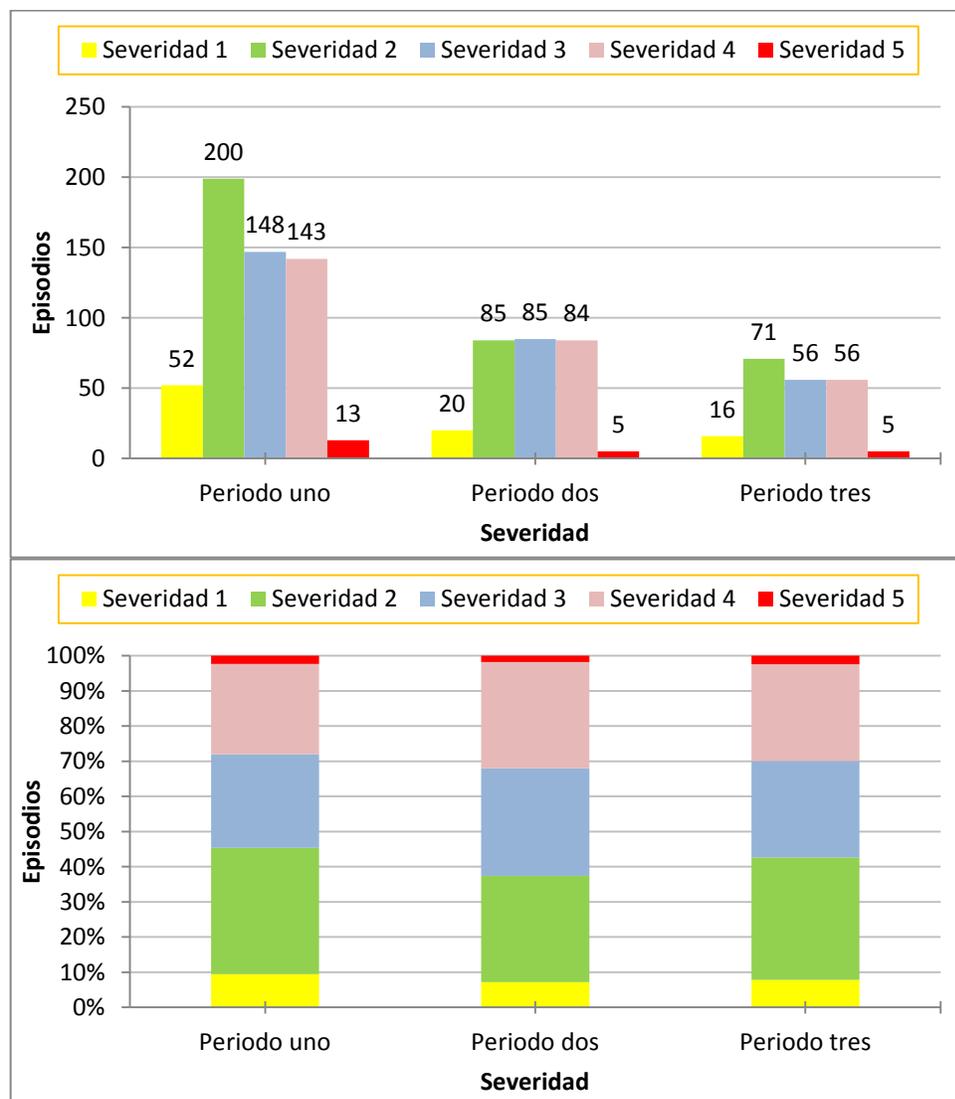
Complicación	Incidencia absoluta				Tasa de incidencia (por 100 meses-persona)				Presentación en días (mediana, RIQ)
	Periodo			Total	Periodo			Total	
	Uno	Dos	Tres		Uno	Dos	Tres		
Aumento de la masa tumoral	-	-	1 (100%)	1 (100%)	-	-	0.70	0.22	-
<b>Total</b>	-	-	<b>1 (100%)</b>	<b>1 (100%)</b>	-	-	<b>0.70</b>	<b>0.22</b>	-

Tabla 18. Eventos adversos según periodos de seguimiento

Complicación	Incidencia absoluta				Tasa de incidencia (por 100 meses-persona)				Presentación en días (mediana, RIQ)
	Periodo			Total	Periodo			Total	
	Uno	Dos	Tres		Uno	Dos	Tres		
Flebitis	7 (30.43%)	1 (20%)	1 (20%)	9 (29%)	4.66	0.69	0.70	2.06	9 (2-20)
Rash con la trasfusión	2 (9.52%)	1 (20%)	1 (20%)	4 (12.9%)	1.33	0.69	0.70	0.91	37 (12-118.5)
Infección del catéter	2 (9.52%)	1 (20%)	1 (20%)	4 (12.9%)	1.33	0.69	0.70	0.91	12 (12-12)
Caída de la cama	2 (9.52%)	-	-	2 (6.45%)	1.33	-	-	1.40	-
SDR por transfusión	1 (4.76%)	-	1 (20%)	2 (6.45%)	0.66	-	0.70	1.40	-
Urticaria por asparaginasa	2 (9.52%)	-	-	2 (6.45%)	1.33	-	-	1.40	-
Urticaria por vancomicina	-	2 (40%)	-	2 (6.45%)	-	1.38	-	1.44	-
Trauma en encía	1 (4.76%)	-	-	1 (3.22%)	0.66	-	-	0.22	-
Daño de bolsa de GRE	1 (4.76%)	-	-	1 (3.22%)	0.66	-	-	0.22	-
Neuropatía por vincristina	1 (4.76%)	-	-	1 (3.22%)	0.66	-	-	0.22	-
Rash por citarabina	1(4.76%)	-	-	1 (3.22%)	0.66	-	-	0.22	-
Visión borrosa por fenitoina	-	-	1 (20%)	1 (3.22%)	-	-	0.70	0.22	-
Neumotórax	1 (4.76%)	-	-	1 (3.22%)	0.66	-	-	0.22	-
<b>Total</b>	<b>21 (100%)</b>	<b>5 (100%)</b>	<b>5 (100%)</b>	<b>31 (100%)</b>	<b>14</b>	<b>3.47</b>	<b>3.52</b>	<b>7.11</b>	<b>-</b>

**6.3.4 Severidad y Secuelas de Complicaciones y Eventos Adversos.** De los 1039 episodios tanto de eventos adversos como complicaciones, 88 (8.5%) fueron de severidad 1, 356 (34.2%) severidad 2, 289 (27.8%) severidad 3, 283 (27.3%) severidad 4 y 23 (2.2%) severidad 5. No hay diferencias por periodo de observación entre los tres periodos evaluados ( $\chi^2=5.81$ , 8 gl,  $p=0.669$ ; figura 23).

Figura 23. Número absoluto y relativo de la severidad de las complicaciones y eventos adversos por periodo de observación



El sistema con mayor severidad de complicaciones o eventos adversos fue el hematológico con 9 casos (39.13%) en la severidad 5 y 240 casos (85.40%) en la severidad 4 (tabla 19).

Los eventos adversos con mayor severidad fueron rash con la trasfusión y urticaria por asparaginasa en la severidad 4, cada uno con un caso (50%). No hubo ningún evento adverso categoría 5 (tabla 20).

Entre la severidad de las complicaciones y eventos adversos específicos más frecuentes encontramos la neutropenia afebril con 4 casos (40%) en la severidad 5 y la trombocitopenia con 118 casos (47.77%) en la severidad 4. Ningún evento adverso tuvo severidad de categoría 5 (tabla 21).

La mayoría de las complicaciones y eventos adversos no dejaron secuelas; solo se encontraron 27 episodios (2.6%) que dejó algún tipo de secuela o daño de órgano, la complicación que con mayor frecuencia dejó algún tipo de secuela fue el shock (figura 24).

Figura 24. Secuela o daño de órgano

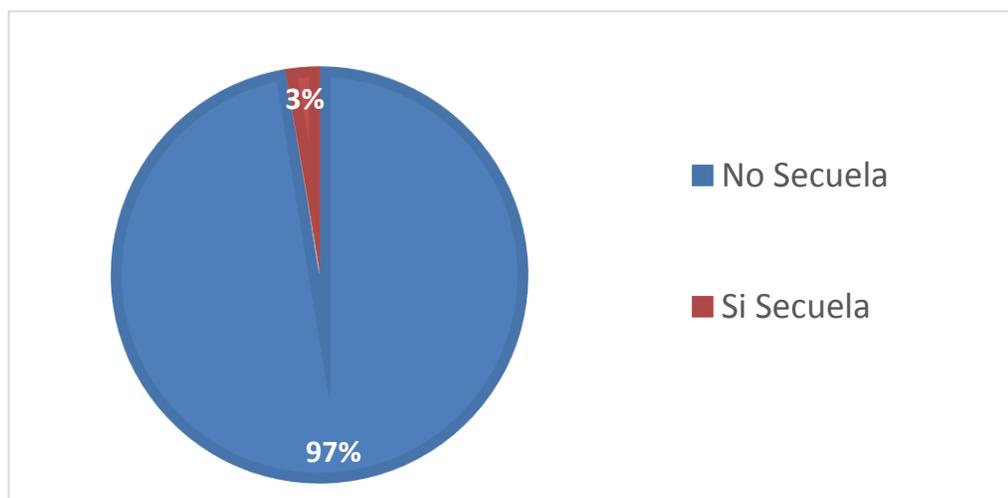


Tabla 19. Severidad de las complicaciones por sistemas

Sistema	Severidad					Total
	1	2	3	4	5	
Hematológico	29 (32.95%)	157 (46.04%)	186 (66.19%)	240 (85.40%)	9 (39.13%)	621 (61.60%)
Infección	21 (23.86%)	65 (19.06%)	28 (9.96%)	11 (3.91%)	1 (4.35%)	126 (12.50%)
Gastrointestinal	11 (12.50%)	47 (13.78%)	19 (6.76%)	9 (3.20%)	1 (4.35%)	87 (8.63%)
Neurología	1 (1.14%)	14 (4.10%)	12 (4.27%)	4 (1.42%)	2 (8.69%)	33 (3.27%)
Cardíaco	4 (4.55%)	7 (1.98%)	7 (2.49%)	5 (1.77%)	5 (21.73%)	28 (2.77%)
Dolor	3 (3.41%)	14 (3.95%)	6 (2.13%)	1 (0.35%)	-	24 (2.38%)
General	3 (9.09%)	5 (1.46%)	3 (1.06%)	-	-	11 (1.09%)
Neumología	3 (4.55%)	3 (0.87%)	6 (2.13%)	3 (1.06%)	3 (13.04%)	18 (1.78%)
Electrolitos	1 (1.14%)	9 (2.63%)	3 (1.06%)	3 (1.06%)	-	16 (1.58%)
Psiquiátrico	1 (1.14%)	7 (2.05%)	2 (0.71%)	1 (0.35%)	1 (4.35%)	12 (1.19%)
Nefrología	1 (1.14%)	5 (1.46%)	1 (0.36%)	3 (1.06%)	-	10 (0.99%)
Piel	1 (1.14%)	4 (1.17%)	4 (1.42%)	-	-	9 (0.89%)
Endocrino	2 (2.27%)	2 (0.58%)	3 (1.06%)	1 (0.35%)	1 (4.35%)	9 (0.89%)
Oftalmología	-	1 (0.29%)	1 (0.36%)	-	-	2 (0.19%)
Óseo	-	1 (0.29%)	-	-	-	1 (0.09%)
Urológico	1 (1.14%)	-	-	-	-	1 (0.09%)
<b>Total</b>	<b>82 (100%)</b>	<b>341 (100%)</b>	<b>281 (100%)</b>	<b>281 (100%)</b>	<b>23 (100%)</b>	<b>1008(100%)</b>

