



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”
DELEGACIÓN 2 NORTE, D.F.**

**TÍTULO DE TESIS
DETERMINACIÓN DE LAS CAUSAS DE MORTALIDAD EN LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
DURANTE LA FASE DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN EN EL HOSPITAL DR
GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA
RAZA PERIODO COMPRENDIDO DE 01 DE ENERO 2009 A 31 DE DICIEMBRE
2014.**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD
DE PEDIATRÍA**

**PRESENTA
DR. MAXIMO AGUILAR HERNÁNDEZ**

**TUTORES:
DRA. GABRIELA FERNÁNDEZ CASTILLO
DR. JUAN CARLOS NÚÑEZ ENRÍQUEZ
DR. RUY PÉREZ CASILLAS**

MEXICO, D.F. 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AUTORES

Nombre: Gabriela Jazmín Fernández Castillo.

Categoría: Medico Hematólogo Pediatra.

Adscripción: Hospital General U.M.A.E. “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional “La Raza”, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Matricula: 11581905

Cedula: 4111284

Domicilio: Jacarandas y Vallejo sin número, colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco, D.F.

Correo electrónico: gaby2573@hotmail.com

Tel: 57 24 59 00 extensión 23511

Dr. Juan Carlos Núñez Enríquez

Unidad de investigación en Epidemiología Clínica Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

Correo electrónico: jcarlos_nu@hotmail.com

Tel: 56 27 69 00 extensión 22451

Nombre: Maximo Aguilar Hernández.

Categoría: Médico Residente de cuarto año de la especialidad de Pediatría del Hospital General U.M.A.E. “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional “La Raza”, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Matricula: 98364191

Cedula: 6756280

Domicilio: Jacarandas y Vallejo sin número, colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco, D.F.

Correo electrónico: maxaguilar0586@hotmail.com

Celular: 55 3924 1780

AUTORIZACIÓN

DRA. LUZ ARACELI CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
U.M.A.E HOSPITAL GENERAL
“DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA” C.M.N. “LA RAZA”

DRA. SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMÍREZ
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA
U.M.A.E HOSPITAL GENERAL
“DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA” C.M.N. “LA RAZA”

DRA. GABRIELA JAZMIN FERNÁNDEZ CASTILLO
ASESORA DE TESIS
HEMATÓLOGA PEDIATRA
U.M.A.E HOSPITAL GENERAL
“DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA” C.M.N. “LA RAZA”

DR. MAXIMO AGUILAR HERNÁNDEZ
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE PEDIATRÍA
U.M.A.E HOSPITAL GENERAL
“DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA” C.M.N. “LA RAZA”

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Félix y Antonia por su apoyo constante y amor incondicional.

A mis hermanos por estar siempre conmigo.

A la Dra. Gabriela Fernández y al Dr. Núñez por su paciencia, apoyo y dedicación para realizar esta tesis.



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 16/06/2015

DRA. GABRIELA JAZMIN FERNANDEZ CASTILLO

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

DETERMINACIÓN DE LAS CAUSAS DE MORTALIDAD EN LOS PACIENTES PEDIATRICOS CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DURANTE LA FASE DE INDUCCIÓN A LA REMISION EN EL HOSPITAL DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA PERIODO COMPRENDIDO DE 01 DE ENERO 2009 A 31 DE DICIEMBRE 2014.

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3502-79

ATENTAMENTE

DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

RESUMEN	7
MARCO TEORICO	8
HIPOTESIS	12
JUSTIFICACION	13
OBJETIVOS	14
DISEÑO DEL ESTUDIO	15
VARIABLES	16
ANALISIS ESTADISTICO	19
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	20
CONSIDERACIONES ETICAS	21
FACTIBILIDAD	21
RECURSOS	22
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES	31
ANEXOS	32
BIBLIOGRAFÍA	35

RESUMEN

Antecedentes: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es un trastorno maligno de la médula ósea y de la sangre periférica, caracterizado por aumento en la producción de células inmaduras llamadas blastos. Las leucemias son la principal causa de cáncer pediátrico. La supervivencia a cinco años de los niños con leucemia linfoblástica aguda es del 85 hasta 90 %, en la mayoría de países europeos y en los Estados Unidos. Aunque la mayoría de los pacientes se curan con la quimioterapia estándar, 10-15% mueren por la leucemia o de complicaciones relacionadas con el tratamiento. El primer mes de tratamiento, o de inducción a la remisión, tiene una mortalidad reportada del 1-2%. La mortalidad en quimioterapia de inducción a la remisión es de aproximadamente una décima parte de todas las muertes asociadas a LLA.

