



Epidemiología de las leucemias pediátricas en Bolivia



Unidad de Biología Celular Italo - Boliviano
Facultad de Medicina, UMSA
2da Edición, 2021

Ricardo Amaru



Ricardo Amaru M.D.
Oncohematólogo / Biólogo Molecular
Profesor, Facultad de Medicina, UMSA, Bolivia
Académico, Academia Nacional de Ciencias de Bolivia
Académico, Academia Boliviana de Medicina

Abril 2021
La Paz, Bolivia

Depósito legal:
4-1-1972-2021
ISBN:
978-9917-0-0881-1

Portada:

Obras de Rosmery Mamani Ventura.
Artista contemporánea de la pintura boliviana.



Contraportada:

La fotografía, con asentimiento verbal de los padres, corresponde a un paciente pediátrico diagnosticado con leucemia cuya respuesta al tratamiento fue favorable. El paciente, actualmente adolescente, se encuentra en remisión completa y desarrolla sus actividades cotidianas con normalidad.

ISBN: 978-9917-0-0881-1



DEDICATORIA

A todos los médicos dedicados a la oncología pediátrica por su inconmesurable amor por los niños y gran capacidad profesional, haciendo frente a toda adversidad y aunando esfuerzos para optimizar el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de los niños con cáncer.

A las representantes nacionales de los médicos oncólogos pediatras, Dra. Beatriz Salas Mendoza, Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarroel, y Dra. María Estela Coleoni Suárez, Instituto Oncológico del Oriente Boliviano.

A las fundaciones, asociaciones y voluntariados contra el cáncer infantil por su incansable espíritu de lucha y convicción para desarrollar estrategias orientadas a coadyuvar en la prevención, acompañamiento, establecimiento de políticas públicas y reinserción social de los niños con leucemia.

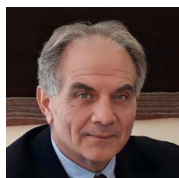
COOPERANTES Y ASESORES



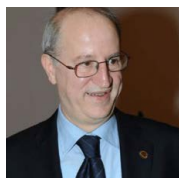
Dr. Francesco Tafuri
Embajador de Italia en Bolivia



Dr. Plácido Vigo
Exembajador de Italia en Bolivia



Dr. Angelo Benincasa
Director, Agencia Italiana para la Cooperación al Desarrollo



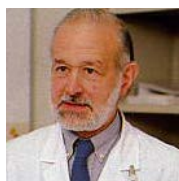
Silvano Manzoni
Presidente, Asociación Paolo Belli, Italia



Prof. Alessandro Rambaldi M.D.
Universidad de Milán, Italia
Director, Departamento de Hematología-Oncología, Ospedale Giovanni XXIII, Italia



Prof. Damiano Rondelli M.D.
Universidad de Illinois, EE.UU.
Director, División de Hematología y Programa de trasplante de médula ósea, UIC, EE.UU.



Prof. Giuseppe Masera M.D.
Director, Clínica Pediátrica del Hospital San Gerardo de Monza, Italia
Doctor Honoris Causa, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia



Prof. Andrea Biondi M.D.
Director, Clínica Pediátrica, Universidad de Milán, Italia
Centro de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital San Gerardo de Monza, Italia



Prof. Gianni Tognoni
Director, Instituto de Investigaciones Farmacológicas Mario Negri, Milán, Italia
Doctor Honoris Causa, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia

UNIDAD DE BIOLOGÍA CELULAR
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FUNCIONALES
FACULTAD DE MEDICINA, UMSA



Prof. Ricardo Amaru Lucana
Jefe Unidad de Biología Celular



Lic. Emma Martha Mancilla Flores
Carrera de Estadística, Facultad de Ciencias Puras y Naturales
Responsable Análisis e Interpretación de Datos



Dra. Maria Julieta del Rosario Luna Leyza. MSc.
Responsable Laboratorio de Citometría de Flujo



Dr. Teddy Quispe Soto. MSc.
Responsable Laboratorio de Terapia Celular



Dra. Silvia Eugenia Mancilla Rivera. MSc.
Responsable Laboratorio de Biología Molecular



Dr. Juan Carlos Valencia Tola. MSc.
Investigador Asistente



Tec. Luis Felipe Mamani Jallasi
Investigador Asistente



Lic. Daniela Patón Mamani
Responsable de Corrección y Estilo



Lic. Jhonny A. Ticona Limachi
Responsable de Diseño y Diagramación

Presentación

Prólogo

Introducción

I Epidemiología de las leucemias pediátricas en Bolivia

1. Epidemiología de las leucemias pediátricas en Bolivia: estudio de 1912 casos.....	17
--	----

II Tipos de leucemias pediátricas en Bolivia

2. Leucemia Linfoblástica Aguda pediátrica.....	29
3. Leucemia Mieloblástica Aguda pediátrica.....	45
4. Leucemia Aguda de Fenotipo Mixto.....	59
5. Leucemia Mieloide Crónica pediátrica.....	71

III Estudios epidemiológicos complementarios

6. Leucemia aguda en niños menores de un año.....	75
7. Leucemia Promielocítica Aguda pediátrica.....	85

PRESENTACIÓN

Al tener entre mis manos este libro y habiendo recorrido sus páginas, no puede salir de mi mente la gran y única contribución que realiza esta publicación en favor de la comunidad científica internacional.

La Cooperación Italiana trabaja en Bolivia desde hace más de 20 años, siendo el sector salud un área prioritaria de nuestro apoyo. En este largo periodo, se han visto reflejados de manera importante resultados en áreas como la interculturalidad en salud, las drogodependencias y por supuesto, el cáncer, que como sabemos, cobra una gran cantidad de vidas cada día, preocupación que compartimos con la Unidad de Biología Celular (UBC) de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés, que de manera única en Bolivia, ha concentrado su atención en las enfermedades oncohematológicas pediátricas.

La investigación que presenta la UBC en esta oportunidad, bajo la dirección del inigualable doctor Ricardo Amaru, apoyado por su gran equipo de colaboradores, refleja una síntesis precisa sobre el diagnóstico de leucemias pediátricas en Bolivia, información exclusiva que no es posible encontrar en otros ámbitos del país por dos importantes razones; la primera, porque el trabajo sistematiza más de 20 años de experticia específica en el tema descrito y que no tiene semejante en este territorio y, en segundo lugar, por la presencia inexorable de rigurosidad técnica y alto grado científico con la que se ha obtenido esta información.

El documento, que se estructura en 7 capítulos, proporciona información diferenciada por diagnósticos específicos de leucemias de niñas, niños y adolescentes procedentes de todo el país, y cuyos datos, también gráficos, le permiten al lector visualizar la problemática y reflexionarla según puedan existir, incluso, otras inquietudes.

La calidad de esta información es reflejo de la pasión y el empeño de un visionario que pone a disposición de la comunidad científica, óptimos resultados y valores estadísticos, y aunque no pueda medirse en números, puedo afirmar que el trabajo refleja también el valor y la calidad humana de servicio a la población, ya que, por ejemplo, la gratuidad de los servicios para la niñez y el esmero en el trabajo de un diagnóstico oportuno, han hecho que casi dos mil niños y adolescentes bolivianos tengan una oportunidad de vida, con la misma posibilidad de acceso a un servicio con estándares internacionales de alto nivel como en cualquier país avanzado en medicina.

Es para mí un privilegio escribir estas líneas para invitar al lector, sea un profesional del área de salud o un operador de políticas públicas, a reconocer en este libro la importancia y especificidad de su información, pero también se reconozca el trabajo realizado como una infrecuente oportunidad para apoyar el desarrollo e impulso de nuevos estudios.



Dr. Francesco Tafuri
Embajador de Italia en Bolivia

PRÓLOGO

El cáncer es una de las patologías que mundialmente ocupa los primeros lugares en la morbilidad y mortalidad de las personas, entre ellas se encuentra la leucemia cuyo origen es multifactorial. La leucemia infantil, según la literatura internacional, representa entre el 35 a 45 % de los cánceres en edades tempranas, convirtiéndose en un serio y grave problema de salud pública que afecta a todos sin distinción de origen o nivel socioeconómico.

La Unidad de Biología Celular de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés, consciente de su rol científico, académico y de formación de recursos humanos en salud, ha desarrollado un estudio de la Epidemiología de las Leucemias Pediátricas en Bolivia, a fin de acercarnos cada vez más a la realidad de esta importante patología que incrementa preocupantemente día a día en los estratos más tempranos de nuestra población.

Esta Unidad ha generado desde hace 20 años una acción solidaria a través del programa “Diagnóstico gratuito de leucemias para niños”, permitiéndole un mayor acercamiento a las familias y personas afectadas por esta patología.

El equipo de investigadores de la Unidad de Biología Celular de la UMSA presenta sus estudios sobre las diferentes leucemias pediátricas en Bolivia determinando un total de 1912 casos clínicos registrados en nuestro medio. Los datos que la publicación nos devela son importantes tanto para nuestro país como para la Región de las Américas y el mundo, dada las características socio-culturales y económicas involucradas. Las principales manifestaciones de estos estudios nos permiten dilucidar que:

- La mayoría de los niños diagnosticados corresponden al eje troncal de nuestro país, siendo Santa Cruz el departamento con mayor número de casos.
- La leucemia linfoblástica aguda se constituye en una de las leucemias pediátricas más frecuentes.
- El grupo etario entre 0 - 4 años de edad conlleva la mayor incidencia; las causas son aún desconocidas, pero exposiciones a pesticidas, humo de tabaco, solventes y emisiones de CO₂ podrían desempeñar un factor de riesgo para esta enfermedad.
- Se aprecia mayor incidencia en los niños varones, aunque con poca diferencia en relación a las niñas.
- Algunas de las variedades son poco frecuentes en Bolivia, tal el caso de la leucemia mieloide crónica, con etiología relacionada a radiaciones iónicas, predisposición genética y étnica, pero cuya frecuencia incrementada en Cochabamba llama la atención.
- Se evidencia la presencia de leucemias en niños menores de un año de edad donde, según la literatura internacional, la etiología está relacionada a factores como la exposición de las gestantes a sustancias tóxicas.

De esta manera, este documento proporcionado por la Unidad de Biología Celular de la Facultad de Medicina de la UMSA es sin lugar a dudas un aporte importante para el mundo académico y nos induce a continuar investigando sobre las causas, incremento e impacto de las leucemias pediátricas en el ámbito nacional.

Desde la Asociación de Academias Nacionales de Medicina de Latinoamérica, España y Portugal (ALANAM), así como desde la Academia Boliviana de Medicina de Bolivia (ABOLMED), reconocemos esta publicación como un gran aporte a la ciencia médica nacional e internacional.



Ac. DAEN. Dr. Antonio Horacio Toro Ocampo
Presidente ABOLMED
Presidente ALANAM
Ac. de Número ANCB

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de leucemias con tecnología y técnicas estándar en Bolivia se inició en enero de 1999 gracias al convenio entre la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés de Bolivia, la Facultad de Medicina de la Universidad Milano-Bicocca y la Asociación Paolo Belli de Bérgamo, ambos de Italia. Posteriormente, en 2002 se instauró el Programa de diagnóstico gratuito de leucemias para niños bolivianos, y desde entonces hasta la fecha se ha diagnosticado cerca de 2000 niños en todo el territorio nacional.

La presente edición ha sido elaborada conforme el registro de casos de leucemia pediátrica diagnosticados por nuestra Unidad a lo largo de los últimos 20 años, desde 1999 a 2019. El contenido está estructurado en concordancia con los diferentes tipos de leucemia pediátrica por lo que, los distintos apartados y capítulos pueden ser abordados de manera secuencial o discontinua.

El primer apartado emerge como resultado de la compilación, sistematización y análisis de todos casos registrados, donde se establece las características epidemiológicas de las leucemias pediátricas en Bolivia. Se describe la incidencia de los diferentes tipos de leucemia considerando variables sociodemográficas y distribución por región y departamentos; seguidamente, se proporciona comparaciones abordando las características epidemio-biológicas propias de nuestro país con los datos de otros países.

El segundo apartado alberga capítulos que permiten analizar sobre los tipos y subtipos de leucemias más frecuentes en la edad pediátrica, las tablas y gráficos proporcionados reflejan las respectivas incidencias por sexo, grupos etarios, departamentos y regiones (altiplano, valle y llano). Asimismo, se plantea correlaciones y distinciones con datos de otros países.

El tercer apartado contiene capítulos sobre estudios complementarios, pero de relevante interés por el impacto social que implican. Se describe sobre la leucemia aguda en niños menores de un año y el impacto del medio ambiente en la etiología de este tipo de leucemias; así también, sobre la leucemia promielocítica aguda pediátrica por sus particularidades dentro de las leucemias mieloides agudas, como ser su buen pronóstico.

De esta manera, en el presente documento se provee datos reales, actualizados y detallados que confiamos serán de utilidad en el diseño de políticas públicas para la lucha contra el cáncer infantil.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS LEUCEMIAS PEDIÁTRICAS EN BOLIVIA: ESTUDIO DE 1912 CASOS

Amaru Ricardo, Mancilla Emma, Mancilla Silvia, Quispe Teddy, Luna Julieta, Valencia Juan Carlos, Mamani Luis Felipe, Patón Daniela.

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, UMSA, La Paz-Bolivia.

Carrera de Estadística, Facultad de Ciencias Puras y Naturales, UMSA, La Paz-Bolivia.

INTRODUCCIÓN

El cáncer constituye la primera causa de muerte en países con recursos económicos elevados, mientras que en Bolivia ocupa el segundo lugar de las causas de muerte ^(1, 2). El cáncer pediátrico representa un 3 % de todas las neoplasias ⁽³⁾ y es una causa importante de morbilidad y mortalidad en niños menores de 15 años. Las neoplasias pediátricas más comunes incluyen leucemias (40 %), tumores cerebrales (20 %) y linfomas (12 %) ⁽⁴⁾.

La leucemia pediátrica es una enfermedad oncohematológica no transmisible, de etiología multifactorial con alto impacto social y cultural ^(5, 6). Los principales tipos de leucemia descritos por la mayoría de los registros de cáncer incluyen la leucemia linfoblástica aguda (LLA) que representa aproximadamente el 80 % de todas las leucemias, la leucemia mieloblástica aguda (AML) con una frecuencia del 15 % y la leucemia mieloide crónica (LMC) con una frecuencia de 3 a 5 % ^(7, 8).

Durante los últimos años, en Bolivia, se ha recorrido un largo y difícil camino ante la tarea de mejorar la calidad de vida no solo de los niños diagnosticados con cáncer, sino también la de sus familias, esto a partir de avances en el diagnóstico precoz, los tratamientos protocolizados y la rehabilitación ⁽⁹⁻¹¹⁾; sin embargo, no es suficiente para alcanzar tasas de sobrevivencia como las logradas por países con recursos económicos elevados ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Considerando que la complejidad del diagnóstico hace que los costos sean elevados y poco accesibles para la población boliviana, la Unidad de Biología Celular de la Facultad de

Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés, a través de la implementación del programa nacional «Diagnóstico gratuito de leucemias» desde 2002, cubre la imperiosa necesidad de diagnosticar enfermedades oncohematológicas de los niños bolivianos ⁽¹⁵⁾. Es así que, fruto de 20 años de la implementación de dicho programa, corresponde a este documento proporcionar los datos de análisis estadísticos, epidemiológicos y características de las leucemias pediátricas en Bolivia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal de casos de leucemias pediátricas diagnosticados entre enero de 1999 y diciembre de 2019. Se consideró edad pediátrica a pacientes menores de 19 años, esto por las características de accesibilidad y alcance del programa nacional «Diagnóstico gratuito de leucemias para niños».

Pacientes

Se analizó 1912 muestras de sangre venosa periférica (SVP) y médula ósea (MO) de niños con diagnóstico de leucemia, provenientes de diferentes centros de salud de Bolivia. Las muestras fueron obtenidas en tubos vacutainer con EDTA y procesadas en la Unidad de Biología Celular (UBC) de la Facultad de Medicina-UMSA. Los datos epidemiológicos fueron recopilados de la base de datos de la Unidad y corroborados con los informes obtenidos de las hojas de solicitud de estudio laboratorio.

Estudios de laboratorio

Los estudios laboratoriales fueron realizados de acuerdo a protocolos institucionales. El estudio morfológico se realizó por tinción de May Grunwald-Giemsa. El estudio de inmunotipificación se realizó por inmunocitoquímica hasta el año 2002; subsiguientemente, por citometría de flujo panel de tres colores (FACscan, Becton Dickinson) desde el 2003 y por citometría de flujo panel de ocho colores (FACsCanto II, Becton Dickinson) desde el 2017, siguiendo las recomendaciones de estandarización tecnológica proporcionadas por el grupo EUROFLOW entre otros ⁽¹⁶⁻²²⁾.

Los diagnósticos de las muestras procedentes de pacientes con leucemia promielocítica aguda (LMA-M3) y leucemia mieloide crónica (LMC) fueron confirmados con estudios RT-PCR de la fusión quimérica PML-RAR α y BCR-ABL respectivamente.

Análisis estadístico

Se utilizó estadígrafos descriptivos tales como frecuencias, porcentajes, medidas de resumen, tasas y razones para establecer variables sociodemográficas como edad, sexo y zona geográfica de procedencia; respecto de este último, se determinó agrupar a los distintos departamentos en Altiplano (La Paz, Oruro, Potosí), Valle (Cochabamba, Chuquisaca, Tarija) y Llano (Santa Cruz, Beni, Pando).

La distribución de grupos etarios se realizó considerando las recomendaciones de la OMS y los casos diagnosticados según registros de la Unidad de Biología Celular (UBC) ^(23, 24). Asimismo, para el cálculo de tasas de incidencia, se empleó las estimaciones y proyecciones de población total según sexo y grupos quinquenales de edad proporcionados por CELADE- División de Población de la CEPAL que cubre el Período 1950-2100 (Revisión 2017) ⁽²⁵⁾, así como las proyecciones de población 2000-2020 del Instituto Nacional de Estadística, INE-Bolivia (Revisión 2014).

La tabulación, el procesamiento de información

y la generación de cuadros, gráficos y mapas fueron elaborados utilizando Microsoft Excel 2017, STATA 12.0, SPSS 21.0 y QGIS 3.2 (Sistema de Información Geográfica de código libre).

RESULTADOS

Cobertura en el diagnóstico de leucemias

Considerando la accesibilidad del Programa de Diagnóstico de Leucemias proporcionado por la Unidad de Biología Celular (UBC) para todo el territorio boliviano, se observó que la mayoría de pacientes pediátricos fueron remitidos por el Sistema Público de Salud (64,50 %), seguido del Sistema Privado (20,60 %) y, en menor proporción, por el Seguro Social (14,40 %) (Gráfico 1). Esto permitió corroborar la cobertura en el servicio a pacientes de los distintos sistemas de salud a nivel nacional.

Incidencia de las leucemias pediátricas en Bolivia

De un total de 1912 pacientes pediátricos diagnosticados entre 1999 a 2019, se evidenció que, 845 (44,2 %) casos correspondieron a niñas y 1067 (55,8 %) a niños, siendo estos últimos los más afectados con una razón niño:niña de 1.26:1. El grupo etario comprendido entre 0 a 4 años, cuya zona geográfica de procedencia fue en su mayoría del Llano, reflejó la mayor cantidad de casos (34,7 %) (Cuadro 1).

Respecto de la procedencia de los casos remitidos para diagnóstico, se observó que la mayor cantidad de pacientes pediátricos fueron provenientes del eje troncal de nuestro país, Santa Cruz (41,6 %), La Paz (24,0 %) y Cochabamba (19,9 %) (Cuadro 2), lo cual reflejó una sumatoria porcentual mayor en relación con los procedentes solo de la zona del Llano (45,3 %).

Se consideró la probabilidad de que los datos de Beni y Pando hayan sido incluidos en los registros de Santa Cruz considerando que los pacientes usualmente acuden a centros de salud de esta región en caso de enfermedad oncohematológica.

Cuadro 1. Características sociodemográficas de pacientes pediátricos en Bolivia, 1999 – 2019
(Número de casos y porcentaje)

SEXO	CASOS	%
Masculino	1067	55,8
Femenino	845	44,2
Total	1912	100,0
GRUPO DE EDAD		
0 - 4	664	34,7
5 - 9	495	25,9
10 - 14	454	23,7
15 - 19	299	15,7
Total	1912	100,0
ZONA DE PROCEDENCIA		
Altiplano	577	30,2
Valle	468	24,5
Llano	867	45,3
Total	1912	100,0

Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Zona geográfica con mayor incidencia

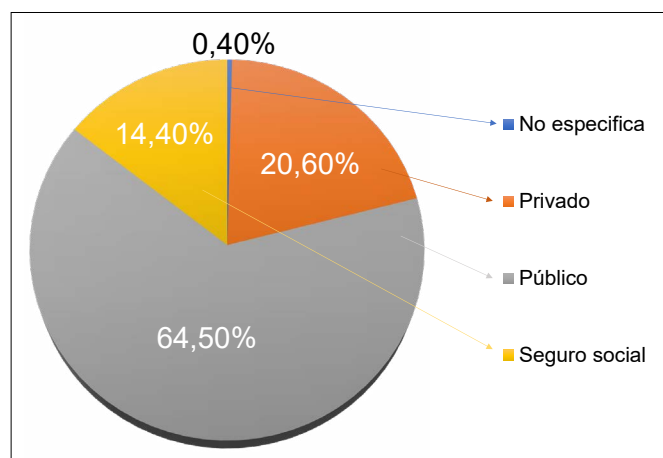
Tal como se observa en el Gráfico 2, las muestras de los casos remitidos para el diagnóstico fueron en su mayoría provenientes de la zona del Llano boliviano (Santa Cruz, Beni y Pando) con predominancia de casos en pacientes pediátricos masculinos.

Grupo etario con mayor incidencia

El grupo etario comprendido entre 0 a 4 años reflejó la mayor cantidad de casos (34,7 %) con predominio en los pacientes de sexo masculino (19,7 %). Por el contrario, la menor incidencia correspondió al grupo etario entre 15 y 19 años de edad donde también predominó en el sexo masculino (Cuadro 3).

Asimismo, como se observa en el Gráfico 3, la edad promedio de los pacientes pediátricos fue de 8 años aproximadamente, la mayoría de estos niños contaban con 2 años de edad al momento

Gráfico 1. Distribución de pacientes diagnosticados según afiliación al Sistema de Salud, Bolivia 1999-2019.



Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019

de su diagnóstico; por lo que, buena parte de la población estudiada perteneció al primer grupo de edad (menores a 5 años). Al momento del diagnóstico, el 25 % fue menor a 3 años, el 50 % menor a 7 años y el 75 % menor a 13 años de edad (Cuadro 3, Gráfico 3).

Tipos de leucemias pediátricas

Al respecto de los tipos de leucemia pediátrica diagnosticados, incluyendo las agudas y crónicas, la leucemia linfoblástica aguda (LLA) correspondió 79.9 %, la leucemia mieloide aguda (LMA) 17.4 %, la leucemia aguda de fenotipo mixto (LAFM) 0.4 % y la leucemia mieloide crónica (LMC) 2.3 % (Cuadro 4).

Sin embargo, tomando en cuenta solo a las leucemias agudas, la LLA correspondió 81.8 %, la LMA 17.8 % y la LAFM 0.4 % (Cuadro 5).

Ambas distribuciones reflejaron que la LLA fue el tipo de leucemia más frecuente (entre 79,9 % y 81,8 %), y que la mayor predominancia recayó en los niños. Asimismo, se observó que el departamento de Santa Cruz tuvo una mayor frecuencia en cada uno de los distintos tipos de leucemia pediátrica comparado con otros departamentos (Cuadro 6).

Evolución de la incidencia de las leucemias pediátricas

Se observó que, el número de casos diagnosticados tuvo un comportamiento mayormente ascendente a partir de la gestión 2003 (Gráfico 4), este dato concuerda con el inicio del programa nacional «Diagnóstico gratuito de leucemias para niños» implementado en 2002 que permitió mayor cobertura en el diagnóstico y registro de los casos.

Se destacó el repentino incremento de casos diagnosticados en la gestión 2010 situando un comportamiento relativamente similar los años posteriores, empero la cúspide del comportamiento fue durante la gestión 2018 con el mayor número de casos registrados (Gráfico 4).

Tasa de incidencia de las leucemias pediátricas

La evolución por gestión de la tasa de incidencia de la leucemia en pacientes menores de 19 años, y expresada por cada 100.000 habitantes, permitió evidenciar que en el intervalo de tiempo del estudio el comportamiento de la tasa de incidencia en general fue ascendente. Se observó un incremento notable en las tasas de las gestiones 2010, 2015 y 2018, asimismo una disminución abrupta en las gestiones 2009, 2011, 2016 y 2019 (Gráfico 5).

El comportamiento observado en la tasa de incidencia total (Gráfico 5), durante el intervalo de tiempo del estudio, se replicó también en la tasa de incidencia por sexo donde fue bastante llamativa la diferencia existente entre ambos sexos; la tasa de niños fue creciente, mientras que la de niñas fue mayormente constante (Gráfico 6).

La tasa de incidencia de leucemias pediátricas por departamento reflejó que Santa Cruz, Cochabamba y La Paz tuvieron las mayores tasas; de igual forma, fue notable el comportamiento ascendente en todos los demás departamentos (Cuadro 7).

Adicionalmente, fue de interés el comportamiento de la tasa de incidencia promedio por departamento; Chuquisaca, Pando, Potosí y Tarija reflejaron una tasa promedio inferior a 1,22; Beni y Oruro una tasa entre 1,22 y 1,86; en La Paz

al igual que en Cochabamba el promedio varió entre 1,86 a menos de 2,51; y finalmente, Santa Cruz perteneció a un intervalo superior variando entre 2,51 a 3,16 (Gráfico 7).

CONCLUSIONES

Las leucemias en Bolivia son diagnosticadas con tecnología de estándares internacionales desde 1999 por la Unidad de Biología Celular de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés. Asimismo, con el objetivo de aumentar la cobertura a nivel nacional, esta Unidad implementó el programa «Diagnóstico gratuito de leucemias para niños» en 2002, y desde entonces el número de casos diagnosticados obtuvo un alcance gradual y continuo.

La mayoría de los niños diagnosticados corresponden al eje troncal de nuestro país, siendo Santa Cruz el departamento con mayor número de casos. Este dato llama la atención en razón de que el incremento de leucemias pediátricas en dicho departamento alcanza el 41,6 % en relación con otros departamentos. De forma similar, considerando la región o zona geográfica, la mayor incidencia concierne al Llano boliviano con 45,3 % y es predominante en el sexo masculino.

Por otra parte, la cima de la incidencia se encuentra en el grupo etario comprendido entre 0 - 4 años de edad, dato que es similar al reportado por la literatura internacional ⁽²⁶⁻²⁸⁾.

Respecto de las leucemias pediátricas agudas, la LLA constituye el 82 %, la LMA el 18 % y el tipo LAFM es poco frecuente (0,4 %); conjuntamente, la LMC representa el 2,3 % entre todas las leucemias pediátricas. Estos datos son similares a los reportados en otros países por otros grupos de estudio ⁽²⁹⁻³³⁾.

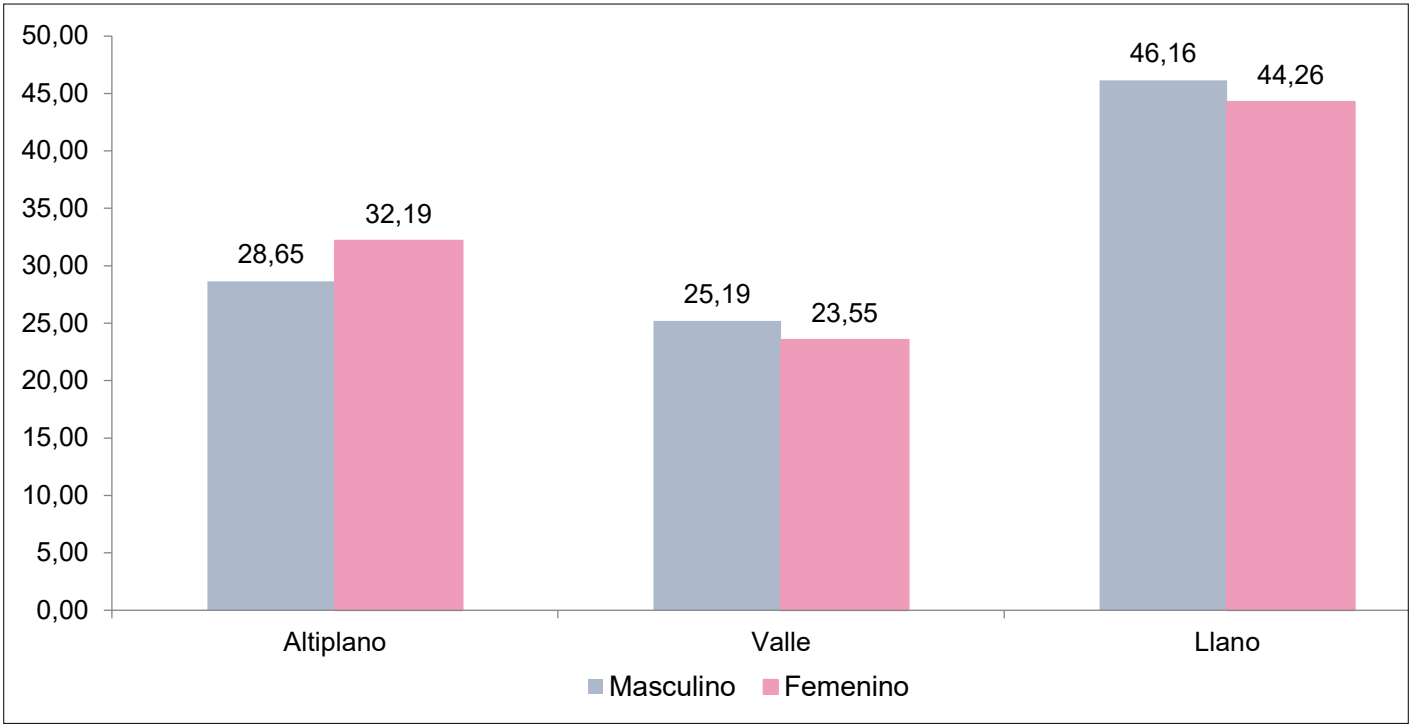
En conclusión, los datos obtenidos en este estudio son similares a los reportados por la literatura internacional con una cierta influencia del subregistro de estas patologías. El incremento de los casos de leucemias en el oriente boliviano constituye un dato epidemiológico importante.

Cuadro 2. Distribución del número de pacientes pediátricos diagnosticados según departamento y correlación con la respectiva población pediátrica, Bolivia 1999 – 2019

Departamentos	Población Pediátrica	Casos leucemias	Porcentaje %
Santa Cruz	1,394,248	795	41.6
La Paz	1,120,932	459	24.0
Cochabamba	824,574	381	19.9
Chuquisaca	275,762	52	2.7
Oruro	221,461	72	3.8
Potosí	409,232	46	2.4
Tarija	227,891	35	1.8
Beni	216,244	61	3.2
Pando	67,113	11	0.6
Total	4,757,457	1912	100.0
Total %	100.0%	100.0%	

Fuente: Casos leucemias, Base de datos UBC 1999 - 2019. Los datos de la población pediátrica fueron obtenidos del Instituto Nacional de Estadística (INE).