Tabla 20. Severidad de los eventos adversos

Sistema	Severidad					Total
	1	2	3	4	5	
Flebitis	3 (25.00%)	4 (44.44%)	2 (25.00%)	-	-	9 (29.00%)
Infección de catéter	2 (16.66%)	2 (22.22%)	-	-	-	4 (12.90%)
Rash con la trasfusión	-	-	3 (37.50%)	1 (50%)	-	4 (12.90%)
SDR por trasfusión	1 (8.33%)	-	1 (12.50%)	-	-	2 (6.45%)
Urticaria por Vancomicina	1 (8.33%)	1 (11.11%)	-	-	-	2 (6.45%)
Urticaria por Asparaginasa	-	-	1 (12.50%)	1 (50%)	-	2 (6.45%)
Caída de la cama	1 (8.33%)	1 (11.11%)	-	-	-	2 (6.45%)
Trauma en la boca	-	1 (11.11%)	-	-	-	1 (3.22%)
Daño en la bolsa de GRE	1 (8.33%)	-	-	-	-	1 (3.22%)
Neuropatía por Vincristina	1 (8.33%)	-	-	-	-	1 (3.22%)
Rash por Citarabina	1 (8.33%)	-	-	-	-	1 (3.22%)
Visión borrosa por Fenitoina	1 (8.33%)	-	-	-	-	1 (3.22%)
Neumotórax	-	-	1 (12.50%)	-	-	1 (3.22%)
<b>Total</b>	<b>12 (100%)</b>	<b>9 (100%)</b>	<b>8 (100%)</b>	<b>2 (100%)</b>	<b>-</b>	<b>31 (100%)</b>

Tabla 21. Severidad de las complicaciones y eventos adversos específicos más frecuentes.

Complicación	Severidad					Total
	1	2	3	4	5	
Anemia	12 (21.05%)	89 (36.17%)	82 (37.44%)	61 (24.69%)	3 (30%)	247 (31.70%)
Trombocitopenia	10 (17.54%)	31 (12.60%)	59 (26.94%)	118 (47.77%)	1 (10%)	219 (28.11%)
Neutropenia febril	2 (3.50%)	12 (4.87%)	24 (10.95%)	46 (18.62%)	1 (10%)	85 (10.91%)
Vomito	7 (12.28%)	20 (8.13%)	8 (3.65%)	2 (0.80%)	-	37 (4.74%)
Neutropenia afebril	1 (1.75%)	7 (2.84%)	10 (4.56%)	11 (4.45%)	4 (40%)	33 (4.23%)
Fiebre	6 (10.52%)	19 (7.72%)	3 (1.36%)	-	-	28 (3.59%)
Diarrea	3 (5.26%)	11 (4.47%)	6 (2.73%)	1 (0.40%)	-	21 (2.69%)
Mucositis	4 (7.01%)	8 (3.25%)	7 (3.19%)	2 (0.80%)	-	21 (2.69%)
Cefalea	1 (1.75%)	8 (3.25%)	4 (1.82%)	-	-	13 (1.66%)
Dolor abdominal	-	8 (3.25%)	4 (1.82%)	1 (0.40%)	-	13 (1.66%)
IVU	2 (3.50%)	5 (2.03%)	2 (0.91%)	-	-	9 (1.15%)
Neumonía	1 (1.75%)	6 (2.43%)	1 (0.45%)	1 (0.40%)	-	9 (1.15%)
Inapetencia	3 (5.26%)	5 (2.03%)	1 (0.45%)	-	-	9 (1.15%)
Flebitis	3 (5.26%)	4 (1.62%)	2 (0.91%)	-	-	9 (1.15%)
Depresión	1 (1.75%)	6 (2.43%)	1 (0.45%)	-	-	8 (1.02%)
HTA	-	6 (2.43%)	1 (0.45%)	-	-	7 (0.89%)
Colitis neutropénica	-	1 (0.40%)	2 (0.91%)	2 (0.80%)	1 (10%)	6 (0.77%)
Taquicardia	1 (1.75%)	-	2 (0.91%)	2 (0.80%)	-	5 (0.64%)
<b>Total</b>	<b>57 (100%)</b>	<b>246 (100%)</b>	<b>219 (100%)</b>	<b>247 (100%)</b>	<b>10 (100%)</b>	<b>779 (100%)</b>

**6.3.5 Factores Asociados con la Incidencia de las Complicaciones Hematológicas más Relevantes.** Al analizar los factores asociados con la incidencia de episodios de anemia, pareciera que esta está asociada durante todo el seguimiento con el diagnóstico de neoplasia hematolinfoide, ser atendido en la Clínica Materno Infantil San Luis y ser de bajo estrato socioeconómico (tabla 22), así como en algunos de los periodos de seguimiento con ser varón, un intervalo menor a dos semanas entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico y tener entre 4 y 7 años.

A su vez, el diagnóstico de neoplasia hematolinfoide se asocia muy fuertemente con la incidencia de trombocitopenia durante todo el seguimiento o sus periodos, así como ser tratado en la Clínica Materno Infantil San Luis (tabla 23), aunque en algunos periodos también pareciera haber asociación con edad <4 años, bajo estrato socioeconómico, un intervalo menor a cuatro semanas entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, residir en zona urbana y ser varón. Un fenómeno similar pero con menor fuerza de asociación ocurre con la incidencia de neutropenia febril (tabla 24).

Cuando se ajusta por las demás variables, la incidencia de anemia es 260% superior (IC95% 134%-453%) en los pacientes con neoplasias hematolinfoides que entre quienes tienen los otros tipos de malignidades, fenómeno particularmente frecuente durante los dos primeros meses de inicio del tratamiento (tabla 25). esto a su vez determina en buena parte la incidencia en los subsiguientes meses, ya que por cada episodio de anemia en los primeros dos meses, el riesgo de tener anemia en el tercer y cuarto mes de seguimiento aumenta en 14% (IC95% 6%-23%) y en el quinto y el sexto 20% (IC95% 7%-35%); también la incidencia de anemia del segundo periodo incrementa el riesgo de anemia en el tercero un 52% (IC95% 20%-93%) por cada episodio. Otro fenómeno de similar comportamiento pero con menor fuerza de asociación es haber sido atendido en la Clínica Materno Infantil San Luis. La tabla 25 presenta

todas las asociaciones significativas en la incidencia de anemia durante todo el seguimiento en los tres periodos considerados en conjunto y por separado.

Un fenómeno similar ocurre con la incidencia de trombocitopenia (tabla 26): mayor riesgo global en los pacientes con neoplasias hematolinfoides y los pacientes atendidos en la Clínica Materno Infantil San Luis, con riesgo de trombocitopenia en los periodos 2 y tres dependiente en buena medida de lo que haya pasado en los primeros dos meses de tratamiento.

Los pacientes con neoplasias hematolinfoides tienen el doble de riesgo de tener episodios de neutropenia febril que los otros pacientes, a más que la incidencia de tales complicaciones en el tercer periodo de seguimiento depende de los que haya ocurrido al respecto en los dos primeros meses de tratamiento (tabla 27).

Tabla 22. Incidencia de anemia según las características clínicas y sociodemográficas disponibles

Variable	Tasa (episodios/100 meses-persona)				Tasa relativa de incidencia cruda (IC95%)			
	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3	Total	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3	Total
<i>Sexo</i>								
Masculino	103.41	35.23	36.05	66.03	1.78 (1.21-2.62)	1.30 (0.80-2.09)	1.68 (0.86-3.28)	1.67 (1.27-2.19)
Femenino	58.06	21.43	17.86	41.95		Referente		
<i>Edad (años)</i>								
0-3	97.73	63.64	6.82	56.06	1.67 (0.92-3.06)	1.59 (0.73-3.49)	0.34 (0.08-1.07)	1.55 (0.99-2.43)
4-7	81.25	60.42	23.91	62.68	1.39 (0.76-2.57)	1.51 (0.69-3.30)	2.28 (0.78-6.65)	1.71 (1.11-2.65)
8-11	91.18	34.38	46.88	58.16	1.56 (0.83-2.94)	0.86 (0.35-2.14)	2.34 (0.78-7.06)	1.54 (0.97-2.46)
12-15	58.33	40.00	20.00	40.63		Referente		
<i>Procedencia</i>								
Area Metr Bucaram	85.00	51.67	29.31	56.18		Referente		
Otros Santander	77.50	44.44	13.89	46.43	0.91 (0.58-1.42)	0.86 (0.47-1.57)	0.45 (0.17-1.21)	0.78 (0.56-1.09)
Otros departamentos	90.00	60.42	14.67	64.38	1.06 (0.71-1.58)	1.17 (0.70-1.94)	1.34 (0.71-2.54)	1.13 (0.85-1.49)
<i>Residencia</i>								
Urbana	90.16	54.17	27.12	57.50	1.49 (0.89-2.47)	1.18 (0.62-2.24)	0.59 (0.30-1.17)	1.22 (0.87-1.72)
Rural	60.71	45.83	45.83	51.32		Referente		
<i>Nivel socioeconómico</i>								
Bajo	128.57	70.37	53.70	84.76	2.20 (1.55-3.12)	1.67 (1.06-2.61)	3.38 (1.78-6.39)	2.18 (1.69-2.81)
Medio/alto	58.51	42.22	15.91	31.25		Referente		
<i>Institución</i>								
C MI San Luis	139.71	70.59	50.00	87.13	3.58 (2.40-5.34)	1.92 (1.20-3.05)	3.80 (1.87-7.01)	3.03 (2.30-4.00)
HUS	39.02	36.84	13.16	29.91		Referente		
<i>Tipo neoplasia</i>								
Hematolinfoide	107.00	69.79	15.22	76.03	7.44 (3.64-15.2)	3.72 (1.86-7.46)	2.46 (1.10-5.54)	4.63 (3.04-7.05)
Otro tipo	16.00	18.75	37.50	16.67		Referente		
<i>Tiempo de diagnóstico</i>								
Primeras 2 semanas	87.50	56.52	27.27	57.97	1.13 (0.74-1.75)	1.85 (1.04-3.30)	2.19 (1.03-4.65)	1.42 (1.04-1.94)
Entre 3 y 4 semanas	88.46	66.67	43.75	66.89	1.12 (0.73-1.73)	1.57 (0.86-2.86)	1.36 (0.59-3.16)	1.24 (0.90-1.72)
>4 semanas	78.00	36.00	20.00	44.67		Referente		

