



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE PEDIATRIA

CENTRO MEDICO SIGLO XXI

**MORTALIDAD Y MORBILIDAD DE LA LEUCEMIA
MIELOBLASTICA AGUDA DURANTE LA QUIMIOTERAPIA DE
INDUCCIÓN A LA REMISIÓN CON EL PROTOCOLO 2004 EN EL
HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO SIGLO XXI**

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE
PEDIATRIA**

PRESENTA:

DRA. JAQUELINE MOGUEL SARMIENTO

ASESORES:

**DR. ROBERTO BERNÁLDEZ RÍOS
JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA**

**DR. JORGE MARTÍN TREJO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA**



MÉXICO, D. F.

MARZO DEL 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Mortalidad y morbilidad de la leucemia mieloblástica aguda en inducción a la remisión con el protocolo 2004 en la Unidad de Alta Especialidad del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Moguel-Sarmiento J , Bernáldez-Ríos R, Martín-Trejo J.

La leucemia mieloblástica aguda corresponde el 15 al 20% de las leucemias agudas. La mortalidad para la leucemia mieloblástica aguda (LMA) es elevada, con muertes tempranas antes de alcanzar la remisión de 13.1% para la LMA vs 1% para leucemia linfoblástica aguda (LLA) y una mortalidad relacionada con la quimioterapia del 4.4% en LMA. En lo documentado a nivel nacional la mortalidad en inducción se ha reportado en 24.7% y en nuestro hospital de acuerdo al protocolo 01/94, se encontró una mortalidad del 35.7% atribuida, en 60% a sepsis; es de interés conocer la mortalidad de este padecimiento durante el tratamiento e identificar la morbilidad que se genera asociada a la quimioterapia.

OBJETIVO GENERAL: Determinar la frecuencia de mortalidad y morbilidad de la leucemia mieloblástica aguda durante la quimioterapia de inducción a la remisión con el protocolo 2004 en la Unidad de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional SXXI.

SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODO:

Se informa una serie de casos en donde se incluyeron los pacientes desde los 13 meses hasta los 16 años de edad, con diagnóstico de LMA candidatos a recibir quimioterapia de inducción a la remisión con el protocolo 2004. A través del expediente clínico, certificado de defunción, reportes anatomopatológicos o de autopsia el número de muertes, las causas de éstas, así como la morbilidad durante al quimioterapia de inducción a la remisión.

ANÁLISIS: Descriptivo, utilizando frecuencias simples y porcentajes

RESULTADOS:

Se estudiaron un total de 19 pacientes con LMA diagnosticados de Abril del 2004 a Febrero del 2006. La mortalidad general encontrada fue 10.4%. Se documentó mortalidad temprana 5.2% por leucostasis y sangrado. La mortalidad relacionada con la quimioterapia fue de 5.2%, asociada a choque séptico y sangrado. La complicaciones como infección en pacientes con neutropenia grave y fiebre se registró en 84.2%. El sangrado se presentó en 63.1% de los pacientes. En lo que se refiere a la toxicidad hematológica la neutropenia grave fue el dato mas común y con mayor trascendencia clínica en cuanto a la asociación a los procesos febriles, la cual se registró en 84.2% de los pacientes, seguida por la toxicidad gastroenterológica 63.1%.

CONCLUSIÓN:

La mortalidad encontrada en este protocolo de tratamiento fue de 10.4%, menor a la registrado con el esquema anterior en el mismo hospital, la mortalidad temprana sigue siendo atribuida a la leucostasis y sangrado. La neutropenia fue el principal efecto adverso de la quimioterapia. La mortalidad durante la inducción a la remisión es igual o menor a lo reportada en nacional e internacionalmente. Se requiere realizar otros estudios que incluyan un mayor número de pacientes y evaluar de manera sistemática los efectos adversos y tóxicos asociados al tratamiento.

Dr. Héctor J. González Cabello.
Profesor Titular de Pediatría
Presidente

Dr. Miguel Ángel Villasís Kever.
Director de Educación e Investigación en Salud.
Secretario.

Dra. Graciela Castañeda Muciño.
Profesor titular de Pediatría.
Sinodal

Dra. María del Carmen Rodríguez Zepeda.
Profesor titular de Hematología Pediátrica.
Sinodal

Dr. Luis Juan Shum.
Profesor titular de Hematología Pediátrica.
Sinodal

INDICE

ANTECEDENTES	1
PREGUNTA DE INVESTIGACION	8
OBJETIVO GENERAL Y ESPECIFICOS	9
SUJETOS, MATERIAL Y METODO	10
RESULTADOS	16
DISCUSION Y CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFIA	28

ANTECEDENTES

Las leucemias son un grupo heterogéneo de padecimientos con una proliferación desordenada de una clona de células hematopoyéticas. La falla de los mecanismos de control negativo del crecimiento clonal mutante casi siempre se debe a cambios en los genes reguladores, lo que conduce a una sobreproducción sin sentido de células incapaces de madurar y funcionar normalmente. Las células malignas individualmente maduran con lentitud y de manera incompleta; el tiempo de su ciclo celular a menudo es prolongado y la mayoría de dichas células incompetentes sobrevive más que las normales, sin cumplir su función ordinaria. La proliferación descontrolada de estas células en la médula ósea, el desplazamiento de los precursores medulares normales y la invasión del resto de los órganos de la economía son los mecanismos principalmente responsables de los efectos devastadores de la enfermedad (1).

La Leucemia Aguda es la primera causa de cáncer en el niño, representa entre 30 y 35% de los cánceres del niño. Su tasa de incidencia mundial es de 19.7 a 59.1 casos por millón. De todas las leucemias agudas del 15 al 20% corresponden a leucemia mieloblástica aguda (LMA), con aproximadamente 350-500 casos nuevos durante la infancia, la cual puede presentarse desde el nacimiento, con mayor frecuencia en la adolescencia. En Estados Unidos se reportan 6.2 casos por millón en la raza blanca y 4.5 casos para otras razas y representa del 12 al 25% de casos de Leucemia en niños y adolescentes (2).