Objetivo: Determinar la causa de mortalidad durante la fase de inducción a la remisión en los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el hospital Dr. Gaudencio González Garza del centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido de 01 enero 2009 al 31 de diciembre 2014. **Metodología:** Se realizó un estudio transversal descriptivo. **Resultados:** Durante el periodo de estudio, se diagnosticaron un total de 463 pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda, de los cuales falleció el 5.4% (n=25). Entre los pacientes que fallecieron, el 64% (n=16) eran del sexo femenino, y el 36% (n=9) del sexo masculino y la mayoría de los pacientes (72%) tenían una edad entre 1 a 10 años. La distribución por el tipo de morfología de leucemia al diagnóstico, fue 23 pacientes (92%) para LLA L1 y 2 pacientes (8%) para LLA L2, no se documentaron casos de LLA L3. La mayoría de los pacientes fueron clasificados como de alto riesgo (60%) al momento del diagnóstico, siendo las principales causa de muerte fueron choque séptico (n=10) y hemorragia (n=5). Los microorganismos aislados en los pacientes con choque séptico fueron: *Klebsiella pneumoniae*, *S. aureus* y *Candida* sp. En cuanto a las muertes por hemorragia, 4 pacientes presentaron hemorragia pulmonar y 2 al sistema nervioso central. Dentro del subgrupo de riesgo estándar, 5 pacientes presentaron choque séptico, sin microorganismo aislado, 1 paciente presentó insuficiencia hepática por virus de Ebstein Barr y secundariamente sangrado de tubo digestivo. Se identificó que es a partir de la segunda semana de iniciado el tratamiento cuando ocurre la mayoría de las muertes durante la fase de inducción a la remisión. **Conclusiones:** La frecuencia mortalidad temprana en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en CMN La Raza fue más elevada que la reportada para países desarrollados, pero una de las más bajas reportadas para hospitales públicos de la Ciudad de México. La mortalidad fue más frecuente en los pacientes del sexo femenino y los pacientes clasificados como de alto riesgo, los cuáles han sido asociados con un mayor riesgo de mortalidad en estudios realizados en países desarrollados. Finalmente, las infecciones sobre todo las bacterianas fueron las principales causantes de la mortalidad durante la inducción en los pacientes pediátricos con leucemia de nuestro hospital, por lo cual las medidas preventivas, diagnósticas y terapéuticas oportunas en estos pacientes podrían tener un impacto positivo para disminuir la mortalidad temprana.

MARCO TEÓRICO

La leucemia linfoblástica aguda es un trastorno maligno de la médula ósea y de la sangre periférica, caracterizado por aumento en la producción de células inmaduras llamadas blastos. Las leucemias se clasifican en dos grandes grupos según el tipo de células sanguíneas que se ha vuelto malignas. Estos se llaman leucemia linfóide y mieloide. (1, 2).

La etiología de la leucemia aguda es desconocida; pero algunos factores que se han podido relacionar en su patogénesis son:

- Productos químicos (por ejemplo, benceno en la leucemia mieloide aguda).
- Radiación ionizante.
- Medicamentos (por ejemplo, el uso de agentes alquilantes).
- Consideraciones genéticas. (1, 2).

La identificación morfológica de linfoblastos por microscopía y determinación inmunofenotípica de linaje así como la etapa de desarrollo por citometría de flujo son esenciales para el correcto diagnóstico de LLA. El análisis cromosómico sigue desempeñando un papel importante en el diagnóstico inicial y es parte fundamental de la estratificación pronóstica del tratamiento. RT-PCR, FISH/multiplex ligadura-dependiente de la sonda de amplificación, y citometría de flujo se utilizan para identificar las translocaciones específicas de los pacientes con leucemia, anomalías cromosómicas submicroscópicas, y el contenido de ADN celular, respectivamente. (3).