Tabla 23. Incidencia de trombocitopenia según las características clínicas y sociodemográficas disponibles

Variable	Tasa (episodios/100 meses-persona)				Tasa cruda de incidencia (IC95%)			
	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3	Total	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3	Total
<i>Sexo</i>								
Masculino	92.05	43.18	30.23	55.34	2.28 (1.46-3.57)	0.90 (0.55-1.47)	1.21 (0.63-2.32)	1.54 (1.16-2.07)
Femenino	40.32	48.21	25.00	37.93	Referente			
<i>Edad (años)</i>								
0-3	115.91	65.91	6.82	56.82	2.14 (1.16-3.93)	2.64 (1.02-6.81)	0.19 (0.05-0.75)	1.81 (1.16-2.83)
4-7	47.92	50.00	43.48	47.18	0.88 (0.45-1.75)	2.00 (0.76-5.24)	1.24 (0.53-2.94)	1.34 (0.85-2.12)
8-11	55.88	21.88	31.25	36.73	1.03 (0.51-2.09)	0.88 (0.28-2.76)	0.89 (0.34-2.35)	1.02 (0.61-1.69)
12-15	54.17	25.00	35.00	39.06	Referente			
<i>Procedencia</i>								
Area Metr Bucaram	83.33	48.33	29.31	53.93	Referente			
Otros Santander	62.50	44.44	19.44	42.86	0.75 (0.46-1.21)	0.92 (0.50-1.69)	0.66 (0.28-1.60)	0.75 (0.53-1.07)
Otros departamentos	62.00	41.67	33.33	45.89	0.74 (0.48-1.16)	0.86 (0.49-1.52)	1.14 (0.57-2.25)	0.84 (0.61-1.14)
<i>Residencia</i>								
Urbana	79.51	47.50	26.27	51.36	2.47 (1.25-4.90)	1.43 (0.68-2.99)	0.70 (0.33-1.47)	1.63 (1.08-2.46)
Rural	32.14	33.33	37.50	34.21	Referente			
<i>Nivel socioeconómico</i>								
Bajo	76.79	55.56	44.44	65.24	1.68 (1.15-2.46)	1.43 (0.88-2.33)	2.44 (1.30-4.60)	1.73 (1.32-2.26)
Medio/alto	56.38	38.89	18.18	38.24	Referente			
<i>Institución</i>								
C MI San Luis	122.06	63.24	40.91	75.74	4.35 (2.74-6.91)	2.18 (1.31-3.65)	2.39 (1.23-4.63)	3.18 (2.35-4.30)
HUS	28.05	28.95	17.11	24.79	Referente			
<i>Tipo neoplasia</i>								
Hematolinfoide	35.96	60.42	35.42	66.10	10.1 (4.1-24.8)	4.14 (1.89-9.08)	2.71 (1.14-6.47)	5.36 (3.31-8.69)
Otro tipo	3.47	14.58	13.04	12.50	Referente			
<i>Tiempo de diagnóstico</i>								
Primeras 2 semanas	62.50	63.04	36.36	54.35	1.13 (0.72-1.77)	3.13 (1.47-6.64)	2.53 (1.05-6.10)	1.60 (1.13-2.27)
Entre 3 y 4 semanas	78.85	56.25	35.42	57.43	0.89 (0.55-1.45)	3.50 (1.66-7.40)	2.60 (1.07-6.31)	1.53 (1.07-2.19)
>4 semanas	70.00	18.00	14.00	34.00	Referente			

Tabla 24. Incidencia de neutropenia febril según las características clínicas y sociodemográficas disponibles

Variable	Tasa (episodios/100 meses-persona)				Tasa cruda de incidencia (IC95%)			
	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3	Total	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3	Total
<i>Sexo</i>								
Masculino	8.40	22.73	16.28	21.37	1.55 (0.73-3.27)	1.41 (0.64-3.11)	0.91 (0.40-2.05)	1.36 (0.87-2.13)
Femenino	5.75	16.07	17.86	16.67	Referente			
<i>Edad (años)</i>								
0-3	18.18	22.73	20.45	20.45	0.87 (0.29-2.67)	0.83 (0.30-2.27)	2.05 (0.23-6.82)	2.10 (0.92-4.83)
4-7	31.25	27.08	18.75	26.06	1.50 (0.55-4.13)	1.19 (0.52-2.72)	1.96 (0.42-9.06)	2.64 (1.18-5.93)
8-11	11.76	18.75	12.50	14.29	0.56 (0.15-2.10)	Referente	1.25 (0.23-6.82)	1.41 (0.57-3.50)
12-15	20.83	-	10.00	10.94	Referente	-	Referente	Referente
<i>Procedencia</i>								
Area Metr Bucaram	25.00	25.00	15.52	21.91	Referente			
Otros Santander	22.50	11.11	13.89	16.07	0.90 (0.39-2.06)	0.44 (0.15-1.34)	0.90 (0.30-2.67)	0.69 (0.40-1.21)
Otros departamentos	16.00	20.83	20.83	19.18	0.64 (0.27-1.51)	0.83 (0.37-1.85)	1.34 (0.55-3.30)	0.86 (0.53-1.40)
<i>Residencia</i>								
Urbana	20.49	29.17	16.10	18.33	0.82 (0.35-1.90)	0.63 (0.67-1.47)	0.77 (0.29-2.07)	0.80 (0.48-1.33)
Rural	25.00	18.33	20.83	25.00	Referente			
<i>Nivel socioeconómico</i>								
Bajo	26.79	27.78	25.93	26.83	1.48 (0.74-2.97)	1.79 (0.86-3.70)	2.28 (1.01-5.14)	1.80 (1.18-2.76)
Medio/alto	18.09	15.56	11.36	15.07	Referente			
<i>Institución</i>								
C MI San Luis	30.88	26.47	22.73	26.73	2.30 (1.11-4.77)	1.83 (0.86-3.87)	1.92 (0.84-4.39)	2.10 (1.35-3.27)
HUS	13.41	14.47	11.84	13.25	Referente			
<i>Tipo neoplasia</i>								
Hematolinfoide	27.00	26.04	20.83	24.66	2.70 (1.04-7.01)	3.13 (1.09-8.98)	2.39 (0.82-7.01)	2.77 (1.53-5.00)
Otro tipo	10.00	8.33	8.70	9.03	Referente			
<i>Tiempo de diagnóstico</i>								
Primeras 2 semanas	14.58	30.43	27.27	23.91	0.61 (0.24-1.54)	2.17 (0.88-5.38)	3.40 (1.10-10.6)	1.49 (0.88-2.55)
Entre 3 y 4 semanas	25.00	16.67	16.67	19.59	1.04 (0.48-2.28)	1.19 (0.43-3.28)	2.08 (0.62-6.92)	1.21 (0.70-2.10)
>4 semanas	27.08	14.00	8.00	15.33	Referente			

Tabla 25. Tasas relativas de riesgo para anemia según el modelo de Poisson de las características clínicas y sociodemográficas disponibles

<b>Variable</b>	<b>Seguimiento completo</b>	<b>Periodo 1</b>	<b>Periodo 2</b>	<b>Periodo 3</b>
Neoplas hematolinf	3.60 (2.34-5.53)	5.98 (2.87-12.47)	2.42 (1.12-5.22)	0.67 (0.23-1.97)
C MI San Luis	2.03 (1.48-2.79)	2.37 (1.49-3.76)	1.01 (0.56-2.83)	1.22 (0.40-3.99)
Nivel socioec bajo	1.68 (1.28-2.22)	1.58 (1.07-2.34)	1.30 (0.76-2.21)	1.48 (0.54-3.99)
Sexo masculino	1.33 (1.00-1.75)	1.36 (0.91-2.05)	0.99 (0.58-1.68)	0.51 (0.21-1.22)
Tiemp dx < 2 sem	1.37 (1.00-1.88)	1.09 (0.68-1.73)	1.64 (0.87-3.10)	1.34 (0.48-3.75)
Tiemp dx 2-4 sem	1.46 (1.05-2.04)	1.34 (0.84-2.14)	1.50 (0.80-2.82)	2.12 (0.73-6.19)
Anemia periodo 1	N/A	N/A	1.14 (1.06-1.23)	1.20 (1.07-1.35)
Anemia periodo 2	N/A	N/A	N/A	1.52 (1.20-1.93)
<i>Pseudo <math>\sigma^2</math></i>	<i>0.270</i>	<i>0.282</i>	<i>0.193</i>	<i>0.493</i>

Tabla 26. Tasas relativas de riesgo para trombocitopenia según el modelo de Poisson de las características clínicas y sociodemográficas disponibles

<b>Variable</b>	<b>Seguimiento completo</b>	<b>Periodo 1</b>	<b>Periodo 2</b>	<b>Periodo 3</b>
Neoplas hematolinf	4.68 (2.80-7.82)	9.26 (3.65-23.50)	2.61 (1.09-6.27)	1.14 (0.27-4.87)
C MI San Luis	1.97 (1.36-2.86)	2.24 (1.29-3.88)	1.30 (0.64-2.62)	0.40 (0.10-1.58)
Nivel socioec bajo	1.58 (1.14-2.19)	1.42 (0.91-2.21)	1.34 (0.73-2.49)	2.14 (0.49-9.44)
Residencia urbana	1.90 (1.17-3.09)	2.05 (0.95-4.42)	1.60 (0.64-3.97)	0.26 (0.05-1.31)
Sexo masculino	1.11 (0.80-1.53)	1.75 (1.08-2.85)	0.61 (0.34-1.11)	0.07 (0.01-0.47)
Tiemp dx < 2 sem	1.60 (1.09-2.34)	0.86 (0.51-1.45)	3.19 (1.47-6.94)	3.85 (1.12-13.22)
Tiemp dx 2-4 sem	1.51 (1.03-2.20)	1.01 (0.61-1.65)	2.44 (1.09-5.43)	0.97 (0.25-3.79)
Tromboc periodo 1	N/A	N/A	1.14 (1.03-1.25)	1.53 (1.29-1.82)
Tromboc periodo 2	N/A	N/A	N/A	2.29 (1.60-3.27)
<i>Pseudo <math>\sigma^2</math></i>	<i>0.271</i>	<i>0.329</i>	<i>0.240</i>	<i>0.643</i>