La frecuencia de leucemias agudas según la atención reportada por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en el Distrito Federal (D.F.) en menores de 14 años de 1996-

1998 fue del 43.9% y de éstas el 15.5% correspondió a leucemia mieloblástica aguda. La distribución de las leucemias agudas de acuerdo al grupo de edad fue la siguiente: para menores de un año 67.9 casos por millón; para los de 1- 4 años del 80.6 casos por millón, para los de 5-9 años fue de 56 casos por millón y finalmente de 10-14 años 41.1 casos por millón representando para cada edad la neoplasia más frecuente (3).

En los años subsecuentes la tasa de incidencia de leucemia aguda en menores de 15 años en 1991 de acuerdo a lo reportado en el IMSS fue de 22 casos por millón, de 1992 a 1993 de 34 casos por millón.

El cuadro clínico se manifiesta a través de un síndrome anémico, hemorrágico o infeccioso, el dolor óseo no es muy frecuente pero se reporta hipersensibilidad en aproximadamente dos terceras partes de los pacientes, al momento del diagnóstico en el 50% de los pacientes hay esplenomegalia y linfadenopatía. En los estudios complementarios una anemia normocítica normocrómica, de intensidad variable, con frecuencia hay anisocitosis y poiquilocitos; es común encontrar cifras de leucocitos variables desde menos de 1000 a más de 100,000 cel/mm³; más del 50% tienen una cifra normal o disminuida al momento del diagnóstico, pero menos del 20% tienen cifras superiores a 100,000 leucocitos/mm³. La presencia de blastos sugiere la posibilidad de leucemia los cuales suelen constituir del 15 al 95% de todos los leucocitos y por morfología se requiere una cifra mínima de blastos en médula ósea de más del 30% (4,5).

Entre las complicaciones descritas en leucemia mieloblástica aguda, se pueden considerar como propias a la enfermedad: el síndrome de lisis tumoral, la hiperleucocitosis y la presencia de cloroma, en algunos tipos de leucemia mieloblástica

como la mielomonoblástica y la monoblástica (M4 y M5) puede existir una coagulopatía severa con hipofibrinogenemia, alargamiento de los tiempos de coagulación con productos de degradación de la fibrina que se desencadena debido a que los blastos liberan sustancias activadoras de la coagulación con formación de trombina y consumo del fibrinógeno y de los demás factores de la coagulación. Por lo que la asociación de una hiperfibrinólisis agrava la tendencia hemorrágica. La coexistencia de trastornos de la hemostasia y de una trombocitopenia severa expone a un mayor riesgo hemorrágico (4).

En cuanto a su tratamiento se basa en la quimioterapia, trasplante de médula ósea y el de soporte. La quimioterapia tiene las siguientes fases: de inducción, consolidación, intensificación y mantenimiento (4 y 5).

INDUCCION A LA REMISION (IR)

En nuestro hospital el protocolo de quimioterapia 2004 de inducción a la remisión utiliza la combinación de un antracíclico Idarrubicina (IDA), un antimetabólito Arabinosido de citosina (ARA-C) más etóposido (VP 16), con duración de siete días con aplicación de quimioterapia intratecal al día uno.

Dentro de los efectos secundarios a nivel hematológico esperados para la combinación de ARA-C/IDA son la mielosupresión que ocurre en dos fases, la primera se inicia a las 24 horas y es máxima en los días siete y nueve; la segunda fase es más profunda del día 15 al 24, los valores se recuperan a los siguientes diez días. A nivel gastrointestinal se presenta anorexia, náusea, vómito, estomatitis, menos frecuente diarrea y menos frecuentes diarrea, esofagitis y hemorragia gastrointestinal, que pueden oscilar desde un grado cero a cuatro según la clasificación de la OMS; de forma no frecuente pero

documentada la hepatotoxicidad. A nivel dermatológico hiperemia ocular, exantema; neurologicamente afección sensorial como disestesias suele ser lo más frecuente (7).

La mielosupresión secundaria a la administración de Idarrubicina suele alcanzar su efecto máximo hacia la segunda semana, que se recupera hacia la cuarta semana; sus efectos gastrointestinales son la náusea, vómito, esofagitis, de forma poco frecuente hemorragia gastrointestinal y diarrea. A nivel cardiológico se presenta tardíamente como pericarditis o miocarditis con trastornos del ritmo o insuficiencia cardiaca; estos efectos se han llegado a documentar con dosis totales de 250 mg/m²sc pero de forma práctica la miocardiopatía grave es del 1- 10% con dosis totales de 450 mg/m²sc y el riesgo asciende al 20% con dosis de 550 mg/m²sc ó más (7).

En menores de 15 años se registró una mortalidad secundaria a falla cardiaca por toxicidad a antracíclicos del 2.6% durante toda la quimioterapia y de forma específica durante la inducción correspondió 19.1%. Sin embargo la mayoría de las defunciones se relacionaron con evidencia de infección o sepsis concomitante en un 78% de los casos , más frecuente en menores de 5 años, y la falla cardiaca se evidenció cuando la dosis de antracíclico fue de 300 mg/m²sc la cual se consideró exacerbada con procesos infecciosos. Sólo en dos casos se encontró únicamente como causa la miocardiopatía dilatada (9).

La mielosupresión por etóposido (VP 16) tiene un nadir entre los días siete y catorce, con recuperación completa al día 20 ó 21. A nivel gastrointestinal sus efectos son generalmente náuseas y estomatitis. Dentro de las manifestaciones a nivel de sistema nervioso central la neurotoxicidad es poco frecuente (7 y 8).