El tratamiento de la LLA tiene una duración total aproximada de 2-2.5 años y comprende 3 fases: la inducción a la remisión, intensificación (o consolidación), y de continuación (o de mantenimiento). En general, la fase de inducción a la remisión, tiene una duración entre 4 a 6 semanas, la función es erradicar la carga inicial de células leucémicas y restaurar la hematopoyesis normal. Los agentes de quimioterapia de la fase de inducción a la remisión incluyen típicamente un glucocorticoide (prednisona, o dexametasona), vincristina y asparaginasa, con o sin antraciclina, este último medicamento dependiendo de si el paciente es clasificado como de alto riesgo de recaída. Con este régimen se logran tasas de remisión completa mayores al 98% en países desarrollados. (3)

En cuanto a los aspectos epidemiológicos importantes de la leucemia aguda infantil, esta neoplasia constituye actualmente un importante problema de salud pública, por la alta probabilidad de muerte a edades tempranas y por el impacto social en los niños, sus padres y sus familias. En general, las leucemias son la principal causa de cáncer pediátrico a nivel mundial, seguidas de los tumores del sistema nervioso central y los linfomas. Además, representan entre el 25-30 % de las neoplasias malignas que se presentan en menores de 15 años; de estas, aproximadamente, el 75 % son leucemia linfóide aguda y del 15 al 20 % son leucemia mieloide aguda, quedando un pequeño porcentaje como leucemias indiferenciadas. (4, 9).

En un estudio realizado en México por Fajardo-Gutiérrez y cols., en donde se analizaron 3238 casos de cáncer pediátrico entre 1996 y 2007, se reportó que la neoplasia más frecuente es la leucemia (46.1 %), seguido de los tumores del sistema nervioso central (12.0 %) y

linfomas (10.8 %) en tercer lugar; y la incidencia global fue de 125.6 (por 1000 000 niños/año) y 136.3, 164.1, 95.2, 114.7 para los grupos de edad < 1, 1-4, 5-9, 10-14 años, respectivamente. (19)

En los países desarrollados, la mortalidad por leucemia en pacientes pediátricos ha disminuido de manera importante en los últimos 30 años, mientras que la incidencia ha permanecido sin cambios. En los países en desarrollo, como México, la incidencia se mantiene, pero la tasa de mortalidad por leucemia en pacientes pediátricos ha incrementado significativamente. (20).

La supervivencia a cinco años de los niños con leucemia linfocítica aguda es del 85 hasta 90 %, en la mayoría de países europeos y en los Estados Unidos. (4, 9). Comparada con Tailandia las tasas de mortalidad de los pacientes con LLA es 0,82 por 100 personas/mes. La supervivencia a los 5 años para LLA es el 64,9% (8). En un estudio realizado en nuestro Hospital con un seguimiento promedio de 3.9 años a partir del momento del diagnóstico de los pacientes con LLA, se reportó que la supervivencia global fue de 63.9% y de supervivencia libre de eventos 52.3% (21).

Aunque la mayoría de los pacientes se curan con la quimioterapia estándar, 10-15% mueren por la leucemia o de complicaciones relacionadas con el tratamiento. El primer mes de tratamiento, o de inducción a la remisión, tiene una mortalidad reportada del 1-2%. La mortalidad en quimioterapia de inducción a la remisión es de aproximadamente una décima parte de todas las muertes asociadas leucemia Linfoblástica aguda y hasta el 50% de toda la mortalidad relacionada con el tratamiento. (5) Aunque, de acuerdo a datos de una sola institución en la Ciudad de México, la mortalidad durante la inducción a la remisión se ha reportado desde un 7% hasta un 15% (21, 22).

Avances en el manejo de la LLA en las últimas décadas se han traducido en constante aumento de las tasas de supervivencia de niños y adolescentes con LLA. Los niños que están en quimioterapia con varios fármacos y riesgo habitual tienen una probabilidad de supervivencia a largo plazo alrededor del 80%. (6, 7).