Tabla 27. Tasas relativas de riesgo para neutropenia febril según el modelo de Poisson de las características clínicas y sociodemográficas disponibles

<b>Variable</b>	<b>Seguimiento completo</b>	<b>Periodo 1</b>	<b>Periodo 2</b>	<b>Periodo 3</b>
Neoplas hematolinf	2.06 (1.11-3.85)	2.26 (0.80-6.44)	1.74 (0.57-5.32)	1.25 (0.32-4.84)
C MI San Luis	1.72 (0.97-3.02)	2.00 (0.79-5.03)	1.54 (0.56-4.27)	0.90 (0.26-3.12)
Nivel socioec bajo	1.49 (0.88-2.52)	1.06 (0.44-2.49)	1.45 (0.55-3.82)	3.58 (1.06-12.11)
Neutr febr period 1	N/A	N/A	1.65 (0.87-3.15)	5.70 (2.16-15.09)
Neutr febr period 2	N/A	N/A	N/A	1.27 (0.64-2.51)
<i>Pseudo <math>\sigma^2</math></i>	<i>0.142</i>	<i>0.118</i>	<i>0.198</i>	<i>0.294</i>

## 7. DISCUSIÓN

El cáncer sigue siendo la principal causa de muerte en edad pediátrica, sólo superado por los accidentes.<sup>4</sup> Actualmente casi el 75% de los niños diagnosticados con cáncer sobreviven a esta enfermedad. Pese a esto, luego del inicio del manejo antineoplásico se presentan una serie de complicaciones y eventos adversos que originan morbimortalidad e incapacidad física o emocional, elevando los costos del servicio de salud por aumento de estancia hospitalaria, mayor número de tratamientos para las complicaciones y posibles secuelas.

Ya se han intentado implementar sistemas de alarma basados en los medicamentos usados para detectar eventos adversos en pacientes oncológicos pediátricos. Sin embargo el rendimiento de estos sistemas aun no es adecuado.<sup>38</sup> También se están realizando esfuerzos para que los niños puedan auto reportar los efectos adversos aunque estas medidas aún no se han implementado.<sup>39,40</sup> Una parte importante de estos eventos son prevenibles. Dado que una gran proporción de los episodios hospitalarios son relacionados con los medicamentos, las intervenciones dirigidas a la prevención de estos eventos tienen el potencial de hacer una diferencia sustancial.

En menores de 15 años de edad, los diagnósticos individuales más frecuentes son: leucemia linfoblástica aguda, astrocitoma, neuroblastoma, linfoma no hodgkin, y nefroblastoma. Las tasas de incidencia han aumentado desde mediados del siglo pasado, como lo refleja un estudio Europeo que demuestra aumento de la incidencia anual del 1,1% en el periodo entre 1978 al 1997<sup>7</sup>.

En nuestro medio no conocemos la incidencia de eventos adversos y complicaciones después del inicio del esquema terapéutico, no hay datos a nivel nacional o departamental. Por tal motivo se realizó un seguimiento a todos los

pacientes con diagnóstico inicial de cáncer en el año 2013 en la ciudad de Bucaramanga, tomando como referencia 2 instituciones de gran prestigio y en donde se maneja un gran volumen de niños con esta patología, para determinar las complicaciones y eventos adversos posteriores al manejo antineoplásico. Se incluyeron 34 pacientes diagnosticados en la Clínica Materno Infantil San Luis y 41 en el Hospital Universitario de Santander (HUS). Un total de 75 pacientes ingresaron al estudio y se encontró que 5 de ellos estuvieron hospitalizados en las dos instituciones, 5 pacientes fueron procedentes del HUS y en algún momento del manejo requirieron unidad de cuidados intensivos en la clínica san Luis.

Se encontró con mayor frecuencia, el diagnóstico de cáncer en el género masculino, con un porcentaje de 58.7% vs 41.3% en el género femenino, esto coincide con la literatura mundial y nacional en donde son más frecuentes los casos de cáncer en niños (64.8 por millón) en comparación con las niñas (40.3 por millón), como se evidencia en un estudio realizado sobre cáncer infantil en el área metropolitana de Bucaramanga del 2003 al 2007.<sup>9</sup>

En cuanto a los pacientes seleccionados, el 81.33% eran procedentes de zonas urbanas y tan solo el 18.7% pertenecían a áreas rurales, esto podría ser secundario a la mayor facilidad y oportunidad de consulta médica especializada en la ciudad. La mayoría de pacientes eran procedentes de Bucaramanga o de su área metropolitana, siendo la minoría departamentos como Cundinamarca y Arauca.

El estrato medio (niveles 3 y 4) fue donde se presentaron más diagnósticos de cáncer con un 60%, seguido del estrato bajo (niveles 1 y 2) en un 37.3% y por último el 2,7% del estrato alto (niveles 5 y 6) posiblemente secundario al tipo de paciente que es atendido en las dos instituciones donde se realizó el estudio.

Los pacientes del régimen subsidiado fueron el 52% esto se debe a que la institución con más número de casos diagnosticados fue el HUS, que al ser una institución de carácter público presta atención al régimen subsidiado casi en su totalidad.

La neoplasia con mayor presentación fue la leucemia, en cuanto a los tumores sólidos, los óseos y los del sistema nervioso central fueron los más frecuentes. Esto coincide con la epidemiología mundial en donde la leucemia equivale al 30-35% del cáncer infantil, siendo el 75% equivalente a la leucemia linfoide aguda, considerándose la enfermedad maligna más frecuente en pediatría.<sup>4</sup>

Los periodos de seguimiento realizados fueron tres. El periodo en el que hubo mayores días de hospitalización fue el primero ya que muchos de los pacientes fueron ingresados con síndrome febril o constitucional en estudio, con hallazgo de neoplasia durante la hospitalización y posterior a esto, debieron cumplir con el esquema antineoplásico planteado, y en el caso de las leucemias con la fase de inducción que en promedio son 34 días.

Un poco más de la mitad de los 75 pacientes requirieron solo una hospitalización durante el primer periodo de seguimiento, pero en general se requirieron con más frecuencia, entre dos y cuatro hospitalizaciones en los tres periodos de observación. Durante el primero fue mucho más tiempo (mediana 34 días,) que en el segundo y el tercero con medianas de 10 y 6 respectivamente, este último tuvo el mayor número de ingresos pero menor número de días de hospitalización por lo mencionado anteriormente.

En el seguimiento por periodos tenemos que el tratamiento más utilizado en todos fue la quimioterapia, esto se debió a que el cáncer con mayor número de casos fue la leucemia, en segundo lugar estuvo la cirugía y por último la radioterapia con un total de 5 casos ambos reportados durante el primer periodo.

La etapa con mayor necesidad de uci fue la primera, siendo reflejo de mayor compromiso multisistémico, producto del cáncer sin manejo previo y del tratamiento antineoplásico que genera inmunosupresión.

El uso de catéteres centrales predominó en el primer periodo, el que más se utilizó fue el CVC seguido por el implantofix, siendo el primero el que más presentó infecciones.

Durante el seguimiento se encontraron 1008 complicaciones de las cuales 534 (52,9%) fueron reportadas en la primera fase, seguido del periodo 2 con 274 (27.1%) y la tercera etapa con 200 (19.8%). En su totalidad se presentaron 31 eventos adversos, los cuales tuvieron una distribución similar a las complicaciones, posiblemente secundario al mayor tiempo de hospitalización que ocurrió en el primer periodo.

El grupo con mayor número de complicaciones fue el hematológico con un total de 621 casos (61.61%), seguido del grupo infeccioso con 126 (12.50%), esto obedece a la inmunosupresión presentada por el freno medular generado por los quimioterapéuticos. Dentro de los trastornos hematológicos, se encuentran la anemia, trombocitopenia y neutropenia febril con una mediana de presentación de 13, 14 y 16 días respectivamente. La fiebre estuvo presente con una mediana de aparición de 30 días. El tercer sistema en su orden de frecuencia fue el gastrointestinal entre las que se destacan complicaciones como la diarrea y el vómito, posiblemente por la poca tolerancia de los medicamentos suministrados. Solo el 3 % de las complicaciones dejó algún compromiso de órgano.

El sistema con mayor severidad de complicaciones o eventos adversos fue el hematológico con 9 casos (39.13%) en la severidad 5 y 240 casos (85.11%) en la severidad 4, posiblemente secundario al freno medular por el tratamiento antineoplásico.

Entre las complicaciones por sistemas específicos encontramos la anemia, trombocitopenia y neutropenia febril; con mayor asociación con el diagnóstico de neoplasia hematolinfoide que con otras entidades malignas. Además tener anemia en los dos primeros meses, eleva el riesgo en un 14 % de tener anemia en el tercer y cuarto mes y del 20% en el quinto y sexto mes en el grupo de pacientes con neoplasias hematolinfoides. Se evidencio mayor asociación entre neoplasia hematolinfoide con anemia, trombocitopenia y neutropenia febril en la Clínica San Luis que en el Hospital universitario de Santander posiblemente a el uso de medicamentos con mejor biodisponibilidad comparados con los medicamentos genéricos.

Los eventos adversos fueron más frecuentes en el primer periodo, encontrando el mayor número de casos de flebitis, con una mediana de presentación de 9 días. Ningún evento fue tan severo como para dejar complicaciones en algún sistema u órgano.

Con respecto a los eventos adversos y complicaciones, 88 (8.5%) fueron de severidad 1; 354 (34.2%) severidad 2; 288 (27.8%) severidad 3; 282 (27.3%) severidad 4; y 23 (2.2%) severidad 5. Esto demuestra la severidad y riesgo de morbimortalidad a la que los pacientes oncológicos pueden presentar.