Gráfico 2. Distribución de niños y niñas con leucemia por zona geográfica de procedencia, Bolivia 1999 – 2019 (En porcentaje)



Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Cuadro 3. Distribución de casos por sexo y grupo etario según zona geográfica de procedencia, Bolivia 1999 – 2019 (En número de casos y porcentaje)

Zona de Procedencia		Grupo de edad				Total
		0 - 4	5 - 9	10 - 14	15 - 19	
Altiplano	Femenino	92 (15,9%)	76 (13,1%)	67 (11,6%)	37 (6,4%)	272 (47,1%)
	Masculino	116 (20,1%)	75 (13,0%)	70 (12,1%)	44 (7,8%)	305 (52,9%)
	Total	208 (36,0%)	151 (26,1%)	137 (23,7%)	82 (14,2%)	577 (100,0%)
Valle	Femenino	60 (12,8%)	53 (11,3%)	48 (10,3%)	38 (8,1%)	199 (42,5%)
	Masculino	89 (19,0%)	68 (14,5%)	53 (11,3%)	59 (12,6%)	269 (57,5%)
	Total	149 (31,8%)	121 (25,9%)	101 (21,6%)	97 (20,7%)	468 (100,0%)
Llano	Femenino	135 (15,6%)	100 (11,5%)	89 (10,3%)	50 (5,8%)	374 (43,1%)
	Masculino	172 (19,8%)	123 (14,2%)	127 (14,6%)	71 (8,2%)	493 (56,9%)
	Total	307 (35,4%)	223 (25,7%)	216 (24,9%)	121 (14,0%)	867 (100,0%)
Total	Femenino	287 (15,0%)	229 (12,0%)	204 (10,7%)	125 (6,5%)	845 (44,2%)
	Masculino	377 (19,7%)	266 (13,9%)	250 (13,1%)	175 (9,1%)	1068 (55,8%)
	Total	664 (34,7%)	495 (25,9%)	454 (23,7%)	300 (15,7%)	1912 (100,0%)

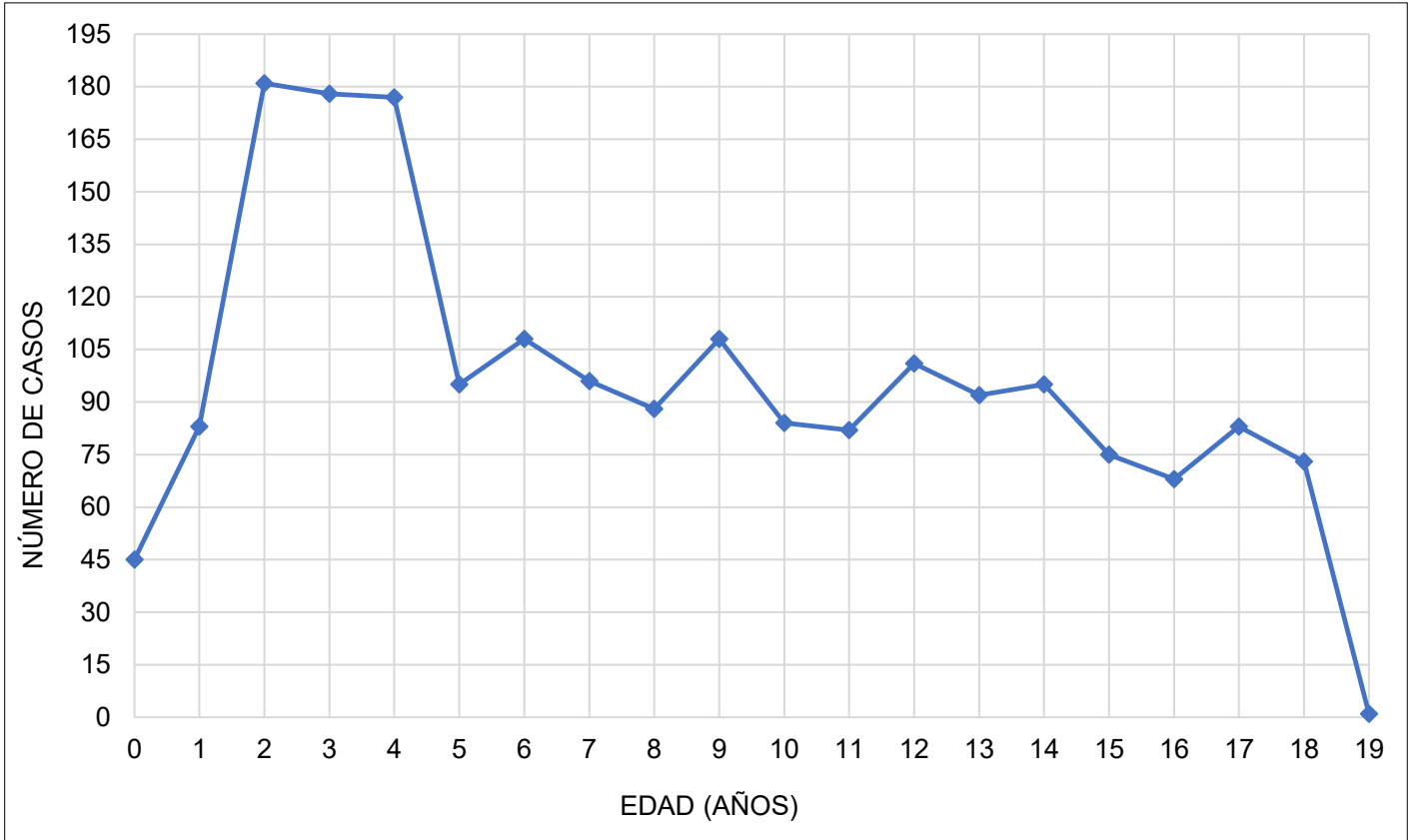
Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Cuadro 4. Distribución de tipos de leucemias pediátricas según sexo, Bolivia 1999 - 2019

	Niñas	Niños	Total	%
LLA	681	847	1528	79.9
LMA	148	185	333	17.4
LAFM	2	4	6	0.4
LMC	13	32	45	2.3
Total	844	1069	1912	100.0
%	44.2	55.8	100.0	

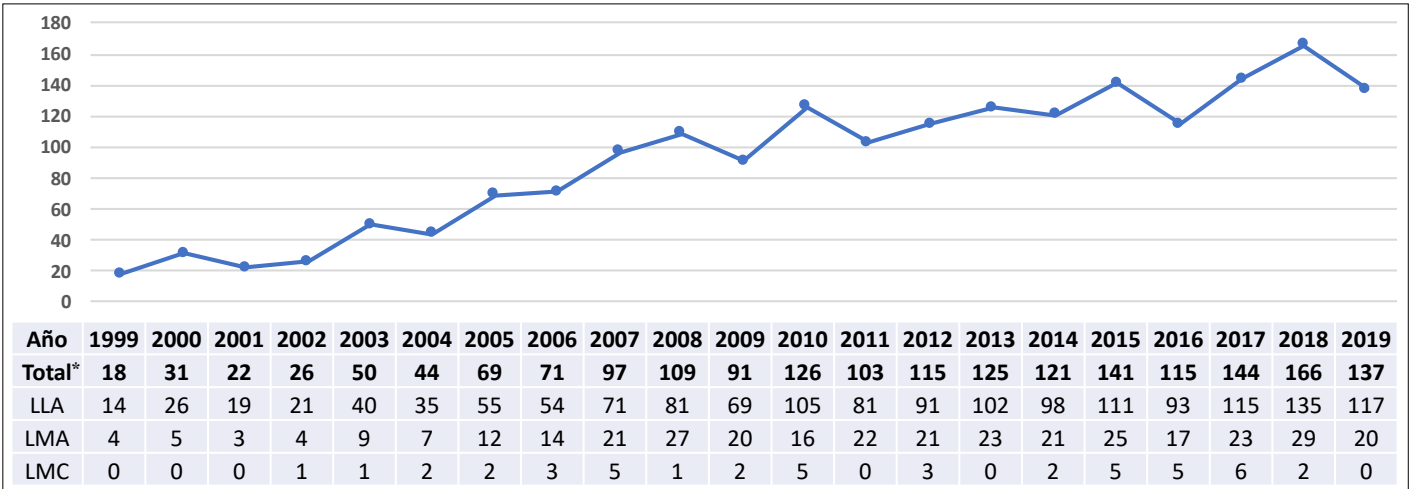
LLA: leucemia linfoblástica aguda, *LMA:* leucemia mieloide aguda, *LAFM:* leucemia aguda de fenotipo mixto, *LMC:* leucemia mieloide crónica. **Fuente:** Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Gráfico 3. Distribución de edad simple al momento de diagnóstico, Bolivia 1999 – 2019



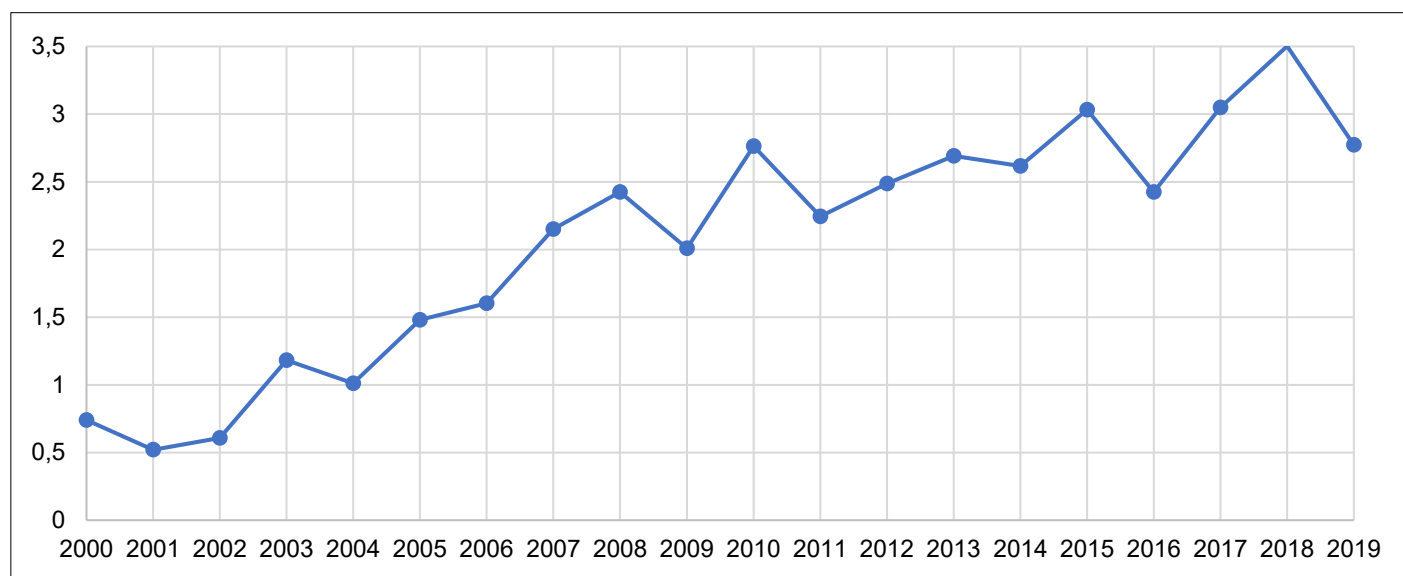
Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Gráfico 4. Evolución del número de casos diagnosticados por gestión, Bolivia 1999 - 2019



*Total: representa el número de casos de leucemias pediátricas diagnosticadas por año. Las siglas LLA, LMA y LMC son las mismas que las utilizadas en el Cuadro 4. Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Gráfico 5. Evolución de la tasa de incidencia de leucemias pediátricas según gestión, Bolivia 2000 - 2019
(Por 100.000 habitantes en edad pediátrica)



Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019. Además, Proyección de Población de Bolivia 2000-2020, obtenida del Instituto Nacional de Estadística (INE).

Cuadro 5. Distribución de leucemias agudas pediátricas, Bolivia 1999 - 2019

	Niñas	Niños	Total	%
LLA	681	847	1528	81.8
LMA	148	185	333	17.8
LAFM	2	4	6	0.4
Total	831	1037	1867	100.0
%	44.5	55.5	100.0	

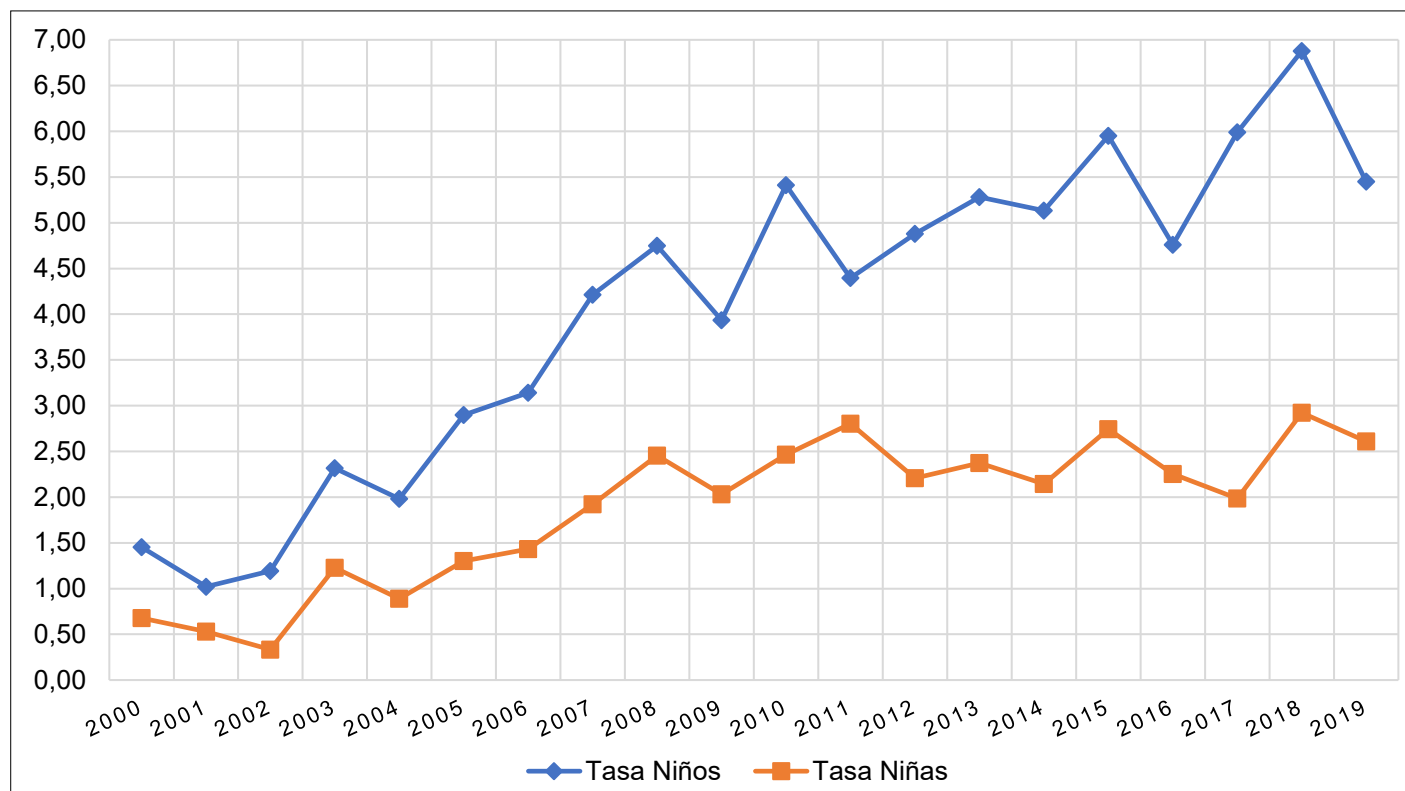
LLA: leucemia linfoblástica aguda, *LMA:* leucemia mieloide aguda, *LAFM:* leucemia aguda de fenotipo mixto.
Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019

Cuadro 6. Distribución de tipos de leucemias pediátricas por departamento, Bolivia 1999 -2019

	SC	LP	CB	CH	OR	PT	TJ	BN	PA	Total	%
LLA	638	381	290	40	59	44	27	41	8	1528	79.9
LMA	144	67	77	7	9	2	6	18	3	333	17.4
LMC	13	7	12	5	4	0	2	2	0	45	2.3
LAFM	0	4	2	0	0	0	0	0	0	6	0.4
Total	795	459	381	52	72	46	35	61	11	1912	100.0
%	41.6	24.0	19.9	2.7	3.8	2.4	1.8	3.2	0.6	100.0	

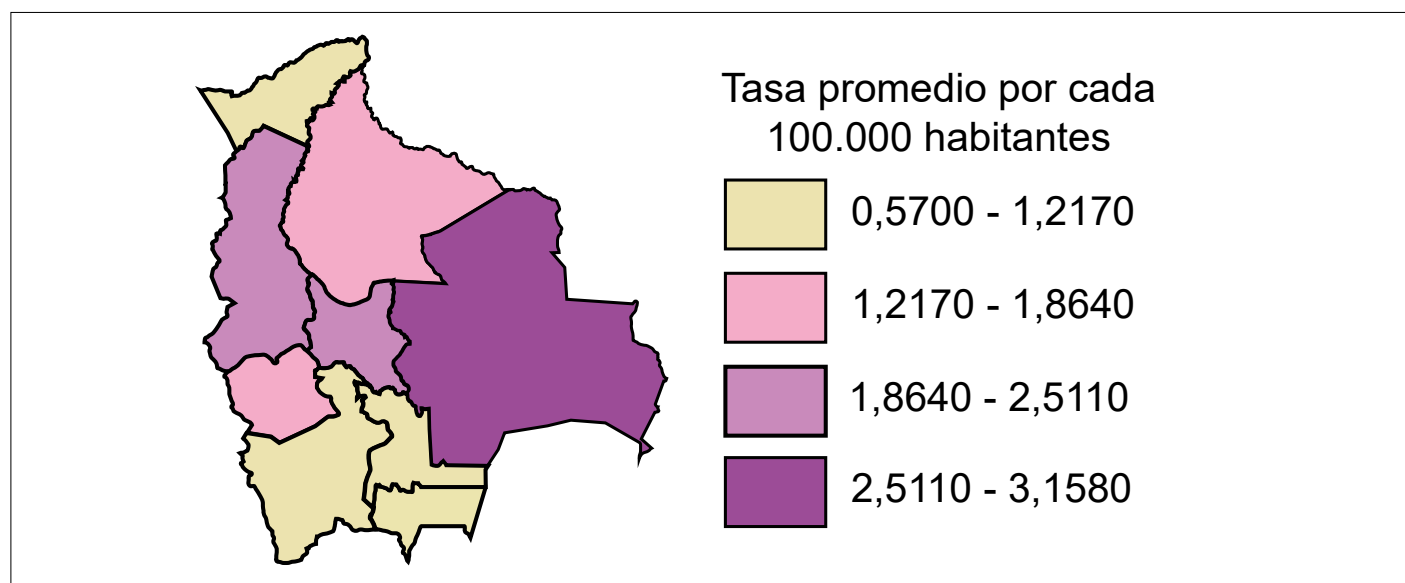
LLA: leucemia linfoblástica aguda, *LMA:* leucemia mieloide aguda, *LMC:* leucemia mieloide crónica.
Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Gráfico 6. Evolución de la tasa de incidencia de leucemias en niños y niñas según gestión, 2000 - 2019
(Por 100.000 habitantes en edad pediátrica)



Fuente: Base de datos UBC, 1999 – 2019.

Gráfico 7. Tasa de incidencia promedio de leucemias pediátricas por departamento, Bolivia 2000 – 2019
(Por 100.000 habitantes en edad pediátrica)



Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Cuadro 7. Tasa de incidencia de leucemias pediátricas por departamento según gestión, Bolivia 2000 - 2019 (Por 100.000 habitantes en edad pediátrica)

Año	Departamento								
	Beni	Chuquisaca	Cochabamba	La Paz	Oruro	Pando	Potosí	Santa Cruz	Tarija
2000	0,00	0,00	1,23	1,06	0,51	0,00	0,26	0,78	0,00
2001	0,97	0,00	0,27	0,62	0,51	0,00	0,00	0,95	0,00
2002	0,48	0,00	0,13	1,59	0,50	0,00	0,00	0,37	0,50
2003	0,00	0,00	0,53	1,23	0,50	2,83	0,00	2,82	0,00
2004	0,48	0,70	1,05	1,23	0,00	0,00	0,26	1,60	0,00
2005	0,48	0,70	1,43	2,02	2,44	0,00	0,25	1,75	0,97
2006	0,48	0,35	1,03	1,84	2,42	0,00	0,25	2,66	1,45
2007	1,43	0,70	1,67	1,93	3,84	0,00	1,26	3,54	0,48
2008	1,42	1,76	2,93	2,45	1,43	0,00	0,50	3,65	0,48
2009	1,89	0,00	1,90	1,92	1,42	4,06	0,50	3,43	0,47
2010	1,89	1,06	3,40	1,66	1,87	0,00	0,99	5,15	0,47
2011	1,41	0,71	2,75	1,74	3,25	0,00	0,49	3,58	0,94
2012	2,34	0,71	3,36	1,91	1,84	0,00	0,98	3,92	0,47
2013	1,86	1,79	3,72	1,83	2,29	1,71	0,49	4,25	0,93
2014	1,86	1,07	2,60	2,01	1,83	1,67	0,24	4,96	0,00
2015	2,78	2,15	4,68	2,11	2,74	1,63	1,46	3,99	0,91
2016	0,93	2,15	3,44	3,00	0,45	0,00	0,73	2,68	1,81
2017	4,17	1,08	4,16	2,57	2,27	3,11	1,46	3,89	1,34
2018	1,39	2,88	4,14	3,20	0,90	4,56	1,22	5,01	2,66
2019	2,31	0,72	2,55	3,48	2,71	0,00	0,00	3,94	1,76

Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Referencias

- Curado MP, de Souza DLB. Cancer burden in Latin America and the Caribbean. *Annals of global health*. 2014;80(5):370-7.
- Rios Dalenz J. El cáncer en La Paz-Bolivia. Aspectos epidemiológicos y de patología geográfica *Elite* 2008; 14. 2008;73.
- Vera AM PC, Duarte MC, Suárez A. Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología Biomédica. 2012;32:355-64.
- Seth R, Singh A. Leukemias in Children. *Indian J Pediatr*. 2015;82(9):817-24.
- Viana MB, Fernandes RAF, De Carvalho RI, Murao M. Low socioeconomic status is a strong independent predictor of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *International Journal of Cancer*. 1998;78(S11):56-61.
- Oliveira BMD, Valadares MTM, Silva MR, Viana MB. Compliance with a protocol for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2011;33(3):185-9.
- Mejía-Aranguré JM. Childhood Acute Leukemias in Hispanic Population: Differences by Age Peak and Immunophenotype.
- Bhatia S, Robison LL. Epidemiology of leukemia in childhood. *Oncology of Infancy and Childhood Philadelphia, PA: Saunders Elsevier*. 2009:3-25.
- Pui C-H, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(15):1535-48.
- Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, Garcia-Manero G, Quintas-Cardama A, Shan J, et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;119(9):1981-7.
- Pui C-H, Yang JJ, Hunger SP, Pieters R, Schrappe M, Biondi A, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(27):2938.
- Hunger SP, Sung L, Howard SC. Treatment strategies and regimens of graduated intensity for childhood acute lymphoblastic leukemia in low-income countries: A proposal. *Pediatric blood & cancer*. 2009;52(5):559-65.
- Bhakta N, Martiniuk AL, Gupta S, Howard SC. The cost effectiveness of treating paediatric cancer in low-income and middle-income countries: a case-study approach using acute lymphocytic leukaemia in Brazil and Burkitt lymphoma in Malawi. *Archives of disease in childhood*. 2013;98(2):155-60.
- Magrath I, Steliarova-Foucher E, Epelman S, Ribeiro RC, Harif M, Li C-K, et al. Paediatric cancer in low-income and middle-income countries. *The lancet oncology*. 2013;14(3):e104-e16.
- Amaru R, Torres G, Peñaloza R, Miguez H, Velarde J, Huarachi N, et al. Epidemiología de las leucemias en Bolivia: 1473 casos enero 1999 a mayo de 2012. *Revista Médica La Paz*. 2012;18(1):9-19.
- Kalina T, Flores-Montero J, Van Der Velden V, Martin-Ayuso M, Böttcher S, Ritgen M, et al. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. *Leukemia*. 2012;26(9):1986-2010.
- Verwer BJ, Terstappen LW. Automatic lineage assignment of acute leukemias by flow cytometry. *Google Patents*; 1997.
- Del Vecchio L, Brando B, Lanza F, Ortolani C, Pizzolo G, Semenzato G, et al. Recommended reporting format for flow cytometry diagnosis of acute leukemia. *haematologica*. 2004;89(5):594-8.
- Basan R. ABC delle leucemia acute. *Ematologia practica*. 2007.
- Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood*. 2008;111(8):3941-67.
- Jennings CD, Foon KA. Flow cytometry: recent advances in diagnosis and monitoring of leukemia. *Cancer investigation*. 1997;15(4):384-99.
- Braylan RC. Flow Cytometry: Editorial Introduction: Flow Cytometry is Becoming an Indispensable Tool in Leukemia Diagnosis and Classification. *Cancer investigation*. 1997;15(4):382-3.
- de la Salud OM. Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. Ginebra, Suiza. 2010.
- Amaru Lucana R, Peñaloza Imaña R, Miguez Vargas H, Torres Aldunate G, Quispe Soto T, Amaru Calzada A, et al. Epidemiología de las leucemias en Bolivia. *Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés*. 2015:17-9.

25. CEPAL N. Perspectivas de la población mundial 2019: metodología de las Naciones Unidas para las estimaciones y proyecciones de población. 2020.
26. Pui C, Pei D, Campana D, Cheng C, Sandlund J, Bowman W, et al. A revised definition for cure of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2014;28(12):2336-43.
27. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*. 2013;381(9881):1943-55.
28. Andolina JR, Neudorf SM, Corey SJ. How I treat childhood CML. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;119(8):1821-30.
29. Pui C-H, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*. 2008;371(9617):1030-43.
30. Tucci F, Aricò M. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*; 2008.
31. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Farfán-Canto JM, Ortiz-Fernández A, Martínez-García M. Incidence trends of acute leukemia among the children of Mexico City: 1982-1991. *Archives of medical research*. 1996;27(2):223-7.
32. Rodríguez L, González-Llano O, Mancías C, Pompa T, González G, Sandoval A, et al. Observaciones sobre la incidencia de leucemias agudas en el Noreste de México. *Revista de Hematología*. 2010;11(2):78-81.
33. Sandler DP, Ross JA, editors. Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Seminars in oncology*; 1997.

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PEDIÁTRICA: ESTUDIO DE 1528 CASOS

Amaru Ricardo, Mancilla Emma, Mancilla Silvia, Quispe Teddy, Luna Julieta, Valencia Juan Carlos, Mamani Luis Felipe, Patón Daniela.

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, UMSA, La Paz-Bolivia.

Carrera de Estadística, Facultad de Ciencias Puras y Naturales, UMSA, La Paz-Bolivia.

INTRODUCCIÓN

Las leucemias son el tipo de cáncer más frecuente en pacientes pediátricos y corresponden al 40 % de las neoplasias, su incidencia varía según la región de estudio y se ha evidenciado que es frecuente en poblaciones de origen hispano ⁽¹⁻⁴⁾. Costa Rica reporta la tasa de incidencia más alta en el mundo con 5,2 por 100.000 niños menores de 15 años, seguido por Ecuador con 4,7; Colombia 2,7 y Perú 2,8 ^(2, 5). De manera similar, los hispanos de origen mexicano en California y Texas (EE.UU.) tienen tasas de incidencia mayores a las reportadas en la Ciudad de México ⁽⁶⁾.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el tipo de leucemia más frecuentemente observado y representa aproximadamente el 80 % de las leucemias agudas en los niños ^(1, 7-9), constituyéndose en un importante problema de salud pública debido a su repercusión en la mortalidad infantil, el deterioro del bienestar y la calidad de vida tanto de los menores como la de sus familias ^(3, 9, 10). Por ello, contar con información actualizada que permita conocer la realidad de esta enfermedad en nuestro contexto e indagar acerca de los factores involucrados en el desarrollo de la misma resulta relevante.

Es así que, concierne a este capítulo describir los datos estadísticos, epidemiológicos y características de la leucemia linfoblástica aguda pediátrica en Bolivia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal de casos pediátricos de leucemia linfoblástica

aguda (LLA) diagnosticados entre enero de 1999 y diciembre de 2019. Se consideró edad pediátrica a pacientes menores de 19 años, esto por las características de accesibilidad y alcance del programa nacional «Diagnóstico gratuito de leucemias para niños» implementado desde el año 2002 por la Unidad de Biología Celular (UBC) de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés.

Pacientes

Se analizó 1528 casos de niños con diagnóstico de LLA, provenientes de diferentes centros de salud de Bolivia. Los análisis laboratoriales fueron realizados en muestras de sangre venosa periférica (SVP) y aspirado de médula ósea (MO) obtenidos en tubos vacutainer con EDTA. Estas muestras fueron procesadas en la Unidad de Biología Celular de manera que, los datos epidemiológicos fueron recopilados de la base de datos de la Unidad y corroborados con los informes obtenidos de las hojas de solicitud de estudio laboratorial.

Estudios de laboratorio

Los estudios laboratoriales fueron realizados siguiendo protocolos institucionales. El estudio morfológico se realizó por tinción de May-Grunwald-Giemsa. El estudio de inmunotipificación se realizó por inmunocitoquímica hasta el año 2002; subsiguientemente, por citometría de flujo panel de tres colores (FACscan, Becton Dickinson) y, desde el 2017, por citometría de flujo panel de ocho colores (FACScanto II, Becton Dickinson) siguiendo recomendaciones de

estandarización tecnológica proporcionadas por el grupo EUROFLOW entre otros (11-17).

Los estudios biomoleculares como BCR-ABL (p190), BCR-ABL (p210), MLL-AF4, TEL-AML1, E2A-PBX1 y Tal-1-del (18-21), recomendados para este grupo de leucemias, fueron realizados solo en el 40 % aproximadamente debido a limitaciones económicas de los pacientes.

Análisis estadístico

Los casos fueron estratificados de acuerdo a variables sociodemográficas como edad (años), sexo y zona geográfica de procedencia; respecto de este último, se estableció agrupar a los diferentes departamentos en Altiplano (La Paz, Oruro, Potosí), Valle (Cochabamba, Chuquisaca, Tarija) y Llano (Santa Cruz, Beni y Pando). Se utilizó estadígrafos descriptivos como frecuencias, porcentajes, medidas de resumen, tasas y razones para establecer las variables previamente mencionadas.

La distribución de grupos etarios se realizó tomando en cuenta las recomendaciones de la OMS y los casos diagnosticados según registros de la Unidad de Biología Celular (UBC) (22, 23). Asimismo, para el cálculo de tasas de incidencia, se empleó las estimaciones y proyecciones de población total según sexo y grupos quinquenales de edad proporcionados por CELADE- División de Población de la CEPAL que cubre el Período 1950-2100 (Revisión 2017) (24).

La tabulación, el procesamiento de información y la generación de cuadros, gráficos y mapas fueron elaborados utilizando Microsoft Excel 2017, STATA 12.0, SPSS 21.0 y QGIS 3.2 (Sistema de Información Geográfica de código libre).

RESULTADOS

Incidencia de LLA pediátrica en Bolivia

Considerando las características sociodemográficas de los pacientes estudiados, se observó que 847 (55,4 %) casos correspondieron a niños y 681 (44,6 %) a niñas, reflejando una mayor incidencia en los pacientes varones con una razón niño:niña de 1.24:1. El grupo etario correspondiente

a los primeros grupos quinquenales de edad (menores de 9 años) representó la mayor cantidad de casos (63,8 %) (Cuadro 1).

Cuadro 1. Características sociodemográficas de pacientes pediátricos con LLA* en Bolivia, 1999 - 2019 (Número de casos y porcentaje)

SEXO	CASOS	%
Femenino	681	44,6%
Masculino	847	55,4%
Total	1528	100,0%
GRUPO DE EDAD		
0 - 4	561	36,7%
5 - 9	414	27,1%
10 - 14	360	23,6%
15 - 19	193	12,6%
Total	1528	100,0%
ZONA DE PROCEDENCIA		
Altiplano	484	31,7%
Valle	357	23,4%
Llano	687	45,0%
Total	1528	100,0%

*LLA: leucemia linfoblástica aguda. **Fuente:** Base de datos UBC, 1999-2019.

Zona geográfica con mayor incidencia

La zona geográfica con el mayor número de casos registrados fue la zona del Llano (Santa Cruz, Beni y Pando) con 687 casos (45 %), seguida del Altiplano con 484 (31,7 %) (Cuadro 1). También, se observó que gran parte de los pacientes pediátricos diagnosticados fueron provenientes del eje troncal de Bolivia, siendo Santa Cruz el departamento con mayor incidencia (638 casos, 41,8 %) seguido por La Paz (381 casos, 24,9 %) y Cochabamba (290 casos, 19 %) (Cuadro 2).

Se consideró la probabilidad de que los datos de Beni y Pando hayan sido incluidos en los registros de Santa Cruz dado que estos pacientes usualmente acuden a centros de salud de esta región en caso de enfermedad oncohematológica.

Cuadro 2. Distribución de LLA pediátrica en Bolivia por sexo y grupo etario según departamento, 1999 - 2019 (Número de casos y porcentaje)

Departamento de procedencia	Sexo	Grupo de edad (años)				Total
		0 - 4	5 - 9	10 - 14	15 - 19	
Beni	Femenino	4 (9,8%)	4 (9,8%)	4 (9,8%)	0 (0,0%)	12 (29,3%)
	Masculino	13 (31,7%)	7 (17,1%)	4 (9,8%)	5 (12,2%)	29 (70,7%)
	Total	17 (41,5%)	11 (26,8%)	8 (19,5%)	5 (12,2%)	41 (100,0%)
Chuquisaca	Femenino	6 (15,0%)	5 (12,5%)	3 (7,5%)	1 (2,5%)	15 (37,5%)
	Masculino	7 (17,5%)	10 (25,0%)	3 (7,5%)	5 (12,5%)	25 (62,5%)
	Total	13 (32,5%)	15 (37,5%)	6 (15,0%)	6 (15,0%)	40 (100,0%)
Cochabamba	Femenino	45 (15,5%)	32 (11,0%)	32 (11,0%)	19 (6,6%)	128 (44,1%)
	Masculino	66 (22,8%)	42 (14,5%)	27 (9,3%)	27 (9,3%)	162 (55,9%)
	Total	111 (38,3%)	74 (25,5%)	59 (20,3%)	46 (15,9%)	290 (100,0%)
La Paz	Femenino	70 (18,4%)	49 (12,9%)	49 (12,9%)	12 (3,1%)	180 (47,2%)
	Masculino	80 (21,0%)	56 (14,7%)	46 (12,1%)	19 (5,0%)	201 (52,8%)
	Total	150 (39,4%)	105 (27,6%)	95 (24,9%)	31 (8,1%)	381 (100,0%)
Oruro	Femenino	6 (10,2%)	9 (15,3%)	5 (8,5%)	8 (13,6%)	28 (47,5%)
	Masculino	13 (22,0%)	9 (15,3%)	4 (6,8%)	5 (8,5%)	31 (52,5%)
	Total	19 (32,2%)	18 (30,5%)	9 (15,3%)	13 (22,0%)	59 (100,0%)
Pando	Femenino	1 (12,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)	2 (25,0%)
	Masculino	2 (25,0%)	1 (12,5%)	2 (25,0%)	1 (12,5%)	6 (75,0%)
	Total	2 (25,0%)	1 (12,5%)	2 (25,0%)	2 (25,0%)	8 (100,0%)

Potosí	Femenino	8 (18,2%)	9 (20,5%)	5 (11,4%)	5 (11,4%)	27 (61,4%)
	Masculino	7 (15,9%)	2 (4,5%)	5 (11,4%)	3 (6,8%)	17 (38,6%)
	Total	15 (34,1%)	11 (25,0%)	10 (22,7%)	8 (18,2%)	44 (100,0%)
Santa Cruz	Femenino	103 (16,1%)	75 (11,8%)	67 (10,5%)	32 (5,0%)	277 (43,4%)
	Masculino	122 (19,1%)	95 (14,9%)	96 (15,0%)	48 (7,5%)	361 (56,6%)
	Total	225 (35,3%)	170 (26,6%)	163 (25,5%)	80 (12,5%)	638 (100,0%)
Tarija	Femenino	4 (14,8%)	5 (18,5%)	2 (7,4%)	1 (3,7%)	12 (44,4%)
	Masculino	4 (14,8%)	4 (14,8%)	6 (22,2%)	1 (3,7%)	15 (55,6%)
	Total	8 (29,6%)	9 (33,3%)	8 (29,6%)	2 (7,4%)	27 (100,0%)
Total	Femenino	247 (16,2%)	188 (12,3%)	167 (10,9%)	79 (5,2%)	681 (44,6%)
	Masculino	314 (20,5%)	226 (14,8%)	193 (12,6%)	114 (7,5%)	847 (55,4%)
	Total	561 (36,7%)	414 (27,1%)	360 (23,6%)	193 (12,6%)	1528 (100,0%)

Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Si bien se puede observar que muchos de los casos proceden de las zonas del Llano y el Altiplano (Cuadro 2), también es prudente atribuir el rasgo de que los departamentos de Santa Cruz y La Paz cuentan con mayor población menor a 19 años de edad según datos obtenidos del Instituto Nacional de Estadística (INE), 1.394.248 y 1.120.932 respectivamente.

Grupo etario con mayor incidencia

El grupo etario con mayor incidencia de LLA fue el de 0 - 4 años (561 casos, 36,7 %), predominando mayor cantidad de casos en el sexo masculino. Por el contrario, la menor incidencia correspondió al grupo comprendido entre 15 y 19 años de edad (12,6 %) también con predominancia en el sexo masculino (Cuadro 3). Asimismo, las zonas del

Llano y el Altiplano reflejaron mayor número de casos diagnosticados en pacientes menores a 10 años (Cuadro 3).

La edad promedio fue de 8 años aproximadamente, la mayoría de los pacientes contaban con 3 años de edad al momento del diagnóstico. De los casos estudiados, el 25 % fue menor a 3 años, 50 % menor a 7 años y 75 % menor a 12 años (Gráfico 1).

Frecuencia de subtipos de LLA pediátrica

El subtipo LLA-B constituyó el 91,8 % de las LLA pediátricas diagnosticadas y fue más predominante en los varones (761 casos, 49,8 %); mientras tanto, el subtipo LLA-T representó 8.2 % y fue preponderante en varones (86 casos, 5,6 %) (Cuadro 4).

Cuadro 3. Distribución de casos de LLA por sexo y grupo etario según zona geográfica de procedencia, Bolivia 1999 – 2019 (Número de casos y porcentaje)

Zona de Procedencia	Sexo	Grupo de edad (años)				Total
		0 - 4	5 - 9	10 - 14	15 - 19	
Altiplano	Femenino	84 (17,4%)	67 (13,8%)	59 (12,2%)	25 (5,2%)	235 (48,6%)
	Masculino	100 (20,7%)	67 (13,8%)	55 (11,4%)	27 (5,6%)	249 (51,4%)
	Total	184 (38,0%)	134 (27,7%)	114 (23,6%)	52 (10,7%)	484 (100,0%)
Valle	Femenino	55 (15,4%)	42 (11,8%)	37 (10,4%)	21 (5,9%)	155 (43,4%)
	Masculino	77 (21,6%)	56 (15,7%)	36 (10,1%)	33 (9,2%)	202 (56,6%)
	Total	132 (37,0%)	98 (27,5%)	73 (20,4%)	54 (15,1%)	357 (100,0%)
Llano	Femenino	108 (15,7%)	79 (11,5%)	71 (10,3%)	33 (4,8%)	291 (42,4%)
	Masculino	137 (19,9%)	103 (15,0%)	102 (14,8%)	54 (7,9%)	396 (57,6%)
	Total	245 (35,7%)	182 (26,5%)	173 (25,2%)	87 (12,7%)	687 (100,0%)
Total	Femenino	247 (16,2%)	188 (12,3%)	167 (10,9%)	79 (5,2%)	681 (44,6%)
	Masculino	314 (20,5%)	226 (14,8%)	193 (12,6%)	114 (7,5%)	847 (55,4%)
	Total	561 (36,7%)	414 (27,1%)	360 (23,6%)	193 (12,6%)	1528 (100,0%)

Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

El porcentaje de LLA-T en niñas, menor en relación al de los niños (Cuadro 4), correspondió al 31,2 % dentro el total de LLA-T pediátrica, un porcentaje superior al reportado por otros grupos de estudio en otros países (25 %) ⁽²⁵⁾.