Este aumento de la supervivencia se debe a la terapia antileucémica más eficaz, con la reducción del número de recaídas y resistentes a las enfermedades, así también debido a las mejoras en el tratamiento de apoyo, tales como antibióticos, tratamiento antifúngico, bancos de sangre, procedimientos de trasplante y de cuidados intensivos pediátricos. Mejora de vigilancia, tales como la detección de infecciones viral después del trasplante. (10).

Un inconveniente importante del éxito contra el cáncer es el hecho de que en la mayoría de ensayos multicéntricos de primera línea en la LLA en pediátricos hasta 5% de los niños mueren debido a los efectos secundarios tóxicos del tratamiento. La mayoría de las muertes relacionadas al tratamiento se producen durante recurrentes y prolongados episodios de neutropenia y linfopenia causados por citotóxicos y fármacos inmunosupresores o por la leucemia en sí inhibiendo la recuperación de la médula ósea durante la terapia de inducción, especialmente en pacientes de lenta respuesta. Además, varios grupos de estudio cooperativos revelaron que la edad, el sexo femenino, el recuento de leucocitos y la trisomía 21 son factores constitucionales de riesgo de muertes relacionadas al tratamiento y las

infecciones como la principal causa de muerte en niños con LLA que reciben quimioterapia. (6, 7)

En un estudio se analizó retrospectivamente la incidencia, el patrón y las causas de la muerte y sus factores de riesgo de 896 niños con LLA registrados en los ensayos de Austria (A) Berlín-Frankfurt-Münster (BFM) entre 1981 y 1999, de los cuales fallecieron 31. La incidencia de muerte estimada de 10 años disminuyó significativamente de $6\pm 1\%$ en los ensayos ALL-BFM-A 81 ($n=16/268$) y ALL-A84 de $2\pm 1\%$ ($n=15 / 628$). Una reducción significativa de la muerte fue evidente durante la fase de inducción ($2,2\%$ en los ensayos ALL-BFM-A 81 y ALL-A 84 y el $0,2\%$ en los ensayos ALL-BFM-A 86, 90 y 95). De los 31 pacientes, 21 (68%) pacientes fallecieron por infecciones y 10 (32%) por complicaciones no infecciosas, ocurriendo la muerte hasta el día 15 del inicio de la quimioterapia. (6)

La Sociedad Nórdica de Hematología Pediátrica y Oncología (NOPHO) en el estudio ALL-92, que se llevó a cabo entre 1992 y 2001 e incluyó a 1.652 pacientes, se encontró una tasa de mortalidad del 3% durante la fase de inducción.

Nos encontramos con una reducción progresiva de las tasas de mortalidad que puede ser explicado por el aumento de la experiencia en centros especializados de hemato-oncológica y mejoría de la atención en cuidados intensivos. (6)

Algunos factores determinantes en el pronóstico de los niños con leucemias agudas, están relacionados con la biología, los subtipos de leucemia y los factores de índole social. Estos últimos han marcado diferencias en los países en desarrollo, donde existen dificultades para el diagnóstico e inicio del tratamiento oportuno con el consecuente fracaso del tratamiento (5)

Los niños con síndrome de Down tienen un alto riesgo de mortalidad relacionada con infección en todas las fases de tratamiento, incluyendo la fase de mantenimiento de baja intensidad. (10, 11, 12, 13)