Se esperaba que la incidencia de eventos adversos en nuestro medio fuera parecida a la observada en la literatura mundial, uno de cada 10 pacientes hospitalizados 38,41. Se encontraron 24 pacientes con algún evento adverso de 75 pacientes (32%), ya que algunos presentaron más de un evento adverso en el seguimiento, lo que representa alrededor de 1 de cada 3 pacientes. Este registro es mayor en comparación con la literatura mundial como reflejo de medidas que incentivan la notificación de los eventos adversos en el formato de historia clínica, ninguno de estos eventos adversos dejo secuela, ni tuvo la máxima severidad. Los eventos adversos se debieron en su mayoría a flebitis, posiblemente sea

secundario al efecto de algunos medicamentos o al tiempo prolongado de la veno punción para el cumplimiento del esquema farmacológico.

De los 75 pacientes, se encontraron 5 muertes en el seguimiento a los 6 meses, lo que equivale a 6.6%. En la actualidad la sobrevida de pacientes con cáncer se ubica entre 75-80%. La progresión o recurrencia del cáncer inicial es la principal causa de muerte en el período después del diagnóstico inicial. 15 años después del diagnóstico, la tasa de mortalidad se atribuye principalmente a accidentes, suicidio y asalto. A los 30 años, las dos causas más importantes de mortalidad son neoplasias malignas subsiguientes y los problemas cardiovasculares.<sup>42</sup>

El estudio tuvo algunas limitaciones como no contar con registro de las complicaciones que se presentaron en forma ambulatoria y de las cuales no hay registro en la historia clínica. Además de los pacientes hospitalizados, dependimos del sistema de notificación realizado; si alguna notificación o evento adverso se presentó y no se notificó en la historia clínica, no fue contado en nuestro análisis.

Los objetivos del estudio planteados inicialmente se cumplieron a cabalidad excepto el de establecer la relación entre complicación o evento adverso y el tipo de medicamento y la intensidad de la dosis, ya que no se tuvo en cuenta, los fármacos suministrados y las relaciones entre las complicaciones que se generaron. Esto puede ser motivo de futuras investigaciones en el tema.

En conclusión el inicio del esquema antineoplásico acarrea un sin número de eventos que pueden generar gran morbimortalidad. Consideramos de especial interés 3 grandes sistemas: las complicaciones hematológicas, infecciosas y gastrointestinales, en ese orden de frecuencia, por su rapidez, número y gravedad de presentación. Conocer esto nos ayuda a identificarlas y a realizar una búsqueda minuciosa para tratarlas.

## 8. CONCLUSIONES

- Se encontró con mayor frecuencia el diagnóstico de cáncer en el género masculino, con un porcentaje de 58.7% vs en el género femenino de 41.3%.
- El mes con mayor número de casos con diagnóstico de cáncer fue julio.
- En cuanto a los pacientes seleccionados, el 81.33% eran procedentes de zonas urbanas y tan solo el 18.7% pertenecían a áreas rurales.
- El estrato medio (niveles 3 y 4) fue donde hubo más diagnósticos de cáncer con un 60%.
- Los pacientes del régimen subsidiado fueron el 52%.
- La edad de mayor presentación de cáncer fue a los 2 años.
- La neoplasia de mayor presentación fue la leucemia, en cuanto a los tumores sólidos los óseos y los del sistema nervioso central fueron los más frecuentes.
- Posterior al inicio del tratamiento antineoplásico tenemos 3 sistemas de especial interés: las complicaciones hematológicas, infecciosas y gastrointestinales.
- El grupo con mayor número de complicaciones fue el hematológico con un total de 621 casos (61.61%), seguido del grupo infeccioso con 126 (12.50%).
- El sistema con mayor severidad de complicaciones o eventos adversos fue el hematológico.
- La anemia presentó mayor asociación con el diagnóstico de neoplasia hematolinfóide, que con otras malignidades, ser atendido en la Clínica Materno infantil San Luis, ser de bajo estrato socioeconómico, ser varón, un intervalo menor a dos semanas entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico y tener entre 4 y 7 años están relacionados con neoplasias hematolinfoides.
- La neoplasia hematolinfóide también está asociado a mayor frecuencia de presentar trombocitopenia y neutropenia febril, entre los factores de riesgo encontramos ser menor de 4 años, bajo estrato socioeconómico, menos de 4

semanas entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico, residir en zona urbana y ser varón.

- Tener anemia en los dos primeros meses, eleva el riesgo en un 14 % de tener anemia en el tercer y cuarto mes y del 20% en el quinto y sexto mes.
- Los eventos adversos fueron más frecuentes en el primer periodo, encontrando el mayor número de casos secundario a flebitis con una mediana de presentación de 9 días.
- En el seguimiento por periodos tenemos que el tratamiento más utilizado en todos fue la quimioterapia. La adherencia a la quimioterapia fue en todos los periodos superior al 97%.
- La etapa de mayor necesidad de UCI fue los primeros dos meses del diagnóstico.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gerali M, Servitzoglou M, Paikopoulo D, Madianos M, Vasilatou-Kosmidis H. Problems in Children With Cancer in the Initial Period of Treatment. *Cancer Nurs.* 2011 Jul-Aug;34(4):269-76
2. Bañeres J, Orrego C, Suñol R, Ureña V. Los sistemas de registro y notificación de efectos adversos y de incidentes: una estrategia para aprender de los errores. *Rev Calidad Asistencial* 2005;20(4):216-22
3. Weaver SJ, Lubomksi LH, Wilson RF, Pfoh ER, Martinez KA, Dy SM. Promoting a Culture of Safety as a Patient Safety Strategy. A Systematic Review. *Annals of Internal Medicine.* Volume 158. Number 5 (Part 2) March 2013
4. Yang CP, Hung IJ, Jaing TH, Chang WH. Cancers in infancy: percent distribution and incidence rates. *Acta Paediatr Taiwan.* 2006 Nov-Dec;47(6):273-7
5. Enska K, Bertero C. Young Adult Survivors of Childhood Cancer; Experiences Affecting Self-image, Relationships, and Present Life. *Cancer Nurs.* 2010 Jan-Feb;33(1):E18-24
6. Hui Chen M, Colan ST, Diller L. Cardiovascular Disease Cause of Morbidity and Mortality in Adult Survivors of Childhood Cancers. *Circ Res.* 2011 Mar 4;108(5):619-28
7. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev.* 2010 Jun;36(4):277-85
8. Kudret C, Ali Varan A, Akyuz C, Tezer Kutluk S. Second Neoplasms in Pediatric Patients Treated for Cancer: A Center's 30-year Experience. *J J Pediatr Hematol Oncol.* 2006 Jun;28(6):374-8
9. Uribe Perez CJ, Amado Niño C, Ramirez A. Cáncer infantil en el área metropolitana de Bucaramanga. *Medunab* 2003-2007. Vol. 14(2):86-93
10. Simon A, Ammann R, Bode U, Fleischhack G, Wenchel H, Schwamborn D, Gravou C, et al. Healthcare-associated infections in pediatric cancer patients:

- results of a prospective surveillance study from university hospitals in Germany and Switzerland. *BMC Infectious Diseases* 8 (2008): 70
11. Nowak-Go U, Ahlke E, Fleischhack G, Schwabe D, Schobess R, Schumann C, Junker R. Thromboembolic events in children with acute lymphoblastic leukemia (BFM protocols): prednisone versus dexamethasone administration. *Blood*. 2003 Apr 1;101(7):2529-33
  12. Visscher C, Rassekh S, Castro-pastrana I, Shereck E, Carleton B, Hayden M. Pharmacogenomics of serious adverse drug reactions In pediatric oncology *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2011;18:e134-51
  13. Ness K, Armenian S, Kadan-Lottick N, Gurney JG. Adverse effects of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: general overview and implications for long-term cardiac health. *Expert Rev Hematol*. 2011 Apr;4(2):185-97
  14. Massimino M, Gandola L, Seregini E, Bongarzone I, Morosi C, Collini P. Thyroid iatrogenic sequelae after treatment of pediatric cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Oct;53(5):526-35
  15. Lacoura B, Guyot-Goubin A, Guissoua S. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries. *European Journal of Cancer Prevention* 2010, 19:173–181
  16. VanWaas M, Neggers S, Aart-Jan van der Lelij. The Metabolic Syndrome in Adult Survivors of Childhood Cancer, a Review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 Apr;32(3):171-9
  17. Picot B, Levitt G, Sullivan I, Baxter L, Clegg A. Cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review
  18. Nowak-Göttl U, Kenet G, Mitchell LG. Thrombosis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: epidemiology, aetiology, diagnosis, prevention and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009 Mar;22(1):103-14
  19. Chen M, Colan SD, Diller L. Cardiovascular Disease Cause of Morbidity and Mortality in Adult Survivors of Childhood Cancers. *Circ Res*. 2011 Mar 4;108(5):619-28

20. Madre C, Orbach D, Baudouin V, Brisse H, Bessa F, Schleiermacher G, Pacquemen H. Hypertension in Childhood Cancer A Frequent Complication of Certain Tumor Sites. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006 Oct;28(10):659-64
21. Koskenvuo M, MerjaMo"tto"nen, RahialaJ,Ulla M. Saarinen-Pihkala, PekkaRiikonen, MattiWaris, Ziegler T, MattiUhari, MD, Toivo T. Salmi. Respiratory Viral Infections in Children With Leukemia. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Nov;27(11):974-80
22. Nuver J, Smit AJ, Postma A, Sleijfer DT, Gietema JA. The metabolic syndrome in long-term cancer survivors, an important target for secondary preventive measures. *Cancer Treat Rev.* 2002 Aug;28(4):195-214
23. Brufsky AM. Cancer treatment-induced bone loss: pathophysiology and clinical perspectives. *Oncologist.* 2008 Feb;13(2):187-95
24. Farzana D. Pashankar, J. Hale Season, Joseph McNamara, Dinesh S. Pashankar. Acute Constipation in Children Receiving Chemotherapy for Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011 Oct;33(7):e300-3
25. Patel S, Katz E, Richardson R, Rimmer M. Cognitive and Problem Solving Training in Cancer: A Pilot Project. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009 Sep;31(9):670-7
26. Gerali M, Servitzoglou M, Paikopoulou D, Madianos M, Vasilatou-Kosmidis H. Psychological. Psychological problems in children with cancer in the initial period of treatment. *Cancer Nurs.* 2011 Jul-Aug;34(4):269-76
27. Afifya M, Elshahawib H, Adly A. Posttraumatic stress disorders in long-term Egyptian survivors after childhood cancer. *Middle East Current Psychiatry* 2012. 19:40–47
28. Collins L, Nayiager T, Doring N, Kennedy C, Webber C, Halton J. Nutritional Status at Diagnosis in Children with Cancer I. An Assessment by Dietary Recall—Compared With Body Mass Index and Body Composition Measured by Dual Energy X-ray Absorptiometry. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:e299–3
29. Hudson M. Reproductive Outcomes for Survivors of Childhood Cancer. *Obstet Gynecol.* 2010 Nov;116(5):1171-83