También, se observó que el porcentaje del subtipo LLA-T está disminuido en las tres zonas geográficas variando entre 7,3 % (Valle) a un máximo de 8,6 % (Llano) (Cuadro 5).

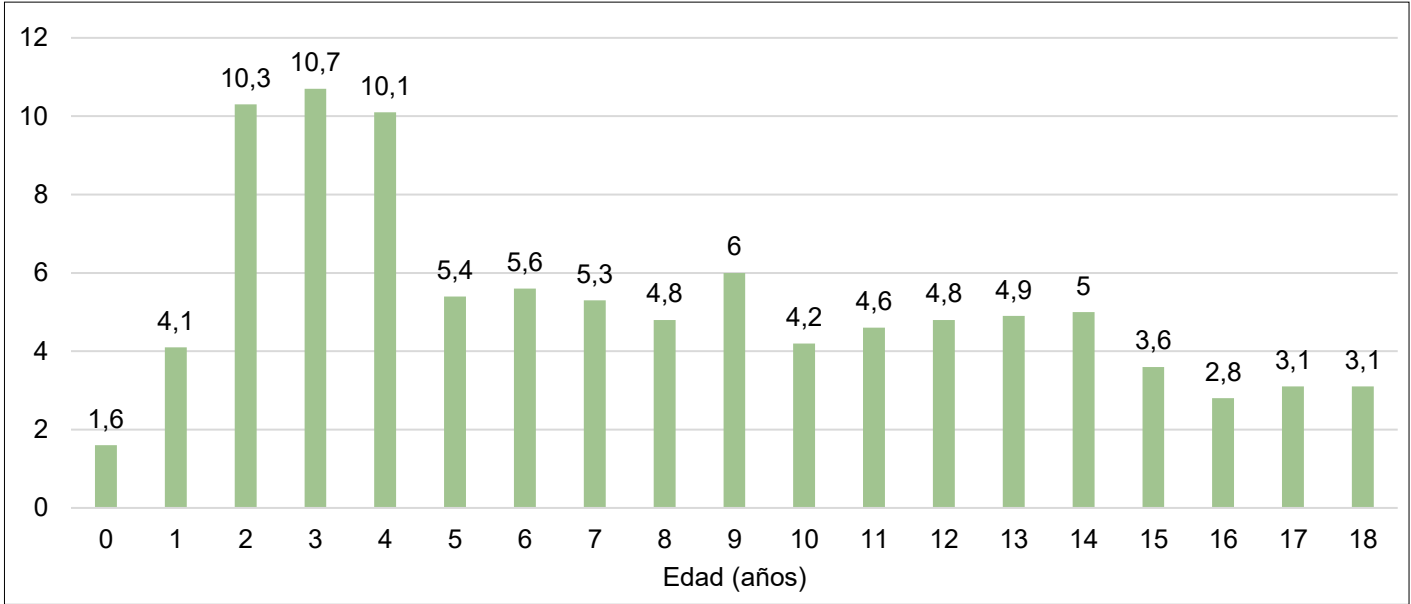
Considerando la distribución de edad de los pacientes en ambos subtipos, se observó variaciones significativas según el subtipo de LLA diagnosticado (Gráficos 2 y 3).

Pese a tener menos casos con diagnóstico de LLA-T (Cuadro 4), el promedio de edad en este grupo fue mayor, 9 años aproximadamente, además que la mayoría de los pacientes contaban con 15 años al momento del diagnóstico (Gráfico 2). Este comportamiento fue contrario al grupo con diagnóstico de LLA-B donde se presentó menor variabilidad y edad promedio al momento de diagnóstico (Gráfico 3).

Evolución de la incidencia de LLA pediátrica

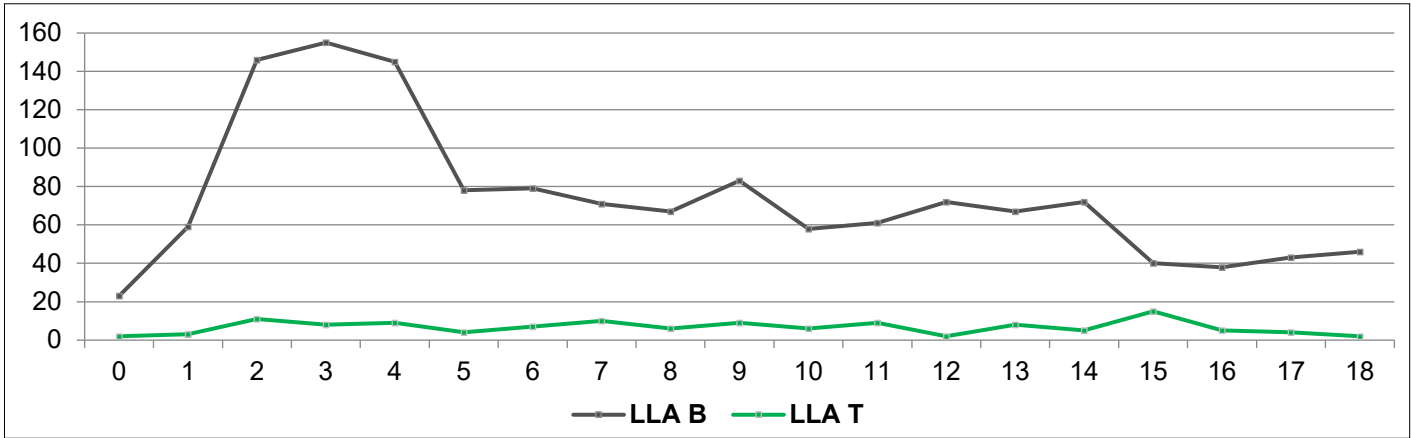
El Gráfico 4 permite observar que, a partir de la gestión 2003 se tuvo un comportamiento

Gráfico 1. Distribución de edad simple al momento de diagnóstico, Bolivia 1999 - 2019 (En porcentaje)



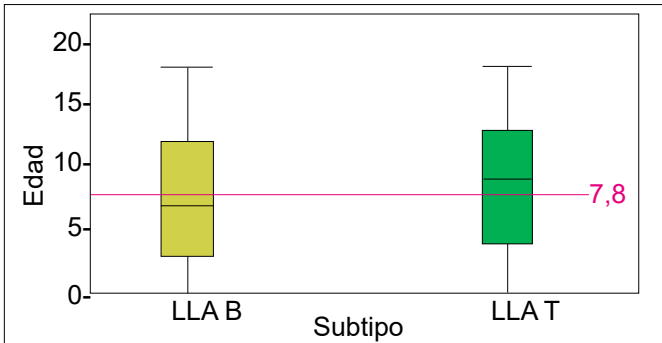
Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Gráfico 2. Distribución de edad de pacientes según subtipo de LLA, Bolivia 1999 - 2019 (En número de casos)



La edad está expresada en años. *Fuente:* Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Gráfico 3. Comparación de edades (años) según subtipo de LLA



Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

mayormente ascendente del número de casos diagnosticados en menores de edad (<19 años), esto también coincide con el inicio del programa nacional «Diagnóstico gratuito de leucemias para niños» implementado en 2002 que permitió obtener mayor cobertura para el registro de casos.

Se destacó el repentino incremento de casos diagnosticados en la gestión 2010 marcando un ciclo distinto en el comportamiento de casos registrados por año. La cúspide en la incidencia de la LLA se suscitó durante la gestión 2018.

Cuadro 4. Distribución de casos por sexo según subtipo de LLA, Bolivia 1999-2019
(Número de casos y porcentaje)

Subtipo	Sexo		Total
	Femenino	Masculino	
LLA B	642 (42,0%)	761 (49,8%)	1403 (91,8%)
LLA T	39 (2,6%)	86 (5,6%)	125 (8,2%)
Total	681 (44,6%)	847 (55,4%)	1528 (100,0%)

Fuente: Base de datos UBC, 1999 -2019.

Cuadro 5. Distribución de casos de LLA por subtipo y sexo según zona geográfica de procedencia, Bolivia 1999 - 2019 (Número de casos y porcentaje)

Zona de Procedencia	Subtipo	Sexo		Total
		Femenino	Masculino	
Altiplano	LLA B	218 (45,0%)	226 (46,7%)	444 (91,7%)
	LLA T	17 (3,5%)	23 (4,8%)	40 (8,3%)
	Total	235 (48,6%)	249 (51,4%)	484 (100,0%)
Valle	LLA B	150 (42,0%)	181 (50,7%)	331 (92,7%)
	LLA T	5 (1,4%)	21 (5,9%)	26 (7,3%)
	Total	155 (43,4%)	202 (56,6%)	357 (100,0%)
Llano	LLA B	274 (39,9%)	354 (51,5%)	628 (91,4%)
	LLA T	17 (2,5%)	42 (6,1%)	59 (8,6%)
	Total	291 (42,4%)	396 (57,6%)	687 (100,0%)
Total	LLA B	642 (42,0%)	761 (49,8%)	1403 (91,8%)
	LLA T	39 (2,6%)	86 (5,6%)	125 (8,2%)
	Total	681 (44,6%)	847 (55,4%)	1528 (100,0%)

Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Tasa de incidencia de LLA pediátrica

La evolución de la tasa de incidencia de la LLA pediátrica por gestión permitió evidenciar, durante el intervalo de tiempo del estudio, un comportamiento mayormente ascendente abarcando tasas desde 0,35 en 1999 hasta 2,51 en 2019; los incrementos más notables se suscitaron en las gestiones 2010, 2015 y 2018 (Gráfico 5).

La tasa de incidencia promedio fue de 1,38 casos por 100.000 habitantes menores de edad (<19 años por propósitos del programa de diagnóstico gratuito).

Tasa de incidencia según sexo

La tasa de incidencia de la LLA pediátrica tuvo un comportamiento diferente dependiendo del sexo, la evolución de las tasas en niños y niñas fue generalmente ascendente desde el inicio del período de estudio, pero con una marcada diferencia entre ambos sexos (Gráfico 6).

En los niños, los cambios más observables se suscitaron entre las gestiones 2010, 2015 y 2018 donde se evidenció las mayores tasas de incidencia, asimismo, si bien la evolución fue ascendente en las gestiones restantes el comportamiento fue más constante (Gráfico 6).

En las niñas, mayormente con tasas de incidencia por debajo de los niños, el comportamiento fue más irregular reflejando incrementos notables en las gestiones 2003, 2008, 2015 y 2019.

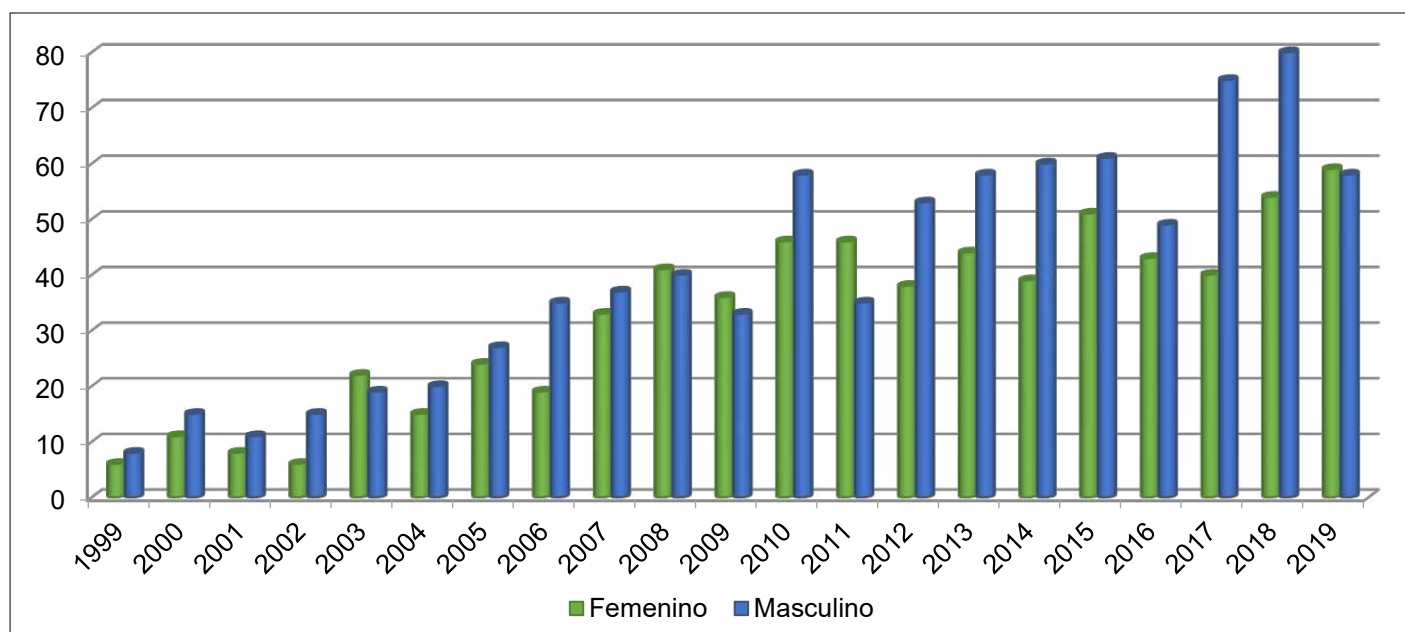
Tasa de incidencia según grupo etario

Se advirtió un interesante comportamiento en la tasa de incidencia según grupos de edad en diferentes gestiones, el grupo etario comprendido entre 0 a 4 años presentó una tasa de incidencia mayor (4,76) en relación con los otros grupos etarios (Cuadro 6), también se observó que este comportamiento persistió al comparar las tasas de las distintas gestiones (Gráfico 7).

Tasa promedio por departamento

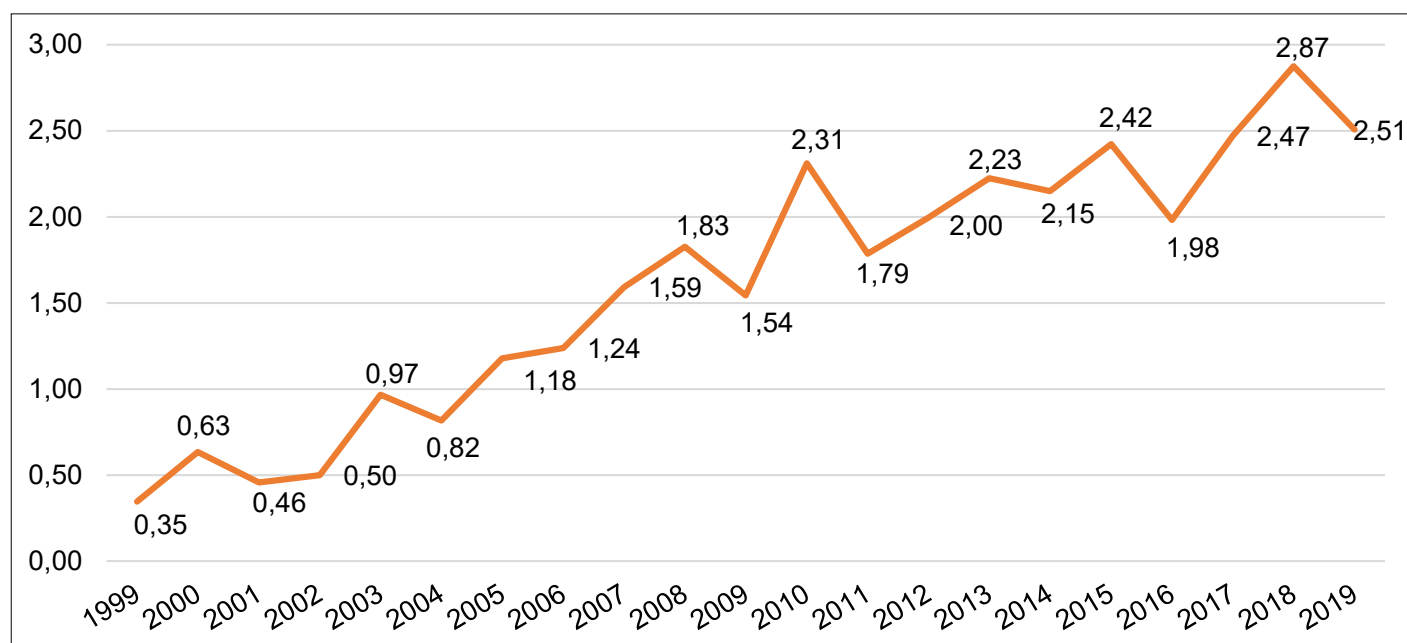
El comportamiento de la tasa de incidencia promedio se mostró interesante durante el lapso de tiempo del estudio. Santa Cruz, La Paz y Cochabamba, eje troncal de nuestro país, presentaron las mayores tasas de incidencia. En los otros departamentos, la mayoría de ellos se mantuvo con una tasa inferior a 1,038 casos por 100.000 habitantes menores de 19 años (Gráfico 8).

Gráfico 4. Evolución de la incidencia de LLA pediátrica por gestión según sexo, Bolivia 1999 - 2019
(En número de casos)



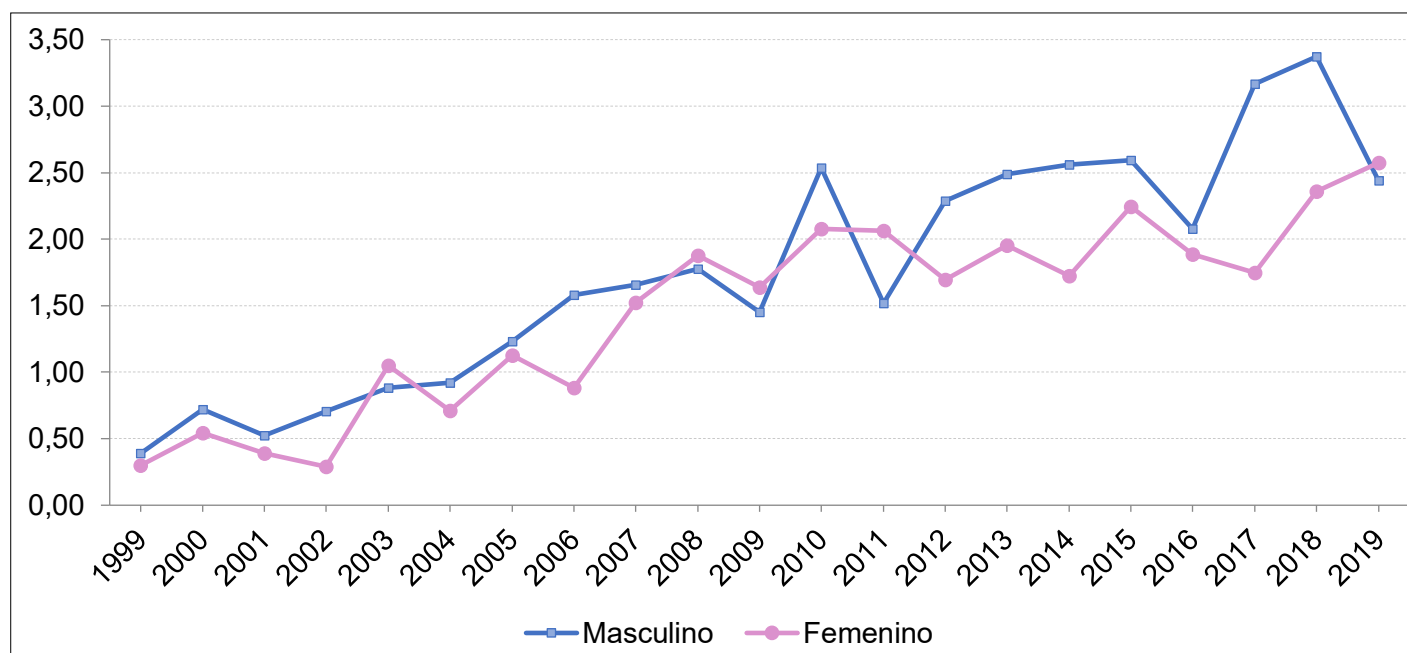
Fuente: Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Gráfico 5. Evolución de la tasa de incidencia de LLA pediátrica por gestión, Bolivia 1999 a 2019
(Por 100.000 habitantes en edad pediátrica)



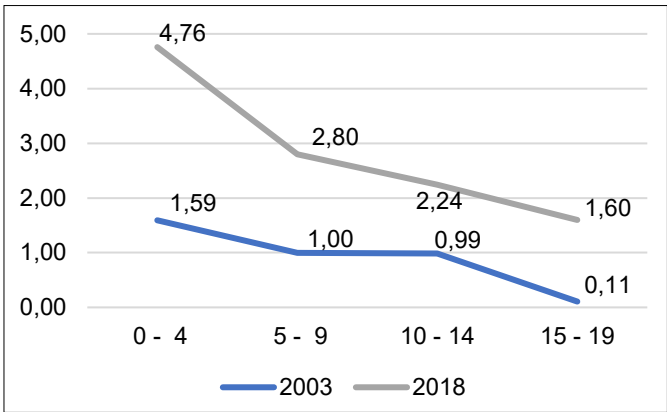
Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950 - 2100 (Revisión 2017).

Gráfico 6. Evolución de la tasa de incidencia de LLA pediátrica en ambos sexos, Bolivia 1999 - 2019
(Por 100.000 habitantes en edad pediátrica)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019; Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950 - 2100 (Revisión 2017).

Gráfico 7. Comparación de tasas de incidencia de LLA pediátrica según grupo etario, Gestiones 2003 y 2018 (Por 100.000 habitantes en edad pediátrica)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950 - 2100 (Revisión 2017).

Estimación y proyección de la tasa de incidencia a nivel nacional

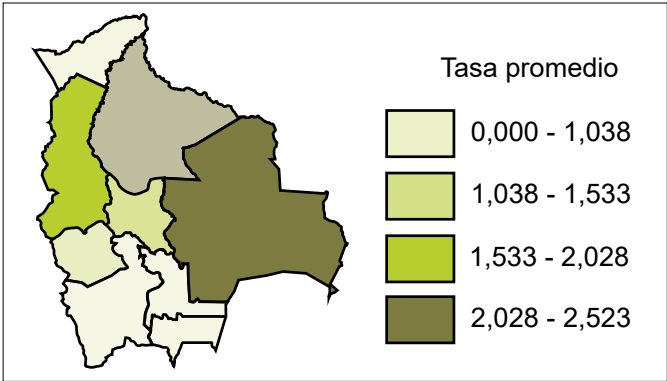
De acuerdo con los resultados previamente mencionados, se aplicó el modelo lineal clásico $Y= b_0 + b_1 X$ para la estimación y proyección de la tasa de incidencia nacional (Gráfico 9), se evidenció que un 91 % de los datos observados se ajustaron al mencionado modelo.

Las estimaciones con el modelo lineal estuvieron entre los límites de los intervalos de confianza generados a un 95 % de confianza y, del mismo modo la proyección realizada para las gestiones 2020 a 2024 en las cuales se observó un comportamiento ascendente de tasas (Cuadro 7).

CONCLUSIONES

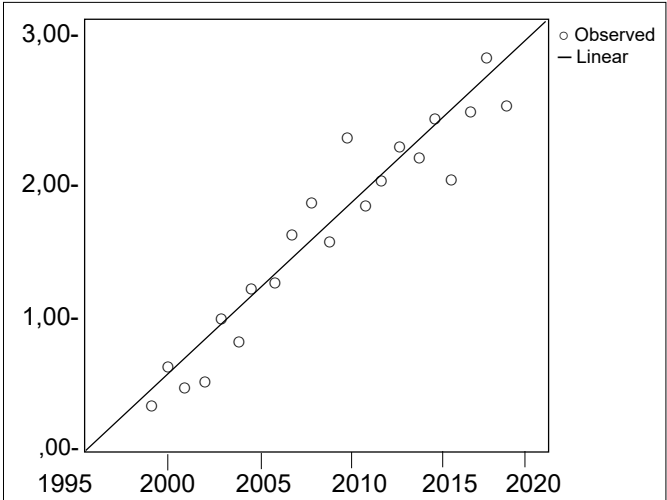
Los casos de LLA pediátrica en Bolivia están en constante incremento (Gráficos 2 y 4) y esto coincide con la tendencia de datos reportados a nivel internacional ^(26, 27). Además, este incremento probablemente está relacionado con el aumento de la cobertura en el diagnóstico en nuestro país, puesto que coincide con el inicio del programa «Diagnóstico gratuito de leucemias para los niños» implementado por la Unidad de Biología Celular desde el 2002 ^(28, 29).

Gráfico 8. Tasa de incidencia promedio de LLA pediátrica por departamentos, Bolivia 2000 a 2019. (Por 100.000 habitantes en edad pediátrica)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019; INE Bolivia: Proyecciones de población 2000-2020, Revisión 2014.

Gráfico 9. Tasa de incidencia observada y estimada de LLA pediátrica en Bolivia, 1999 a 2019. (Por 100.000 habitantes en edad pediátrica)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

Este incremento es corroborado por la tasa de incidencia que refleja un 1.6 casos por cada 100.000 habitantes (menores a 19 años) en los últimos 10 años; asimismo, la tasa de incidencia fue 0.35 en 1999, aumentó a 2.43 en 2017 y alcanzó 2.51 en 2019.

La LLA pediátrica en Bolivia constituye el 81.1 % de todas las leucemias agudas pediátricas, similar a lo reportado en otros países ^(1, 7, 30-35). La mayor incidencia recae en niños menores a 4 años de edad (37 % de casos), el valor de incidencia

Cuadro 6. Tasa de incidencia de LLA pediátrica por grupo etario según gestión, Bolivia 1999 - 2019
(Por 100.000 habitantes en edad pediátrica)

Año	Grupo de edad (años)			
	0 - 4	5 - 9	10 - 14	15 - 19
1999	0,26	0,38	0,52	0,23
2000	0,68	1,04	0,51	0,22
2001	0,76	0,74	0,10	0,11
2002	0,51	0,83	0,60	0,00
2003	1,59	1,00	0,99	0,11
2004	1,25	0,99	0,49	0,42
2005	1,25	1,51	1,73	0,10
2006	1,67	1,49	1,32	0,31
2007	2,25	1,57	1,59	0,82
2008	1,91	2,16	2,12	1,01
2009	1,91	1,98	1,36	0,80
2010	2,41	2,32	2,34	2,16
2011	2,07	1,97	1,24	1,83
2012	3,07	1,62	2,03	1,14
2013	3,74	1,79	2,28	0,94
2014	2,66	2,13	2,27	1,48
2015	4,16	2,38	1,48	1,55
2016	2,58	1,87	2,08	1,35
2017	3,75	2,55	2,25	1,25
2018	4,76	2,80	2,24	1,60
2019	3,51	2,72	2,84	0,88

Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950 - 2100 (Revisión 2017).

máximo se establece entre los 2 y los 4 años de edad y es más frecuente en varones (55.4 %), con una razón niño:niña de 1.24:1. Todos estos valores resultan similares a los reportados por la literatura internacional ^(36,37). También, se destaca que la región del Llano boliviano presenta el mayor número de casos diagnosticados con LLA (45 %) de los cuales la mayoría son provenientes del departamento de Santa Cruz (638 casos).

El subtipo LLA-B constituye el 91,8 % de todas las LLA en Bolivia. Mientras tanto, la

LLA-T representa el 8,2 %, inferior al reportado en otros países, lo que resulta considerable dado que la mayoría de los reportes señalan porcentajes mayores a 20 % ⁽³⁸⁻⁴¹⁾.

Similar a las tasas de África occidental (niños 1,4 y niñas 1,2), Bolivia presenta tasas de incidencia de LLA pediátrica más bajas (niños 3,1 y niñas 1,7) en comparación con otros países tales como Japón (4,0 y 3,1), Cuba (3,5 y 3,4), Haití (3,8 y 3,6), Colombia (6,0 y 5,6), Ecuador (6,1 y 5,0), Estados Unidos (4,7 y 3,9), Francia (3,8 y

Cuadro 7. Estimación y proyección de la tasa de incidencia de LLA pediátrica en Bolivia
(Por 100.000 habitantes en edad pediátrica)

Año	Tasa		Intervalo de confianza	
	Observada	Estimada	Lim_Inf	Lim_Sup
1999	0,34549	0,43078	-0,10546	0,96702
2000	0,63362	0,54884	0,01825	1,07944
2001	0,45750	0,66691	0,14142	1,19240
2002	0,50001	0,78497	0,26403	1,30591
2003	0,96574	0,90304	0,38607	1,42001
2004	0,81651	1,02110	0,50752	1,53469
2005	1,17884	1,13917	0,62837	1,64997
2006	1,23728	1,25723	0,74862	1,76585
2007	1,59064	1,37530	0,86824	1,88236
2008	1,82603	1,49336	0,98725	1,99948
2009	1,54380	1,61143	1,10562	2,11723
2010	2,30997	1,72949	1,22338	2,23561
2011	1,78669	1,84756	1,34050	2,35462
2012	1,99575	1,96562	1,45700	2,47424
2013	2,22513	2,08369	1,57289	2,59448
2014	2,14954	2,20175	1,68817	2,71534
2015	2,42179	2,31982	1,80285	2,83679
2016	1,98224	2,43788	1,91694	2,95882
2017	2,47139	2,55595	2,03046	3,08143
2018	2,87482	2,67401	2,14342	3,20460
2019	2,50693	2,79208	2,25584	3,32832
2020		2,91015*		
2021		3,02822*		
2022		3,14628*		
2023		3,26435*		
2024		3,38241*		

*Proyección para gestiones 2020 - 2024. **Fuente:** Base de datos UBC, 1999 - 2019.

3,9), Australia (4,9 y 3,9) y Costa Rica (4,8 y 5,3), en niños y niñas respectivamente ⁽⁴²⁾. Reportes recientes señalan tasas aún más elevadas en ciertas regiones como Australia y Nueva Zelanda (11,3 y 7,2), América del Norte (10,5 y 7,2) y Europa occidental (9,6 y 6,0). Considerando lo anterior,

también se puede corroborar que las tasas más altas recaen en los niños con una proporción niño:niña de 1,4 ⁽⁵⁾.

Asimismo, al comparar las tasas anuales de LLA pediátrica de otros países, se observa que Bolivia tiene la tasa anual más baja con un 2.5

por 100.000 niños, seguida de El Salvador (3,42), California (4,40), México (4,49), Florida (4,97), Texas (5,20) y Costa Rica (5,60), tasas anuales ajustadas por edad y por cada 100.000 niños ^(6, 43).

Exceptuando casos atribuidos a síndromes genéticos, la etiología de la LLA aún es desconocida. Sin embargo, estudios que han explorado posibles asociaciones señalan que las exposiciones a pesticidas, humo de tabaco, solventes y emisiones de tráfico pueden desempeñar un factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad ^(6, 43, 44), sobretudo en exposiciones maternas y paternas ocurridas antes de la concepción y durante la etapa prenatal del

hijo ^(42, 45, 46). Al respecto, Bolivia requiere contar con datos concretos que permitan indagar sobre el impacto de esas exposiciones y a partir ello planificar acciones en la prevención primaria.

En conclusión, los datos obtenidos en este estudio son similares a los reportados por la literatura internacional con una cierta influencia del subregistro de esta patología. Así también, la disminución del porcentaje de LLA-T en niños bolivianos establece una de las características epidemiológicas que la distingue de otras poblaciones.

Anexo

T-Test: Comparación de medias entre subtipos (Gráfico 3)

La diferencia entre edades promedio de los dos grupos es significativa ($0.011 < 0.05$), permite asegurar que la edad promedio de LLA T es mayor a la edad promedio de LLA B.

En los otros casos, la diferencia de la media no es significativa, como sexo o zona.

Grupo estadístico					
	Subtipo	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Edad	LLA B	1403	7,7	5,034	0,134
	LLA T	125	8,9	4,995	0,447

Independent Samples Test						t-test for Equality of Means		
		t-test for Equality of Means				Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
		t	df (2-tailed)	Sig.	Mean Difference		Lower	Upper
Edad	Equal variances assumed	-2,55	1526	0,011	-1,197	0,47	-2,119	-0,276

Zona de Procedencia	N	Mean	Deviation
Altiplano	484	7,58	4,871
Valle	357	7,85	5,173
Llano	687	7,92	5,089

Sexo	N	Mean	Std. Deviation
Femenino	681	7,74	4,982
Masculino	847	7,84	5,089

Referencias

1. Vera AM PC, Duarte MC, Suárez A. Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología Biomédica. 2012;32:355-64.
2. Monge P, Wesseling C, Rodriguez AC, Cantor KP, Weiderpass E, Reutfors J, et al. Childhood leukaemia in Costa Rica, 1981-96. Paediatric and perinatal epidemiology. 2002;16(3):210-8.
3. Villalba Toquica Carolina del Pilar MnSPAsyAHc. Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes pediátricos con leucemias agudas en la Clínica Universitaria Colombia. Serie de casos 2011-2014. Rev Pediatría. 2016;49(1):17-22.
4. Zhang L, Samad A, Pombo-de-Oliveira M, Scelo G, Smith M, Feusner J, et al. Global characteristics of childhood acute promyelocytic leukemia. Blood reviews. 2015;29(2):101-25.
5. Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferlay J, Soerjomataram I, Monnereau A, Bray F. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. The Lancet Haematology. 2018;5(1):e14-e24.
6. Mejía-Aranguré J.M. ea. Incidence of leukemias in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: Population-based data. BioMedCentral Cancer. 2005;5(33).
7. Ibagy A, Silva DB, Seiben J, Winneshoffer AP, Costa TE, Dacoregio JS, et al. Acute lymphoblastic leukemia in infants: 20 years of experience. J Pediatr (Rio J). 2013;89(1):64-9.
8. Perís-Bonet R. Incidencia y supervivencia del cáncer infantil. Rev Esp Pediatr. 2008;64:342-56.
9. Marsán Suárez V, Macías Abraham C, Rivero Jiménez R, Sánchez Segura M, Socarrás Ferrer B, Gramatges Ortiz A, et al. Inmunofenotipaje y supervivencia global de pacientes pediátricos con leucemias agudas. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2002;18(1):0-.
10. Gómez-Mercado CA, Segura-Cardona AM, Pájaro-Cantillo DE, Mesa-Largo M. Incidencia y determinantes demográficos de la leucemia linfóide aguda en pacientes con cáncer pediátrico, Antioquia. Universidad Y Salud. 2020;22(2):112-9.
11. Kalina T, Flores-Montero J, van der Velden VHJ, Martin-Ayuso M, Böttcher S, Ritgen M, et al. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. Leukemia. 2012;26:1986.
12. Verwer BJHSJ, CA), Terstappen, Leon W. M. M. (Palo Alto, CA), inventorAutomatic lineage assignament of acute leukemias by flow cytometry1997.
13. Braylan RC. Flow Cytometry: Editorial Introduction: Flow Cytometry is Becoming an Indispensable Tool in Leukemia Diagnosis and Classification. Cancer Investigation. 1997;15(4):382-3.
14. Jennings CD, Foon KA. Flow Cytometry: Recent Advances in Diagnosis and Monitoring of Leukemia. Cancer Investigation. 1997;15(4):384-99.
15. Del Vecchio L, Brando B, Lanza F, Ortolani C, Pizzolo G, Semenzato G, et al. Recommended reporting format for flow cytometry diagnosis of acute leukemia. 2004;89(5):594-8.
16. Basan R. ABC delle leucemia acute. Ematologia pratica2007.
17. Craig FE, Foon KAJB. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. 2008;111(8):3941-67.
18. Alonso CN, Gallego MS, Alfaro EM, Rossi JG, Felice MS. Caracterización molecular en leucemia linfoblástica aguda pediátrica en una institución hospitalaria. Pediatric lymphoblastic leukemia molecular characterization in a single institution Hematologica. 2006;10:8-12.
19. Rambaldi A, Attuati V, Bassan R, Neonato MG, Viero P, Battista R, et al. Molecular Diagnosis and Clinical Relevance of t (9; 22), t (4; 11) and t (1; 19) Chromosome Abnormalities in a Consecutive Group of 141 Adult Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. Leukemia & lymphoma. 1996;21(5-6):457-66.
20. Cazzaniga G, Biondi A. Molecular monitoring of childhood acute lymphoblastic leukemia using antigen receptor gene rearrangements and quantitative polymerase chain reaction technology. Haematologica. 2005;90(3):382-90.
21. Van Donghen J, Macintyre E, Gabert J, Delabesse E, Rossi V, Saglio G. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. Report of the BIOMED-1 Concerted Action: investigation of minimal residual disease in acute leukemia. 1999.
22. Organización Mundial de la Salud: Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. OMS. 2010 [Available from: https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/es/].
23. Unidad de Biología Celular: Epidemiología de las leucemias en Bolivia. Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés. La Paz, Bolivia; 2015.