En un estudio realizado en el Reino Unido analizaron 75 casos de muerte en pacientes con LLA encontrando la sepsis como la causa de muerte más común tanto en la fase de inducción y la pos inducción en $48,0\%$ ($36/75$) de todas las muertes relacionadas a infecciones, más que en cualquier otra fase de tratamiento (inducción $48,0\%$; consolidación $9,3\%$; intensificación $22,6\%$; mantenimiento 20%). La mayoría de los pacientes ($74,2\%$) eran neutropénicos (recuento de neutrófilos $0,53109/L$) en el momento de la presentación del episodio séptico. Cabe destacar que la mayoría de las muertes (55% ; $41/75$) se produjo dentro de las 48 horas de análisis inicial. En cuanto al tipo de infección 35% fueron infecciones respiratorias ($26/75$), 11% correspondieron a infecciones gastrointestinales ($8/75$), el 11% fueron infecciones del sistema nervioso central ($8/75$) y el 29% eran infecciones asociadas a catéter ($22/75$). Un patógeno infeccioso se identificó en 75% de los casos ($56/75$); de estos, la mayoría son infecciones bacterianas (68%), 20% eran hongos, y el 12% eran viral. Organismos Gram-negativos representaron el tipo más frecuente de bacterias, que representan el 64% de infecciones. Las bacterias más comunes encontradas fueron *Pseudomonas* (22%), *Escherichia coli* (20%), y *Enterococcus* (14%). Las infecciones por hongos representan la segunda causa (20% ; 12 casos). *Aspergillus* fue el hongo patógeno

más frecuente detectada (8 casos), mientras que los otros casos fueron causados principalmente por *Candida* (3 casos). Los patógenos virales se aislaron en 7 casos (12%). De éstos, adenovirus se encontró 3 casos, y el virus de la varicela zoster virus y virus sincitial respiratorio se encontraron en 2 casos cada uno. (13, 14, 16)

Debido a que el Servicio de Hematología Pediátrica Del Hospital General de la Raza, es un servicio de referencia de tercer nivel, tiene como principal causa de hospitalizaciones pacientes con leucemia linfoblástica aguda es importante determinar las causas de mortalidad de este tipo de pacientes durante la fase de inducción a la remisión.

HIPOTESIS

Por ser un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo no requiere pero podría utilizar:
H1:

Determinar si los procesos infecciosos son causa frecuente de mortalidad en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en fase de inducción a la remisión en Hospital General Dr. Gaudencio González Garza de Centro Médico Nacional La Raza.

H0:

Determinar si los procesos infecciosos no son causa frecuente de mortalidad en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en fase de inducción a la remisión en Hospital General Dr. Gaudencio González Garza de Centro Médico Nacional La Raza.

JUSTIFICACION.

La leucemia linfoblástica aguda es la neoplasia maligna más común en pediatría, aproximadamente 2.400 niños son diagnosticados anualmente en los Estados Unidos. (5) Aunque la mayoría de los pacientes se curan con la quimioterapia estándar, 10-15% mueren por la leucemia o de complicaciones relacionadas con el tratamiento. Sin embargo, en algunos estudios realizados en la Ciudad de México, la mortalidad durante la inducción a la remisión (mortalidad temprana) es más alta (7-15%) que la reportada para países desarrollados (menor al 1%), por lo que al conocer mediante el presente estudio cuáles son las causas que ocasionan dichas muertes podría contribuir a que se otorgue una vigilancia más estrecha y se otorgue un tratamiento más oportuno a los pacientes pediátricos que se atienden en nuestra Unidad Hospitalaria con diagnóstico de leucemia Linfoblástica aguda.

OBJETIVOS

General:

Determinar las causas de mortalidad en el paciente con diagnostico leucemia linfoblástica aguda en fase de inducción a la remisión en Hospital General Dr. Gaudencio González Garza de Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido de 01 de enero 2009 a 31 de diciembre 2014.

Específicos:

- a) Determinar las causas de muerte durante el periodo de inducción a la remisión en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica que recibieron atención en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General La Raza de 01 enero 2009 a 31 diciembre 2014.
- b) Determinar la incidencia de mortalidad el periodo de inducción a la remisión en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica que recibieron atención en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General La Raza de 01 enero 2009 a 31 diciembre 2014.
- c) Determinar el microorganismo aislado con mayor frecuencia en los pacientes con cultivos positivos el periodo de inducción a la remisión en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica que recibieron atención en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General La Raza de 01 enero 2009 a 31 diciembre 2014.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Diseño de estudio: Es un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

Universo de trabajo: Todos los expedientes de pacientes que fallecieron con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en quimioterapia de inducción a la remisión de acuerdo a protocolo vigente CMR 2002 (ANEXO 2) en el servicio de Hematología Pediátrica en Hospital General Dr. Gaudencio González Garza de Centro Médico Nacional La Raza.