30. Vargas P. L. Cáncer en pediatría. Aspectos generales. Rev. chil. pediatr. jul. 2000. 71 (4):78-86
31. Alvarez JS, Armstrong M, Constined LS, Friedmane D. Long-term effects of treatments for childhood cancers. Current Opinion in Pediatrics 2007, 19:23–31
32. Castillo Plata MA. Evaluacion de la validez de criterio de la troponinaT para el diagnóstico de cardiotoxicidad por antraciclinas. Hospital Universitario de Santander. 2012
33. Coradini P, Cigana MA, Selistre S, Rosito L, BrunettoA .Ototoxicity FromCisplatin Therapy in Childhood Cancer. J Pediatr Hematol Oncol. 2007 Jun;29(6):355-60.
34. López P, López E. Neutropenia Febril en Pediatría. Infect. vol.12 no.1 Bogotá Jan./Mar. 2008
35. Trujillo Vargas ML. Caracterización de los pacientes pediátricos oncologicos con neutropenia severa febril, en el Hospital Universitario de Santander en el periodo de 2007- 2008
36. Amat JN, Torrent M. Urgencias oncológicas. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Urgencias Pediátricas SEUP-AEP
37. Tazi I1, Nafil H, Elhoudzi J, Mahmal L, Harif M. Management of pediatric tumor lysis syndrome. Arab J Nephrol Transplant. 2011 Sep;4(3):147-54
38. Call RJ, Burlison JD, Robertson JJ, Scott JR, Baker DK, Rossi MG, Howard SC, Hoffman JM. Adverse Drug Event Detection in Pediatric Oncology and Hematology Patients: Using Medication Triggers to Identify Patient Harm in a Specialized Pediatric Patient Population. J Pediatr 2014; 165(3):447-52.e4
39. Reeve BB, PhD, Withycombe JS, Baker JN, Hooke MC, PLYons JC, Mowbray C, Wang J, Freyer, et al. The first step to integrating the child's voice in adverse event reporting in oncology trials: A content validation study among pediatric oncology clinicians. Pediatr blood cancer 2013;60(7):1231-6
40. Reeve B.B, Withycombe J, Tomlinson D, Sung L, Mowbray C, Martens C, Mack J.W, Lyons J.C, et al. Integrating the child's voice in adverse event reporting in oncology trials: Initial steps in the pediatric pro-ctcae initiative. Poster

presentation at ISPOR's 19th Annual International Meeting. Montreal, Quebec, CA May 2014

41. De Vries EN, Ramrattan MA, Smorenburg SM, Gouma DJ, Boermeester MA. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. *Qual Saf Health Care*. 2008 Jun;17(3):216-23
42. Gibson TM, Robison LL. Impact of Cancer Therapy-Related Exposures on Late Mortality in Childhood Cancer Survivors. *Chem Res Toxicol*. 2014 Dec 19. [Epub ahead of print]

## BIBLIOGRAFÍA

- Afify M, Elshahawib H, Adly A. Posttraumatic stress disorders in long-term Egyptian survivors after childhood cancer. *Middle East Current Psychiatry* 2012. 19:40–47
- Alvarez JS, Armstrong M, Constined LS, Friedmane D. Long-term effects of treatments for childhood cancers. *Current Opinion in Pediatrics* 2007, 19:23–31
- Amat JN, Torrent M. Urgencias oncológicas. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Urgencias Pediátricas SEUP-AEP*
- Bañeres J, Orrego C, Suñol R, Ureña V. Los sistemas de registro y notificación de efectos adversos y de incidentes: una estrategia para aprender de los errores. *Rev Calidad Asistencial* 2005;20(4):216-22
- Brufsky AM. Cancer treatment-induced bone loss: pathophysiology and clinical perspectives. *Oncologist*. 2008 Feb;13(2):187-95
- Call RJ, Burlison JD, Robertson JJ, Scott JR, Baker DK, Rossi MG, Howard SC, Hoffman JM. Adverse Drug Event Detection in Pediatric Oncology and Hematology Patients: Using Medication Triggers to Identify Patient Harm in a Specialized Pediatric Patient Population. *J Pediatr* 2014; 165(3):447-52.e4
- Castillo Plata MA. Evaluacion de la validez de criterio de la troponinaT para el diagnóstico de cardiotoxicidad por antraciclinas. *Hospital Universitario de Santander*. 2012
- Chen M, Colan SD, Diller L. Cardiovascular Disease Cause of Morbidity and Mortality in Adult Survivors of Childhood Cancers. *Circ Res*. 2011 Mar 4;108(5):619-28
- Collins L, Nayiager T, Doring N, Kennedy C, Webber C, Halton J. Nutritional Status at Diagnosis in Children with Cancer I. An Assessment by Dietary Recall— Compared With Body Mass Index and Body Composition Measured by Dual Energy X-ray Absorptiometry. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:e299–3
- Coradini P, Cigana MA, Selistre S, Rosito L, Brunetto A. Ototoxicity From Cisplatin Therapy in Childhood Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007 Jun;29(6):355-60.

De Vries EN, Ramrattan MA, Smorenburg SM, Gouma DJ, Boermeester MA. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. *Qual Saf Health Care*. 2008 Jun;17(3):216-23

Enska K, Bertero C. Young Adult Survivors of Childhood Cancer; Experiences Affecting Self-image, Relationships, and Present Life. *Cancer Nurs*. 2010 Jan-Feb;33(1):E18-24

Farzana D, Pashankar, J. Hale Season, Joseph McNamara, Dinesh S. Pashankar. Acute Constipation in Children Receiving Chemotherapy for Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011 Oct;33(7):e300-3

Gerali M, Servitzoglou M, Paikopoulou D, Madianos M, Vasilatou-Kosmidis H. Problems in Children With Cancer in the Initial Period of Treatment. *Cancer Nurs*. 2011 Jul-Aug;34(4):269-76

Gerali M, Servitzoglou M, Paikopoulou D, Madianos M, Vasilatou-Kosmidis H. Psychological. Psychological problems in children with cancer in the initial period of treatment. *Cancer Nurs*. 2011 Jul-Aug;34(4):269-76

Gibson TM, Robison LL. Impact of Cancer Therapy-Related Exposures on Late Mortality in Childhood Cancer Survivors. *Chem Res Toxicol*. 2014 Dec 19. [Epub ahead of print]

Hudson M. Reproductive Outcomes for Survivors of Childhood Cancer. *Obstet Gynecol*. 2010 Nov;116(5):1171-83

Hui Chen M, Colan ST, Diller L. Cardiovascular Disease Cause of Morbidity and Mortality in Adult Survivors of Childhood Cancers. *Circ Res*. 2011 Mar 4;108(5):619-28

Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev*. 2010 Jun;36(4):277-85

Koskenvuo M, Merja Mo'tto'nen, Rahiala J, Ulla M. Saarinen-Pihkala, Pekka Riikonen, Matti Waris, Ziegler T, Matti Uhari, MD, Toivo T. Salmi. Respiratory Viral Infections in Children With Leukemia. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Nov;27(11):974-80

Kudret C, Ali Varan A, Akyuz C, Tezer Kutluk S. Second Neoplasms in Pediatric Patients Treated for Cancer: A Center's 30-year Experience. *J J Pediatr Hematol Oncol.* 2006 Jun;28(6):374-8

Lacoura B, Guyot-Goubin A, Guissoua S. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries. *European Journal of Cancer Prevention* 2010, 19:173–181

López P, López E. Neutropenia Febril en Pediatría. *Infect.* vol.12 no.1 Bogotá Jan./Mar. 2008

Madre C, Orbach D, Baudouin V, Brisse H, Bessa F, Schleiermacher G, Pacquemen H. Hypertension in Childhood Cancer A Frequent Complication of Certain Tumor Sites. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006 Oct;28(10):659-64

Massimino M, Gandola L, Seregini E, Bongarzone I, Morosi C, Collini P. Thyroid iatrogenic sequelae after treatment of pediatric cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2009 Oct;53(5):526-35

Ness K, Armenian S, Kadan-Lottick N, Gurney JG. Adverse effects of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: general overview and implications for long-term cardiac health. *Expert Rev Hematol.* 2011 Apr;4(2):185-97

Nowak-Go U, Ahlke E, Fleischhack G, Schwabe D, Schobess R, Schumann C, Junker R. Thromboembolic events in children with acute lymphoblastic leukemia (BFM protocols): prednisone versus dexamethasone administration. *Blood.* 2003 Apr 1;101(7):2529-33

Nowak-Göttl U, Kenet G, Mitchell LG. Thrombosis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: epidemiology, aetiology, diagnosis, prevention and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009 Mar;22(1):103-14

Nuver J, Smit AJ, Postma A, Sleijfer DT, Gietema JA. The metabolic syndrome in long-term cancer survivors, an important target for secondary preventive measures. *Cancer Treat Rev.* 2002 Aug;28(4):195-214

Patel S, Katz E, Richardson R, Rimmer M. Cognitive and Problem Solving Training in Cancer: A Pilot Project. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009 Sep;31(9):670-7

Picot B, Levitt G, Sullivan I, Baxter L, Clegg A. Cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review

Reeve B.B, Withycombe J, Tomlinson D, Sung L, Mowbray C, Martens C, Mack J.W, Lyons J.C, et al. Integrating the child's voice in adverse event reporting in oncology trials: Initial steps in the pediatric pro-ctcae initiative. Poster presentation at ISPOR's 19th Annual International Meeting. Montreal, Quebec, CA May 2014

Reeve BB, PhD, Withycombe JS, Baker JN, Hooke MC, PLYons JC, Mowbray C, Wang J, Freyer, et al. The first step to integrating the child's voice in adverse event reporting in oncology trials: A content validation study among pediatric oncology clinicians. *Pediatr blood cancer* 2013;60(7):1231-6

Simon A, Ammann R, Bode U, Fleischhack G, Wenchel H, Schwamborn D, Gravou C, et al. Healthcare-associated infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from university hospitals in Germany and Switzerland. *BMC Infectious Diseases* 8 (2008): 70

Tazi I1, Nafl H, Elhoudzi J, Mahmal L, Harif M. Management of pediatric tumor lysis syndrome. *Arab J Nephrol Transplant*. 2011 Sep;4(3):147-54