24. CELADE- División de Población de la CEPAL: Estimaciones y proyecciones de población a largo plazo, período 1950-2100. CEPAL.org.2017 [22 septiembre 2018]. Available from: <https://www.cepal.org/es/temas/proyecciones-demograficas/estimaciones-proyecciones-poblacion-total-urbana-rural-economicamente-activa>.
25. Andolina JR, Neudorf SM, Corey SJ. How I treat childhood CML. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;119(8):1821-30.
26. Society AC. Cancer Facts & Figures for Hispanics/Latinos 2015-2017. 2015 AACR, editor.2015.
27. Adalberto Miranda-Filho MPE, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Alain Monnereau, Freddie Bray. Epidemiological patterns of leukemia in 184 countries: a population-based study *Lancet Haematol*. 2018;5(Lancet Hematol):e14-24.
28. Amaru R, Torres G, Limachi M, Peñaloza R, Miguez H, Luz Vargas M, et al. Epidemiología de las leucemias en Bolivia: Evaluación de 933 casos. 2008;53:9.
29. Amaru R, Torres G, Peñaloza R, Miguez H, Velarde J, Huarachi N, et al. Epidemiología de las leucemias en Bolivia: 1473 casos Enero 1999 a Mayo de 2012. 2012;18(1):9-19.
30. Lassaletta A. Leucemia linfoblástica aguda. *J Pediatría Integral*. 2016;20(6):380-9.
31. Look A. Acute lymphoblastic leukaemia. *J Lancet*. 2008;371:1030-43.
32. Tucci F, Aricò M. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*; 2008.
33. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Farfán-Canto JM, Ortiz-Fernández A, Martínez-García MJAomr. Incidence trends of acute leukemia among the children of Mexico City: 1982-1991. *Salud Publica Mex* 2000. 1996;42(2):431-7.
34. Rodríguez L, González-Llano O, Mancías C, Pompa T, González G, Sandoval A, et al. Observaciones sobre la incidencia de leucemias agudas en el Noreste de México. 2010;11(2):78-81.
35. Sandler DP, Ross JA, editors. Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Seminars in oncology*; 1997.
36. Pui C, Pei D, Campana D, Cheng C, Sandlund J, Bowman W, et al. A revised definition for cure of childhood acute lymphoblastic leukemia. 2014;28(12):2336.
37. Inaba H, Greaves M, Mullighan CGJTL. Acute lymphoblastic leukaemia. 2013;381(9881):1943-55.
38. Buckley J, Buckley C, Ruccione K, Sather H, Waskerwitz M, Woods W, et al. Epidemiological characteristics of childhood acute lymphocytic leukemia. Analysis by immunophenotype. The Childrens Cancer Group. 1994;8(5):856-64.
39. Horibe K, Hara J, Yagi K, Tawa A, Komada Y, Oda M, et al. Prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia in Japan. *Japan Association of Childhood Leukemia Study*. 2000;72(1):61-8.
40. Campbell M, Ferreira C, Tordecilla C, Joannon S, Rizzardini L, Rodríguez ZJRcdp. Leucemia linfoblástica aguda. Características al diagnóstico en 100 niños. 1999;70(4):288-93.
41. Roy PC, MP. Epidemiology of acute lymphoid leukemia. *Revue d'épidemiologie et de sante publique*. 1992;40(5):323-34.
42. Castro M. A. OLC, Rueda E., Suárez A. . Epidemiología de la leucemia linfoblástica aguda en pediatría: incidencia, mortalidad y asociaciones causales. *Salud UIS (Universidad Industrial de Santander*. 2007;39:116-23.
43. Mejía-Arangure JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Paredes-Aguilera R, Flores-Aguilar H, Martínez-García MdCJSpdM. Incidence of acute leukemia in children in Mexico City, from 1982 to 1991. 2000;42(5):431-7.
44. Fajardo A, Garduño J, Yamamoto L, Hernández D, Mejía M, Gómez AJBMHIM. Factores de riesgo asociados al desarrollo de leucemia en niños. 1993;50(4):248-57.
45. Whitehead Todd P. MC, Wiemels Joseph L. , Singer Amanda W. , and Miller Mark D. . Childhood Leukemia and Primary Prevention. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2016;46(10):317-52.
46. Francis SS, Wallace AD, Wendt GA, Li L, Liu F, Riley LW, et al. In utero cytomegalovirus infection and development of childhood acute lymphoblastic leukemia. 2017;129(12):1680-4.

LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA PEDIÁTRICA: ESTUDIO DE 333 CASOS

Amaru Ricardo, Mancilla Emma, Mancilla Silvia, Quispe Teddy, Luna Julieta, Valencia Juan Carlos, Mamani Luis Felipe, Patón Daniela.

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, UMSA, La Paz-Bolivia.

Carrera de Estadística, Facultad de Ciencias Puras y Naturales, UMSA, La Paz, Bolivia.

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloblástica aguda o leucemia mieloide aguda (LMA) representa entre un 10 a 20 % de las leucemias agudas pediátricas ⁽¹⁻⁴⁾, se presenta en aproximadamente 1 por 130.000 personas menores de 18 años ⁽⁵⁾. Además, es responsable de hasta el 30 % de las muertes relacionadas con leucemia pediátrica ⁽⁶⁻⁸⁾.

Este tipo de leucemia tiene regularmente 2 picos de incidencia, en la primera infancia y más tarde en la edad adulta ⁽³⁾. La tasa de incidencia máxima ocurre en el primer año de vida y luego disminuye de manera constante hasta la edad de 4 años, permaneciendo relativamente constante durante los años de infancia ^(9, 10). La tasa de incidencia es de 0.8 por 100.000 niños y niñas; en ello, estudios que inmiscuyen caracteres raciales en sus análisis señalan que la tasa de LMA es 3 veces mayor en caucásicos que en aquellos de origen afroamericano ⁽¹⁰⁾.

Considerando todo lo descrito previamente, este capítulo está orientado a establecer datos epidemiológicos y características de la leucemia mieloide aguda pediátrica en Bolivia, casos diagnosticados en los últimos 20 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal de casos pediátricos de leucemia mieloblástica aguda (LMA) diagnosticados entre enero de 1999 y diciembre de 2019. Se consideró edad pediátrica a pacientes menores de 19 años por las características de accesibilidad y alcance del programa nacional

«Diagnóstico gratuito de leucemias para niños» implementado desde el año 2002 por la Unidad de Biología Celular (UBC), Facultad de Medicina - UMSA.

Pacientes

Se analizó 333 casos de niños con diagnóstico de Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) provenientes de diferentes centros de salud de Bolivia. Los análisis laboratoriales fueron realizados en muestras de sangre venosa periférica (SVP) y aspirado de médula ósea (MO) obtenidos en tubos vacutainer con EDTA. Estas muestras fueron procesadas en la Unidad de Biología Celular de manera que, los datos epidemiológicos fueron recopilados de la base datos de la Unidad y corroborados con los informes obtenidos de las hojas de solicitud de estudio laboratorial.

Estudios de laboratorio

Los estudios laboratoriales fueron realizados de acuerdo con protocolos institucionales. El estudio morfológico se realizó por tinción de May-Grunwald Giemsa. El estudio de inmunotipificación se realizó por inmunocitoquímica hasta el año 2002; subsiguientemente, por citometría de flujo panel de tres colores (FACscan, Becton Dickinson) y, desde el 2017, por citometría de flujo panel de ocho colores (FACsCanto II, Becton Dickinson) siguiendo las recomendaciones de estandarización tecnológica proporcionadas por el grupo EUROFLOW ⁽¹¹⁻¹⁷⁾.

Los diagnósticos de leucemia promielocítica aguda (LMA-M3) fueron confirmados con estudios RT-PCR de la fusión quimérica PML-RARα.

Análisis estadístico

Los casos fueron estratificados de acuerdo a variables sociodemográficas como edad, sexo y zona geográfica de procedencia; respecto de este último, se estableció agrupar a los diferentes departamentos en Altiplano (La Paz, Oruro, Potosí), Valle (Cochabamba, Chuquisaca, Tarija) y Llano (Santa Cruz, Beni y Pando). Se utilizó estadígrafos descriptivos como frecuencias, porcentajes, medidas de resumen, tasas y razones para establecer la frecuencia de las variables previamente mencionadas.

La distribución de grupos etarios se realizó tomando en cuenta las recomendaciones de la OMS y características de los casos diagnosticados según registros de la Unidad de Biología Celular (UBC) ^(18, 19) Asimismo, para el cálculo de tasas de incidencia, se empleó las estimaciones y proyecciones de población total según sexo y grupos quinquenales de edad proporcionados por CELADE- División de Población de la CEPAL que cubre el Período 1950-2100 (Revisión 2017) ⁽²⁰⁾ , así como las proyecciones de población 2000-2020 del Instituto Nacional de Estadística, INE-Bolivia (Revisión 2014).

La tabulación, el procesamiento de información y la generación de cuadros, gráficos y mapas fueron elaborados utilizando Microsoft Excel 2017, STATA 12.0, SPSS 21.0 y QGIS 3.2 (Sistema de Información Geográfica de código libre).

RESULTADOS

Incidencia de LMA pediátrica en Bolivia

Considerando las características sociodemográficas de los pacientes, se observó que 185 (55,6 %) casos correspondieron a niños y 148 (44,4 %) a niñas, reflejando mayor incidencia en el sexo masculino con una razón niño:niña de 1.25:1. Los grupos etarios correspondientes al primer (0 a 4 años) y últimos grupos quinquenales

de edad (10-14 y 15-19) reflejaron la mayor cantidad de casos registrados (Cuadro 1).

Cuadro 1. Características sociodemográficas de pacientes pediátricos con LMA* en Bolivia, 1999 - 2019 (Número de casos y porcentaje)

SEXO	CASOS	%
Femenino	148	44,4%
Masculino	185	55,6%
Total	333	100,0%
GRUPO DE EDAD		
0 - 4	95	28,5%
5 - 9	72	21,6%
10 - 14	84	25,2%
15 - 19	82	24,6%
Total	333	100,0%
ZONA DE PROCEDENCIA		
Altiplano	78	23,4%
Valle	90	27,0%
Llano	165	49,5%
Total	333	100,0%

**LMA: leucemia mieloide aguda. Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.*

Zona geográfica con mayor incidencia

La región con mayor incidencia de LMA fue el Llano boliviano (Santa Cruz, Beni, Pando) con 165 casos (49,5%), seguida del Valle (Cochabamba, Chuquisaca, Tarija) con 90 casos (27,0%) (Cuadro 1). Ambas regiones, con representatividad de casos en Santa Cruz y Cochabamba respectivamente, constituyeron casi la mitad de los casos diagnosticados con este tipo de leucemia.

Conjuntamente, se evidenció que gran parte de los pacientes pediátricos diagnosticados fueron provenientes del eje troncal de Bolivia, siendo Santa Cruz el departamento con mayor incidencia (144 casos, 43,2 %), seguido por Cochabamba (77 casos, 23,1 %) y La Paz (67 casos, 20,1 %) como se aprecia en el Cuadro 2.

Grupo etario con mayor incidencia

La mayor incidencia de LMA recayó en el primer y tercer grupo de edad, siendo predominante en el sexo masculino; por el contrario, la menor incidencia correspondió al grupo comprendido entre 5 y 9 años de edad (21,6 %) con predominancia en el sexo femenino (Cuadro 3).

La edad promedio aproximada fue de 9 años, la mayoría de los pacientes contaban con 17 años de edad al momento del diagnóstico. De los casos estudiados, el 25 % fue menor a 4 años, 50 % menor a 9 años y 75 % menor a 14 años (Gráfico 1).

Frecuencia de subtipos de LMA pediátrica

Los subtipos con mayor frecuencia fueron LMA M1 con el 43,5 % de todos los casos diagnosticados, seguidos por LMA M2 con 22,8 % y LMA M0 con 12,0 %; todos ellos con preponderancia en pacientes masculinos. En general, el porcentaje de niñas fue menor en los subtipos mencionados. Por otro lado, los subtipos menos frecuentes fueron LMA M5 y LMA M6 en los cuales la cantidad de niñas y niños fue similar. Cuadro 4.

Considerando la zona geográfica de procedencia, el subtipo LMA M1 tuvo una variación que abarcó desde un máximo de 47,3 % en el Llano a un mínimo de 32,1 % en el Altiplano, con mayor

representatividad en los niños (Cuadro N° 5). El subtipo LMA M2 alcanzó el máximo en el Altiplano y Valle (24,4 %) y el mínimo en el Llano (21,2 %) (Cuadro 5).

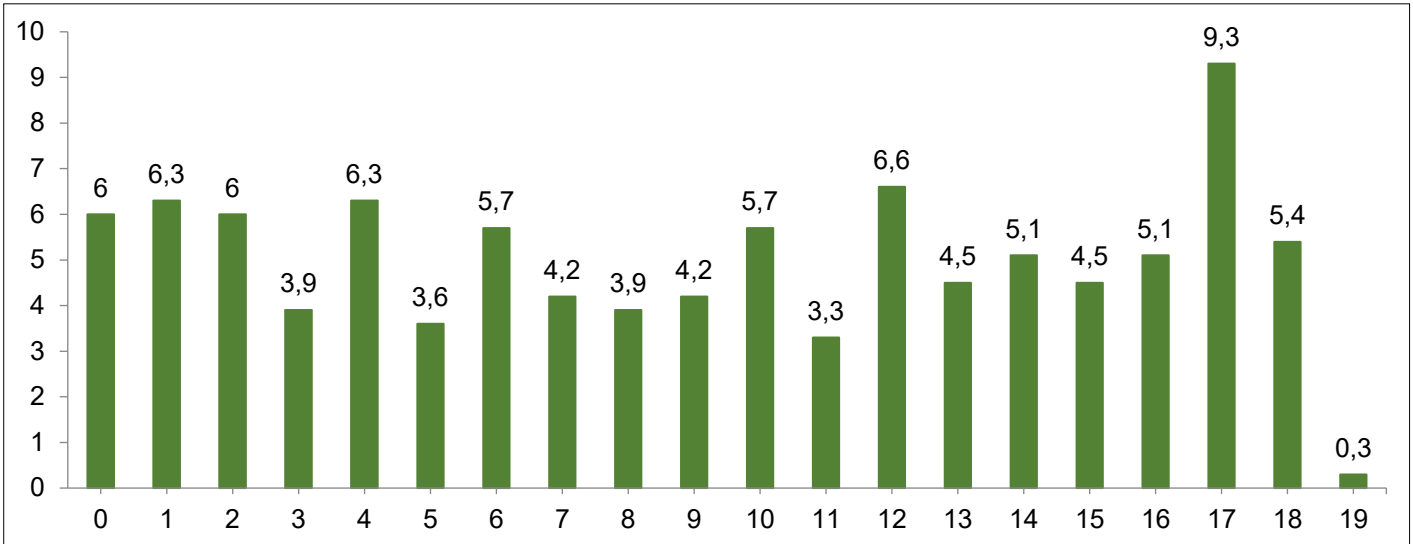
También, con relación a la distribución de edad y zona geográfica de procedencia, se evidenció una variación significativa en la edad promedio (años) de los pacientes pediátricos (Gráficos 2 y 3).

La diferencia de edad promedio (años) al momento del diagnóstico fue significativamente diferente entre las diferentes zonas geográficas. La edad promedio fue de 8 años en el Llano, aproximadamente 11 años en el Valle y cerca a los 10 años en el Altiplano (Gráfico 3). Esto implica que, en la región del Llano donde se tiene mayor acumulación de casos (49,5 % del total) la LMA incide en población más joven.

Evolución de la incidencia de LMA pediátrica

A partir de la gestión 2003, se observó un comportamiento ascendente en la mayoría de las gestiones, destacándose repentinos incrementos de casos diagnosticados en las gestiones 2008, 2011 y 2017. Aunque la mayoría de casos correspondió a niños, el número de niñas superó en las gestiones 2006 y 2011. El máximo del número de casos con LMA se suscitó durante la gestión 2017.

Gráfico 1. Distribución de edad simple al momento del diagnóstico, Bolivia 1999 - 2019 (En porcentaje)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

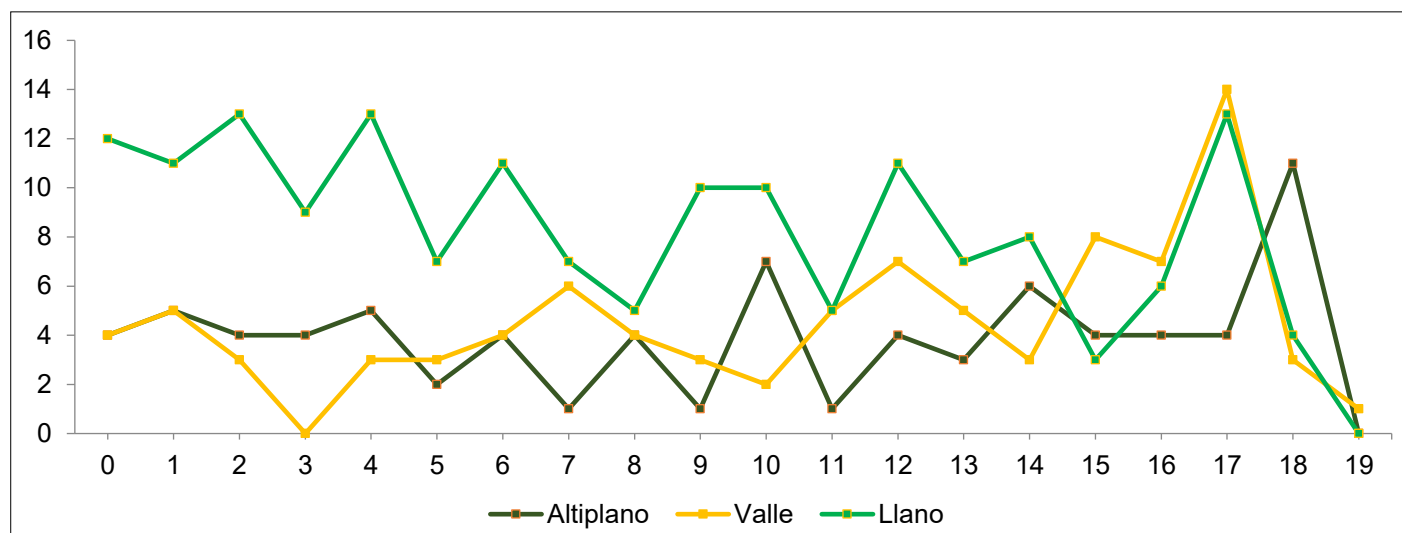
Cuadro 2. Distribución de LMA en Bolivia por sexo y grupo etario según departamento, 1999 – 2019 (Número de casos y porcentaje)

Departamento de procedencia	Sexo	Grupo de edad (años)				Total
		0 - 4	5 - 9	10 - 14	15 - 19	
Beni	Femenino	1 (5,6%)	1 (5,6%)	1 (5,6%)	0 (0,0%)	3 (16,7%)
	Masculino	7 (38,9%)	2 (11,1%)	2 (11,1%)	4 (22,2%)	15 (83,3%)
	Total	8 (44,4%)	3 (16,7%)	3 (16,7%)	4 (22,2%)	18 (100,0%)
Chuquisaca	Femenino	1 (14,3%)	1 (14,3%)	3 (42,9%)	0 (0,0%)	5 (71,4%)
	Masculino	1 (14,3%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)	0 (0,0%)	2 (28,6%)
	Total	2 (28,6%)	1 (14,3%)	4 (57,1%)	0 (0,0%)	7 (100,0%)
Cochabamba	Femenino	4 (5,2%)	8 (10,4%)	5 (6,5%)	12 (15,6%)	29 (37,7%)
	Masculino	6 (7,8%)	11 (14,3%)	12 (15,6%)	19 (24,7%)	48 (62,3%)
	Total	10 (13,0%)	19 (24,7%)	17 (22,1%)	31 (40,3%)	77 (100,0%)
La Paz	Femenino	6 (9,0%)	6 (9,0%)	7 (10,4%)	8 (11,9%)	27 (40,3%)
	Masculino	13 (19,4%)	5 (7,5%)	11 (16,4%)	11 (16,4%)	40 (59,7%)
	Total	19 (28,4%)	11 (16,4%)	18 (26,9%)	19 (28,4%)	67 (100,0%)
Oruro	Femenino	2 (22,2%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	2 (22,2%)	6 (66,7%)
	Masculino	1 (11,1%)	0 (0,0%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	3 (33,3%)
	Total	3 (33,3%)	1 (11,1%)	2 (22,2%)	3 (33,3%)	9 (100,0%)
Pando	Femenino	0 (0,0%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)
	Masculino	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)
	Total	0 (0,0%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	3 (100,0%)

Potosí	Femenino	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)
	Masculino	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)
	Total	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	2 (100,0%)
Santa Cruz	Femenino	25 (17,4%)	19 (13,2%)	16 (11,1%)	15 (10,4%)	75 (52,1%)
	Masculino	25 (17,4%)	17 (11,8%)	21 (14,6%)	6 (4,2%)	69 (47,9%)
	Total	50 (34,7%)	36 (25,0%)	37 (25,7%)	21 (14,6%)	144 (100,0%)
Tarija	Femenino	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)
	Masculino	3 (50%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)	5 (83,3%)
	Total	3 (50%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)	2 (33,3%)	6 (100,0%)
Total	Femenino	39 (11,7%)	37 (11,1%)	33 (9,9%)	39 (11,7%)	148 (44,4%)
	Masculino	56 (16,8%)	35 (10,5%)	51 (15,3%)	43 (12,9%)	185 (55,6%)
	Total	95 (28,5%)	72 (21,6%)	84 (25,2%)	82 (24,6%)	333 (100,0%)

Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019

Gráfico 2. Distribución de edad en pacientes con LMA según zona geográfica de procedencia, Bolivia 1999 a 2019 (Número de casos)



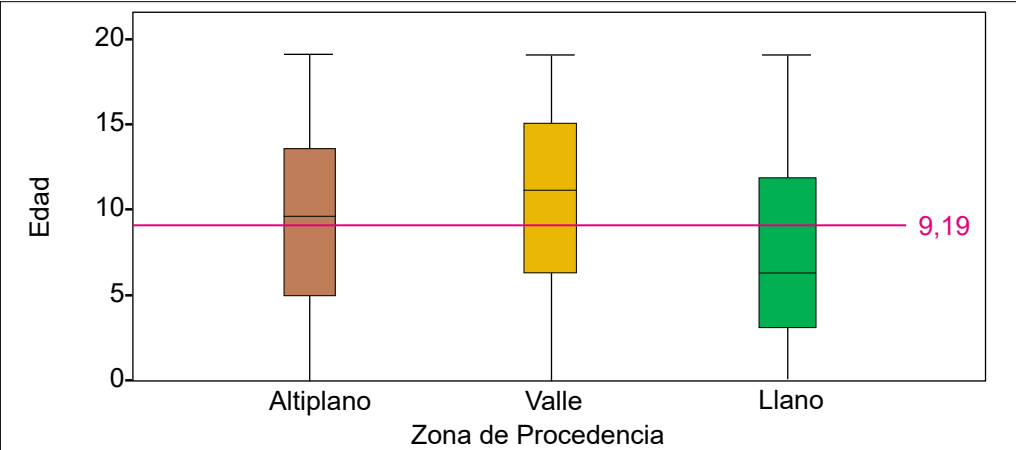
Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019

Cuadro 3. Distribución de casos de LMA por sexo y grupo etario según zona geográfica de procedencia, Bolivia 1999 - 2019 (Número de casos y porcentaje)

Zona de Procedencia	Sexo	Grupo de edad				Total
		0 - 4	5 - 9	10 - 14	15 - 19	
Altiplano	Femenino	8 (10,3%)	7 (9,0%)	8 (10,3%)	11 (14,1%)	34 (43,6%)
	Masculino	14 (17,9%)	5 (6,4%)	13 (16,7%)	12 (15,4%)	44 (56,4%)
	Total	22 (28,2%)	12 (15,4%)	21 (26,9%)	23 (29,5%)	78 (100,0%)
Valle	Femenino	5 (5,6%)	9 (10,0%)	8 (8,9%)	13 (14,4%)	35 (38,9%)
	Masculino	10 (11,1%)	11 (12,2%)	14 (15,6%)	20 (22,2%)	55 (61,1%)
	Total	15 (16,7%)	20 (22,2%)	22 (24,4%)	33 (36,7%)	90 (100,0%)
Llano	Femenino	26 (15,8%)	21 (12,7%)	17 (10,3%)	15 (9,1%)	79 (47,9%)
	Masculino	32 (19,4%)	19 (11,5%)	24 (14,5%)	11 (6,7%)	86 (52,1%)
	Total	58 (35,2%)	40 (24,2%)	41 (24,8%)	26 (15,8%)	165 (100,0%)
Total	Femenino	39 (11,7%)	37 (11,1%)	33 (9,9%)	39 (11,7%)	148 (44,4%)
	Masculino	56 (16,8%)	35 (10,5%)	51 (15,3%)	43 (12,9%)	185 (55,6%)
	Total	95 (28,5%)	72 (21,6%)	84 (25,2%)	82 (24,6%)	333 (100,0%)

Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

Gráfico 3. Comparación de edades (años) según zona geográfica



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

Cuadro N° 4 Distribución de casos por sexo según subtipo de LMA, Bolivia 1999 - 2019
(Número de casos y porcentaje)

Subtipo	Sexo		Total
	Femenino	Masculino	
LMA M0	14 (4,2%)	26 (7,8%)	40 (12,0%)
LMA M1	66 (19,8%)	79 (23,7%)	145 (43,5%)
LMA M2	36 (10,8%)	40 (12,0%)	76 (22,8%)
LMA M3	12 (3,6%)	15 (4,5%)	27 (8,1%)
LMA M4	12 (3,6%)	16 (4,8%)	28 (8,4%)
LMA M5	0 (0,0%)	2 (0,6%)	2 (0,6%)
LMA M6	2 (0,6%)	1 (0,3%)	3 (0,9%)
LMA M7	6 (1,8%)	6 (1,8%)	12 (3,6%)
Total	148 (44,4%)	185 (55,6%)	333 (100,0%)

Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

Tasa de incidencia de LMA pediátrica

La evolución de la tasa de incidencia de LMA pediátrica por gestión, en el intervalo de tiempo del estudio, permitió evidenciar un comportamiento irregular, reflejando incremento notable de casos en las gestiones 2008 y 2018 (Gráfico 5). La evolución fue generalmente ascendente entre las gestiones 1999 a 2008; tendió a mantenerse entre 2009 a 2018 y, bruscamente sufrió un descenso durante la gestión 2019.

La tasa de incidencia promedio fue de 0,296 casos por 100.000 habitantes menores de 19 años, con un rango oscilante desde un mínimo de 0,07 a un máximo de 0,62, gestiones 2001 y 2018 respectivamente (Gráfico 5).

Tasa de incidencia según sexo

Se observó que, la tasa de incidencia tuvo un comportamiento irregular en ambos sexos, la tasa promedio fue de 0,384 en niños y 0,319 en niñas. También se advirtió ascensos llamativos de casos en niñas durante las gestiones 2000, 2001, 2006 y 2011. En las gestiones restantes, la tasa de incidencia fue mayor en niños (Gráfico 6).

Tasa de incidencia según grupo etario

Considerando la tasa de incidencia según grupos de edad en diferentes gestiones (Cuadro 6), las tasas de incidencia más llamativas estuvieron en los grupos correspondientes a menores de 5 cinco años (primer grupo) y aquellos entre 10 a 19 años (dos últimos grupos). En general, las tasas de incidencia reflejaron un comportamiento ascendente (Gráfico 7).

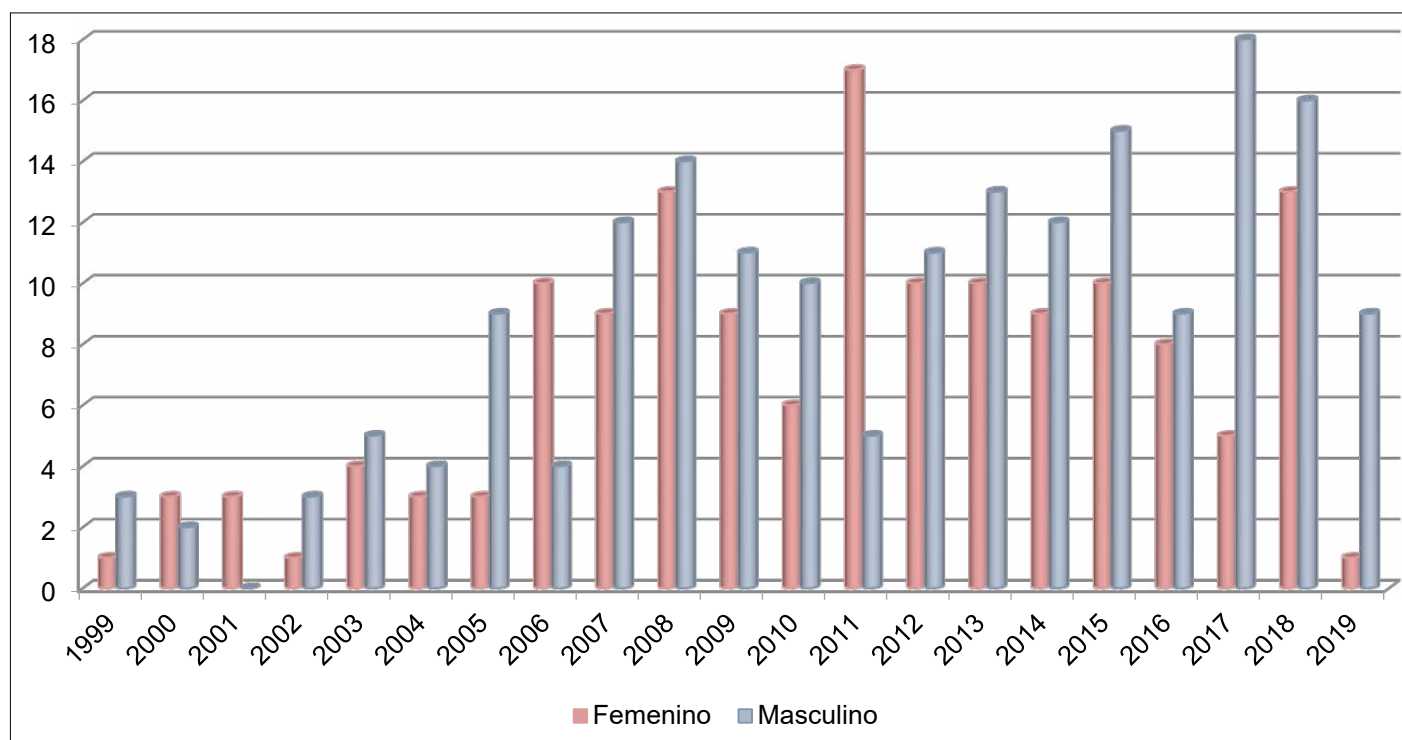
Cuadro 5. Distribución de casos de LMA por subtipo y sexo según zona geográfica de procedencia, Bolivia 1999 a 2019 (Número de casos y porcentaje)

Zona de Procedencia	Subtipo	Sexo		Total
		Femenino	Masculino	
Altiplano	LMA M0	5 (6,4%)	6 (7,7%)	11 (14,1%)
	LMA M1	11 (14,1%)	14 (17,9%)	25 (32,1%)
	LMA M2	10 (12,8%)	9 (11,5%)	19 (24,4%)
	LMA M3	1 (1,3%)	6 (7,7%)	7 (9,0%)
	LMA M4	5 (6,4%)	5 (6,4%)	10 (12,8%)
	LMA M7	2 (2,6%)	4 (5,1%)	6 (7,7%)
	Total	34 (43,6%)	44 (56,4%)	78 (100,0%)
Valle	LMA M0	2 (2,2%)	6 (6,7%)	8 (8,9%)
	LMA M1	19 (21,1%)	23 (25,6%)	42 (46,7%)
	LMA M2	6 (6,7%)	16 (17,8%)	22 (24,4%)
	LMA M3	4 (4,4%)	4 (4,4%)	8 (8,9%)
	LMA M4	4 (4,4%)	4 (4,4%)	8 (8,9%)
	LMA M5	0 (0,0%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)
	LMA M7	0 (0,0%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)
	Total	35 (38,9%)	55 (61,1%)	90 (100,0%)
Llano	LMA M0	7 (4,2%)	14 (8,5%)	21 (12,7%)
	LMA M1	36 (21,8%)	42 (25,5%)	78 (47,3%)
	LMA M2	20 (12,1%)	15 (9,1%)	35 (21,2%)
	LMA M3	7 (4,2%)	5 (3,0%)	12 (7,3%)
	LMA M4	3 (1,8%)	7 (4,2%)	10 (6,1%)
	LMA M5	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)
	LMA M6	2 (1,2%)	1 (0,6%)	3 (1,8%)
	LMA M7	4 (2,4%)	1 (0,6%)	5 (3,0%)
	Total	79 (47,9%)	86 (52,1%)	165 (100,0%)

Total	LMA M0	14 (4,2%)	26 (7,8%)	40 (12,0%)
	LMA M1	66 (19,8%)	79 (23,7%)	145 (43,5%)
	LMA M2	36 (10,8%)	40 (12,0%)	76 (22,8%)
	LMA M3	12 (3,6%)	15 (4,5%)	27 (8,1%)
	LMA M4	12 (3,6%)	16 (4,8%)	28 (8,4%)
	LMA M5	0 (0,0%)	2 (0,6%)	2 (0,6%)
	LMA M6	2 (0,6%)	1 (0,3%)	3 (0,9%)
	LMA M7	6 (1,8%)	6 (1,8%)	12 (3,6%)
	Total	148 (44,4%)	185 (55,6%)	333 (100,0%)

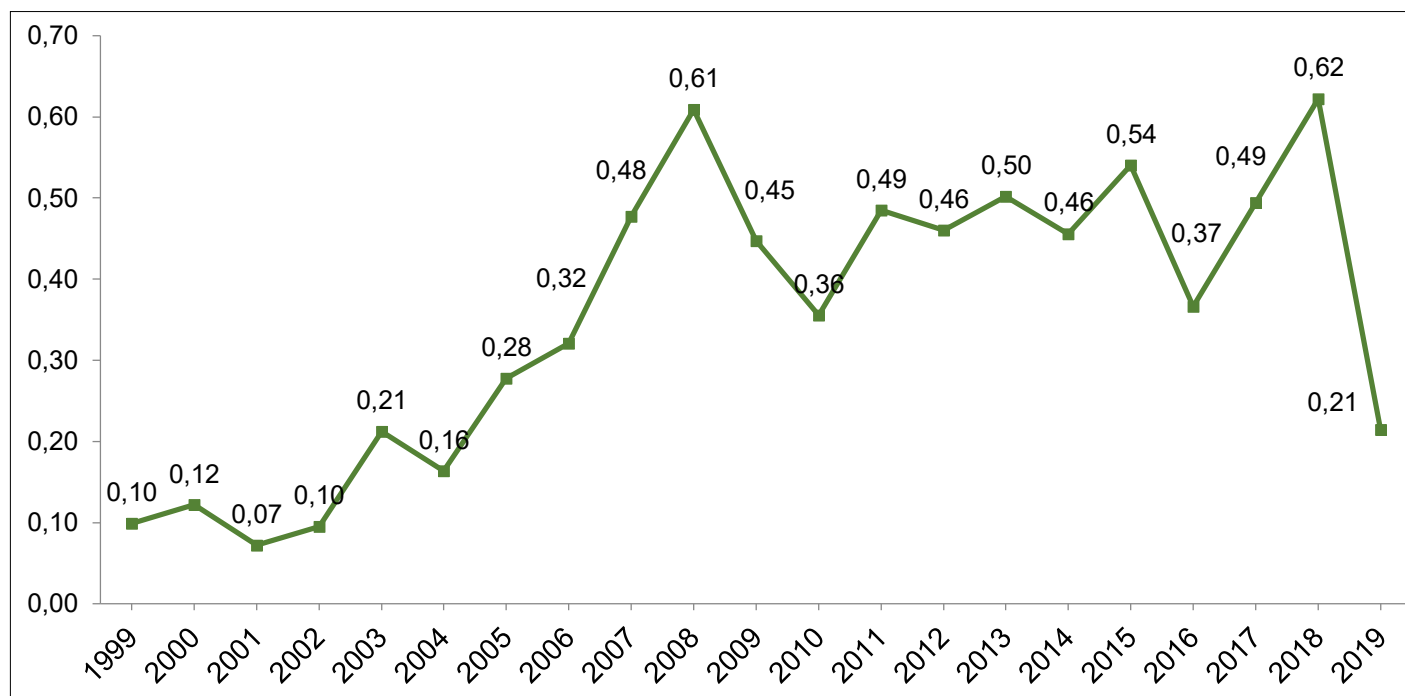
Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