Periodo de estudio: 1 enero 2009 a 31 diciembre 2014.

Criterios de inclusión:

Pacientes menores de 16 años de edad

Que cuenten con confirmación diagnóstica por aspirado de médula ósea e inmunofenotipo.

Cualquier sexo

Que hayan recibido quimioterapia de inducción a la remisión con protocolo CMR 2002

Que hayan fallecido durante la fase de quimioterapia de inducción a la remisión

Criterios de exclusión: expediente clínico incompleto y paciente que recibieron protocolo de inducción a la remisión diferente a CMR 2002.

VARIABLES

Leucemia linfoblástica aguda

Definición conceptual: La leucemia linfoblástica aguda es un trastorno maligno de la médula ósea y de la sangre periférica, caracterizado por aumento en la producción de células inmaduras llamadas blastos.

Definición operacional: se seleccionara a los pacientes con diagnóstico de LLA mayores de 1 año hasta los 16 años.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Indicador: 1= presente/ 2=Ausente.

Edad

Definición conceptual: tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.

Definición operacional: se seleccionó a los pacientes mayores de 1 año hasta los 16 años con diagnóstico de LLA.

Tipo de variable: cuantitativa continúa.

Indicador: número de años.

Genero

Definición conceptual: Género al que corresponde un individuo.

Definición operacional: número de hombre y mujeres con LLA.

Tipo de variable: cuantitativa continúa.

Indicador: masculino/femenino.

Morbilidad

Definición conceptual: frecuencia en que se presenta una enfermedad en una población.

Definición operacional: número de pacientes que se diagnosticó LLA el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza en el periodo 01 de enero 2009 a 31 diciembre 2014.

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Indicador: número de pacientes diagnosticados

Clasificación de riesgo

Definición conceptual: clasificación de riesgo de recaída del paciente de acuerdo a parámetros establecidos tanto clínicos, como de inmunofenotipo y de respuesta temprana al tratamiento.

Definición operacional: se registró la clasificación que realizó el médico tratante y con la cual se estratificó su tratamiento. Los criterios para alto riesgo eran cuenta de leucocitos mayor a 50,000 al diagnóstico, edad menor a 1 año o mayores de 10 años, infiltración al SNC al diagnóstico, falla a la ventana esteroidea y el inmunofenotipo T.

Tipo de variable: cualitativa dicotómica

Indicador: riesgo estándar/alto riesgo

Mortalidad

Definición conceptual: término demográfico que designa un número de muertes en una población o tiempo determinado.

Definición operacional: número de muertes de pacientes con LLA en fase de inducción a la remisión en el periodo 01 de enero 2009 a 31 de diciembre 2014.

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Indicador: número de pacientes fallecidos

NOTA: La mortalidad en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en quimioterapia durante la fase de inducción a la remisión tiene como causas principales procesos infecciosos, hemorragias y toxicidad por medicamentos de quimioterapia (ANEXO 3).

Infección

Definición conceptual: Fenómeno microbiano caracterizado por una respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos o la invasión de tejidos estériles del huésped por dichos microorganismos.

Definición operacional: número de pacientes con LLA en fase de inducción a la remisión que presentaron datos de infección en el periodo 01 de enero 2009 a 31 de diciembre 2014.

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Indicador: número de pacientes con datos de infección.

Hemorragia

Definición conceptual: Extravasación de sangre fuera del espacio vascular que puede ser venosa, arterial o capilar, externa o interna.

Definición operacional: número de pacientes con LLA en fase de inducción a la remisión que presentaron hemorragia en algún sitio en el periodo de enero 2009 a diciembre 2014.

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Indicador: número de pacientes que presentaron hemorragia

Toxicidad

Definición conceptual: La capacidad o la propiedad de una sustancia de causar efectos adversos sobre la salud. Se requiere conocer la cantidad de sustancia administrada o absorbida (la dosis), la vía por la cual se administra la sustancia (inhalación, ingestión, etc.), la distribución y frecuencia en el tiempo de la administración (dosis única o repetida), el tipo y gravedad del daño o los daños y el tiempo necesario para causarlos.