Trujillo Vargas ML. Caracterización de los pacientes pediátricos oncológicos con neutropenia severa febril, en el Hospital Universitario de Santander en el periodo de 2007- 2008

Uribe Perez CJ, Amado Niño C, Ramirez A. Cáncer infantil en el área metropolitana de Bucaramanga. *Medunab2003-2007*. Vol. 14(2):86-93

VanWaas M, Neggers S, Aart-Jan van der Lelij. The Metabolic Syndrome in Adult Survivors of Childhood Cancer, a Review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 Apr;32(3):171-9

Vargas P. L. Cáncer en pediatría. Aspectos generales. *Rev. chil. pediatr*. jul. 2000. 71 (4):78-86

Visscher C, Rassekh S, Castro-pastrana I, Shereck E, Carleton B, Hayden M. Pharmacogenomics of serious adverse drug reactions In pediatric oncology *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2011;18:e134-51

Weaver SJ, Lubomksi LH, Wilson RF, Pfoh ER, Martinez KA, Dy SM. Promoting a Culture of Safety as a Patient Safety Strategy. A Systematic Review. *Annals of Internal Medicine*. Volume 158. Number 5 (Part 2) March 2013

Yang CP, Hung IJ, Jaing TH, Chang WH. Cancers in infancy: percent distribution and incidence rates. *Acta Paediatr Taiwan*. 2006 Nov-Dec;47(6):273-7

## ANEXOS

### Anexo A. Formulario de Recolección de Datos

<b>EVENTOS ADVERSOS Y COMPLICACIONES EN NIÑOS CON CÁNCER EN TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO</b>					
<b>Nombre</b>				<b>Fecha</b>	
<b>Identificación</b>				<b>Institución</b>	
<b>Edad</b>		<b>Sexo</b>	F	M	<b>Diagnostico</b>
<b>Seguridad social</b>				<b>Tratamiento antineoplásico</b>	
<b>Observaciones:</b>					
<b>Señale según el desenlace:</b>					
___muerte				___hospitalización: inicial o prolongada	
___enfermedad o daño que amenace la vida				___daño de una función o estructura corporal	
___no hubo daño				___intervención médica o quirúrgica	

<b>Sistema con Complicación/ evento adverso</b>	<b>Grado</b>					<b>Sistema con Complicación/ evento adverso</b>	<b>Grado</b>				
<b>ALTERACIONES EN EL SISTEMA LINFÁTICO O SANGUÍNEO</b>	1	2	3	4	5	<b>MEDULA OSEA</b>	1	2	3	4	5
1. Glóbulos blancos						1. Celularidad					
2. Hemoglobina											
3. Plaquetas											
4. Neutrofilos											
5. Linfocitos											

<b>Sistema con Complicación/ evento adverso</b>	<b>Grado</b>					<b>Sistema con Complicación/ evento adverso</b>	<b>Grado</b>				
<b>HÍGADO</b>	1	2	3	4	5	<b>PÁNCREAS</b>	1	2	3	4	5
1. ASAT						1. Amilasa					
2. ALAT						2. Glicemia					
3. Fosfatasa alcalina						3. Ecografía					
4. Bilirrubina											
5. Clínica											
<b>RENAL</b>	1	2	3	4	5	<b>TRASTORNOS GASTROINTESTINALES</b>	1	2	3	4	5
1. Bun						1. Estomatitis					
2. Creatinina						2. Dolor abdominal					
3. Depura creatinina						3. Constipación					
4. Ta sistólica						4. Diarrea					
5. Ta diastólica						5. Nauseas					
6. Proteinuria						6. Vomito					
7. Hematuria											
8. Disuria											
<b>PULMONAR</b>	1	2	3	4	5	<b>CARDIACO</b>	1	2	3	4	5
1. Capacidad vital						1. Ritmo cardiaco					
2. Pao2						2. Ecocardiograma					
3. Función alveolar						3. Isquemia /derrame					
4. Clínica						4. Función cardiaca					
<b>SNC</b>	1	2	3	4	5	<b>PIEL</b>	1	2	3	4	5
1. Periférico sensorial						1. Piel					
2. Periférico motor						2. Alopecia					

<b>Sistema con Complicación/ evento adverso</b>	<b>Grado</b>					<b>Sistema con Complicación/ evento adverso</b>	<b>Grado</b>				
3. Central cerebral											
4. Central general											
5. Cefalea											
6. Cortical											
<b>ALERGIA</b>	1	2	3	4	5	<b>COAGULACIÓN</b>	1	2	3	4	5
						1. Fibrinógeno					
						2. Tiempo de protrombina					
						3. Tiempo de tromboplastina total					
						4. Hemorragia					
<b>AUDICIÓN</b>	1	2	3	4	5	<b>ELECTROLITOS</b>	1	2	3	4	5
1. Objetivo						1. Sodio					
2. Subjetivo						2. Potasio					
						3. Calcio					
						4. Magnesio					
<b>INFECCIÓN</b>	1	2	3	4	5	<b>FIEBRE</b>	1	2	3	4	5
<b>ESTADO DE ANIMO</b>	1	2	3	4	5	<b>EVENTOS ADVERSOS</b>	1	2	3	4	5

Anexo B. Documento de consentimiento informado



**FACULTAD DE SALUD- ESCUELA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO PEDIATRÍA  
DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**INCIDENCIA DE EVENTOS ADVERSOS Y COMPLICACIONES EN NIÑOS CON  
CÁNCER EN TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO.**

**Nombre del Investigador Principal:** Dra. Silvia Cristina Martínez Rueda,  
Residente de Pediatría

**Nombre de la Organización:** Grupo PAIDOS

Según la Resolución 008430 de 4 de Octubre de 1993 por la cual se establecen las normas para la investigación en salud en Colombia, específicamente en el Artículo 15, en lo relacionado con el Consentimiento Informado, usted deberá conocer acerca de esta investigación y aceptar participar en ella si lo considera conveniente. Por favor lea con cuidado y haga las preguntas que desee hasta su total comprensión.

Se le dará una copia del Documento completo de consentimiento Informado.

**Justificación**

El tratamiento del cáncer en general y en la edad pediátrica en particular conlleva un alto riesgo de complicaciones y en ciertas situaciones producto de la atención suministrada eventos adversos, cuyas características y frecuencia de presentación

en nuestra región no han sido cuantificadas. Se considera que 1 de cada 640 adultos jóvenes entre las edades de 20 y 39 años, presentaron cáncer en su infancia, con curación total de su enfermedad debido a los tratamientos actuales. Los tratamientos utilizados hacen que las complicaciones que se puedan presentar sean un marcador de morbimortalidad a largo plazo.

El objetivo de este estudio al cual lo estamos invitando a participar es describir las complicaciones y eventos adversos relacionados con el tiempo del inicio y el tipo del tratamiento antineoplásico. Los resultados de esta investigación nos ayudarán a realizar un manejo precoz de estas complicaciones y en lo posible hacer un tratamiento preventivo para evitar secuelas a corto y largo plazo.

Esta investigación no implica riesgos para su hijo (a), pues no se va a realizar ninguna intervención, solo se revisará la historia clínica y se harán algunas preguntas para precisar aspectos que no fueron claros en este documento.

Los investigadores revisarán las historias clínicas de los niños de 0 a 16 años con diagnóstico de cáncer tratados en la Empresa Social del Estado Hospital Universitario de Santander (E.S.E HUS) y Clínica Materno Infantil San Luis. Esto se realizara durante un plazo de un año, empezando al mes de inicio del tratamiento y posteriormente cada 2 meses hasta completar 6 meses a partir de la última complicación.

Los resultados de esta investigación se emplearan para el manejo precoz de las complicaciones y en lo posible, hacer un tratamiento preventivo, así como evitar secuelas a corto y largo plazo. Adicionalmente contribuirán a que las organizaciones de salud participantes, mejoren sus estándares de seguridad en la atención.

El grupo de investigadores nos comprometemos a dar respuesta a cualquier pregunta o duda acerca de los beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación. Además como representante legal del paciente, usted está en el derecho de no aceptar la participación en este estudio y tendrá la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio sin que ello implique inconvenientes para la continuidad en el cuidado y tratamiento de su hijo.

Adicionalmente, le manifestamos que la información recolectada de la historia clínica de su hijo (a) le será mantenida en estricta confidencialidad mediante el uso de códigos que serán solamente conocidos por los investigadores.

Durante la investigación se proporcionara información actualizada sobre los hallazgos encontrados en el estudio en el momento en que usted lo requiera y debido a que se realiza ningún tipo de intervención, no hay se contempla el pago de ningún tipo de indemnización.



**Autorización para los datos obtenidos en este estudio:** Usted autoriza que pueda ser contactado para investigaciones futuras sobre el seguimiento de los niños y que los datos obtenidos en este estudio, puedan ser utilizados en otros estudios, previa aprobación del Comité de Ética para la Investigación Científica de la Facultad de Salud de la UIS.

(Debe marcar con una X, si autoriza o no autoriza, y firmará en caso de autorizar).

Si autoriza  Firma de autorización \_\_\_\_\_

No autoriza

**Declaración del Participante:** confirmo que he recibido, leído y comprendido la hoja informativa de este estudio, también he recibido una explicación adecuada de la investigación, objetivos, derechos, he tenido la oportunidad de hacer preguntas antes de tomar mi decisión y puedo solicitar más información en cualquier momento. Sé que la decisión de participar en esta investigación es mía y que tengo el derecho a cambiar de idea en cualquier momento durante el mismo, sin que por ello se vea afectado la atención de mi hijo (a). Soy consciente de que no podrán identificar en tales datos a mi hijo (a) y que toda la información se procesará bajo la más estricta confidencialidad. Se me ha entregado una copia de este documento y se me ha informado que los investigadores guardarán otra copia con toda confidencialidad. Bajo estas condiciones doy mi consentimiento para participar en este estudio.

**Declaración del Investigador:** certifico que yo o algún miembro de mi grupo de investigación le ha explicado a la persona participante sobre ésta investigación, y que ésta persona entiende la naturaleza, el propósito del estudio y los posibles riesgos y beneficios asociados con su participación en el mismo. Todas las preguntas que ésta persona ha hecho le han sido contestadas.