Gráfico 4. Evolución de la incidencia de LMA pediátrica por gestión según sexo, Bolivia 1999 - 2019
(En número de casos)



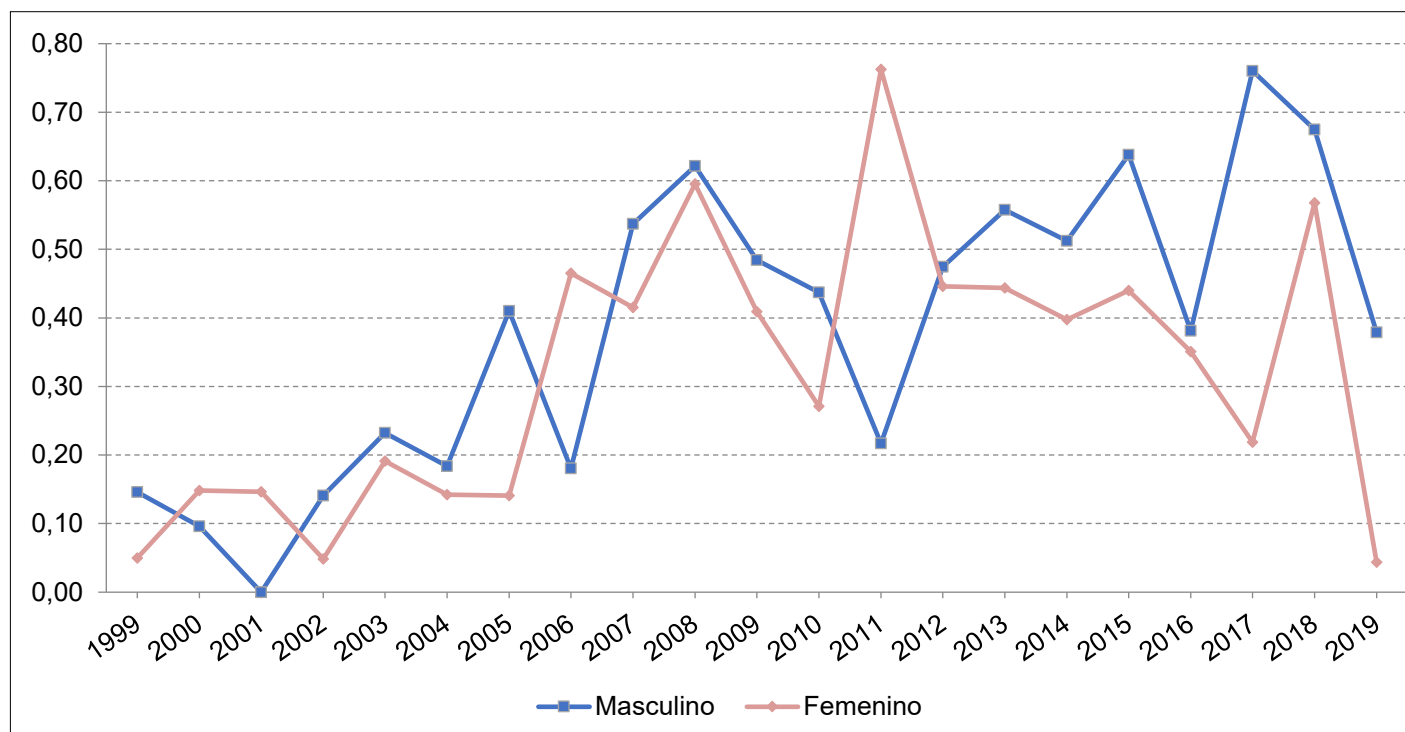
Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

Gráfico 5. Evolución de la tasa de incidencia de LMA pediátrica por gestión, Bolivia 1999 - 2019
(Por 100.000 habitantes en edad pediátrica)



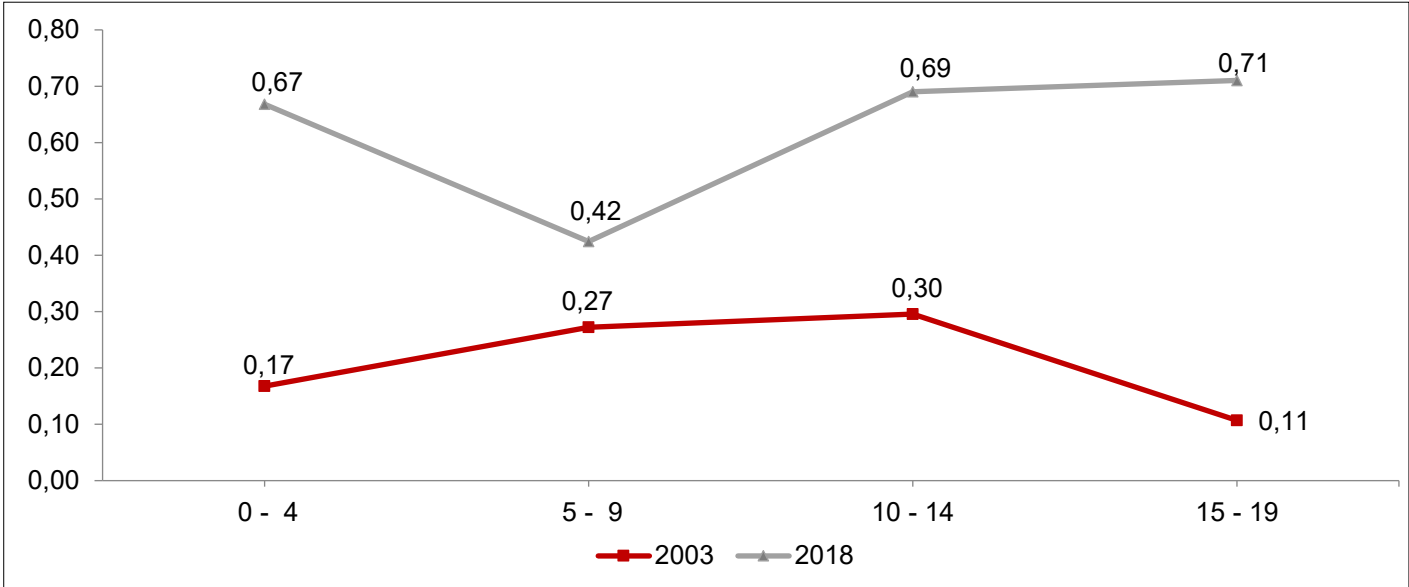
Fuente: Base de datos de la UBC de 1999 a 2019; Estimaciones y proyecciones de población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950-2100 (Revisión 2017).

Gráfico 6. Evolución de la tasa de incidencia de LLA pediátrica en ambos sexos, Bolivia 1999 - 2019
(Por 100.000 habitantes en edad pediátrica)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. Estimaciones y proyecciones de población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950-2100 (Revisión 2017).

Gráfico 7. Comparación de tasas de incidencia de LMA pediátrica según grupo etario, Gestiones 2003 y 2018 (Por 100.000 habitantes en edad pediátrica)



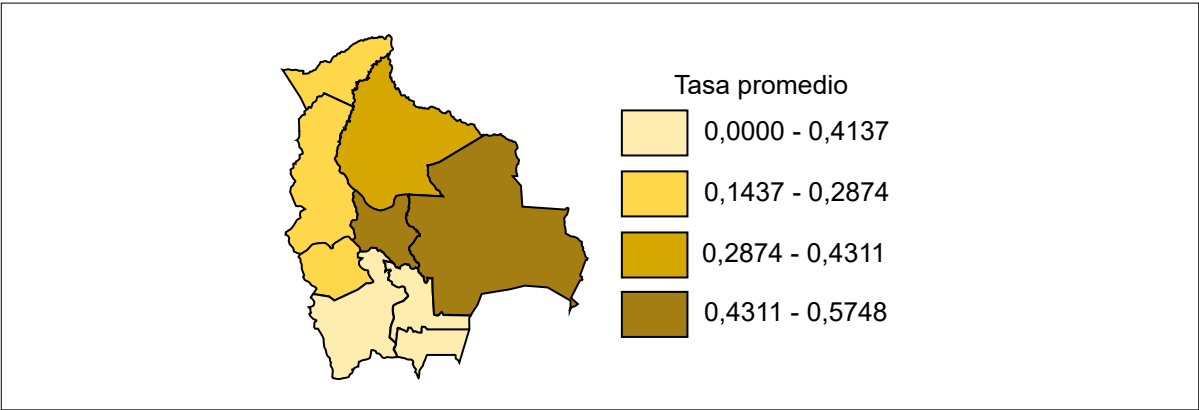
Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019; Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE-División de Población de la CEPAL Período 1950-2100 (Revisión 2017).

Tasa promedio por departamento

A nivel departamental, el promedio general de la tasa de incidencia de LMA pediátrica fue de 0,209 por 100.000 habitantes menores de 19 años, cuya variación comprendió desde un mínimo de 0,024 a un máximo de 0,574

(Gráfico 8). La mayoría de los departamentos alcanzaron menos de 0,287, sin embargo, en los departamentos de Beni, Cochabamba y Santa Cruz la tasa promedio superó los 0,287 por 100.000 habitantes menores de 19 años.

Gráfico 8. Tasa de incidencia promedio de LMA pediátrica por departamentos, Bolivia 2000 a 2019 (Por 100.000 habitantes en edad pediátrica)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019; INE - Bolivia: Proyecciones de población 2000-2020, Revisión 2014.

Cuadro 6: Tasa de incidencia de LLA pediátrica por grupo etario según gestión, Bolivia 1999 - 2019
(Por 100.000 habitantes en edad pediátrica)

Año	Grupo de edad (años)			
	0 - 4	5 - 9	10 - 14	15 - 19
1999	0,26	0,38	0,52	0,23
2000	0,68	1,04	0,51	0,22
2001	0,76	0,74	0,10	0,11
2002	0,51	0,83	0,60	0,00
2003	1,59	1,00	0,99	0,11
2004	1,25	0,99	0,49	0,42
2005	1,25	1,51	1,73	0,10
2006	1,67	1,49	1,32	0,31
2007	2,25	1,57	1,59	0,82
2008	1,91	2,16	2,12	1,01
2009	1,91	1,98	1,36	0,80
2010	2,41	2,32	2,34	2,16
2011	2,07	1,97	1,24	1,83
2012	3,07	1,62	2,03	1,14
2013	3,74	1,79	2,28	0,94
2014	2,66	2,13	2,27	1,48
2015	4,16	2,38	1,48	1,55
2016	2,58	1,87	2,08	1,35
2017	3,75	2,55	2,25	1,25
2018	4,76	2,80	2,24	1,60
2019	3,51	2,72	2,84	0,88

Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019; Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950 - 2100 (Revisión 2017).

CONCLUSIONES

Las leucemias en Bolivia son diagnosticadas con tecnología de estándares internacionales desde 1999 por la Unidad de Biología Celular en la Facultad de Medicina-UMSA. Asimismo, en 2002, esta Unidad implementó el programa «Diagnóstico gratuito de leucemias para niños» con el objetivo de aumentar la cobertura a nivel nacional y desde entonces el número de casos diagnosticados ha tenido un alcance gradual y continuo.

La LMA pediátrica en nuestro país constituye el 17.4 % de todas las leucemias pediátricas, su incidencia es proporcionalmente igual en todos los grupos etarios estudiados, similar a los reportados por otros grupos de estudio ⁽²¹⁾.

Este tipo de leucemia fue más representativo en varones (55,6 %) reflejando una razón niño:niña de 1.25:1. Así también, se reporta una tasa de 0,5 casos por 100.000 habitantes menores de 19 años. Llama a la atención que la mayor incidencia de las leucemias agudas mieloides resida en el oriente boliviano.

De esta manera, los datos obtenidos en este estudio son similares a los reportados por la literatura internacional, con cierta influencia del subregistro que es una de las características

en nuestro medio. Probablemente, la cobertura del diagnóstico llega alrededor del 80 % en la actualidad.

Anexo

LMA pediátrica

T-Test: Comparación de medias entre zonas geográfica (Gráfico 3 en LMA)

Zona de Procedencia	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Altiplano	78	0	18	9,86	6,094
Valle	90	0	19	10,8	5,605
Llano	165	0	18	8	5,544

Altiplano y Valle, no significativa

Independent Samples Test					t-test for Equality of Means		
	t-test for Equality of Means				Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
	t	Df (2-tailed)	Sig. (2-tailed)	Mean Difference		Lower	Upper
Edad Equal variances assumed	-1,042	166	0,299	-0,941	0,903	-2,724	0,842

Valle y Llano, significativa la diferencia de edad promedio; edad promedio del Valle es superior a la edad promedio del Llano.

Independent Samples Test					t-test for Equality of Means		
	t-test for Equality of Means				Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
	t	Df (2-tailed)	Sig. (2-tailed)	Mean Difference		Lower	Upper
Edad Equal variances assumed	3,839	253	0,000	2,800	0,729	1,364	4,236

Altiplano y Llano, significativa la diferencia de edad promedio; edad promedio del Altiplano es superior a la edad promedio del Llano.

Independent Samples Test					t-test for Equality of Means		
	t-test for Equality of Means				Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
	t	Df (2-tailed)	Sig. (2-tailed)	Mean Difference		Lower	Upper
Edad Equal variances assumed	2,363	241	0,019	1,859	0,787	0,309	3,409

Por ello, se puede aseverar que en el Llano la población es más joven al momento del diagnóstico.

Referencias

1. Vera AM PC, Duarte MC, Suárez A. Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomédica*. 2012;32:355-64.
2. Zhang L, Samad A, Pombo-de-Oliveira M, Scelo G, Smith M, Feusner J, et al. Global characteristics of childhood acute promyelocytic leukemia. *Blood reviews*. 2015;29(2):101-25.
3. Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2006;107(9):2099-107.
4. Toquica CdPV, Silva PAM, Acero H. Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes pediátricos con leucemias agudas en la Clínica Universitaria Colombia. *Serie de casos 2011-2014. Pediatría*. 2016;49(1):17-22.
5. Seth R, Singh A. Leukemias in Children. *Indian J Pediatr*. 2015;82(9):817-24.
6. Margolin JF. Molecular diagnosis and risk-adjusted therapy in pediatric hematologic malignancies: a primer for pediatricians. *European journal of pediatrics*. 2011;170(4):419-25.
7. Quintana J, Advis P, Becker A, Beresi V, Campbell M, Vinés E, et al. Acute myelogenous leukemia in Chile PINDA protocols 87 and 92 results. *Leukemia*. 2005;19(12):2143.
8. Puumala SE, Ross JA, Aplenc R, Spector LG. Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2013;60(5):728-33.
9. Mejía-Arangur JM, Núñez-Enríquez JC, Fajardo-Gutiérrez A, Rodríguez-Zepeda MdC, Martín-Trejo JA, Duarte-Rodríguez DA, et al. Epidemiología descriptiva de la leucemia mieloide aguda (LMA) en niños residentes de la Ciudad de México: reporte del Grupo Mexicano Interinstitucional para la Identificación de las Causas de la Leucemia en Niños. *Gaceta medica de Mexico*. 2016;152(S2):66-77.
10. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer*. 1995;75(8):2186-95.
11. Kalina T, Flores-Montero J, van der Velden VHJ, Martin-Ayuso M, Böttcher S, Ritgen M, et al. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. *Leukemia*. 2012;26:1986.
12. Verwer BJHSJ, CA), Terstappen, Leon W. M. M. (Palo Alto, CA), inventor Automatic lineage assignmet of acute leukemias by flow cytometry 1997.
13. Braylan RC. Flow Cytometry is Becoming an Indispensable Tool in Leukemia Diagnosis and Classification. *Cancer Investigation*. 1997;15(4):382-3.
14. Jennings CD, Foon KA. Flow Cytometry: Recent Advances in Diagnosis and Monitoring of Leukemia. *Cancer Investigation*. 1997;15(4):384-99.
15. Del Vecchio L, Brando B, Lanza F, Ortolani C, Pizzolo G, Semenzato G, et al. Recommended reporting format for flow cytometry diagnosis of acute leukemia. 2004;89(5):594-8.
16. Basan R. ABC delle leucemia acute. *Ematologia practica* 2007.
17. Craig FE, Foon KAJB. Flowcytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. 2008;111(8):3941-67.
18. Organización Mundial de la Salud: Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. OMS. 2010 [Available from: https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/es/].
19. Unidad de Biología Celular: Epidemiología de las leucemias en Bolivia. Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés. La Paz, Bolivia; 2015.
20. CEPAL C-DdPdl. Estimaciones y proyecciones de población a largo plazo, período 1950-2100. CEPAL. org. 2017 [22 septiembre 2018]. Available from: <https://www.cepal.org/es/temas/proyecciones-demograficas/estimaciones-proyecciones-poblacion-total-urbana-rural-economicamente-activa>.
21. Kaspers GJ. Pediatric acute myeloid leukemia. Expert review of anticancer therapy. 2012;12(3):405-13.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA PEDIÁTRICA: ESTUDIO DE 45 CASOS

Amaru Ricardo, Mancilla Emma, Mancilla Silvia, Quispe Teddy, Luna Julieta, Valencia Juan Carlos, Mamani Luis Felipe, Patón Daniela.

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, UMSA, La Paz-Bolivia.

Carrera de Estadística, Facultad de Ciencias Puras y Naturales, UMSA, La Paz-Bolivia.

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad mieloproliferativa que compromete a las células madre hematopoyéticas, se desarrolla como consecuencia de la translocación t(9,22) (q34;q11) que da lugar al denominado cromosoma *Philadelphia* (cromosoma Ph). Esta anomalía lleva a una yuxtaposición en el gen ABL del cromosoma 9 y el gen BCR del cromosoma 22 dando como resultado al gen de fusión BCR-ABL (*Breakpoint Cluster Region-Abelson Leukemia*) que codifica para el transcrito BCR-ABL y su proteína quimérica caracterizada por una actividad incrementada de la tirosina quinasa ⁽¹⁻³⁾.

Este tipo de leucemia es propia de los adultos, pero también puede presentarse en niños. La LMC representa el 3% de todas las leucemias pediátricas, su incidencia es de 1 caso por 1.000.000 en menores de 15 años y 2 casos por 1.000.000 entre las edades 15 y 19 años. Debido a esta inusual presentación existen pocos casos reportados ⁽⁴⁻⁷⁾; sin embargo, varias diferencias biológicas y clínicas entre la LMC pediátrica y adulta han sido descritas ⁽⁷⁻⁹⁾.

Los pacientes pediátricos con LMC presentan aumento en el recuento de leucocitos y una mayor incidencia de esplenomegalia. Generalmente los niños afectados por este tipo de neoplasia son diagnosticados a una edad media de 12 años y, en la mayoría de los casos, el diagnóstico se realiza por medio del hemograma el cual permite evidenciar un incremento de los leucocitos, con hemoglobina normal y plaquetas normales o aumentadas ^(9, 10).

Los niños y adultos jóvenes tienden a tener una presentación clínica más agresiva que los adultos mayores ⁽⁸⁾.

Por otro lado, independientemente de la edad, el curso natural de la enfermedad conlleva una progresión que va desde la fase crónica, la fase acelerada y posteriormente a la fase blástica. El diagnóstico en fase blástica es poco común, pero en esos casos suele realizarse un diagnóstico diferencial entre la LMC fase blástica y la leucemia aguda con el cromosoma *Philadelphia* positivo (Ph+) ⁽¹¹⁻¹³⁾.

El enfoque terapéutico de la LMC ha cambiado bastante desde la introducción de medicamentos inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) como el imatinib, el nilotinib y dasatinib en los últimos años, estudios prospectivos de fase IV en pacientes pediátricos mostraron la excelente eficacia y seguridad de dichos fármacos ^(8, 14-16). Consiguientemente, con todos esos resultados, el rol del trasplante hematopoyético alogénico en primera remisión de la LMC es cada vez menos utilizada ^(17, 18). Además, en la actualidad, aquellos pacientes que presentan remisiones moleculares prolongadas pueden dejar el medicamento y posteriormente ser considerados curados ⁽¹⁹⁻²³⁾.

De esta manera, en concordancia con la finalidad de este documento, este capítulo está orientado a proporcionar datos epidemiológicos y características de la leucemia mieloide crónica pediátrica en Bolivia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal de casos pediátricos de leucemia mieloide

crónica (LMC) diagnosticados entre enero de 1999 y diciembre de 2019. Se consideró edad pediátrica a pacientes menores de 19 años, esto por las características de accesibilidad y alcance del programa nacional «Diagnóstico gratuito de leucemias para niños» implementado desde el año 2002 por la Unidad de Biología Celular (UBC) de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés.

Pacientes

Se analizó 45 casos de niños con diagnóstico de LMC, provenientes de diferentes centros de salud de Bolivia. Los análisis laboratoriales fueron realizados en muestras de sangre venosa periférica (SVP) y aspirado de médula ósea (MO) obtenidos en tubos vacutainer con EDTA. Estas muestras fueron procesadas en la Unidad de Biología Celular de manera que, los datos epidemiológicos fueron recopilados de la base de datos de la Unidad y corroborados con los informes obtenidos de las hojas de solicitud de estudio laboratorial.

Estudios de laboratorio

Los estudios laboratoriales fueron realizados siguiendo protocolos institucionales. El estudio morfológico se realizó por tinción de May-Grunwald Giemsa. El estudio biomolecular de la fusión quimérica BCR-ABL se realizó con la técnica de RT-PCR.

Análisis estadístico

Los casos fueron estratificados considerando variables sociodemográficas como edad (años), sexo y zona geográfica de procedencia; respecto de este último, se determinó agrupar a los diferentes departamentos en Altiplano (La Paz, Oruro, Potosí), Valle (Cochabamba, Chuquisaca, Tarija) y Llano (Santa Cruz, Beni y Pando). Se utilizó estadígrafos descriptivos como frecuencias, porcentajes, medidas de resumen, tasas y razones para establecer las variables previamente mencionadas.

La distribución de grupos etarios se realizó tomando en cuenta las recomendaciones de la OMS y los casos diagnosticados según registros de la Unidad de Biología Celular (UBC) (24, 25).

Asimismo, para el cálculo de tasas de incidencia, se empleó las estimaciones y proyecciones de población total según sexo y grupos quinquenales de edad proporcionados por CELADE- División de Población de la CEPAL que cubre el Período 1950-2100 (Revisión 2017), así como las proyecciones de población 2000-2020 del Instituto Nacional de Estadística, INE-Bolivia (Revisión 2014).

La tabulación, el procesamiento de información y la generación de cuadros, gráficos y mapas fueron elaborados utilizando Microsoft Excel 2017, STATA 12.0, SPSS 21.0 y QGIS 3.2.

RESULTADOS

Incidencia de la LMC pediátrica en Bolivia

Considerando las características sociodemográficas de los pacientes estudiados, distribuidos por género, grupo etario y zona geográfica de procedencia, se observó que 32 (71.1 %) casos correspondieron a niños y 13 (28.9 %) a niñas, reflejando mayor predominancia en varones con una razón niño:niña de 2.5:1. Asimismo, la mayor incidencia se presentó en los últimos grupos quinquenales de edad (mayores a 10 años) y la zona geográfica con más casos registrados fue la del Valle (Cuadro 1).

Zona geográfica con mayor incidencia

La región del Valle (Cochabamba, Chuquisaca, Tarija) presentó la mayor incidencia representando 42,2 %, seguida por el Llano con 33,3 % y el altiplano 24,4 % (Cuadro 1). Ahora bien, considerando la distribución de casos por departamento, se evidenció que gran parte de los pacientes pediátricos diagnosticados fueron provenientes del eje troncal de Bolivia, siendo Santa Cruz el departamento con el mayor número de casos registrados (13 casos, 28,9 %), seguido por Cochabamba (12 casos, 26,7 %) y La Paz (7 casos, 15,5 %); reiteradamente el género masculino fue el más afectado y todos correspondieron a los últimos grupos de edad (Cuadro 2).

Durante el período de estudio, los departamentos de Pando y Potosí no presentaron casos con este tipo de leucemia.

Cuadro 1. Características sociodemográficas de pacientes pediátricos con LMC* en Bolivia, 1999 – 2019 (Número de casos y porcentaje)

Característica	Nº Casos	%
SEXO		
Femenino	13	28,9
Masculino	32	71,1
Total	45	100,0
GRUPO DE EDAD		
0 - 4	8	17,8
5 - 9	3	6,7
10 - 14	10	22,2
15 - 19	24	53,3
Total	45	100,0
ZONA DE PROCEDENCIA		
Altiplano	11	24,4
Valle	19	42,2
Llano	15	33,3
Total	45	100,0

***LMC:** leucemia mieloide crónica. **Fuente:** Base de datos UBC, 1999 - 2019.

Grupo etario con mayor incidencia

Se replicó el hecho de que los más afectados fueron pacientes mayores de 10 años, representando el 75.5 % de todos los casos estudiados, el grupo etario con mayor incidencia fue el de 15 - 19 años (53,3 %) (Cuadro 3). Asimismo, el mayor número de casos diagnosticados en las tres zonas geográficas (Altiplano, Valle y Llano) correspondió a pacientes varones.

La edad promedio aproximada fue de 12 años y la mayoría de los casos correspondían a 16 años al momento del diagnóstico. De los casos estudiados, el 25 % fue menor a 9 años, 50% menor a 15 años y 75% menor a 17 años, se observó que la variabilidad en esta distribución fue moderada (Gráfico 1).

Adicionalmente, la edad promedio al momento de diagnóstico fue de aproximadamente 13 años en niñas y de 12 años en niños; según zona

geográfica de procedencia, fue de 12 años tanto en el Altiplano como en el Llano y de 13 años en el Valle (Gráfico 2). Por lo que, no se evidenció diferencia significativa de la edad promedio entre niños y niñas, tampoco por zona de procedencia.

Evolución de la incidencia de LMC pediátrica

El Gráfico 3 permite observar que, no hubo casos registrados de este tipo de leucemia pediátrica en varias gestiones y recién a partir del 2002, fecha que coincide con la implementación del programa «Diagnóstico gratuito de leucemias para niños», los primeros casos fueron registrados; posteriormente, el máximo de casos diagnosticados se suscitó en las gestiones 2007 y 2017. Pocos casos fueron diagnosticados, por lo que el comportamiento de la incidencia fue irregular en general.

Tasa de incidencia de LMC pediátrica

La evolución por gestión de la tasa de incidencia de LMC pediátrica en el intervalo de tiempo del estudio permitió evidenciar un comportamiento bastante irregular. No se observó casos en las primeras gestiones, los incrementos más notables se suscitaron durante 2006, 2010 y 2017, el comportamiento fue monótonamente creciente entre 2002 a 2005 (Gráfico 4).

La tasa de incidencia promedio fue de 0,0475 casos por 100.000 habitantes menores de 19 años.

Tasa de incidencia según sexo

La tasa de incidencia de la LMC pediátrica tuvo un comportamiento diferente dependiendo del sexo, la evolución de las tasas en niños y niñas fue irregular desde el inicio del período de estudio (Gráfico 5).

Se evidenció una diferencia marcada en las tasas de ambos sexos. En los niños, la tasa de incidencia promedio fue de 0,0665 por cada 100.000 habitantes menores a 19 años, los incrementos más notables se suscitaron entre las gestiones 2007, 2010 y 2017 donde se observó las mayores tasas. En las niñas, aunque mayormente con tasas por debajo de los niños, la tasa promedio fue de 0,0279 por cada 100.000 habitantes menores a 19 años; los incrementos más notables se dieron en las

Cuadro 2. Distribución de LMC pediátrica en Bolivia por sexo y grupo etario según departamento, 1999 – 2019 (Número de casos y porcentaje)

Departamento de procedencia		Grupo de edad				Total
		0 - 4	5 - 9	10 - 14	15 - 19	
Beni	Femenino	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Masculino	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	2 (100,0%)
	Total	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	2 (100,0%)
Chuquisaca	Femenino	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (20,0%)	0 (0,0%)	1 (20,0%)
	Masculino	1 (20,0%)	0 (0,0%)	1 (20,0%)	2 (40,0%)	4 (80,0%)
	Total	1 (20,0%)	0 (0,0%)	2 (40,0%)	2 (40,0%)	5 (100,0%)
Cochabamba	Femenino	0 (0,0%)	1 (8,3%)	2 (16,7%)	4 (33,3%)	7 (58,3%)
	Masculino	1 (8,3%)	0 (0,0%)	2 (16,7%)	2 (16,7%)	5 (41,7%)
	Total	1 (8,3%)	1 (8,3%)	4 (33,3%)	6 (50,0%)	12 (100,0%)
La Paz	Femenino	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)
	Masculino	1 (14,3%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)	4 (57,1%)	6 (85,7%)
	Total	1 (14,3%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)	5 (71,4%)	7 (100,0%)
Oruro	Femenino	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Masculino	1 (25,0%)	1 (25,0%)	1 (25,0%)	1 (25,0%)	4 (100,0%)
	Total	1 (25,0%)	1 (25,0%)	1 (25,0%)	1 (25,0%)	4 (100,0%)
Santa Cruz	Femenino	1 (7,7%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)	2 (15,4%)	4 (30,8%)
	Masculino	3 (23,1%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	5 (38,5%)	9 (69,2%)
	Total	4 (30,8%)	1 (7,7%)	1 (7,7%)	7 (53,8%)	13 (100,0%)

Tarija	Femenino	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Masculino	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)	2 (100,0%)
	Total	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)	2 (100,0%)
Total	Femenino	1 (2,2%)	1 (2,2%)	4 (8,9%)	7 (15,6%)	13 (28,9%)
	Masculino	7 (15,6%)	2 (4,4%)	6 (13,3%)	17 (37,8%)	32 (71,1%)
	Total	8 (17,8%)	3 (6,7%)	10 (22,2%)	24 (53,3%)	45 (100,0%)

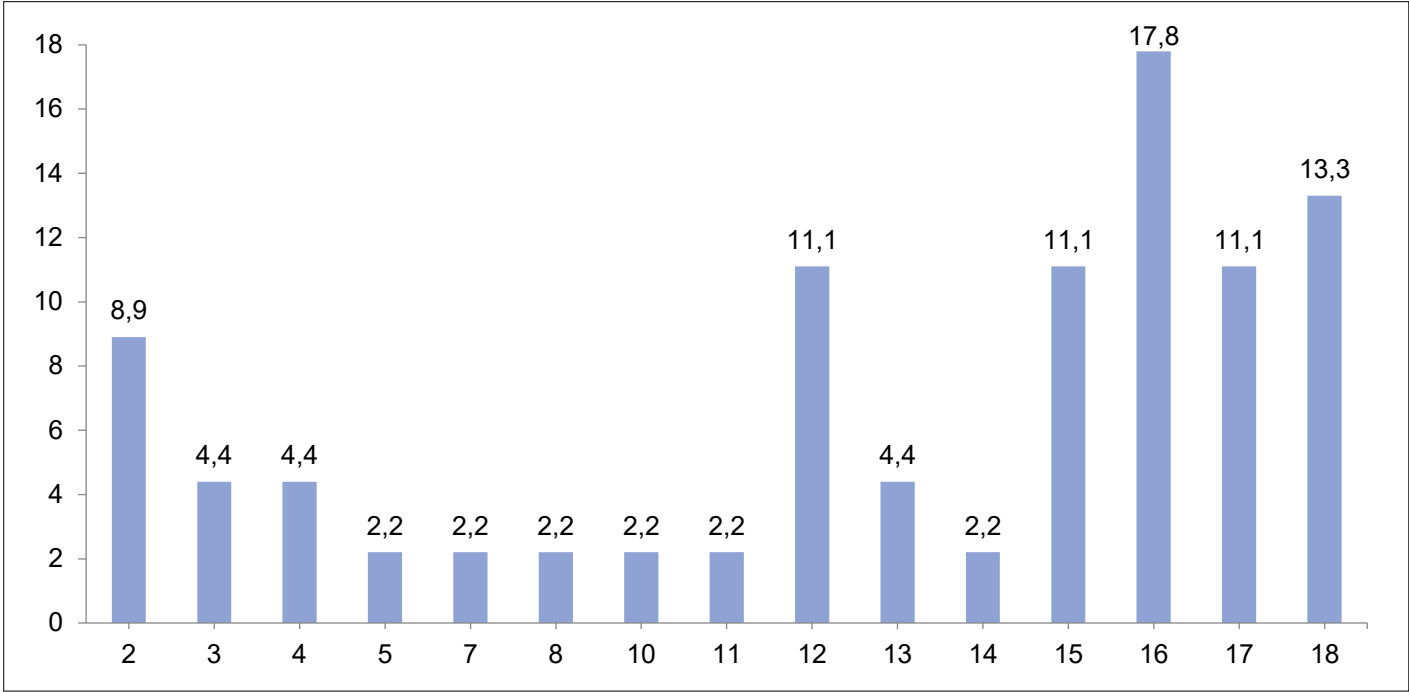
Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

Cuadro 3. Distribución de casos de LMC por sexo y grupo etario según zona geográfica de procedencia, Bolivia 1999 – 2019 (Número de casos y porcentaje)

Zona de procedencia		Grupo de edad				Total
		0 - 4	5 - 9	10 - 14	15 - 19	
Altiplano	Femenino	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)
	Masculino	2 (18,2%)	1 (9,1%)	2 (18,2%)	5 (45,5%)	10 (90,9%)
	Total	2 (18,2%)	1 (9,1%)	2 (18,2%)	6 (54,5%)	11 (100,0%)
Valle	Femenino	0 (0,0%)	1 (5,3%)	3 (15,8%)	4 (21,1%)	8 (42,1%)
	Masculino	2 (10,5%)	0 (0,0%)	3 (15,8%)	6 (61,6%)	11 (57,9%)
	Total	2 (10,5%)	1 (5,3%)	6 (61,6%)	10 (52,6%)	19 (100,0%)
Llano	Femenino	1 (6,7%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)	2 (13,3%)	4 (26,7%)
	Masculino	3 (20,0%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	6 (40,0%)	11 (73,3%)
	Total	4 (26,7%)	1 (6,7%)	2 (13,3%)	8 (53,3%)	15 (100,0%)
Total	Femenino	1 (2,2%)	1 (2,2%)	4 (8,9%)	7 (15,6%)	13 (28,9%)
	Masculino	7 (15,6%)	2 (4,4%)	6 (13,3%)	17 (37,8%)	32 (71,1%)
	Total	8 (17,8%)	3 (6,7%)	10 (22,2%)	24 (53,3%)	45 (100,0%)

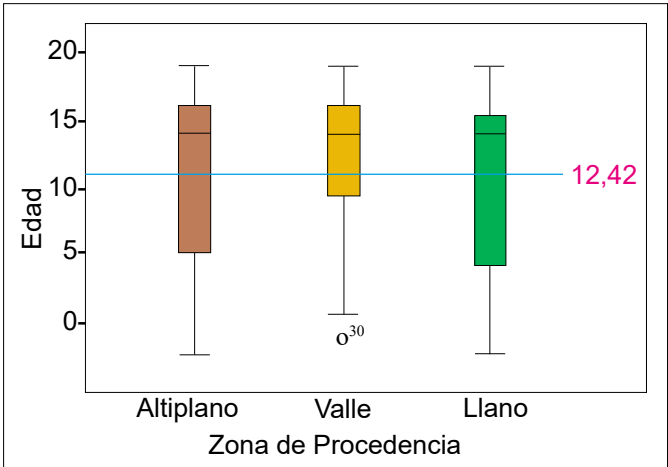
Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

Gráfico 1. Distribución de edad simple al momento del diagnóstico, Bolivia 1999 – 2019 (En porcentaje)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 al 2019.