La quimioterapia es la base del tratamiento que ha logrado mejorar la supervivencia. Se reporta una remisión completa hasta del 92%, con una supervivencia a 5 años libres de la enfermedad del 57% (5). Sin embargo la mortalidad relacionada con el tratamiento es alta, 19.2% para LMA comparada con la leucemia linfoblástica (LLA) del 2.6%, con muertes tempranas antes de alcanzar la remisión del 13.1% vs 1% respectivamente, y relacionada con la quimioterapia en inducción del 4.4% vs 1.1% aún cuando se ha logrado disminuir las muertes tempranas del 26% al 10%, estas han aumentado en la fase de inducción del 3% al 8% (6 y 16).

En un estudio realizado de 1988-1995 en 341 pacientes menores de 15 años utilizando dos regímenes de tratamiento uno con citarabina, daurrubicina y tioguanina y el otro con citarabina, daurrubicina y etopósido, con un total de 4 cursos durante la inducción a la remisión, se encontró una mortalidad 17.8% durante la inducción y primera remisión en lo que correspondió a los años de 1988-1991 y en una segunda fase de 1992-1995 la mortalidad fue del 9.6%, de acuerdo a los autores este aparente decremento en la cifra de mortalidad se debió a una mejoría en los cuidados coadyuvantes, al final del estudio la mortalidad de 1988-1995 fue 13.8%. Las causas de mortalidad identificadas fueron la infección en el 65.9% y de éstas un 23% se llegó a atribuir a infecciones fúngicas encontrándose aislamiento de *Aspergillus pneumoniae* en la mayoría de ellos y sólo en uno *Cándida albicans* con manifestación clínica de septicemia y hepatoesplenomegalia. Dentro de las bacteremias por gram positivos se logró aislamiento de *Staphylococcus*, gram negativos como *Enterobacterias* y *Pseudomonas* en un cuadro de fascitis necrozante y *Clostridium difficile* en un paciente con diagnóstico de tiflitis; en cuanto a las infecciones virales se reportó citomegalovirus, la infección polimicrobiana se reportó en 5/31 casos. Se documentó sitio de infección en 65% de los casos siendo la neumonía la más frecuentemente reportada seguido de la enterocolitis (8 y 9).

Otras causa de mortalidad fue la hemorragia que se documentó en un 19.1% y ocurrió de forma temprana, en niños con cuenta de más de 100,000 leucocitos con morfología M4 y M5. La falla cardíaca se encontró en un 19.1% ocurrió al tercer curso de quimioterapia y en 78% estuvo relacionada con infección (9).

En otro estudio realizado en Alemania analizando la mortalidad de en los regimenes de tratamiento del grupo AML-BFM con los siguientes protocolos 1993 y 1998 donde se incluyeron 901 pacientes de neonatos a 18 años, se aleatorizó a los pacientes para recibir un grupo con daurrubicina y el otro con idarrubicina, y posteriormente clasificados como de riesgo estándar y de riesgo alto; esta quimioterapia de inducción a la remisión duró 5 días, se encontró una mortalidad general del 13.8%; en los primeros 15 días, 5.4% a los cuales se les catalogó como muertes tempranas; y en los primeros 42 días fue del 11.5% catalogadas como dentro de las complicaciones relacionadas con la quimioterapia (9). De las causas de mortalidad que se encontraron en los primeros 15 días se consideraron inherentes al padecimiento la leucostasis y el sangrado en el 72% de los casos; por sepsis y choque séptico en el 22%; el riesgo de muerte temprana fue más alto en los pacientes con LMA M5 que correspondió al 7.8% vs 2.4%, así también los pacientes con una cuenta de leucocitos de más de 200,000 tenían un riesgo letal más alto 16.9% vs 2.4%. Otros factores de riesgo fueron invasión al SNC, DHL igual o más de 1000UI/L. De los pacientes que no lograron la remisión 80% murieron por infecciones, las cuales fueron polimicrobianas y fúngicas (16,9).

En estudio publicado en el 2004 por Rubnitz y Cols. realizado en el Hospital de Investigación Pediátrica de San Judas en Memphis, Tenéssi se reportó una mortalidad antes de la remisión de 3.1%, una vez alcanzada la remisión y antes de la consolidación

de 10.1% reportaron la etiología infecciosa como causa de mortalidad temprana en un 87.5% y en el resto a Coagulación Intravascular Diseminada (CID); las causas de mortalidad una vez alcanzada la remisión y relacionada con la quimioterapia en un 100% fue infecciosa y en todas hubo participación fúngica, con respecto a factores que incrementan la mortalidad se encontró un 6% de riesgo por cada 10,000 leucocitos y la edad fue para mayores de 10 años con una probabilidad del 12.4%. (17)

Paredes y Cols en el Instituto Nacional de Pediatría recopilaron 159 casos de enero de 1985 a diciembre de 1999; encontraron una mortalidad durante la quimioterapia de inducción a la remisión de 24.7% y una remisión completa de 65.3% (3).

En estudio reciente Rojo-Chávez M, Bernaldez-Ríos R y Mejía-Aranguré JM [Sobrevida y Periodo Libre de Enfermedad de Niños con Leucemia Mieloblástica Aguda tratados con el Protocolo LMA HP 01/94 (tesis). México D. F., Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional SXXI del Instituto Mexicano del Seguro Social; 2005]. Las drogas utilizadas en la etapa de inducción a la remisión fueron Arabinósido de citosina, Epirrubicina y Etopósido se obtuvo una mortalidad temprana 35.7% (antes del inicio de quimioterapia). Dentro de las causas de mortalidad se encontraron dos casos de sangrado por CID (40%) y por sepsis 60%; estos pacientes no lograron remisión a pesar de varios ciclos de tratamiento.