Con fecha \_\_\_\_\_, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se le aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a su participación en la investigación, usted acepta participar en la investigación titulada:

**INCIDENCIA DE EVENTOS ADVERSOS Y COMPLICACIONES EN NIÑOS CON CÁNCER EN TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO.**

\_\_\_\_\_

Nombre del participante o Firma

Su representante legal



La firma puede ser sustituida por Huella digital

Huella en casos que se amerite

\_\_\_\_\_

Nombre del testigo 1 Firma

Dirección \_\_\_\_\_ Tel/Cel \_\_\_\_\_

Relación que guarda con el participante \_\_\_\_\_

Fecha de la firma \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Nombre del testigo 2 Firma

Dirección \_\_\_\_\_ Tel/Cel. \_\_\_\_\_

Relación que guarda con el participante \_\_\_\_\_

Fecha de la firma \_\_\_\_\_



## En caso de analfabetismo

Declaración del testigo:

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado al representante legal del participante potencial y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas, certifico que después de haber sido contestadas sus inquietudes, esta persona entiende la naturaleza, el propósito, los procedimientos, derechos y aspectos éticos implicados en este estudio.

Nombre del testigo \_\_\_\_\_

Firma del testigo \_\_\_\_\_

Relación que guarda con el participante \_\_\_\_\_

Huella dactilar del representante legal

Fecha \_\_\_\_\_

Día/mes/año

Nombre del Investigador principal: Silvia Cristina Martínez Rueda



Firma \_\_\_\_\_

**A Quién Contactar en Caso de Dudas:** si desea hacer preguntas o tiene dudas puede contactarme al teléfono 3012282049, correo [criss\\_0704@hotmail.com](mailto:criss_0704@hotmail.com) o a la siguiente dirección: Villa Firenze torre 1 apartamento 101. Adicionalmente, esta propuesta de investigación ha sido revisada y aprobada por el Comité de Ética en Investigación Científica (CEINCI) de la UIS, cuya tarea es la asegurarse de que los participantes no sufran ningún daño durante el estudio. Si usted desea averiguar más sobre este comité o si tiene alguna pregunta sobre sus derechos como participante, puede contactarlo al teléfono 6344000, extensión 3208, Facultad de Salud Universidad Industrial de Santander o enviar un correo electrónico a la dirección: [comitedetica@uis.edu.co](mailto:comitedetica@uis.edu.co)

Anexo C. Documento de asentimiento informado



**FACULTAD DE SALUD- ESCUELA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO PEDIATRÍA  
DOCUMENTO DE ASENTIMIENTO INFORMADO**

**INCIDENCIA DE EVENTOS ADVERSOS Y COMPLICACIONES EN NIÑOS CON  
CÁNCER EN TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO**

Este documento es para niños entre 7 a 16 años con diagnóstico inicial de cáncer atendidos en la E.S.E Hospital Universitario de Santander y la Clínica Materno Infantil San Luis a quienes se les invita a participar en una investigación cuyo propósito es conocer las complicaciones del tratamiento de pacientes con cáncer y las situaciones generadas por la atención recibida en la institución, denominada eventos adversos.

Se le dará una copia del Documento completo de Asentimiento Informado

**Nombre del Investigador Principal: Dra. Silvia Cristina Martínez Rueda,**  
Residente de Pediatría.

**Nombre de la Organización: Grupo PAIDOS**

Mi nombre es \_\_\_\_\_ y mi trabajo consiste en investigar las complicaciones del tratamiento de los pacientes con cáncer y las situaciones generadas por la atención recibida en la institución denominada eventos adversos.

Le voy a dar información y lo invito a participar en este estudio de investigación.

Puede elegir si participar o no. Hemos discutido esta investigación con sus padres/representante legal y ellos saben que le estamos preguntando a usted también para la aceptación.

Si va a participar en la investigación, sus padres/representante legal también tienen que aceptarlo. Pero si no desea participar en la investigación no tiene por qué hacerlo, aun cuando sus padres/representante legal lo hayan aceptado.

Puede discutir cualquier aspecto de este documento con sus padres o representante legal. Puede decidir participar o no después de haberlo discutido.

No tiene que decidirlo inmediatamente.

Puede que hayan algunas palabras que no entienda o cosas que quiera que se las explique mejor porque está interesado o preocupado por ellas. Cuando lo considere pertinente solicíteme que pare y me tomaré el tiempo para explicarle lo que desee.

Con esta investigación queremos conocer las complicaciones y las situaciones generadas por la atención recibida en la institución denominada eventos adversos, que pueden aparecer luego de iniciar el tratamiento para el cáncer.

No tiene por qué participar en esta investigación si no lo desea. Es su decisión si decide participar o no en la investigación y en caso que no lo desee esto no cambiara su tratamiento o la atención que reciba. Incluso si decide aceptar participar, puede cambiar de idea más tarde y respetaremos su decisión.

**He preguntado al menor y entiende que su participación es voluntaria \_\_\_\_\_**

Para realizar esta investigación revisaremos la historia clínica de pacientes entre 0 y 16 años de edad con diagnóstico inicial de cáncer tratados en la Empresa Social del Estado Hospital Universitario de Santander (E.S.E HUS) y Clínica Materno Infantil San Luis. Esto se realizara durante un plazo de un año, empezando al mes de inicio del tratamiento y posteriormente cada 2 meses hasta completar 6 meses a partir de la última complicación.

Esta investigación consiste en que tomaran los datos de la historia clínica y se buscaran todos los cambios que puedan presentarse a su salud desde que iniciaron el tratamiento para el cáncer ya sea con quimioterapia, radioterapia o cirugía.

Los resultados de esta investigación se emplearan para el manejo precoz de las complicaciones y en lo posible, hacer un tratamiento preventivo, así como evitar secuelas a corto y largo plazo en su salud. Además esto nos permite conocer más de la enfermedad con el fin de poder brindarles oportuna ayuda a los pacientes con diagnóstico de cáncer.

**He preguntado al menor y entiende los procedimientos \_\_\_\_\_**

El revisar su historia clínica no le causará ningún riesgo, no estaremos en contacto con usted, solo en caso que surja alguna duda de los datos de la historia clínica nos pondremos en contacto con usted siempre y cuando haya aceptado participar en el estudio con el fin de aclarar los interrogantes.

**He preguntado al menor y entiende los riesgos y molestias \_\_\_\_\_**

Como beneficio, usted podrá conocer el resultado del estudio y nos permitirá aprender y conocer más de la enfermedad con el fin de mejorar la atención médica.

**He preguntado a menor y entiende los beneficios \_\_\_\_\_**

Usted no recibirá pago alguno por su participación en este estudio. No es obligatorio que participe en esta investigación. Puede pensar en ello y responder más tarde si quiere. En caso de que acepte, si más adelante cambia de opinión puede no aceptar y no tendrá ningún problema.

No diremos a otras personas que usted está en esta investigación y no compartiremos información sobre usted a nadie que no trabaje en el estudio de investigación.

La información recolectada de la historia clínica le será mantenida en estricta confidencialidad mediante el uso de códigos que serán solamente conocidos por los investigadores. Durante la investigación se proporcionara información actualizada sobre los hallazgos encontrados en el estudio en el momento en que usted lo requiera y debido a que se realiza ningún tipo de intervención, no hay se contempla el pago de ningún tipo de indemnización. Al finalizar la investigación explicaremos las conclusiones obtenidas.

Puede hacerme preguntas ahora o más tarde. Puede preguntar por la Dra. Silvia Martínez Rueda al número de teléfono: 3012282049 Correo electrónico: criss\_0704@hotmail.com Dirección: villa firenze Torre 1 Apartamento 101.



**FACULTAD DE SALUD- ESCUELA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO PEDIATRÍA  
DOCUMENTO DE ASENTIMIENTO INFORMADO**

**INCIDENCIA DE EVENTOS ADVERSOS Y COMPLICACIONES EN NIÑOS CON  
CÁNCER EN TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO.**

Entiendo que la investigación consiste revisar historias clínicas buscando las complicaciones y los eventos adversos (originado por la atención en salud), que ocurran luego de iniciar el tratamiento para el cáncer.

Sé que puedo elegir participar en la investigación o no hacerlo. Sé que puedo retirarme cuando quiera. He leído esta información (o me ha leído la información) y la entiendo. Me han respondido las preguntas y sé que puedo hacer preguntas más tarde si las tengo. Entiendo que cualquier cambio se discutirá conmigo.

**Acepto participar en la investigación:** \_\_\_\_\_

**O**

**No deseo participar en la investigación y no he firmado el asentimiento que sigue:** \_\_\_\_\_

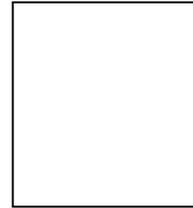
Solo si la menor asiente:

\_\_\_\_\_  
Nombre del participante o Firma

Representante legal

La firma puede ser sustituida por Huella digital

Huella en casos que se amerite



\_\_\_\_\_  
Nombre del testigo 1 Firma

Dirección \_\_\_\_\_ Tel/Cel \_\_\_\_\_

Relación que guarda con el participante \_\_\_\_\_

Fecha de la firma \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nombre del testigo 2 Firma

Dirección \_\_\_\_\_ Tel/Cel. \_\_\_\_\_

Relación que guarda con el participante \_\_\_\_\_

Fecha de la firma \_\_\_\_\_

### **En caso de analfabetismo**

Declaración del testigo:

He sido testigo de la lectura exacta del documento de asentimiento informado al participante potencial y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas, certifico que después de haber sido contestadas sus inquietudes, esta persona entiende la naturaleza, el propósito, los procedimientos, derechos y aspectos éticos implicados en este estudio.

Nombre del testigo \_\_\_\_\_

Firma del testigo \_\_\_\_\_

Relación que guarda con el participante \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Día/mes/año

Huella dactilar del representante legal



Fecha \_\_\_\_\_

Día/mes/año

Nombre del Investigador principal: Silvia Cristina Martínez Rueda

Firma \_\_\_\_\_

A Quién Contactar en Caso de Dudas: si desea hacer preguntas o tiene dudas puede contactarme al teléfono 3012282049, correo [criss\\_0704@hotmail.com](mailto:criss_0704@hotmail.com) o a la siguiente dirección: Villa Firenze torre 1 apartamento 101. Adicionalmente, esta propuesta de investigación ha sido revisada y aprobada por el Comité de Ética en Investigación Científica (CEINCI) de la UIS, cuya tarea es la asegurarse de que los participantes no sufran ningún daño durante el estudio. Si usted desea averiguar más sobre este comité o si tiene alguna pregunta sobre sus derechos como participante, puede contactarlo al teléfono 6344000, extensión 3208, Facultad de Salud Universidad Industrial de Santander o enviar un correo electrónico a la dirección: [comitedetica@uis.edu.co](mailto:comitedetica@uis.edu.co)