Definición operacional: número de pacientes con LLA en fase de inducción a la remisión que presentaron datos de toxicidad por quimioterapia en el periodo 01 de enero 2009 a 31 diciembre 2014.

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Indicador: número de pacientes con datos de toxicidad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se obtuvieron medidas de tendencia central (media, mediana) y de frecuencia por ser un estudio descriptivo observacional. Se realizaron análisis estadístico con la prueba de ji cuadrada.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO.

Se revisaron las libretas de registros de pacientes del servicio de hematología pediátrica de CMN La Raza obteniéndose nombre y número de afiliación de los pacientes con LLA que murieron en fase de inducción a la remisión.

Se revisaron los expedientes clínicos correspondientes en el archivo clínico.

Los datos fueron procesados mediante la creación de una hoja de recolección de datos (ANEXO 1).

Fueron analizados los datos para determinar la causa mortalidad del paciente con LLA en inducción a la remisión.

Se realizaron conclusiones del estudio para la presentación del mismo.

CONSIDERACIONES ETICAS

La realización del proyecto no implicó problema ético ya que trató de un estudio retrospectivo que tan solo requirió el análisis del expediente clínico respetando la confidencialidad de los pacientes; apegándose a las normas internacionales y nacionales de investigación; ya que representó un riesgo menor al mínimo no se requiere carta de consentimiento informado. Sin embargo, todos los datos relacionados con cada uno de los pacientes en cuestión fueron resguardados por los investigadores en carácter de confidencialidad.

FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO

Ya que los expedientes se encuentran disponibles en el archivo y que el resto de insumos requeridos pueden ser obtenidos, consideramos al estudio factible de realizar.

RECURSOS

1. INSTITUCIONALES

- Departamento de Hematología Pediatría del Hospital General de Centro Médico Nacional La Raza.
- Departamento de archivo del General de Centro Médico Nacional La Raza

2. HUMANOS

Investigadores: Maximo Aguilar Hernández

Médicos tratantes del área de Hematología Pediatría: Dra. Núñez

Asesor metodológico: Dr. Núñez Enríquez Juan Carlos

3. MATERIALES

- Historias clínicas Pediátricas de los Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.
- Equipos de Oficina.
- Tratados de Hematología pediátricos.
- Navegación por Internet.

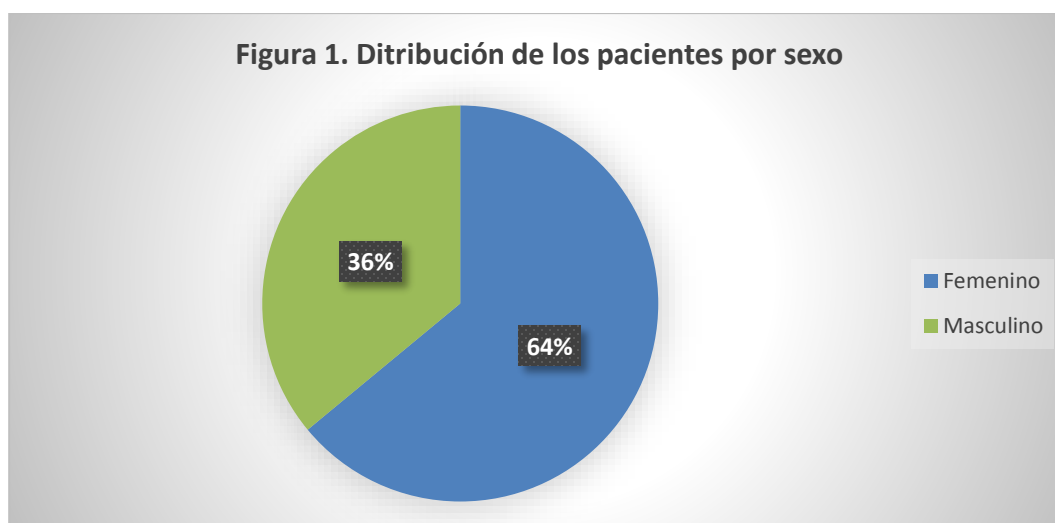
ECONÓMICOS

Copias, bibliografía y equipo de cómputo.