Actualmente el régimen de tratamiento se basa en el protocolo 2004 (ver apartado en sujetos, material y método) el objetivo es mejorar los resultados del tratamiento previo, (protocolo 01-94) como ya hemos mencionado tuvo una mortalidad elevada en la QT IR y una remisión completa de 66%, porcentajes bajos al compararlos con otros grupos extranjeros. El conocer las causas de mortalidad, así como las complicaciones durante la

quimioterapia de Inducción a la Remisión, nos permitirá describir la morbi mortalidad relacionada con la primera etapa de tratamiento y así evaluar la necesidad de disminuir la toxicidad relacionada a la quimioterapia en caso de encontrar una mortalidad elevada.

Con estos antecedentes surgió la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la frecuencia de mortalidad temprana y en la Inducción a la remisión de con el Protocolo 2004 en los pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda en la UMAE hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo comprendido del 2004-2006?

OBJETIVOS:

El objetivo general fue determinar la frecuencia de mortalidad temprana y en la Inducción a la remisión con el Protocolo 2004 en los pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda en la UMAE hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo comprendido del 2004-2006.

Los objetivos específicos fueron:

- Identificar las causas de mortalidad temprana y en Inducción a la remisión.
- Identificar las complicaciones médicas durante la inducción a la remisión.

SUJETOS, MATERIAL Y METODO:

Pacientes

Un total de 25 pacientes se incluyeron con edades desde un año hasta los 16 años, de abril del 2004 hasta febrero del 2006 que cumplieron los criterios de inclusión: diagnóstico de certeza de leucemia mieloblástica aguda confirmado por médula ósea, histoquímica o métodos inmunológicos candidatos a recibir quimioterapia de inducción a la remisión con el protocolo 2004 en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI, que no hubieran recibido tratamiento de quimioterapia previamente en otros hospitales, situación que ocurrió en 6 pacientes, por lo que no se incluyeron. La población de estudio fue de 19 pacientes. Los criterios de exclusión fueron las LMA secundarias a síndrome mielodisplásico y los pacientes con leucemia mielode crónica. Los criterios de eliminación fue para aquellos pacientes que no contaron con un expediente clínico completo.

Tipo de Estudio: Descriptivo longitudinal.

Descripción del método:

Se incluyeron 19 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y recibieron el protocolo de inducción a la remisión 2004, se elaboró una hoja de recolección de datos que incluyó las variables demográficas y de desenlace haciendo su definición conceptual y operacional (ver adelante).

Quimioterapia de inducción a la remisión protocolo 2004 en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

- Quimioterapia Adyuvante: Los pacientes con leucocitosis mayor de 50,000 y hepatoesplenomegalia importante recibieron ARA-C 40 mg/m²sc/día intravenosa (IV) y 6-mercaptopurina 40 mg/m²sc/día oral hasta que el recuento leucocitario descendió a 30,000.

- Inducción a la Remisión consistió: se administró ARA-C 100 mg/m²sc/día en infusión continua durante 72 horas (día 1, 2 y 3 del ciclo). En niños menores de 3 años 3.3 mg/k/día.

Posteriormente ARA-C 100 mg/m²sc/dosis cada 12 horas en infusión de 30 minutos los días 4, 5 y 6 del ciclo (total de 12 dosis). En niños menores de 3 años se calculó a 3.3 mg/k/dosis

Se aplicó Idarrubicina 12 mg/m²/día IV en infusión de 30 minutos días 3, 4, 5 del ciclo (total 3 dosis). En niños menores de 3 años se calculó a dosis de 0.35 mg/k/día.

Para finalizar el esquema se indicó etopósido (VP 16) 150 mg/m²sc/día IV en infusión de dos horas los día seis y siete del ciclo (total 2 dosis). En niños menores de 3 años se calculó a 4.9 mg/k/día. La infusión de VP 16 se realizó seis horas después de la última aplicación de ARA-C.

- Quimioterapia intratecal: se aplicó triple medicación con metotrexate, ARA-C e Hidrocortisona, el día uno del ciclo.

A los 15 días de iniciada la inducción se efectuó aspiración de la médula ósea con el objeto de determinar citorreducción, al encontrar más del 5% de blastos se inició la consolidación entre el día 15 y 21, si la médula ósea era aplásica con menos del 5% de

blastos se inició la consolidación como máximo en el día 28 si las condiciones del paciente lo permitían.

Se consideraron dos momentos en esta investigación: a) antes de la quimioterapia de inducción a la remisión: se registró la fecha del diagnóstico de LMA, cuenta de leucocitos al momento del diagnóstico, complicaciones como leucostasis y daño orgánico; manifestaciones de sangrado, sitio y gravedad del mismo; presencia de proceso febril o infeccioso, si el proceso febril se consideró como actividad tumoral o ameritó uso de antimicrobianos, toma de cultivos, aislamientos microbiológicos; fecha en que se inició la quimioterapia adyuvante. b) durante la quimioterapia de inducción a la remisión, a partir del cual se vigiló la cuenta de neutrófilos aunque no de forma sistematizada, los procesos febriles aunados a la condición de neutropenia grave, la persistencia del proceso febril que motivó cambios al esquema antimicrobiano, sitio de infección, toma de cultivos y aislamientos.

Para la valoración de la toxicidad gastroenterológica se recabó del expediente clínico y de las hojas de enfermería los eventos de diarrea y vómitos reportados, para la evaluación de hepatotoxicidad los exámenes paraclínicos y su correlación clínica reportado por el personal médico. Se tomaron en cuenta las valoraciones hechas por los servicios de Dermatología, Infectología, Neurología, Cardiología, Cirugía entre otros. Se registró a partir del diagnóstico de LMA, inicio de quimioterapia adyuvante o de inducción a la remisión, la fecha de defunción.

Estos datos se procesaron en el programa informativo SPSS versión 14.0.