Gráfico 2. Comparación de edades (años) según zona de procedencia



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

gestiones 2006, 2010, 2012 y 2015, pero siempre por debajo de lo alcanzado en niños. Gráfico 5.

Tasa de incidencia según grupo etario

Se advirtió un mayor ascenso en las tasas de incidencia de los últimos grupos de edad, donde la tasa de incidencia más elevada (0,451) recayó en el grupo etario comprendido entre 15 a 19 años

en la gestión 2016 (Cuadro 4), dicho ascenso en general fue corroborado tras comparar las tasas de diferentes gestiones (Gráfico 6).

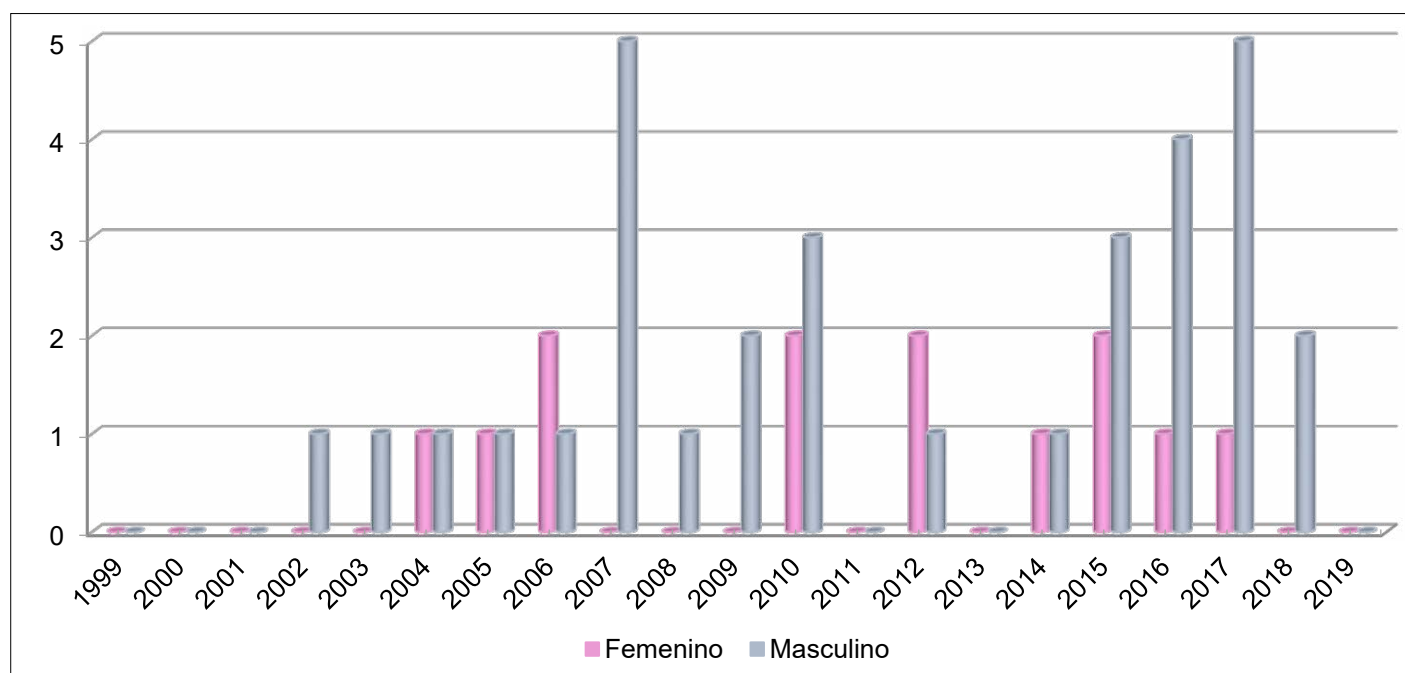
Tasa promedio por departamento

Durante el intervalo de tiempo del estudio, el comportamiento de la tasa promedio por departamento se mostró interesante, se resalta el hecho de que Pando y Potosí no presentaron ningún caso en estos 21 años de estudio, mientras tanto los departamentos con una tasa promedio elevada correspondieron a Oruro, Cochabamba y Chuquisaca (Gráfico 7).

CONCLUSIONES

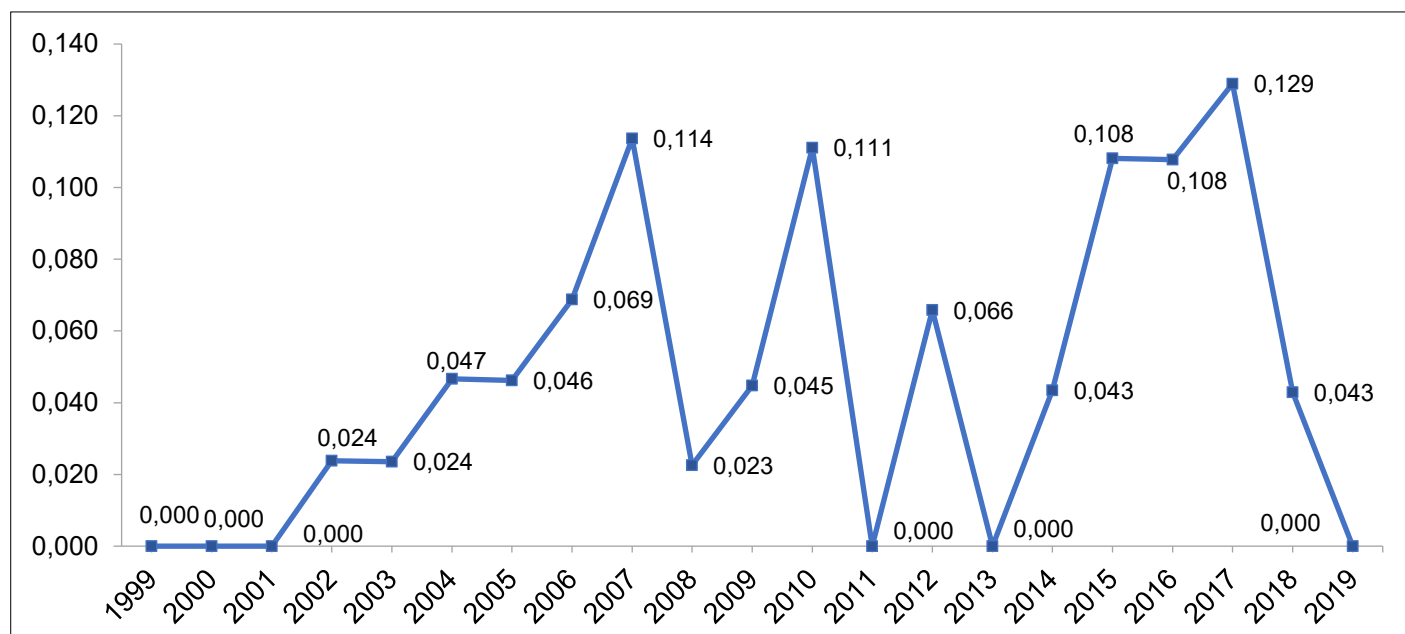
La leucemia mieloide crónica pediátrica es poco frecuente en niños menores de 4 años, los factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad aún son desconocidos, aunque hay evidencias de que las radiaciones ionizantes estarían involucradas (26-28); además, se ha evidenciado la existencia de una predisposición étnica o genética (29-31).

Gráfico 3. Evolución de la incidencia de LMC pediátrica por gestión según sexo, Bolivia 1999 a 2019
(En número de casos)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

Gráfico 4. Evolución de la tasa de incidencia de LMC pediátrica por gestión, Bolivia 1999 - 2019
(Por 100.000 habitantes en edad pediátrica)



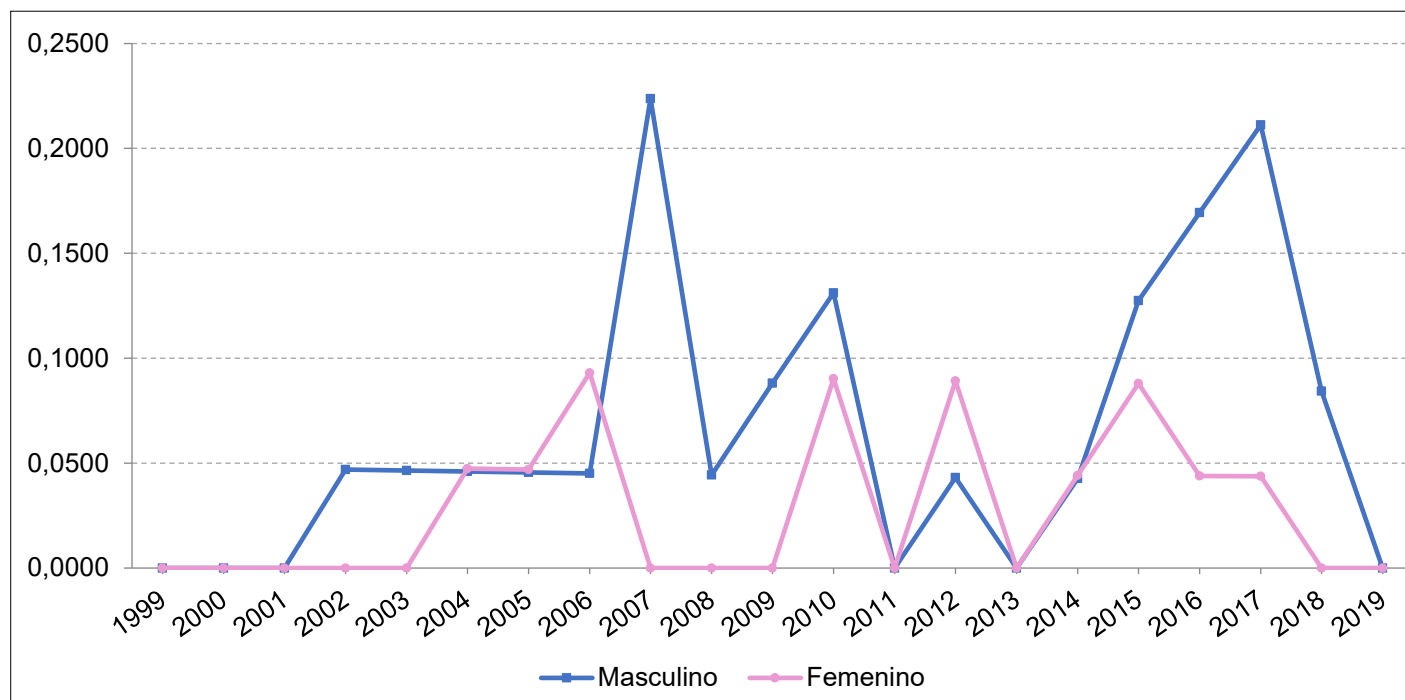
Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. Estimaciones y proyecciones de población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE-División de Población de la CEPAL Período 1950-2100 (Revisión 2017).

Cuadro 4. Tasa de incidencia de LMC pediátrica por grupo etario según gestión, Bolivia 1999 - 2019
(Por 100.000 habitantes en edad pediátrica)

Año	Grupo de edad (años)			
	0 - 4	5 - 9	10 - 14	15 - 19
1999	0,000	0,000	0,000	0,000
2000	0,000	0,000	0,000	0,000
2001	0,000	0,000	0,000	0,000
2002	0,000	0,000	0,000	0,108
2003	0,000	0,000	0,000	0,107
2004	0,000	0,000	0,000	0,211
2005	0,000	0,000	0,000	0,209
2006	0,000	0,000	0,189	0,103
2007	0,083	0,000	0,187	0,204
2008	0,083	0,000	0,000	0,000
2009	0,000	0,000	0,000	0,199
2010	0,000	0,000	0,270	0,196
2011	0,000	0,000	0,000	0,000
2012	0,083	0,000	0,000	0,190
2013	0,000	0,000	0,000	0,000
2014	0,000	0,000	0,174	0,000
2015	0,166	0,170	0,000	0,091
2016	0,000	0,000	0,000	0,451
2017	0,167	0,000	0,086	0,268
2018	0,083	0,085	0,000	0,000
2019	0,000	0,000	0,000	0,000

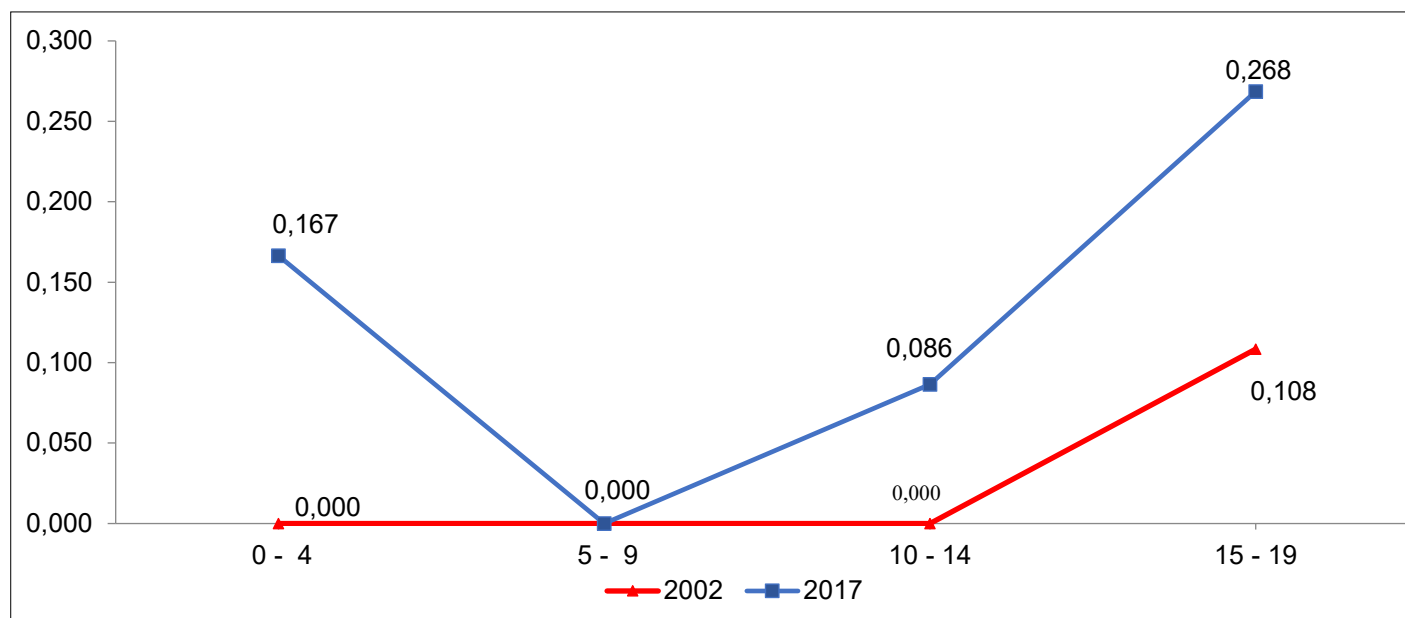
Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950 - 2100 (Revisión 2017).

Gráfico 5. Evolución de la tasa de incidencia de LMC pediátrica según sexo, Bolivia 1999 - 2019
(Por 100.000 habitantes en edad pediátrica)



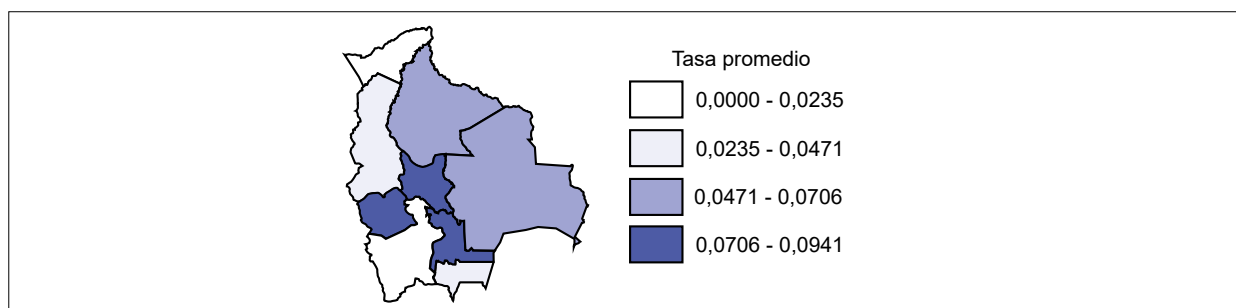
Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. Estimaciones y proyecciones de población total según sexo y grupos quinquenales de edad CELADE-División de Población de la CEPAL Período 1950-2100 (Revisión 2017).

Gráfico 6. Comparación de tasas de incidencia de LMC pediátrica según grupo etario, Gestiones 2003 y 2018 (Por 100.000 habitantes en edad pediátrica)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. Estimaciones y proyecciones de la población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950 - 2100 (Revisión 2017).

Gráfico 7. Tasa de incidencia promedio de LMC pediátrica por departamentos, Bolivia 2000 - 2019 (Por 100.000 habitantes en edad pediátrica)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. INE Bolivia: Proyecciones de población 2000-2020, Revisión 2014.

Según nuestros datos, la incidencia de la LMC pediátrica se encuentra alrededor de 0.5 por un millón reflejando una razón niño:niña de 2,5:1 y es más frecuentemente observado en personas entre 10 a 18 años de edad (edad promedio 12 años), similar a lo reportado en otros países por otros grupos de estudio ^(8, 32, 33). Llama la atención que la mayor incidencia reside en los departamentos de Cochabamba y Santa Cruz.

La disponibilidad de una terapia molecular

dirigida ha cambiado profundamente el manejo de la LMC y los conceptos generales acerca del tratamiento del cáncer. Actualmente, gracias a su actividad terapéutica y perfil de seguridad, el imatinib es un fármaco que se constituye en la primera línea de tratamiento para la LMC en nuestro entorno, en especial en la fase crónica, más del 90 % de los niños diagnosticados con LMC alcanzan una evolución favorable con este medicamento.

Referencias

1. Hughes T, Saglio G, Quintás-Cardama A, Mauro M, Kim D, Lipton J, et al. BCR-ABL1 mutation development during first-line treatment with dasatinib or imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Leukemia*. 2015;29(9):1832-8.
2. Hoffmann V, Baccarani M, Hasford J, Lindörfer D, Burgstaller S, Sertic D, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia*. 2015;29(6):1336-43.
3. Ou J, Vergilio JA, Bagg A. Molecular diagnosis and monitoring in the clinical management of patients with chronic myelogenous leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *American journal of hematology*. 2008;83(4):296-302.
4. Amaru Calzada A, Peñaloza R, Miguez H, Patón D, Oropeza M, Amaru R. Leucemia mieloide crónica en niño de 2 años. Reporte de caso. *Revista Médica La Paz*. 2016;22(1):55-8.
5. Man L, Rashidi A, Lowe EJ, Fisher SI. Chronic myelogenous leukemia in a 4-year-old boy. *European journal of haematology*. 2013;91(3):286-.
6. Eskazan A, Baslar Z, Ayer M, Kantarcioglu B, Arica D, Demirel N, et al., editors. First line treatment of chronic phase chronic myeloid leukemia patients with the generic formulations of imatinib mesylate. *Haematologica*; 2014: Ferrata Storti Foundation Via Giuseppe Belli 4, 27100 Pavia, Italy.
7. Athale U, Hijiya N, Patterson BC, Bergsagel J, Andolina JR, Bittencourt H, et al. Management of chronic myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from the Children's Oncology Group CML Working Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(9):e27827.
8. Hijiya N, Schultz KR, Metzler M, Millot F, Suttorp M. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2016;127(4):392-9.
9. Millot Fdr, Suttorp M, Guilhot J, Sedlacek P, De Bont ES, Li CK, et al. The international registry for chronic myeloid leukemia (CML) in children and adolescents (I-CML-Ped-Study): Objectives and preliminary results. *American Society of Hematology*; 2012.

10. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, Casado L, García-Gutiérrez V, Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016;30(8):1648-71.
11. Sweet K, Zhang L, Pinilla-Ibarz J. Biomarkers for determining the prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Journal of hematology & oncology*. 2013;6(1):54.
12. Gambacorti-Passerini C, Piazza R. How I treat newly diagnosed chronic myeloid leukemia in 2015. *American journal of hematology*. 2015;90(2):156-61.
13. Oehler VG. Update on current monitoring recommendations in chronic myeloid leukemia: practical points for clinical practice. *Hematology 2013, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2013;2013(1):176-83.
14. Tanizawa A. Optimal management for pediatric chronic myeloid leukemia. *Pediatrics International*. 2016;58(3):171-9.
15. Meral Günes A, Millot F, Kalwak K, Lausen B, Sedlacek P, Versluys AB, et al. Features and outcome of chronic myeloid leukemia at very young age: Data from the International Pediatric Chronic Myeloid Leukemia Registry. *Pediatric Blood & Cancer*. 2021;68(1):e28706.
16. Nakata K, Okawa S, Fuji S, Sato A, Morishima T, Tada Y, et al. Trends in survival of leukemia among children, adolescents and young adults: a population-based study in osaka, japan. *Cancer Science*.
17. Andolina JR, Neudorf SM, Corey SJ. How I treat childhood CML. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;119(8):1821-30.
18. McCafferty EH, Dhillon S, Deeks ED. Dasatinib: a review in pediatric chronic myeloid leukemia. *Pediatric Drugs*. 2018;20(6):593-600.
19. Ross D, Branford S, Seymour JF, Schwarzer A, Arthur C, Bartley PA, et al. Patients with chronic myeloid leukemia who maintain a complete molecular response after stopping imatinib treatment have evidence of persistent leukemia by DNA PCR. *Leukemia*. 2010;24(10):1719-24.
20. Hochhaus A, Baccarani M, Silver R, Schiffer C, Apperley J, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020:1-19.
21. Jeyaraman P, Naithani R. Discontinuation of Imatinib in a Child With Chronic Myeloid Leukemia. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2020;42(1):e64-e5.
22. Rivano M, Cancanelli L, Zovi A, Addis C, Mengato D, Chiumente M, et al. Tyrosine-kinase inhibitor discontinuation in chronic myeloid leukaemia after deep molecular response: a meta-analysis with meta-regression. *Journal of Chemotherapy*. 2020;32(5):268-71.
23. Millot F, Suttorp M, Ragot S, Leverger G, Dalle J-H, Versluijs B, et al. Discontinuation of Imatinib in Children with Chronic Myeloid Leukemia: An International Registry of Childhood Chronic Myeloid Leukemia (I-CML-Ped) Study. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):53-4.
24. Organization WH. Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. 2010.
25. Amaru Lucana R, Peñaloza Imaña R, Miguez Vargas H, Torres Aldunate G, Quispe Soto T, Amaru Calzada A, et al. Epidemiología de las leucemias en Bolivia. *Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés*. 2015:17-9.
26. Aguiar RC. Therapy-related chronic myeloid leukemia: an epidemiological, clinical and pathogenetic appraisal. *Leukemia & lymphoma*. 1998;29(1-2):17-26.
27. Nakamura N. A hypothesis: radiation-related leukemia is mainly attributable to the small number of people who carry pre-existing clonally expanded preleukemic cells. *Radiation research*. 2005;163(3):258-65.
28. Corso A, Lazzarino M, Morra E, Merante S, Astori C, Bernasconi P, et al. Chronic myelogenous leukemia and exposure to ionizing radiation—a retrospective study of 443 patients. *Annals of hematology*. 1995;70(2):79-82.
29. Bruzzoni-Giovanelli H, González JR, Sigaux F, Villoutreix BO, Cayuela JM, Guilhot J, et al. Genetic polymorphisms associated with increased risk of developing chronic myelogenous leukemia. *Oncotarget*. 2015;6(34):36269.
30. Wada C, Shionoya S, Fujino Y, Tokuhira H, Akahoshi T, Uchida T, et al. Genomic instability of microsatellite repeats and its association with the evolution of chronic myelogenous leukemia [see comments]. 1994.
31. Bortin MM, D'Amaro J, Bach FH, Rimm AA, van Rood JJ. HLA associations with leukemia. 1987.
32. Carofiglio F, Lopalco A, Lopodota A, Cutrignelli A, Nicolotti O, Denora N, et al. Bcr-Abl Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Pediatric CML. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(12):4469.
33. Gunes AM, Millot F, Kalwak K, Lausen B, Sedlacek P, Versluijs B, et al. Features and outcome of chronic myeloid leukemia (CML) at very young age: data from the International Pediatric CML Registry (I-CML-Ped Study). *Blood*. 2018;132(Supplement 1):1748-.

LEUCEMIA AGUDA DE FENOTIPO MIXTO: REPORTE DE 6 CASOS PEDIÁTRICOS

Amaru Ricardo, Mancilla Emma, Mancilla Silvia, Quispe Teddy, Luna Julieta, Valencia Juan Carlos, Portugal Lizeth, Mamani Luis Felipe, Patón Daniela.

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, UMSA, La Paz-Bolivia.

Carrera de Estadística, Facultad de Ciencias Puras y Naturales, UMSA, La Paz-Bolivia.

INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda de fenotipo mixto (LAFM) es una enfermedad oncohematológica rara que conlleva muchos desafíos tanto en el diagnóstico como en lo terapéutico. Este inusual tipo de leucemia ha sido etiquetado históricamente con varios nombres, entre ellos leucemia de linaje mixto, leucemia bilineal y leucemia bifenotípica. Por sus características, se la ha considerado también como una patología de mal pronóstico.

Las dificultades en la clasificación y subtipificación de esta leucemia, la carencia de datos prospectivamente recolectados tanto de la incidencia así como de los resultados terapéuticos dan lugar a mucha incertidumbre sobre el mejor enfoque para tratar pacientes con LAFM ⁽¹⁻³⁾. Dependiendo de los criterios de diagnóstico utilizados y la distribución de edad del paciente, la LAFM representa aproximadamente el 1.5 % de todos los casos de leucemia aguda ⁽⁴⁻⁶⁾.

Los 3 linajes principales en las leucemias agudas son la leucemia mieloblástica aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda tipo B (LLA-B) y la leucemia linfoblástica aguda tipo T (LLA-T), cada una con marcadores de expresión característicos; sin embargo, en el proceso de diferenciación es frecuente que las leucemias agudas expresen marcadores de otros linajes aberrantemente, como presencia de marcadores mieloides (CD13 y CD33) en la LLA-B y la LLA-T o presencia de marcadores linfoides T y NK (CD7 y CD56) en la LMA. Estos patrones

aberrantes y marcadores de expresión complejos en la leucemia aguda originaron la necesidad de plantear criterios de consenso en la asignación del linaje de las leucemias ⁽⁷⁻⁹⁾.

En ese sentido, dos criterios destacan en la determinación del linaje de la LAFM. Según el Grupo Europeo para la Clasificación Inmunológica de Leucemias (EGIL), la LAFM es determinada conforme un método de asignación de puntajes para distinguir marcadores mieloides o linfoides específicos expresados por los blásts, se diagnostica LAFM cuando el puntaje logra más de 2 puntos para cada linaje ^(3, 10, 11). Por su parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2008 y 2016, propuso un algoritmo de diagnóstico más simple que está basado en menos marcadores, pero más específicos de linaje ⁽¹²⁻¹⁴⁾. Así por ejemplo, el linaje mielóide requiere la expresión de mieloperoxidasa (MPO) o evidencia de diferenciación monocítica CD11c, CD14, y CD64; el linaje linfóide B la expresión de CD19, CD79a, CD22 y CD10; y el linaje T la expresión CD3 (Cuadro 1) ⁽¹⁵⁾.

Con esta antesala, el presente capítulo pretende reportar la incidencia y características laboratoriales de leucemias de fenotipo mixto en pacientes pediátricos registrados retrospectivamente.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente documento corresponde a un estudio descriptivo retrospectivo tipo serie de casos de leucemia aguda de fenotipo mixto en pacientes

pediátricos registrados entre los años 2009 y 2019. Se incluyó pacientes menores de 19 años dentro el rango de edad pediátrica por las características de accesibilidad y alcance del programa nacional «Diagnóstico gratuito de leucemias para niños» implementado desde el año 2002 por la Unidad de Biología Celular (UBC) de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés.

Pacientes

Se analizó un total de 6 casos de pacientes pediátricos diagnosticados con LAFM. Los estudios laboratoriales fueron realizados en muestras de aspirado de médula ósea (MO) remitidas a la Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina-UMSA. Paralelamente, se recolectó datos clínicos del historial médico de cada paciente.

Se consideró los criterios proporcionados por la OMS (2016) para confirmar tanto el diagnóstico como el linaje de LAFM (Cuadro 1).

Estudios de laboratorio

Se realizó estudios de citomorfología e inmunofenotipificación siguiendo protocolos

tanto institucionales como de estandarización tecnológica internacional.

El estudio morfológico se realizó de acuerdo a protocolo institucional usando la tinción May Grunwald-Giemsa.

El estudio de inmunofenotipificación, en poblaciones de blastos, se realizó por citometría de flujo panel de ocho colores (FACSCanto II, Becton Dickinson Biosciences, CA, EE.UU.). Se empleó un panel de anticuerpos para marcadores asociados a leucocitos (CD): TdT para la línea linfóide en general; CD19, CD79a CD10 y CD20 para la línea linfóide B; CD3, cyCD3 y CD7 para la línea linfóide T; finalmente, CD117, CD13, CD14 y mieloperoxidasa (MPO) para la línea mieloide. La expresión del antígeno de superficie se consideró positiva cuando más del 20 % de los blastos mostraron una señal positiva, mayor al 10 % para la mieloperoxidasa.

Análisis estadístico

La tabulación, el procesamiento de información y la generación de cuadros fueron elaborados utilizando Microsoft Excel 2017.

Cuadro 1. Criterios para la clasificación de leucemias agudas de fenotipo mixto, según Organización Mundial de la Salud (2016)

Linaje	Marcadores
Mieloide	MPO (por citometría de flujo, inmunohistoquímica o citoquímica) o Diferenciación monocítica (≥ 2 de las siguientes: esterase no específico, CD11c, CD14, CD64, lisosima).
Células T	CD3 citoplasmático o CD3 de Superficie
Células B	CD19 fuerte con ≥ 1 de los siguientes fuertemente expresados: CD79a, CD22 citoplasmático, CD10 o CD19 débil con ≥ 1 de los siguientes valores fuertemente expresados: CD79a, CD22 citoplasmático, CD10

MPO: Mieloperoxidasa. Para establecer un diagnóstico de LAFM, dos o más linajes deben ser positivos conforme los antígenos indicados. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition. IARC, Lyon, 2017. (Hankins JS. Blood. 2005;106(7):2269-75).

RESULTADOS

Se observó que, de los 6 casos diagnosticados con leucemia aguda de fenotipo mixto, 4 correspondieron a niños y 2 a niñas. Respecto de la combinación de linajes observados, 4 casos expresaron linaje de linfocitos B y mieloide, 1

caso linaje de linfocitos B y T, y por último, 1 caso presentó la combinación de los 3 linajes (Cuadro 2).

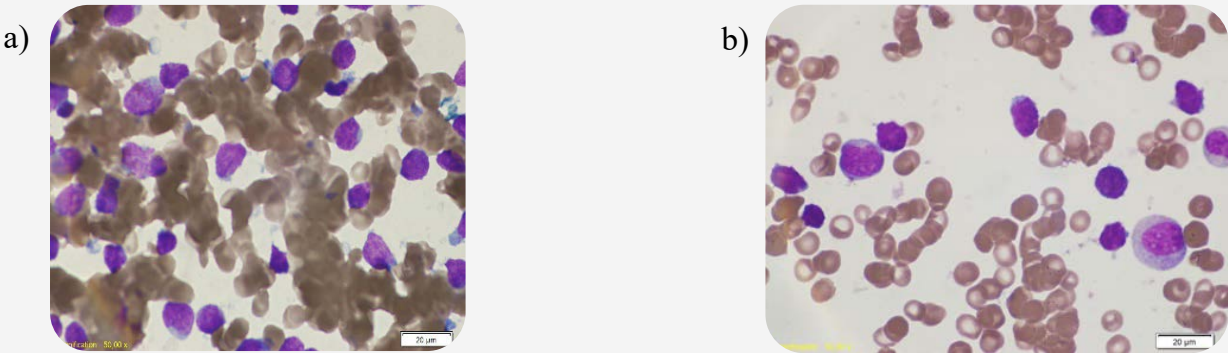
Considerando las características de la clonalidad, se evidenció 5 casos de LAFM monoclonal y 1 caso de LAFM biclonal (Cuadro 2 y Figura 1).

Cuadro 2. Características clínicas y laboratoriales de los pacientes con LAFM* estudiados

No	Tipo	Género	Edad	Marcadores de linaje					Médula ósea	Hemograma		
				B	T	Linfoides	Mieloides	Clonalidad	Blastos %	GB/ul	Hb/g/dl	PLT/ul
1	B-T-My	M	3	CD19	cCD3	TdT	CD13, CD33, Mpo	Monoclonal	Aplásica			
2	B-My	M	18	CD19, CD10, cCD79a, CD20		TdT	CD13, CD14, Mpo	Monoclonal	90	20800	10,3	115000
3	B-My	F	9	CD19, CD10, CD79a		TdT	CD13, Mpo	Monoclonal	93	4400	15,8	43000
4	B-My	M	18	CD19, cCD79a, CD10, CD20		TdT	CD13, CD64, CD117, Mpo	Biclonal	90	20800	10,3	115000
5	B-My	M	13	CD19, CD10, CD79a, CD20		TdT	CD13, CD14, CD117, Mpo	Monoclonal		13100	11,1	69000
6	B-T	F	6	CD19, cCD79a, CD10, CD20	sCD3, CD7	TdT		Monoclonal	80	400	4,2	98000

* LAFM: leucemia aguda de fenotipo mixto.

Figura 1. Frotis de medula ósea de LAFM monoclonal y LAFM biclonal



a) La LAFM monoclonal presenta blastos de la misma morfología. b) La LAFM biclonal presenta dos poblaciones de blastos uno linfoide y otro mieloide.

CONCLUSIONES

La leucemia aguda de fenotipo mixto representa un grupo raro de leucemias agudas en las que las células blásticas expresan marcadores de múltiples linajes de diferenciación al mismo tiempo (4). Este tipo de leucemia constituye un problema irresuelto tanto para el diagnóstico como para el tratamiento, debido a su heterogeneidad y características superpuestas con otros tipos de leucemias agudas. Las líneas guía internacionales han contribuido en gran medida a la estandarización del diagnóstico

y la investigación clínica de estas leucemias, sin embargo, por la particularidad de presentación poco frecuente de la enfermedad la información aún es imprecisa. Asimismo, la correlación del inmunofenotipo con los daños moleculares u otras características genéticas podrían dar más respuesta en el futuro (7, 16, 17). El estudio inmunofenotípico multiparamétrico permite detectar los perfiles inmunofenotípicos de la LAFM. En este estudio, se ha evidenciado que las LAFM pueden ser monoclonales, un mismo clon expresa antígenos de dos o más linajes, o

ser biclonales, cuando dos poblaciones de blastos con distintas características morfológicas e inmunofenotípicas coexisten.

La incidencia de LAFM en nuestro país corresponde al 0.4 % de todas las leucemias

agudas pediátricas, por debajo de lo reportado a nivel internacional (2 al 5 %) ^(2, 18), probablemente la carencia de paneles amplios de los anticuerpos utilizados influya en ese dato.