Se realizaron cuadros de salida para frecuencia de distribución de la leucemia mieloblástica aguda, mortalidad antes y durante la quimioterapia de inducción a la remisión, procesos infecciosos, número de procesos infecciosos que se presentaron antes y durante la quimioterapia de inducción a la remisión, sitios de infección, aislamientos microbiológicos, sangrado y sitio de sangrado antes y durante la quimioterapia de inducción a la remisión, tipo de toxicidad durante la inducción a la remisión. Los datos se describieron en tablas de frecuencias simples y porcentajes.

Definiciones de Variables Evaluadas.

Muertes tempranas: Fue definida cuando se presentaron antes de iniciar la quimioterapia de inducción a la remisión o bien en los primeros 15 días después del inicio de la misma, los cuales principalmente reflejaron eventos letales de leucostasis y sangrado.

Infecciones

Infección: Se consideró la fiebre como el dato más constante y objetivo de respuesta inflamatoria sistémica la cual pudo tener asociación o no a neutropenia grave y a infección localizable o no, por lo que se hicieron varias categorías: a) fiebre con neutropenia grave, *con sitio y sin sitio de localización de proceso infeccioso*, se consideró tomar en cuenta solo las neutropenias graves porque las bacteremias graves se presentan cuando los neutrofilos se encuentran por debajo de 500 cel/mm³. b) fiebre sin neutropenia grave *con y sin sitio de localización de proceso infeccioso*. c) Sepsis Grave proceso febril con o sin neutropenia que ocasionó deterioro hemodinámico en el paciente d) Choque séptico, datos de sepsis grave y requerimientos de apoyo aminérgico.

El sitio de Infección se estableció a través de la clínica y del apoyo paraclínico (laboratorio, gabinete, microbiológico) y las categorías fueron a) Respiratorio alto y bajo b) Digestivo alto y bajo c) Piel d) Vías Urinarias d) Asociado a cateter venoso central

Complicaciones

Leucostasis: Lesión intravascular donde los blastos causaron obstrucción de los pequeños vasos con subsecuente hipoxia, hemorragia, infarto en tejidos u órganos blancos: pulmonar, renal, sistema nervioso central.

Sangrado: Manifestaciones hemorrágicas a órganos o sistemas que se documentaron y anotaron en el expediente a través del cual se obtuvo la información y que se clasificaron de acuerdo a su localización en: mucocutaneo, tubo digestivo, vías urinarias y sistema nervioso central. La gravedad del sangrado se determinó en base a si causaban deterioro hemodinámico, neurológico o si requirieron apoyo transfusional.

Síndrome de lisis tumoral: hiperuricemia, hiperpotasemia e hipocalcemia generada por la rápida destrucción de las células tumorales.

Toxicidad hematológica: se documentó sólo la neutropenia grave catalogada así con una cuenta de neutrófilos de menos de 500 células/mm³.

Toxicidad gastrointestinal, sólo se consideró la presencia o ausencia de eventos de mucositis, hepatitis, pancreatitis, sangrado de tubo digestivo, vómitos y diarreas sin estatificarlos ni clasificarlos por gravedad.

Toxicidad Dermatológica, se consideraron la presencia de exantema, conjuntivitis no infecciosa, flebitis, extravasación de medicamentos con ulceración o necrosis evaluados clínicamente.

Análisis Estadístico:

La recolección de datos se hizo a partir de la información encontrada en los expedientes. Se realizó un análisis descriptivo para obtener frecuencias simples y porcentajes de las variables analizadas. Para este análisis se utilizó el programa informático SPSS versión 14.0

RESULTADOS

De los 19 pacientes incluidos desde Abril del 2004 hasta febrero del 2006 con diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda que cumplieron los criterios de inclusión, recibieron el esquema del protocolo 2004, doce (63.1%) fueron del sexo masculino y siete (36.8%) fueron del sexo femenino, el promedio de edad fue de 8 años con 5 meses. La tabla 1 muestra la frecuencia de la distribución de las leucemias.

Tabla 1. Frecuencia de la distribución de las leucemias mieloblásticas agudas en 19 niños candidatos a recibir quimioterapia de IAR con el protocolo 2004 en el hospital de Pediatría del CMN SXXI.

Tipo de Leucemia	Número	Porcentaje
M0	0	0
M1	2	10.5
M2	10	52.6
M3	1	5.2
M4	5	26.3
M5	1	5.2
M6	0	0
M7	0	0

El tipo de leucemias mas frecuentes fue M2 10/19 (52.6%), seguido de M4 que correspondió 26.3% y M1 con 10.5%

La mortalidad general fue 2/19 (10.4%); la mortalidad temprana se presentó 1/19 (5.2%) al día cinco después del inicio de la quimioterapia adyuvante se documentó como causa de mortalidad leucostasis cerebral, leucostasis pulmonar y hemorragia pulmonar. La mortalidad durante la quimioterapia de inducción a la remisión se presentó 1/19 (5.2%) en

el día 15 de iniciada la quimioterapia de inducción a la remisión por Choque Séptico y hemorragia cerebral parenquimatosa.

Todos los pacientes presentaron durante su estancia intrahospitalaria proceso febril con sospecha de cursar con algún proceso infeccioso recibieron esquema antimicrobiano empírico. De los 19 pacientes, 16 presentaron neutropenia grave (84.2%). Se encontró que los pacientes podían cursar con varios procesos infecciosos, por lo que se registró un total de 55 eventos de fiebre en los 19 pacientes, 83.6% de todos estos eventos se registraron durante la quimioterapia de inducción a la remisión. Tres pacientes presentaron choque séptico y de estos uno falleció. (Tabla 2 y 3)

Se identificaron 25 sitios de procesos infecciosos en 13 pacientes neutropénicos graves y febriles: a nivel de tubo digestivo 9/25 eventos (36%), respiratorio bajo 6/25 (24%) bacteremia endógena 3/25 (12%) celulitis 3/25 (12%), respiratorio alto 3/25 (12%) y otitis 1/25 (4%). (Tabla 4)

Tabla 2. Número de pacientes con LMA candidatos a recibir quimioterapia de IR con el protocolo 2004 en el hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, que presentaron eventos infecciosos.

Variable	Número de pacientes	Porcentaje
Choque séptico	3	15.7
Sepsis Grave	1	5.26
Neutropenia/Fiebre con localización infecciosa	13	68.4
Neutropenia/Fiebre sin localización infecciosa	9	47.3
Fiebre sin neutropenia con localización infecciosa	8	42.1
Fiebre sin neutropenia sin localización infecciosa	5	26.3

Tabla 3. Número de eventos infecciosos en los 19 pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda candidatos a recibir IAR del protocolo 2004 en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI.

	Previa IAR	Durante IAR	total	Porcentaje
Choque séptico	0	3	3	5.4
Sepsis grave	0	1	1	1.8
Fiebre con Neutropenia				
con localización infecciosa	2	23	25	45.4
Sin localización infecciosa	3	9	12	21.8
Fiebre sin Neutropenia				
con localización infecciosa	2	7	9	16.3
Sin localización infecciosa	1	4	5	9
TOTAL	6	46	55	99.7

Tabla 4. Localización de los 25 eventos infecciosos en 13 pacientes con leucemia mieloblástica aguda fiebre y neutropenia grave en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI

Localización	Numero de eventos infecciosos	Sitios Específicos
Respiratorio alto	3	Sinusitis (2), Faringitis (1)
Respiratorio Bajo	6	Neumonía (5), Traqueitis (1)
Digestivo	9	Digestivo Alto: Esofagitis herpética (2), Esofagitis Candidiasica (1), Candidiasis oral (1) Digestivo Bajo: Enteritis (4), Enterocolitis Necrozante (1)
Piel	3	Celulitis (3)
Bacteremia periférica	3	
Otitis	1	

En siete de los trece pacientes neutropénicos graves y con fiebre (53.8%) se logró obtener 8 aislamientos microbiológicos, de éstos el más frecuentemente aislado fue estafilococo coagulasa negativo 3/8 (37.5%), *Cándida sp* 1/8(12.5%), *Pseudomonas aeruginosa* 1/8 (12.5%), *Enterococcus faecalis* 2/8 (25%), *Klebsiella pneumoniae* 1/8 (12.5%). El 12.5% de los aislamientos se logró en hemocultivos periféricos.

Se documentaron eventos de fiebre sin neutropenia con localización en ocho pacientes de los cuales se logró obtener cinco aislamientos microbiológicos uno de ellos con neumonía por aspergillus sp. presentado al día 47 de iniciada al quimioterapia de inducción a la remisión además colonización de cáteter venoso central y bacteremia al día 65 por un báculo gram negativo. Otro paciente con bacteremia por *Pseudomonas fluorescences* y el último paciente con bacteremia por estafilococo coagulasa negativo.

En la siguiente tabla se reporta todos los aislamientos en pacientes con y sin neutropenia grave.

Tabla 5. Aislamientos y sitios de cultivos en los pacientes con leucemia mieloblástica aguda candidatos a recibir QT IAR con el protocolo 2004 en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI

Numero de aislamientos	Microorganismo aislado	Sitio Probable de infección	Sitio de Cultivo
4	Estafilococo coagulasa negativo	Bacteremia endógena Bacteremia endógena Neumonía Neumonía	Hemocultivo periférico Hemocultivo periférico Hemocultivo periférico Aspirado bronquial
2	Bacilo gram Negativo	Asociado a CVC	Hemocultivo central y periférico
1	Candida sp	Neumonía	Aspirado bronquial
1	Pseudomonas sp	Bacteremia endógena	Hemocultivo periferico
1	Pseudomonas fluorescences	Bacteremia endógena	Bacteremia periferica
2	Enterococcus feacalis	Neumonía Neumonía	Aspirado traqueal y Hemocultivo periferico
1	Aspergillus	Neumonía	Biopsia

El sangrado se presentó en 12/19 (63.1%). En esos 12 pacientes se presentaron 13 eventos de sangrado antes del inicio de la quimioterapia. La mayoría de los sangrados antes de la quimioterapia fueron a nivel mucocutáneo 10/13 (76.9%) los cuales no causaron descompensación hemodinámica ni neurológica ni requirieron apoyo transfusional, sólo un paciente antes de la IAR presentó sangrado a nivel de sistema nervioso central y pulmonar 1/13 (7.6%) que falleció durante la administración de la quimioterapia adyuvante.

Después de haber iniciado la quimioterapia se registraron 11 eventos de sangrado con la siguiente distribución a nivel mucocutáneo 4/11 (36.3%), seguido de tubo digestivo 5/11 (45.4%), todos requirieron apoyo transfusional.

Tabla 6. Localización de los sangrados en los pacientes con leucemia mieloblástica aguda candidatos a recibir quimioterapia de inducción a la remisión con el protocolo 2004 en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI

Sitio de sangrado	Antes de la Inducción a al Remisión		Durante la Inducción a al Remisión	
	Número de eventos	Porcentaje	Número eventos	Porcentaje
SNC	1	4.1	0	0
Tubo Digestivo	0	0	5	20.8
Mucocutáneo	10	41.6	4	16.6
Urinario	0	0	1	4.1
Transvaginal	1	4.1	1	4.1
Pulmonar	1	4.1	0	0
Total	13	53.9	11	45.6

El tipo de toxicidad durante la quimioterapia de inducción a la remisión se expone en la siguiente tabla.