Referencias

1. Wolach O, Stone RM. Mixed-phenotype acute leukemia: current challenges in diagnosis and therapy. *Curr Opin Hematol*. 2017;24(2):139-45.
2. Weinberg O, Arber D. Mixed-phenotype acute leukemia: historical overview and a new definition. *Leukemia*. 2010;24(11):1844-51.
3. Orgel E, Alexander TB, Wood BL, Kahwash SB, Devidas M, Dai Y, et al. Mixed-phenotype acute leukemia: A cohort and consensus research strategy from the Children's Oncology Group Acute Leukemia of Ambiguous Lineage Task Force. *Cancer*. 2020;126(3):593-601.
4. Cernan M, Szotkowski T, Pikalova Z. Mixed-phenotype acute leukemia: state-of-the-art of the diagnosis, classification and treatment. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2017;161(3):234-41.
5. Maruffi M, Sposto R, Oberley MJ, Kysh L, Orgel E. Therapy for children and adults with mixed phenotype acute leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2018;32(7):1515-28.
6. Zając-Spychała O, Irga-Jaworska N, Drożyńska E, Muszyńska-Roslan K, Krawczuk-Rybak M, Zawitkowska J, et al. Mixed phenotype acute leukemia: Biological profile, clinical characteristic and treatment outcomes: Report of the population-based study. *European Journal of Haematology*. 2020.
7. Charles NJ, Boyer DF. Mixed-Phenotype Acute Leukemia: Diagnostic Criteria and Pitfalls. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(11):1462-8.
8. Lee HG, Baek HJ, Kim HS, Park SM, Hwang TJ, Kook H. Biphenotypic acute leukemia or acute leukemia of ambiguous lineage in childhood: clinical characteristics and outcome. *Blood Res*. 2019;54(1):63-73.
9. Parra-Ortega I, Núñez-Hernández E, Nájera-Martínez N, Mendoza-García E, Cortés-Flores DC, Gaytán-Morales F, et al. Concordance between morphological analysis and immunophenotype at the time of diagnosis and classification of acute leukemia in pediatric patients. *Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*. 2020;66(4):193-211.
10. Weinberg OK, Arber DA. Mixed-phenotype acute leukemia: historical overview and a new definition. *Leukemia*. 2010;24(11):1844-51.
11. Wolach O, Stone RM. Optimal therapeutic strategies for mixed phenotype acute leukemia. *Current Opinion in Hematology*. 2020;27(2):95-102.
12. Swerdlow SH, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 2008:2008.
13. Béné MC, Porwit A, editors. Acute leukemias of ambiguous lineage. *Seminars in diagnostic pathology*; 2012: Elsevier.
14. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
15. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995;9(10):1783-6.
16. Kantarjian HM, Hirsch-Ginsberg C, Yee G, Huh Y, Freireich EJ, Stass S. Mixed-lineage leukemia revisited: acute lymphocytic leukemia with myeloperoxidase-positive blasts by electron microscopy [see comments]. *Blood*. 1990;76(4):808-13.
17. Saikevych I, Kerrigan D, McConnell T, Head D, Appelbaum F, Willman C. Multiparameter analysis of acute mixed lineage leukemia: correlation of a B/myeloid immunophenotype and immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements with the presence of the Philadelphia chromosome translocation in acute leukemias with myeloid morphology. *Leukemia*. 1991;5(5):373-82.
18. Khan M, Siddiqi R, Naqvi K. An update on classification, genetics, and clinical approach to mixed phenotype acute leukemia (MPAL). *Annals of hematology*. 2018;97(6):945-53.

LEUCEMIA AGUDA EN NIÑOS MENORES DE UN AÑO: ESTUDIO DE 50 CASOS

Amaru Ricardo, Mancilla Emma, Mancilla Silvia, Quispe Teddy, Luna Julieta, Valencia Juan Carlos, Mamani Luis Felipe, Patón Daniela.

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, UMSA, La Paz, Bolivia.
Carrera de Estadística, Facultad de Ciencias Puras y Naturales, UMSA, La Paz, Bolivia.

INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda en lactantes se refiere a la leucemia aguda diagnosticada en niños menores de 1 año de edad, es muy poco frecuente y tiene una incidencia estimada menor a 0.5 casos por 100.000. Su pronóstico es extremadamente desfavorable ⁽¹⁻⁴⁾, además de ser clínica y biológicamente diferente a las leucemias en niños mayores de 1 año ⁽⁴⁻⁶⁾.

Este tipo de leucemias se caracteriza por la presencia de reordenamientos del gen de la leucemia de linaje mixto (MLL) que ocurren tanto en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) como en la leucemia mieloide aguda (LMA). La frecuencia de estos reordenamientos de MLL es del 80 % en esta inusual leucemia, las translocaciones más comunes son t(4;11) en la LLA-B y t(9;11) en la LMA, asimismo, la t(10;11) que involucra el reordenamiento MLL-MLLT10 se describe en aproximadamente el 10 % de los casos de LMA ⁽⁷⁻¹⁰⁾.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) en lactantes presenta un inmunofenotipo que corresponde a células B sin expresión de CD10, además de alta carga tumoral, por lo que suele ser más agresiva que la LLA-B pediátrica en niños mayores de 1 año ⁽¹¹⁾. Mientras tanto, la leucemia mieloide aguda (LMA) en lactantes se caracteriza por una mayor frecuencia del subtipo megacarioblástica (LMA-M7) ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

La etiología de la leucemia en lactantes ha sido vinculada con la exposición a los herbicidas agrícolas durante el embarazo ⁽¹⁵⁻¹⁹⁾, y varios trabajos han concluido que el glifosato podría ser el agente genotóxico ⁽²⁰⁻²⁵⁾; cabe mencionar que

la capacidad de estas sustancias para producir genotoxicidad en los niños ha sido demostrada ⁽²⁶⁻²⁹⁾. Adicionalmente, la leucemia en lactantes también ha sido relacionada con la exposición profesional de los padres a agentes tóxicos tales como los hidrocarburos y pesticidas ⁽³⁰⁻³⁴⁾.

Por otra parte, dentro el grupo de lactantes con diagnóstico de leucemia, existe un subgrupo diagnosticado con la llamada leucemia neonatal (congénita), se presenta en los primeros 28 días después del nacimiento, tiene un origen intrauterino y a menudo exterioriza una enfermedad avanzada al momento del diagnóstico ⁽³⁵⁾.

Así pues, la leucemia en lactantes sigue siendo una enfermedad desafiante que alberga diversas características, es necesario estandarizar su diagnóstico ⁽³⁶⁾ y buscar mecanismos de prevención a través de políticas públicas. Con ello, en este capítulo se describe datos epidemiológicos y características de casos de leucemias agudas en niños menores de 1 año en nuestro país.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de 50 casos de leucemia aguda en niños menores de 12 meses (lactantes), diagnosticados entre enero de 1999 a diciembre de 2019. Se revisó los parámetros clínicos, datos de hemogramas y resultados de laboratorio al momento del diagnóstico.

Muestras de sangre venosa periférica (SVP) y/o médula ósea (MO) obtenidas en tubos vacutainer con EDTA fueron procesadas y analizadas en el laboratorio de la Unidad de Biología

Celular (UBC) de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés. Las muestras de los pacientes fueron provenientes de diferentes centros de salud de Bolivia, por lo que los datos epidemiológicos fueron recopilados en una base de datos y consecutivamente corroborados con informes obtenidos de las hojas de solicitud de estudio laboratorial.

Todos los casos fueron diagnosticados mediante estudios de citomorfología y citometría de flujo. El estudio morfológico fue realizado de acuerdo a protocolo institucional usando la tinción de May-Grunwald Giemsa. El estudio de inmunofenotipificación se realizó en las poblaciones de blastos mediante técnica de citometría de flujo panel de ocho colores (FACSCanto II, BD Biosciences, San José, CA, EE. UU.) siguiendo protocolos recomendados por *Euroflow* ⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Los casos fueron estratificados considerando variables sociodemográficas como edad (meses), sexo, zona geográfica y departamento de procedencia. Se empleó estadígrafos descriptivos tales como frecuencias, porcentajes, tasas y razones. La distribución de grupos etarios se realizó considerando rangos trimestrales. Se utilizó Microsoft Excel 2017, STATA 12.0, SPSS 21.0, QGIS 3.2 (Sistema de Información Geográfica de código libre) para los análisis estadísticos.

RESULTADOS

Incidencia de leucemia aguda en lactantes

Considerando un total de 50 casos diagnosticados, se observó que 26 (52 %) casos correspondieron a niños y 24 (48 %) a niñas, la incidencia recayó ligeramente en los pacientes varones reflejando una razón niño:niña de 1.1:1. El grupo etario correspondiente a los primeros 3 meses de edad expresó mayor cantidad de casos (32 %) registrados. Cuadro 1.

Zona geográfica y grupo etario con mayor incidencia

La región del Llano (Santa Cruz, Beni y Pando) contuvo el mayor número de casos registrados correspondiendo el 52 % (Cuadro 1). Así también,

Cuadro 1. Características sociodemográficas de lactantes diagnosticados con leucemia, Bolivia 1999 – 2019 (Número de casos y porcentaje)

SEXO	CASOS	%
Femenino	24	48,0%
Masculino	26	52,0%
Total	50	100,0%
GRUPO DE EDAD (meses)		
0 - 3	16	32,0%
4 - 6	13	26,0%
7 - 9	14	28,0%
10 - 12	7	14,0%
Total	50	100,0%
ZONA DE PROCEDENCIA		
Altiplano	12	24,0%
Valle	12	24,0%
Llano	26	52,0%
Total	50	100,0%

Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

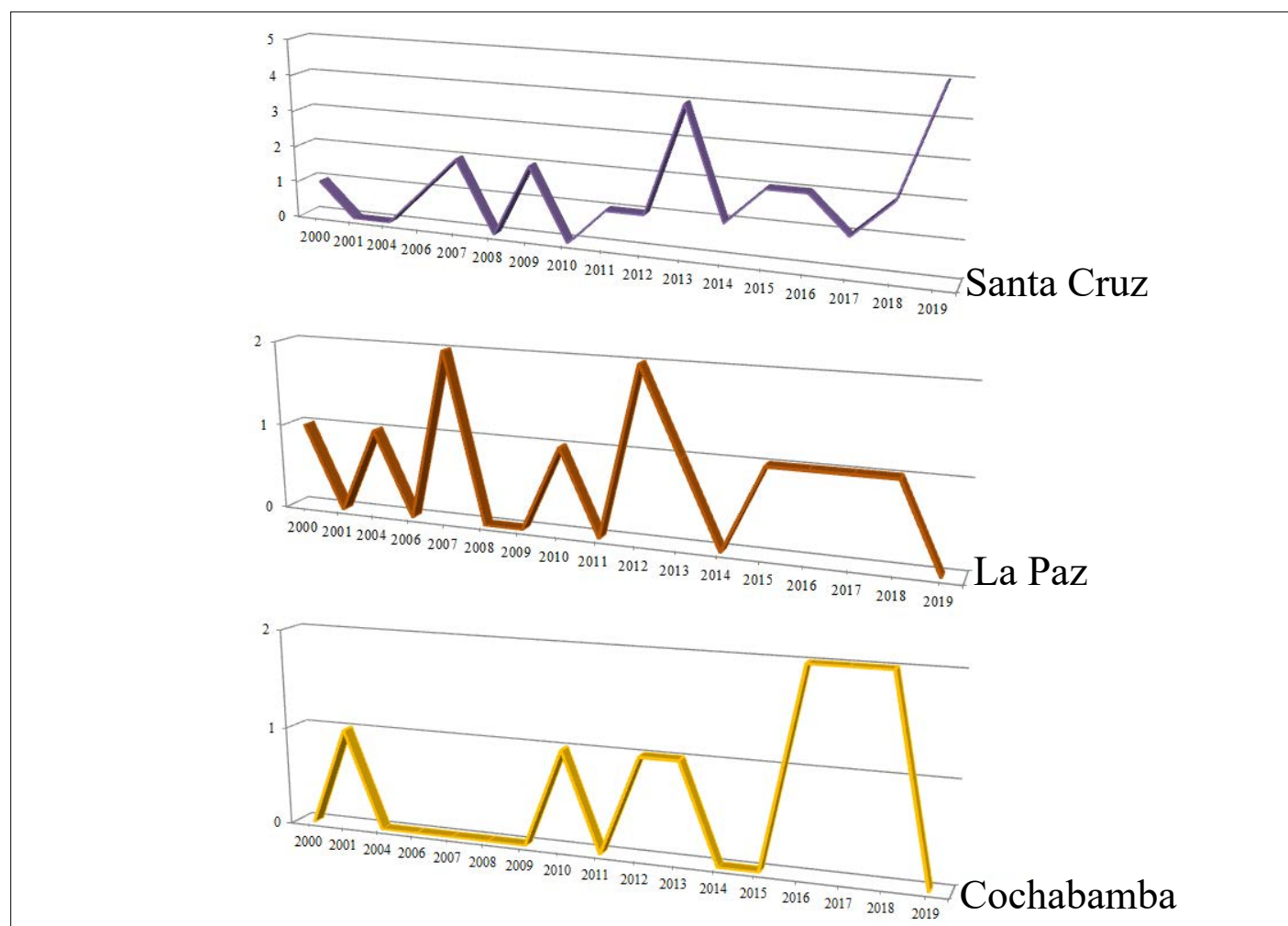
como se desglosa en el Cuadro 2, se evidenció que gran parte de los pacientes fueron provenientes del eje troncal de Bolivia, siendo Santa Cruz el departamento con el mayor número de casos registrados (25 casos, 50 %), seguido de La Paz (12 casos, 24 %) y Cochabamba (10 casos, 20 %).

Los pacientes (lactantes) entre 0 a 9 meses de edad correspondieron a los grupos etarios más afectados (Cuadro 2). Asimismo, resultó notable el hecho de que en los departamentos de Oruro, Pando y Potosí no hubo ningún caso registrado en estos 20 años de estudio.

Evolución de la incidencia en el eje troncal de Bolivia

Conforme el historial de casos registrados, lo más llamativo recayó en los tres departamentos que constituyen el eje troncal del país (Grafico 1), Santa Cruz con la mayoría de casos reflejó una tendencia ascendente durante las últimas gestiones, seguido por La Paz donde el máximo de casos diagnosticados fue en las gestiones 2007 y 2012; y finalmente, Cochabamba presentó su mayor número de casos durante las gestiones 2016, 2017 y 2018.

Gráfico 1. Evolución de la incidencia de leucemias en lactantes según gestión, eje troncal de Bolivia 2000 – 2019



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

Tipos y subtipos de leucemias agudas en lactantes

De todos los casos de leucemias agudas diagnosticadas en pacientes menores de 1 año, se evidenció que la leucemia linfoblástica aguda (LLA) constituyó el 60 % y el subtipo más frecuente fue la LLA-B (56,0 %) con una ligera predominancia en el sexo femenino; por el contrario, en la leucemia mieloblástica aguda (LMA), correspondiente al 40 %, los subtipos más frecuentes fueron la M1, M2 y M7 con mayor preponderancia en el sexo masculino (Cuadro 3 y Gráfico 2).

Frecuencia de subtipos de LLA en lactantes

Considerando el total de casos de LLA pediátrica diagnosticada en menores a 1 año, el subtipo LLA-B constituyó el 93,3 % y fue más predominante en niñas (16 casos, 53,3 %); mientras tanto, el subtipo LLA-T fue bastante menor (6,7 %) con solo dos casos diagnosticados en niños (Cuadro 4).

Frecuencia de subtipos de LMA en lactantes

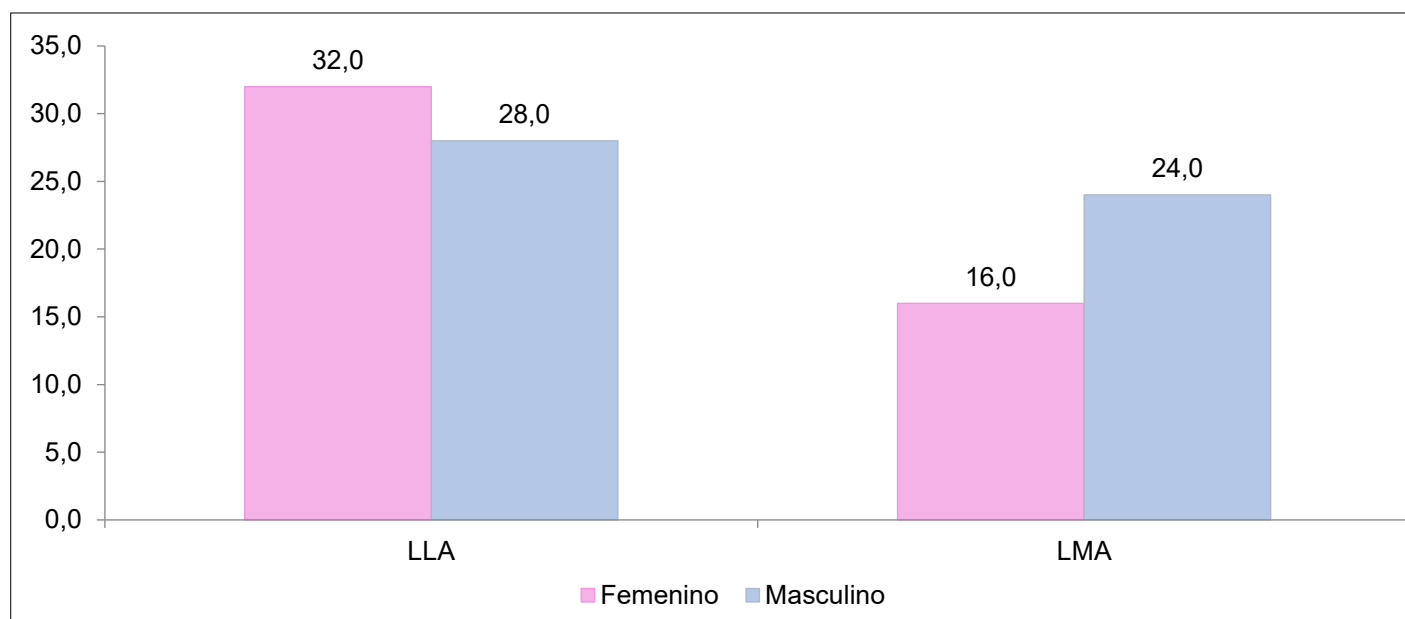
Ahora bien, considerando todos los casos de LMA diagnosticada en pacientes menores a 1 año, se observó que los subtipos más frecuentes fueron la LMA-M1 (35 %), la LMA-M2 (25 %) y LMA-M7 (25 %); asimismo, fue más predominante en niños (12 casos, 60%) (Cuadro 5).

Cuadro 2. Distribución de casos por sexo y grupo de edad según departamento, Bolivia 1999 – 2019
(Número de casos y porcentaje)

Departamento de procedencia		Grupo de edad(meses)				Total
		0 - 3	4 - 6	7 - 9	10 - 12	
Beni	Femenino	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
	Masculino	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Total	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Chuquisaca	Femenino	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Masculino	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
	Total	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Cochabamba	Femenino	2 (20,0%)	2 (20,0%)	1 (10,0%)	1 (10,0%)	6 (60,0%)
	Masculino	2 (20,0%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)	1 (10,0%)	4 (40,0%)
	Total	4 (40,0%)	3 (30,0%)	1 (10,0%)	2 (20,0%)	10 (100,0%)
La Paz	Femenino	0 (0,0%)	2 (16,7%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)	5 (41,7%)
	Masculino	3 (25,0%)	3 (25,0%)	0 (0,0%)	1 (8,3%)	7 (58,3%)
	Total	3 (25,0%)	41,70%	2 (16,7%)	2 (16,7%)	12 (100,0%)
Santa Cruz	Femenino	3 (12,0%)	3 (12,0%)	5 (20,0%)	1 (4,0%)	12 (48,0%)
	Masculino	4 (16,0%)	2 (8,0%)	5 (20,0%)	2 (8,0%)	13 (52,0%)
	Total	7 (28,0%)	5 (20,0%)	10 (40,0%)	3 (12,0%)	25 (100,0%)
Tarija	Femenino	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Masculino	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
	Total	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Total	Femenino	6 (12,0%)	7 (14,0%)	8 (16,0%)	3 (6,0%)	24 (48,0%)
	Masculino	10 (20,0%)	6 (12,0%)	6 (12,0%)	4 (8,0%)	26 (52,0%)
	Total	16 (32,0%)	13 (26,0%)	14 (28,0%)	7 (14,0%)	50 (100,0%)

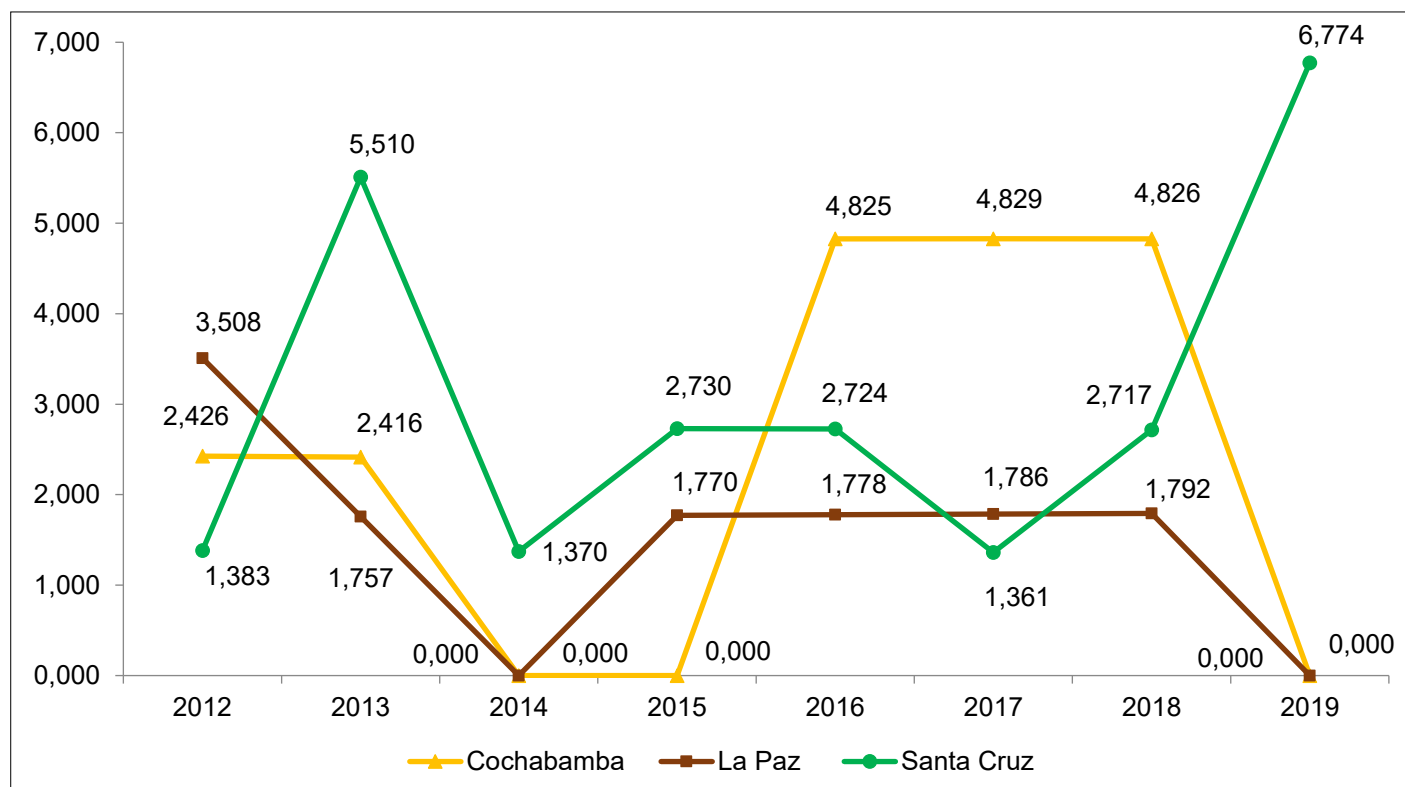
Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

Gráfico 2. Distribución de niños y niñas lactantes según tipo de leucemia aguda, Bolivia 1999 - 2019 (En porcentaje)



Fuente: Base de datos UBC 1999 a 2019.

Gráfico 3. Comparación de tasas de incidencia de leucemia aguda en lactantes, eje troncal de Bolivia 2012 - 2019 (Por 100.000 niños menores a 1 año)



Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019. INE Bolivia: Proyecciones de población de ambos sexos, según edades simples, 2012-2020, Revisión 2014.

Cuadro 3. Distribución de leucemias agudas en lactantes según subtipo por sexo, Bolivia 1999 - 2019
(Número de casos y porcentaje)

Subtipo	Sexo		Total
	Femenino	Masculino	
LLA B	16 (32,0%)	12 (24,0%)	28 (56,0%)
LLA T	0 (0,0%)	2 (4,0%)	2 (4,0%)
LMA M0	1 (2,0%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)
LMA M1	3 (6,0%)	4 (8,0%)	7 (14,0%)
LMA M2	1 (2,0%)	4 (8,0%)	5 (10,0%)
LMA M4	1 (2,0%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)
LMA M5	0 (0,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)
LMA M7	2 (4,0%)	3 (6,0%)	5 (10,0%)
Total	24 (48,0%)	26 (52,0%)	50 (100,0%)

Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

Cuadro 4. Distribución de casos por sexo según subtipo de LLA, Bolivia 1999 - 2019 (Número de casos y porcentaje)

Subtipo	Sexo		Total
	Femenino	Masculino	
LLA-B	16 (32,0%)	12 (24,0%)	28 (93,3%)
LLA-T	0 (0,0%)	2 (4,0%)	2 (6,7%)
Total	16 (53,3%)	14 (46,7%)	30 (100,0%)

Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

Cuadro 5. Distribución de casos por sexo según subtipo de LMA, Bolivia 1999-2019 (Número de casos y porcentaje)

Subtipo	Sexo		Total
	Femenino	Masculino	
LMA-M0	1 (5,0%)	0 (0,0%)	1 (5,0%)
LMA-M1	3 (15,0%)	4 (20,0%)	7 (35,0%)
LMA-M2	1 (5,0%)	4 (20,0%)	5 (25,0%)
LMA-M4	1 (5,0%)	0 (0,0%)	1 (5,0%)
LMA-M5	0 (0,0%)	1 (5,0%)	1 (5,0%)
LMA-M7	2 (10,0%)	3 (15,0%)	5 (25,0%)
Total	8 (40,0%)	12 (60,0%)	20 (100,0%)

Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

Tasa de incidencia

En el período 2012 a 2019, las tasas de incidencia más representativas recayeron en el eje troncal del país (Grafico 3), los demás departamentos tuvieron una tasa de 0,000 casos por cada 100.000 niños menores a 1 año.

El comportamiento de la tasa de incidencia fue generalmente ascendente en Santa Cruz y monótonamente ascendente en La Paz, sin embargo, Cochabamba mostró mesetas y una disminución intempestiva en la gestión 2019.

Frecuencia de la leucemia neonatal (congénita)

Las leucemias en neonatos, diagnosticados en los primeros 28 días después del nacimiento, correspondieron en su mayor parte a Santa Cruz con el 33 %, seguido por La Paz y Cochabamba con 22 % en cada uno. Las leucemias más frecuentes fueron la LLA-B del grupo de las linfoblásticas y la LMA-M7 del grupo de las mieloblásticas (Cuadro 6).

CONCLUSIONES

La leucemia aguda en lactantes, característico en niños menores de 12 meses de edad, representa un grupo raro de leucemias agudas que inmiscuyen el condicionamiento de la toxicidad del medio ambiente, es decir, exposición a sustancias tóxicas ya sea por historia de los progenitores expuestos, por exposición durante el embarazo o por exposición directa de los niños menores de un año en los primeros días de vida ⁽¹⁵⁻³⁴⁾.

La leucemia aguda en lactantes constituye al 2.7 % de todas las leucemias agudas pediátricas en Bolivia. Similar a lo reportado en otros estudios, en nuestro país los subtipos LLA-B y la LMA-M7 (Megacarioblástica) ⁽¹²⁻¹⁴⁾ son frecuentes ⁽⁷⁾.

Llama la atención que, la región de Santa Cruz, con una población de lactantes similar a la de La Paz, tenga 3 veces más casos diagnosticados durante el último quinquenio (2015-2019); por lo cual, resulta necesario realizar estudios que puedan explicar este aumento inusual.

Cuadro 6. Leucemia neonatal según sexo, subtipo y departamento de procedencia

Sexo	Diagnóstico	Procedencia
F	LLA-B	Beni
M	LMA-M7	Chuquisaca
F	LLA-B	Cochabamba
M	LLA-B	Cochabamba
M	LMA-M2	La Paz
M	LMA-M7	La Paz
M	LMA-M5	Santa Cruz
M	LLA-B	Santa Cruz
F	LMA-M7	Santa Cruz

Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

Referencias

- Miyamura T, Koh K, Tomizawa D, Sato T, Kato K, Sugita K, et al. Nation-Wide Survey of Relapsed Infantile Acute Lymphoblastic Leukemia In Japan: Treatment and Outcome From the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) MLL03 Study. American Society of Hematology; 2010.
- Brown P, Pieters R, Biondi A. How I treat infant leukemia. Blood. 2019;133(3):205-14.
- Lanz S, Schwinger W, Sovinz P, Lackner H, Resch B, Urlesberger B, et al. Successful Unrelated Stem Cell Transplantation in an Infant With Congenital Acute Myelogenous Leukemia FAB M5 Showing Massive Cutaneous Infiltrations—A Challenging Multidisciplinary Approach. Pediatric blood & cancer. 2016;63(1):160-3.
- Knez V, Liu X, Schowinsky J, Pan Z, Wang D, Lorbach R, et al. Clinicopathologic and genetic spectrum of infantile B-lymphoblastic leukemia: a multi-institutional study. Leuk Lymphoma. 2019;60(4):1006-13.
- van der Linden MH, Valsecchi MG, De Lorenzo P, Möricke A, Janka G, Leblanc TM, et al. Outcome of congenital acute lymphoblastic leukemia treated on the Interfant-99 protocol. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2009;114(18):3764-8.
- Kang H, Wilson CS, Harvey RC, Chen I-M, Murphy MH, Atlas SR, et al. Gene expression profiles predictive of outcome and age in infant acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2012;119(8):1872-81.
- Lou Z, Zhang CC, Tirado CA, Slone T, Zheng J, Zaremba CM, et al. Infantile mixed phenotype acute leukemia (bilineal and biphenotypic) with t(10;11)(p12;q23);MLL-MLLT10. Leuk Res. 2010;34(8):1107-9.
- Balgobind BV, Raimondi SC, Harbott J, Zimmermann M, Alonzo TA, Auvrignon A, et al. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2009;114(12):2489-96.
- Pui C, Chessells J, Camitta B, Baruchel A, Biondi A, Boyett J, et al. Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements. Leukemia. 2003;17(4):700-6.
- McCalmont H, Li KL, Jones L, Toubia J, Bray SC, Casolari DA, et al. Efficacy of combined CDK9/BET inhibition in preclinical models of MLL-rearranged acute leukemia. Blood advances. 2020;4(2):296.
- Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, Hann I, De Rossi G, Felice M, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. The Lancet. 2007;370(9583):240-50.
- Chan WC, Carroll A, Alvarado CS, Phillips S, Gonzalez-Crussi F, Kurczynski E, et al. Acute megakaryoblastic leukemia in infants with t(1;22)(p13;q13) abnormality. Am J Clin Pathol. 1992;98(2):214-21.

13. Shimizu H, Ui T, Kawai S, Kaneko Y, Fujimoto T. [Acute leukemia with active hemophagocytosis, positive immunologic markers for the megakaryocyte-platelet lineage, and translocation (16; 21) (p11; q22)]. *Rinsho Ketsueki*. 1990;31(1):70-4.
14. Washio S, Ido M, Azuma E, Fukui M, Shibata T, Zhang SL, et al. Acute megakaryoblastic leukemia with translocation t(1;22)(p13;q13) in a 10-week-old infant. *Am J Hematol*. 1992;39(1):56-60.
15. Patel D, Gyldenkerne S, Jones RR, Becker T, Olsen S, Granström C, et al., editors. Residential Proximity to Agricultural Herbicides during Pregnancy and Childhood Leukemia in the Danish National Birth Cohort. ISEE Conference Abstracts; 2018.
16. Park AS, Ritz B, Yu F, Cockburn M, Heck JE. Prenatal pesticide exposure and childhood leukemia—A California statewide case-control study. *International journal of hygiene and environmental health*. 2020;226:113486.
17. Malagoli C, Costanzini S, Heck JE, Malavolti M, De Girolamo G, Oleari P, et al. Passive exposure to agricultural pesticides and risk of childhood leukemia in an Italian community. *International journal of hygiene and environmental health*. 2016;219(8):742-8.
18. Fluegge K, Fluegge K. Exploring the potential confounder of nitrogen fertilizers in the relationship between pesticide exposures and risk of leukemia: a Poisson regression with two-way fixed-effects analysis. *Chinese journal of cancer*. 2017;36(1):58.
19. Hyland C, Gunier RB, Metayer C, Bates MN, Wesseling C, Mora AM. Maternal residential pesticide use and risk of childhood leukemia in Costa Rica. *International journal of cancer*. 2018;143(6):1295-304.
20. Torretta V, Katsoyiannis IA, Viotti P, Rada EC. Critical review of the effects of glyphosate exposure to the environment and humans through the food supply chain. *Sustainability*. 2018;10(4):950.
21. Lajmanovich RC. Consecuencias del modelo transgénico de cultivos resistente a herbicidas en Argentina: ¿es solo un problema de distancias? *Unión de científicos comprometidos con la sociedad y la naturaleza de América Latina*. 2020:62.
22. Camponogara S, Rodrigues IdL, Dias GL, Moura LN, Viero CM, Miorin JD. Implications of pesticide use: perceptions of families of children with cancer. *Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental Online*. 2017;9(3):786-94.
23. Menegaz A, García D, González E, Cabrera S, Rodríguez C, Casco JM, et al. Mapas de riesgo y diagnósticos participativos: aportes a la gestión territorial de la salud socioambiental.
24. Aiassa D, Manas F, Bosch B, Gentile N, Bernardi N, Gorla N. Biomarkers of genetic damage in human populations exposed to pesticides. *Acta Biológica Colombiana*. 2012;17(3):485-510.
25. Tarazona JV, Court-Marques D, Tiramani M, Reich H, Pfeil R, Istace F, et al. Glyphosate toxicity and carcinogenicity: a review of the scientific basis of the European Union assessment and its differences with IARC. *Arch Toxicol*. 2017;91(8):2723-43.
26. Bernardi NG, Gentile NE, Mañas FJ, Méndez Á, Gorla NBM, Aiassa DE. Assessment of the level of damage to the genetic material of children exposed to pesticides in the province of Córdoba. 2015.
27. Aiassa D. Genotoxic risk in human populations exposed to pesticides. *Genotoxicity A predictable risk to our actual world*. 2018:95-112.
28. Torres FM, Urroz MBGC, Ovando HG, Anchordoqui IW, Vera LU, Hand IBL, et al. La genotoxicidad del herbicida glifosato evaluada por el ensayo cometa y por la formación de micronúcleos en ratones tratados. *Theoria*. 2006;15(2):53-60.
29. Malagoli C, Costanzini S, Heck JE, Malavolti M, De Girolamo G, Oleari P, et al. Passive exposure to agricultural pesticides and risk of childhood leukemia in an Italian community. *Int J Hyg Environ Health*. 2016;219(8):742-8.
30. Mur P, Infante-Rivard C. La Exposición profesional de los padres como factor de riesgo de la leucemia infantil. *Revista Española de Salud Pública*. 65(5):377-93.
31. Fabia J, Thuy TD. Occupation of father at time of birth of children dying of malignant diseases. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 1974;28(2):98-100.
32. Lowengart RA, Peters JM, Cicioni C, Buckley J, Bernstein L, Preston-Martin S, et al. Childhood leukemia and parents' occupational and home exposures. *Journal of the National Cancer Institute*. 1987;79(1):39-46.
33. Volk J, Heck JE, Schmiegelow K, Hansen J. Risk of selected childhood cancers and parental employment in painting and printing industries: A register-based case-control study in Denmark 1968–2015. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 2019;45(5):475-82.