Tabla 7. Frecuencia y tipo de toxicidad presentada en los pacientes que recibieron esquema de inducción a la remisión con el protocolo 2004 en el hospital de Pediatría del CMN SXXI

Variables	Número de pacientes	Porcentaje
Neutropenia Grave	16	84.2
Toxicidad Gastrointestinal	12	63.1
Toxicidad Dermatológica	4	21
Toxicidad Neurológica	2	10

La toxicidad gastroenterológica, se presentó 12/19 (63.1%) siendo lo más frecuente diarrea 8/12 (66.6%), mucositis 6/12 (50%), sangrado de tubo digestivo 5/12 (41.6%), vómitos 5/12 (33.3%), hepatitis 2/12 (10%). De los cinco pacientes con sangrados de tubo digestivo, a nivel de tubo digestivo alto se documentó en 4 de ellos (80%) todos requirieron hemoderivados.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

La leucemia aguda es la primera causa de cáncer en el niño, representa el 30% de las neoplasias en la edad pediátrica. La leucemia mirloblástica aguda corresponde de 15 a 20% de las leucemias agudas, con aproximadamente 350 a 500 casos nuevos por año. Aunque la incidencia es baja, la mortalidad continúa elevada, en un estudio realizado por Slats y Cols en el servicio de hemato-oncología pediátrica del Centro Universitario de Róterdam, se incluyeron 875 niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y 229 con leucemia mieloblástica aguda, se registró una mortalidad general de 19.2% para LMA comparada con el 2.6% de la LLA, con muertes tempranas antes de alcanzar la remisión del 13.1% para LMA y 1.1% para LLA y una mortalidad relacionada con la quimioterapia del 4.4% en la LMA (16).

Paredes y Cols en el instituto nacional de pediatría recopilaron 159 casos de enero de 1985 a diciembre de 1999, encontraron una mortalidad durante la inducción a la remisión de 24.7% y una remisión completa del 65.3% (3).

En un estudio realizado por Creautzing y Cols multicéntrico donde se incluyeron 901 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda confirmado y clasificado morfológica e inmunológicamente, se dividieron en dos grupos que recibieron de forma aleatorizada dos regímenes de tratamiento de acuerdo a los protocolos BFM'93 y BFM'98 en donde se aplicó daunorrubicina e idarrubicina respectivamente. Se obtuvo una mortalidad de 11.5%; el 5.4% falleció antes del inicio de la quimioterapia. Las causas fueron atribuidas a leucostasis y sangrado en el 72% de los pacientes, el 22% tuvo otras causas como sepsis y falla orgánica múltiple, el riesgo de mortalidad aumentó si el tipo morfológico fue M5 y tenían hiperleucocistosis con más de 100,000 células. De las

muerres relacionadas con la quimioterapia o dentro de las primeras seis semanas el 60% de los casos fue secundario a infecciones, la etiología bacteriana por gram negativos fue representada por microorganismos como Pseudomonas y Klebsiella, seguido de los gram positivos. Dentro de la etiología fúngica Cándida fue el único microorganismo aislado y representó el 23% de las causas de muerte por etiología infecciosa (9).

Ryley y Cols realizaron un estudio en 341 niños con LMA tratados con el protocolo MRC AML 10 de 1988 a 1995, registrando una mortalidad relacionada con el tratamiento del 13.8%, donde las principales causas fueron infección en 65.9% y hemorragia en 19.1% esta última se presentó de forma temprana (8).

La mortalidad y morbilidad asociada a la quimioterapia ha sido estudiada también por Lernbecher y Cols en un estudio retrospectivo donde se incluyeron 304 niños tratados en 30 hospitales con el protocolo AML-BFM'93, se registró 855 eventos infecciosos, con foco clínico identificable en 6.7% de los casos y microbiológicamente en 32.1% de los casos. La neutropenia se documentó en 74.1% de los episodios infecciosos (6).

En el presente trabajo la mortalidad antes de la remisión completa fue de 10.4%, similar a los reportado en los estudios anteriores y la mortalidad relacionada con la inducción a la remisión de 5.2%; las causas de mortalidad antes del inicio de la inducción fueron leucostasis y sangrado con localización a nivel de sistema nervioso central y pulmonar; causas semejantes a lo referido en estudios previos.

La neutropenia y fiebre se encontró en el 81.25% de los pacientes (16/19) más alta que lo informado por Lernbecher y Cols (6), se documentó sitio de infección en el 68% de los pacientes (13/19). Hubo diferencias en el sitio de infección: tubo digestivo bajo (enteritis y enterocolitis) como el más frecuente, aunque se consideró focos probables por no tener aislamiento microbiológico, en cambio el segundo sitio de infección fue la neumonía y se tuvo aislamiento microbiológico en todos los casos (5/5). Se obtuvo una buena recuperación microbiológica a través de la toma de hemocultivos periféricos en 61.5% del total de aislamientos, que permitieron tener el microorganismos causante del proceso infeccioso, dar un tratamiento dirigido y/o mantener el tratamiento empírico que en su mayoría mostró una adecuada cobertura. El aislamiento fúngico se demostró en dos pacientes, 22.2% similar a lo obtenido por Creautzing (12), estos fueron *Cándida sp* y *Aspergillus*, los microorganismos recuperados.

De forma global los gérmenes frecuentemente aislados en pacientes neutropénicos y no neutropénicos fueron estafilococo coagulasa negativo en 30.76% (4/13), seguido de los gram negativos como *Enterococcus faecalis* 15.3% (2/13), *Klebsiella pneumoniae* 7.6% (1/13) y *Pseudomonas aeruginosa* 7.6% (1/13).

El sangrado en los pacientes antes de la quimioterapia de inducción en su mayoría fue mucocutáneo y no grave 11/19 pacientes, el único paciente presentó sangrado mayor a nivel de sistema nervioso central cursó con otros factores agregados como hiperleucocitosis y leucostasis por lo que la trombocitopenia no fue el único factor participante. En cambio posterior al inicio de la quimioterapia el sangrado de tubo digestivo ocupó el 20.8% de los eventos y en todos los casos hubo necesidad de transfusiones, estableciendo con ello una mayor gravedad del sangrado durante la quimioterapia.

Las manifestaciones de toxicidad gastrointestinal como los cuadros diarreicos ocuparon el 30.76% del total de eventos de toxicidad gastrointestinal pero en la asociación de neutropenia y fiebre ocasionó un sesgo para el diagnóstico diferencial con enteritis infecciosa lo que probablemente condicionó en el presente estudio un sobre registro de infecciones del tubo digestivo.

Podemos concluir que la mortalidad encontrada en este protocolo de tratamiento es menor a lo registrado con el esquema anterior que fue de 35.7% (Rojo-Chávez M y Cols), la mortalidad temprana es atribuida a leucostasis y sangrado, por lo que es necesario la identificación temprana de estos eventos de morbilidad para iniciar un tratamiento oportuno que incluya quimioterapia adyuvante y apoyo transfusional para disminuir la mortalidad temprana.

A pesar de que la neutropenia es uno de los principales efectos adversos de la quimioterapia actual, la mortalidad durante la inducción a la remisión es igual a la reportada en otros países e incluso menor a la registrada a nivel nacional y con los esquemas previos usados en este mismo hospital, se requiere vigilar de forma constante y ordenada el resto de los efectos adversos y tóxicos asociados al tratamiento.

En nuestro trabajo de investigación el número de paciente incluidos de dos años, consideramos deberán incluirse más pacientes con la finalidad de poder evaluar mejor la mortalidad y morbilidad en este período de tratamiento.

Finalmente este trabajo ha permitido identificar las principales causas de mortalidad temprana y relacionada con la quimioterapia de inducción, así como las complicaciones de la enfermedad y las secundarias a la quimioterapia. Consideramos se requiere continuar con este trabajo para incluir un tamaño de muestra mayor que nos permita conocer mejor la mortalidad y otros estudios en los que se registren de forma sistemática el seguimiento de los efectos tóxicos de la quimioterapia, que permitan evaluar integralmente la morbilidad durante su tratamiento y la repercusión en la supervivencia.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Ruíz-Argüelles GJ.McArthur JR. Leucemia Aguda En: Ruíz-Arguelles GJ, editor. Fundamentos de hematología.2da. ed. México: Médica Panamericana; 1998. p. 181-197
- 2.- Fajardo-Gutiérrez A, Hernández-Cruz L. Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en niños a nivel mundial En: Fajardo Gutiérrez A, editor. Epidemiología descriptiva del cáncer en el niño. 2a ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2000. p. 23-40
- 3.-Paredes-Aguilera R, Santiago M, Monsiváis-Orozco A, Reséndez-Rodríguez En: Epidemiología de leucemias mieloides en niños mexicanos, experiencia en una Insitución. Rev Bio 2001; 12: S20-S3
- 4.-Leblanc T, Baruchel A, Girier B, Auclerc MF, Schaison G. Leucemias Mieloblásticas Agudas En: Bach JF, Imbert JC, Jasmin C, Neveux Y, editor. Enciclopedia Médico-Quirúrgica .2da. ed. París: Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS; 1995. p. 4-080-E10
- 5.-Holcombe EG, Civin CI. Myeoloid leukemias myelodisplasia and myeloproliferative disease in children En: Nathan D,Oski's J . Hematology of Infancy and Childood. 6a edición. Estados Unidos de Norteamerica . WB Saunders ; 2003. p.636-666

- 6.- Lehrnbecher T, Varwing D, Kaiser J, Reinhardt D, Klingebiel T, Creutzig U. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukaemia : analysis of prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukaemia* 2004 ;18 :72-74
- 7.- Calabresi P, Chabner BA. Quimioterapia de las enfermedades neoplásicas. En Hardaman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, editores. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 9a ed. México: McGraw-Hill; 1996.p. 1302-1367
- 8.- Riley L, Hann I , wheatley K, Stevens RF. Treatment-related deaths during induction and first remission of acute myeloid leukaemia in children treated on the tenth medical research council acute myeloid leukaemia Trial (MCR AML 10). *Br J Haematol* 1999; 106:436-444
- 9.-Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, Lehrnbecher T. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2004;22: 4384-4393
- 10.- Mejía-Aranguré J, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Paredes-Aguilera R, Flores-Aguilar H, Martínez-García MC. Incidencia de leucemias agudas en niños de la Ciudad de México, de 1982-1991. *Salud Pública Mex* 2000; 42:431-437
- 11.-Chessells J, Leiper A. Infection during remission induction in childhood leukemia. *Arch Infect Dis* 1980;55:118-123

12.-Creutzling U, Ritter J, Budde J. Early deaths due to hemorrhage and leukostasis in childhood acute myelogenous leukemia. *Cancer* 1987;60: 3071-3079

13.-Asiri R, Mott M , Oakhill A. Causes of death in a paediatric oncology Unit. *Med and Pediatr Oncol* 1992;29:315-320

14.-Hughes W, Armstrong D, Bodey G, Bow AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *CID* 2002;34:730-751

15.- Stevens RF, Hann I, Wheatley K, Richard G. Marked improvements in outcome with chemotherapy alone in paediatric acute myeloid leukaemia: results of the United Kingdom Medical Research Council's 10th AML trial. *Br J haematol* 1998; 101:130-140

16.- Slats A, Egeler R, Korbinj C, Hahlen K, Kamps W, Veerman A, et al. Causes of death-other than progressive leukaemia in childhood acute lymphoblastic (ALL) and myeloid leukaemia (AML): the dutch childhood oncology group experience. *Leukaemia* 2005; 19:537-544

17.- Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, Sandlund JT, Razzouk B, Ribeiro RC, Pul C-H. Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood. *Cancer* 2004;101:1677-84