34. Yu C-M. Occupational exposure to pesticides towards the danger of childhood leukemia in China. 2018.
35. Roberts I, Fordham NJ, Rao A, Bain BJ. Neonatal leukaemia. *Br J Haematol*. 2018;182(2):170-84.
36. Miyamura T, Koh K, Tomizawa D, Sugita K, Kato K, Sato T, et al. Nation-Wide Survey of Infant Leukemia in Japan: A Report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). *Blood*. 2008;112(11):896-.
37. Kalina T, Flores-Montero J, Van Der Velden V, Martin-Ayuso M, Böttcher S, Ritgen M, et al. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. *Leukemia*. 2012;26(9):1986-2010.
38. Verwer BJ, Terstappen LW. Automatic lineage assignment of acute leukemias by flow cytometry. Google Patents; 1997.
39. Glier H, Novakova M, Te Marvelde J, Bijkerk A, Morf D, Thurner D, et al. Comments on EuroFlow standard operating procedures for instrument setup and compensation for BD FACS Canto II, Navios and BD FACS Lyric instruments. *Journal of immunological methods*. 2019;475:112680.

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA PEDIÁTRICA: ESTUDIO DE 27 CASOS

Amaru Ricardo, Mancilla Emma, Mancilla Silvia, Quispe Teddy, Luna Julieta, Valencia Juan Carlos, Mamani Luis Felipe, Patón Daniela.

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, UMSA, La Paz-Bolivia.
Carrera de Estadística, Facultad de Ciencias Puras y Naturales, UMSA, La Paz-Bolivia.

INTRODUCCIÓN

La leucemia promielocítica aguda (LPA o LMA-M3) es uno de los subtipos poco frecuentes, agresivo y diferente a otros tipos de leucemia mieloide aguda (LMA); tiene características clínicas, morfológicas y moleculares propias. Se caracteriza por una translocación recíproca t(15;17) que genera una proteína quimérica PML-RAR α y produce un bloqueo en la diferenciación mieloide, dando como resultado una acumulación de promielocitos atípicos en la médula ósea ⁽¹⁻⁴⁾.

Esta neoplasia también es una de las primeras leucemias donde la terapia molecular dirigida ha tenido éxito ⁽⁵⁻⁸⁾. El uso del ácido transretinoico (ATRA) y del trióxido de arsénico (ATO) ha mejorado considerablemente los resultados clínicos y las expectativas de vida de los pacientes con LPA ⁽⁹⁻¹¹⁾.

Según el sistema franco-americano-británico (FAB), la LPA se clasifica como una LMA-M3 con dos subtipos, una clásica hipergranular y la otra de forma variante hipogranular ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

La LPA en niños tiene una incidencia del 3 al 10 % ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾, sin embargo, se ha reportado incidencias mayores a la esperada en ciertas regiones y en personas de color ^(18, 19); asimismo, algunos estudios muestran altas incidencias en latinoamericanos ⁽²⁰⁻²²⁾ y un trabajo realizado en Bolivia reportó 10 % ⁽²³⁾.

De esta manera, en el presente capítulo se proporcionan los datos epidemiológicos y características de la LPA pediátrica en Bolivia, casos registrados en los últimos 20 años.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de casos pediátricos de leucemia promielocítica aguda (LPA o LMA-M3) diagnosticados entre 1999 a 2019. Se consideró edad pediátrica a pacientes menores de 19 años, esto por las características de accesibilidad y alcance del programa nacional «Diagnóstico gratuito de leucemias para niños» implementado desde el año 2002 por la Unidad de Biología Celular (UBC) de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés.

Pacientes

Se estudió un total de 27 casos de pacientes pediátricos con diagnóstico de LPA provenientes de distintas instituciones de salud de Bolivia. Los análisis laboratoriales fueron realizados en muestras de sangre venosa periférica (SVP) y aspirado de médula ósea (MO) obtenidos en tubos vacutainer con EDTA. Estas muestras fueron procesadas en la Unidad de Biología Celular por lo que, los datos epidemiológicos fueron recopilados de la base datos de la Unidad y corroborados con los informes obtenidos de las hojas de solicitud de estudio laboratorial.

Estudios laboratoriales

Se realizó estudios de hemograma, citomorfología e inmunotipificación. Para el hemograma, se utilizó el contador hematológico ABX Micros 60 ES (Francia); y para el estudio citomorfológico de las muestras de médula ósea y sangre periférica, se utilizó la tinción May Grunwald-Giemsa siguiendo el protocolo institucional.

El análisis inmunofenotípico se realizó por citometría de flujo (FACsCanto II, Becton Dickinson, USA) utilizando un panel de anticuerpos monoclonales específicos para la línea mieloide, de acuerdo con las recomendaciones del grupo EUROFLOW (24-26).

Así también, se realizó análisis genético moleculares empleando las técnicas RT-PCR y FISH. El análisis por RT-PCR inició con la extracción de RNA a partir de células de la médula ósea mediante el método UMSAgen (27); la retrotranscripción y la amplificación fueron realizadas de acuerdo a protocolo institucional utilizando el termociclador BIO-RAD T100 ROCHE, subsiguientemente, los productos de la amplificación fueron visualizados en gel de agarosa al 2 %. Para el estudio por FISH, se utilizó el kit de sondas Vysis LSI PML/RARA Dual Color Dual Fusion Translocation sondas probes VISIO.

Análisis estadístico

Los casos fueron estratificados de acuerdo a variables sociodemográficas como edad, sexo y zona geográfica de procedencia; al respecto de este último, se determinó agrupar a los diferentes departamentos en Altiplano (La Paz, Oruro, Potosí), Valle (Cochabamba, Chuquisaca, Tarija) y Llano (Santa Cruz, Beni y Pando). Se utilizó estadígrafos descriptivos tales como frecuencias, porcentajes, medidas de resumen, tasas y razones para establecer la frecuencia de dichas variables.

La distribución de grupos etarios se determinó tomando en cuenta las recomendaciones de la OMS y el registro natural de casos en la Unidad de Biología Celular (UBC) (28, 29). Para el cálculo de tasas de incidencia, se empleó las estimaciones y proyecciones de población total según sexo y grupos quinquenales de edad proporcionados por CELADE- División de Población de la CEPAL que cubren el Período 1950-2100 (Revisión 2017)

La tabulación, el procesamiento de información y la generación de cuadros y gráficos fueron elaborados utilizando Microsoft Excel 2017, STATA 12.0 y SPSS 21.0.

RESULTADOS

Incidencia de la LMA-M3 en Bolivia

Considerando las características sociodemográficas de los casos estudiados, se evidenció que 15 casos (55,6 %) correspondieron a niños y 12 (44,4 %) a niñas, reflejando una razón niño:niña de 1.25:1. Se evidenció que, la mayor incidencia se presentó en pacientes correspondientes al último grupo de edad (15 a 19 años) (Cuadro 1).

Zona geográfica con mayor incidencia de LMA-M3 pediátrica

La zona geográfica con más casos registrados fue la del Llano correspondiendo al 44,4 %, seguida por el Valle con 29,6 % y el Altiplano 25,9 % (Cuadro 1).

Cuadro 1. Características sociodemográficas de pacientes pediátricos con LMA-M3, Bolivia 1999 – 2019 (Número de casos y porcentaje)

SEXO	CASOS	%
Femenino	12	44,4%
Masculino	15	55,6%
Total	27	100,0%
GRUPO DE EDAD		
0 - 4	4	14,8%
5 - 9	6	22,2%
10 - 14	6	22,2%
15 - 19	11	40,7%
Total	27	100,0%
ZONA DE PROCEDENCIA		
Altiplano	7	25,9%
Valle	8	29,6%
Llano	12	44,4%
Total	27	100,0%

Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

También, se evidenció que gran parte de los pacientes pediátricos diagnosticados fueron provenientes del eje troncal de Bolivia, siendo Santa Cruz el departamento con el mayor número de casos registrados (10 casos, 37,0 %), seguido por La Paz (6 casos, 22,2 %) y Cochabamba (5 casos, 18,5 %) (Cuadro 2). Durante el lapso de 20 años, no se registró ningún caso en el departamento de Potosí.

Grupo etario con mayor incidencia

La mayor incidencia de LMA-M3 pediátrica recayó en el último grupo de edad (15-18 años de edad) reflejando un 40,7 % y con cierta

predominancia en el sexo masculino, por el contrario, la menor incidencia correspondió al grupo comprendido por menores de 5 años de edad (14,8 %) (Cuadro 3).

La zona con mayor incidencia fue la del Llano (44,4 %), pero al contrario de lo habitual, la mayoría de casos correspondió a niñas (Cuadro 4).

Adicionalmente, la edad promedio aproximada fue de 11 años, y la mayoría de los casos presentaron 17 años al momento de diagnóstico. De todos los casos estudiados, el 25 % fue menor a 6 años, 50 % menor a 11 años y 75 % menor a 17 años (Gráfico 1).

Cuadro 2. Distribución de casos de LMA-M3 por sexo según departamento, Bolivia 1999 - 2019
(Número de casos y porcentaje)

Departamento	Sexo		Total
	Femenino	Masculino	
Beni	0 (0,0%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)
Chuquisaca	2 (7,4%)	0 (0,0%)	2 (7,4%)
Cochabamba	2 (7,4%)	3 (11,1%)	5 (18,5%)
La Paz	0 (0,0%)	6 (22,2%)	6 (22,2%)
Oruro	1 (3,7%)	0 (0,0%)	1 (3,7%)
Pando	0 (0,0%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)
Potosí	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Santa Cruz	7 (25,9%)	3 (11,1%)	10 (37,0%)
Tarija	0 (0,0%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)
Total	12 (44,4%)	15 (55,6%)	27 (100,0%)

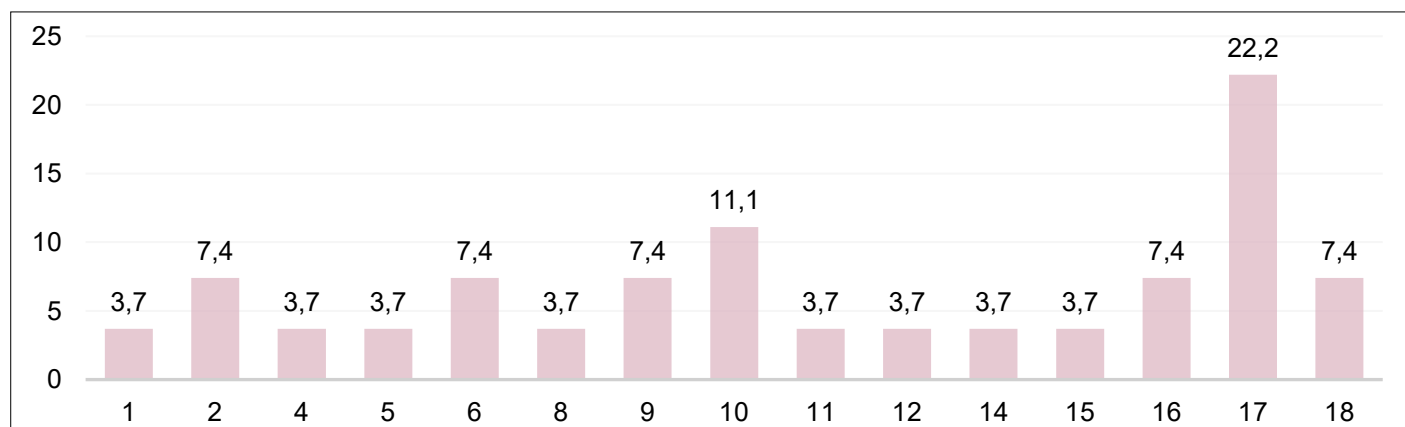
Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

Cuadro 3. Distribución de casos de LMA-M3 por sexo y grupo etario según zona geográfica de procedencia, Bolivia 1999-2019 (Número de casos y porcentaje)

Zona de origen	Sexo	Grupo de edad (años)				Total
		0 - 4	5 - 9	10 - 14	15 - 19	
Altiplano	Femenino	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)
	Masculino	1 (14,3%)	0 (0,0%)	2 (28,6%)	3 (42,9%)	6 (85,7%)
	Total	1 (14,3%)	0 (0,0%)	3 (42,9%)	3 (42,9%)	7 (100,0%)
Valle	Femenino	1 (12,5%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)	2 (25,0%)	4 (50,0%)
	Masculino	1 (12,5%)	1 (12,5%)	0 (0,0%)	2 (25,0%)	4 (50,0%)
	Total	2 (25,0%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	4 (50,0%)	8 (100,0%)
Llano	Femenino	1 (8,3%)	3 (25,0%)	1 (8,3%)	2 (16,7%)	7 (58,3%)
	Masculino	0 (0,0%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)	2 (16,7%)	5 (41,7%)
	Total	1 (8,3%)	5 (41,7%)	2 (16,7%)	4 (33,3%)	12 (100,0%)
Total	Femenino	2 (7,4%)	3 (11,1%)	3 (11,1%)	14,80%	44,40%
	Masculino	2 (7,4%)	3 (11,1%)	3 (11,1%)	7 (25,9%)	15 (55,6%)
		4 (14,8%)	6 (22,2%)	6 (22,2%)	11 (40,7%)	27 (100,0%)

Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

Gráfico 1. Distribución de edad al momento del diagnóstico, 1999 – 2019 (En porcentaje)



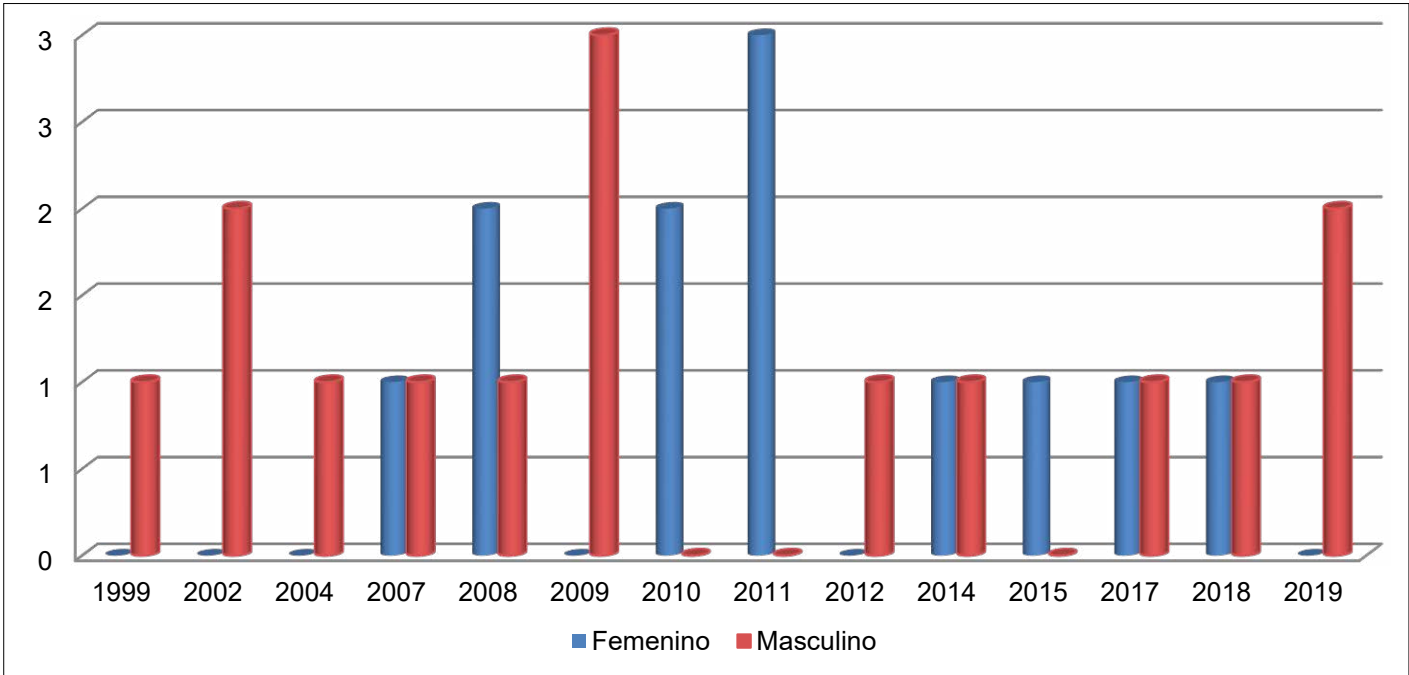
Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

Cuadro 4. Distribución de casos por sexo según zona geográfica de procedencia, Bolivia 1999 - 2019
(Número de casos y porcentaje)

Zona geográfica	Sexo		Total
	Femenino	Masculino	
Altiplano	1 (3,7%)	6 (22,2%)	7 (25,9%)
Valle	4 (14,8%)	4 (14,8%)	8 (29,6%)
Llano	7 (25,9%)	5 (18,5%)	12 (44,4%)
Total	12 (44,4%)	15 (55,6%)	27 (100,0%)

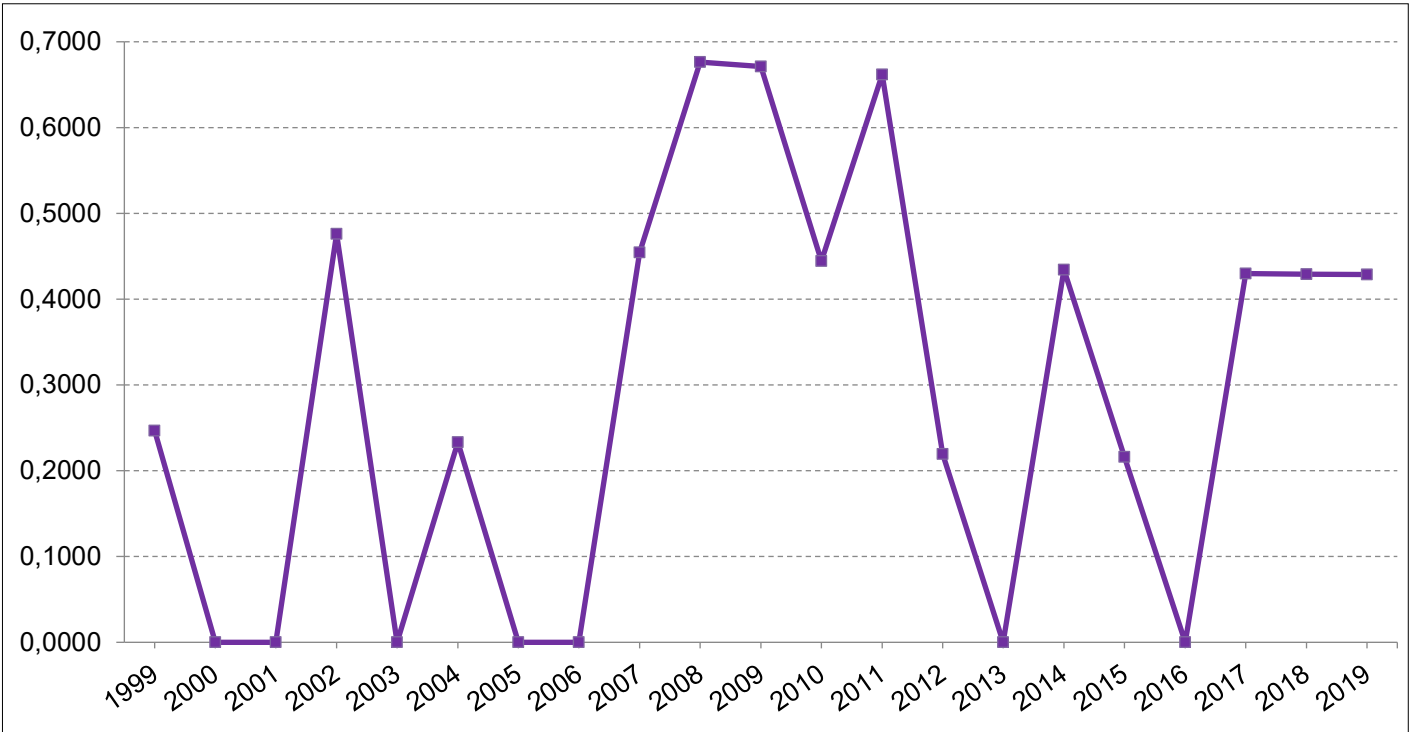
Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

Gráfico 2. Evolución de la incidencia de LMA-M3 pediátrica por gestión según sexo, Bolivia 1999 – 2019
(En número de casos)



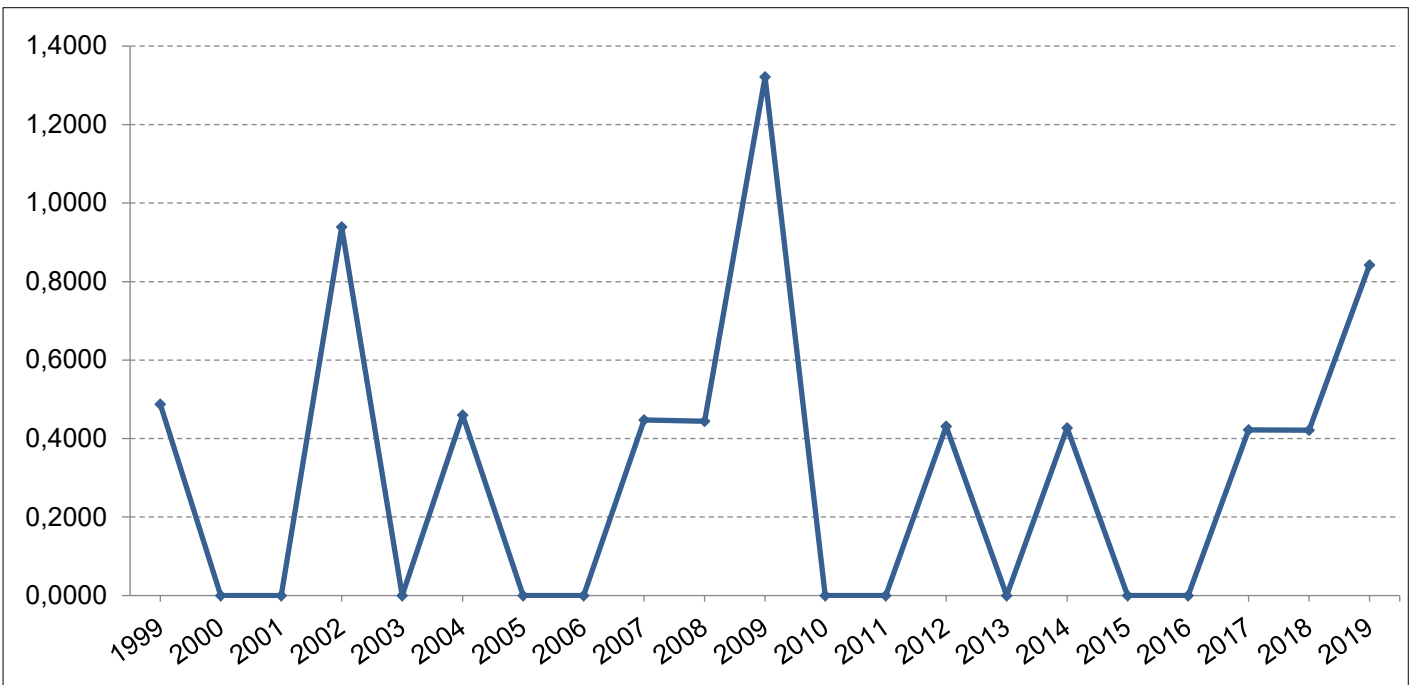
Fuente: Base de datos UBC de 1999 a 2019.

Gráfico 3. Evolución de la tasa de incidencia de LMA-M3 pediátrica por gestión, Bolivia 1999-2019
(Por 1.000.000 habitantes en edad pediátrica)



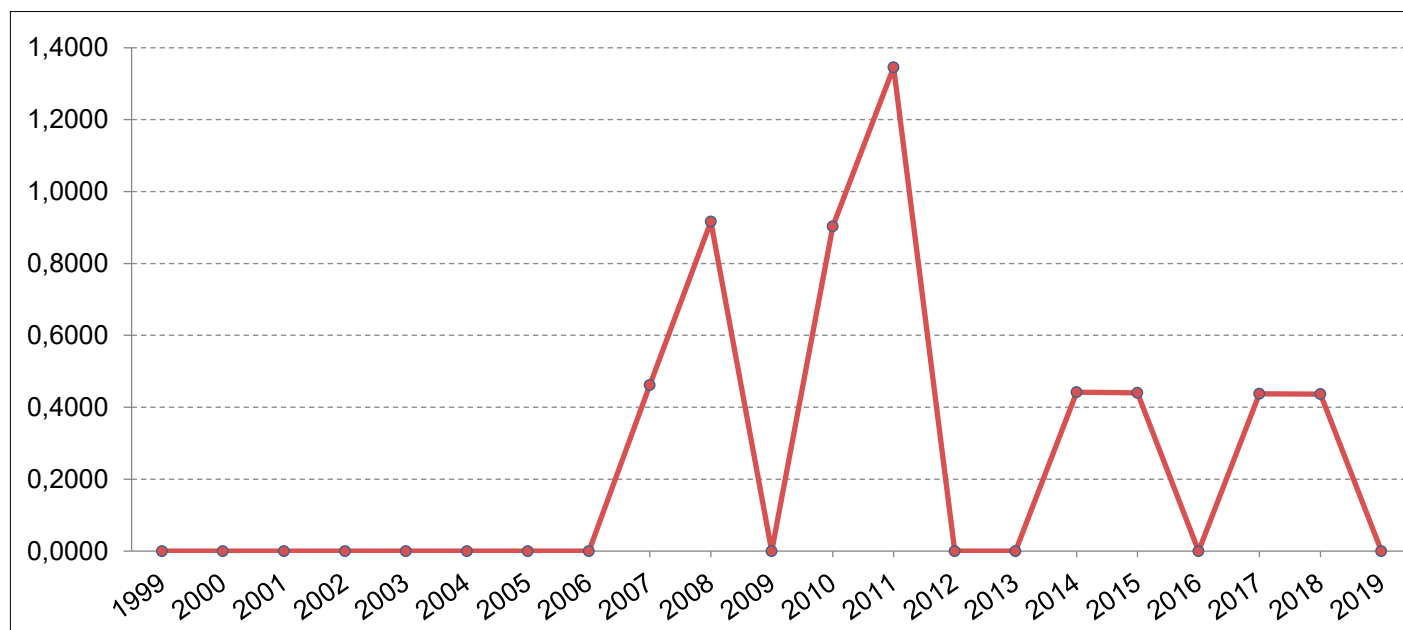
Fuente: Base de datos de la UBC de 1999 a 2019. Estimaciones y proyecciones de población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950-2100 (Revisión 2017).

Gráfico 4. Evolución de la tasa de incidencia de LMA-M3 en los niños, Bolivia 1999 - 2019
(Por 1.000.000 habitantes en edad pediátrica)



Fuente: Base de datos de la UBC de 1999 a 2019. Estimaciones y proyecciones de población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950-2100 (Revisión 2017).

Gráfico 5. Evolución de la tasa de incidencia de LMA-M3 en las niñas, Bolivia 1999 - 2019
(Por 1.000.000 habitantes en edad pediátrica)



Fuente: Base de datos de la UBC de 1999 a 2019. Estimaciones y proyecciones de población total según sexo y grupos quinquenales de edad, CELADE- División de Población de la CEPAL Período 1950-2100 (Revisión 2017).

Evolución de la incidencia de LMA-M3 pediátrica

La presencia de casos de LMA-M3 pediátrica fue irregular, puesto que existen gestiones en las cuales no hubo casos diagnosticados, alcanzó el máximo en las gestiones 2009 y 2011 y en otras, como en las gestiones 2012 a 2018, la incidencia fue casi constante (Gráfico 2).

Tasa de incidencia de LMA-M3 pediátrica

Como se observa en los Gráficos 3, 4 y 5, la evolución de la tasa de incidencia de LMA-M3 pediátrica fue irregular tanto de forma general como según sexo. La tasa promedio general fue de 0,332 por millón de niños menores de 19 años.

El comportamiento de la tasa de incidencia según sexo fue bastante diferente, la tasa promedio en niños fue 0,332, superior a la de niñas 0,269 (Gráficos 4 y 5).

CONCLUSIONES

Se considera que la incidencia de la LPA (LMA-M3) generalmente representa el 3-9 % de las leucemias mieloides agudas pediátricas, y

también los datos del grupo de estudio cooperativo AIEOP-Italia han confirmado que se observa con más frecuencia en niños al realizar comparaciones con otros países ⁽¹⁶⁾.

En Bolivia, la LPA (LMA-M3) pediátrica constituye el 8.1 %, dato que se encuentra dentro del margen reportado por otros grupos (3-10 %) ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Sin embargo, es prudente señalar existen estudios que reportan porcentajes más elevados en latinos residentes en EE.UU (24 %) ⁽³⁰⁾ y porcentaje más bajos (2.4 %) en Suiza por ejemplo ⁽³¹⁾.

En nuestro estudio, la LPA (LMA-M3) es más predominante en niños (55.6 %) y la mayor frecuencia se presenta después de los 15 años de edad. La región con mayor incidencia es Santa Cruz seguida por de La Paz.

Finalmente, este subtipo de leucemia se ha convertido en una de las leucemias con alta posibilidad de curación ⁽³²⁾, inclusive en países con bajos recursos económicos ⁽³³⁾. El diagnóstico y el tratamiento precoz puede cambiar el pronóstico y la posibilidad de curación en los niños.

Referencias

- Hey AC, Azambuja AP, Schluga YC, Nunes EC, Bendlin RM, Jamur VR. Acute promyelocytic leukemia: evaluation of diagnostic tests from 2000 to 2018 in a public hospital. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2019;55(6):580-97.
- Lo-Coco F, Hasan SK. Understanding the molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Best practice & research Clinical haematology*. 2014;27(1):3-9.
- Kárai B, Habók M, Reményi G, Rejtő L, Ujfalusi A, Kappelmayer J, et al. A novel flow cytometric method for enhancing acute promyelocytic leukemia screening by multidimensional dot-plots. *Annals of hematology*. 2019;98(6):1413-20.
- Grignani F, Fagioli M, Alcalay M, Longo L, Pandolfi PP, Donti E, et al. Acute promyelocytic leukemia: from genetics to treatment. 1994.
- Pulsoni A, Pagano L, Lo Coco F, Avvisati G, Mele L, Di Bona E, et al. Clinicobiological features and outcome of acute promyelocytic leukemia occurring as a second tumor: the GIMEMA experience. *Blood*. 2002;100(6):1972-6.
- Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009;113(9):1875-91.
- De Botton S, Coiteux V, Chevret S, Rayon C, Vilmer E, Sanz M, et al. Outcome of childhood acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and chemotherapy. *Journal of clinical oncology*. 2004;22(8):1404-12.
- Tsumura Y, Yamada Y, Osumi T, Kato M, Terashima K, Shioda Y, et al. Successful Treatment With ATRA and Arsenic Trioxide for a Child With Down Syndrome and Acute Promyelocytic Leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2020;42(4):322-5.
- Abd Elatty MA. Outcome and Prognostic Factors of Acute Promyelocytic Leukemia in Pediatric Patients Treated At the National Cancer Institute. *CU Theses*. 2020.
- Sommer K, Vignetti M, Cottone F, Breccia M, Annibali O, Luppi M, et al. Acute promyelocytic leukaemia long-term survivors: higher fatigue and greater overall symptom burden. *BMJ Supportive & Palliative Care*. 2020.
- de Moraes RV, de Souza MV, de Souza Silva KA, Santiago P, Lorenzoni MC, Lorea CF, et al. Epidemiological evaluation and survival of children with acute myeloid leukemia in southern Brazil. *Jornal de Pediatria*. 2020.
- Geoffroy M-C. Classic and Variants APLs, as Viewed from a Therapy Response. *Cancers*. 2020;12(4):967.
- Kansal R. Toward Integrated Genomic Diagnosis in Routine Diagnostic Pathology by the World Health Organization Classification of Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Haematol*. 2020;1(2):34.
- Wen L, Xu Y, Yao L, Wang N, Wang Q, Liu T, et al. Clinical and molecular features of acute promyelocytic leukemia with variant retinoid acid receptor fusions. *haematologica*. 2019;104(5):e195.
- Gregory J, Feusner J. Acute promyelocytic leukemia in childhood. *Current oncology reports*. 2009;11(6):439.
- Biondi A, Rovelli A, Cantu-Rajnoldi A, Fenu S, Basso G, Luciano A, et al. Acute promyelocytic leukemia in children: experience of the Italian Pediatric Hematology and Oncology Group (AIEOP). *Leukemia*. 1994;8(8):1264-8.
- Gilbert RD, Karabus C, Mills A. Acute promyelocytic leukemia. A childhood cluster. *Cancer*. 1987;59(5):933-5.
- De Salvo L, Weir MJ, Gómez SO, de Baena E, de Ramos B, Guevara J, et al. Acute promyelocytic leukemia in the west of Venezuela. *Sangre*. 1989;34(5):329.
- Amadori S, Testi AM, Arico M, Comelli A, Giuliano M, Madon E, et al. Prospective comparative study of bone marrow transplantation and postremission chemotherapy for childhood acute myelogenous leukemia. The Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology*. 1993;11(6):1046-54.
- Paietta E. Expression of cell-surface antigens in acute promyelocytic leukaemia. *Best practice & research Clinical haematology*. 2003;16(3):369-85.
- Matasar MJ, Ritchie EK, Consedine N, Magai C, Neugut AI. Incidence rates of acute promyelocytic leukemia among Hispanics, blacks, Asians, and non-Hispanic whites in the United States. *European journal of cancer prevention*. 2006;15(4):367-70.
- Ribeiro RC, Rego E. Management of APL in developing countries: epidemiology, challenges and opportunities for international collaboration. *ASH education program book*. 2006;2006(1):162-8.
- Amaru R, Torres G, Peñaloza R, Miguez H, Velarde J, Huarachi N, et al. Epidemiología de las leucemias en Bolivia: 1473 casos Enero 1999 a Mayo de 2012. *Revista Médica La Paz*. 2012;18(1):9-19.

24. Kalina T, Flores-Montero J, Van Der Velden V, Martin-Ayuso M, Böttcher S, Ritgen M, et al. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. *Leukemia*. 2012;26(9):1986-2010.
25. Verwer BJ, Terstappen LW. Automatic lineage assignment of acute leukemias by flow cytometry. Google Patents; 1997.
26. Glier H, Novakova M, Te Marvelde J, Bijkerk A, Morf D, Thurner D, et al. Comments on EuroFlow standard operating procedures for instrument setup and compensation for BD FACS Canto II, Navios and BD FACS Lyric instruments. *Journal of immunological methods*. 2019;475:112680.
27. Amaru R, Peñaloza R, Miguez H, Torres G, Cuevas H. UMSAgen, método para la extracción simultánea de RNA y DNA para diagnóstico molecular. *Cuadernos Hospital de Clínicas*. 2008;53(1):38-43.
28. Organization WH. Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. 2010.
29. Amaru R, Torres G, Limachi M, Peñaloza R, Miguez H, Luz Vargas M, et al. Epidemiología de las leucemias en Bolivia: Evaluación de 933 casos. *Cuadernos Hospital de Clínicas*. 2008;53(2):9-15.
30. Douer D, Preston-Martin S, Chang E, Nichols P, Watkins K, Levine A. High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. *Blood*. 1996;87(1):308.
31. Zhang L, Samad A, Pombo-de-Oliveira M, Scelo G, Smith M, Feusner J, et al. Global characteristics of childhood acute promyelocytic leukemia. *Blood reviews*. 2015;29(2):101-25.
32. Testi AM, Biondi A, Coco FL, Moleti ML, Giona F, Vignetti M, et al. GIMEMA-AIEOPAIDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children. *Blood*. 2005;106(2):447-53.
33. Corea AM, Espinoza CP, Rajnoldi AC, Conter V, Lietti G, Masera G, et al. Childhood acute promyelocytic leukemia in Nicaragua. *Annals of oncology*. 1993;4(10):892-4.



LA UMSA CONTRA EL CÁNCER
¡¡¡Juntos podemos!!!



**AGENZIA ITALIANA
PER LA COOPERAZIONE
ALLO SVILUPPO**