RESULTADOS

En el servicio de hematología pediátrica del CMN La Raza, se revisaron los expedientes de los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda que recibieron quimioterapia de inducción con protocolo CMR 2002 y que fallecieron en el periodo comprendido entre 01 de enero 2009 al 31 de diciembre 2014.

Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 463 pacientes con leucemia linfoblástica aguda, de los cuales falleció el 5.4% (n=25). Entre los pacientes que fallecieron, el 64% (n=16) eran del sexo femenino, y el 36% (n=9) del sexo masculino (Figura 1).



La mayoría de los pacientes (72%) tenían una edad entre 1 a 10 años. La distribución por el tipo de morfología de leucemia al diagnóstico, fue 23 pacientes (92%) para LLA L1 y 2 pacientes (8%) para LLA L2, no se documentaron casos de LLA L3 (Figura 2).



El 60% de los pacientes incluidos había sido clasificado como un paciente de alto riesgo al momento del diagnóstico de acuerdo a criterios clínicos, de inmunofenotipo y de respuesta temprana al tratamiento (Tabla 1). Entre los pacientes de alto riesgo, las principales causas de muerte fueron choque séptico (n=10) y hemorragia (n=5). Siendo, los microorganismos aislados en los pacientes con choque séptico los siguientes: *Klebsiella pneumoniae*, *S. aureus* y *Candida sp.* En cuanto a las muertes por hemorragia, 4 pacientes presentaron hemorragia pulmonar y 2 al sistema nervioso central. Cabe resaltar que un paciente masculino de 6 años clasificado dentro del grupo de alto riesgo, presentó necrólisis epidérmica tóxica y ésta fue la causa directa de la muerte.

Dentro del subgrupo de riesgo estándar, 5 pacientes presentaron choque séptico, sin microorganismo aislado, 1 paciente presentó insuficiencia hepática por virus de Epstein Barr y secundariamente sangrado de tubo digestivo. Asimismo, se reportó en certificado de defunción que un paciente falleció por hipokalemia y se encontraba en tratamiento con Anfotericina B por infección micótica.

Tabla 1. Características clínicas al momento del diagnóstico de los pacientes estudiados.

Variables	número (%)
Sexo	
Femenino	16 (64)
Masculino	9 (36)
Edad	
1 a 9.99 años	18 (72)
10 a 15.99 años	7 (28)
Clasificación de riesgo	
Estándar	10 (40)
Alto	15 (60)
Principales causas de muerte	
Choque mixto (séptico/hipovolémico)	12 (48)
Choque séptico	7 (28)
Choque hipovolémico	5 (20)
Hipokalemia severa sec. a Anfotericina B	1 (4)

* De acuerdo al certificado de defunción

Investigamos la evolución posterior a la confirmación al diagnóstico de todos los pacientes que fallecieron, encontrando que el 96% (n=24) habían cursado al menos con un episodio de fiebre y neutropenia, y el 92% con algún proceso infeccioso.

Tabla 2. Complicaciones en la evolución de los pacientes estudiados posterior a la confirmación del diagnóstico de leucemia hasta la defunción

<u>Tipo de complicación</u>	<u>n (%)</u>
Evento de neutropenia y fiebre	
Si	24 (96)
No	1 (4)
Evento de infección	
Si	23 (92)
No	2 (8)
Sitio identificado de infección	
Colon	8 (32)
Pulmón	7 (28)
Colon y pulmón	6 (24)
Piel (celulitis)	1 (4)
No identificado	3 (12)
Evento de hemorragia	
Si	23 (92)
No	2 (8)
Sitio de hemorragia	
Pulmón	7 (28)
Piel	5 (20)
Digestiva	4 (16)
Snc	3 (12)
Múltiples sitios	3 (12)
Sitio de inserción de catéter	1 (4)
Ninguno	2 (8)
Reacción a L-asparaginasa	
Si	3 (12)
No	22 (88)

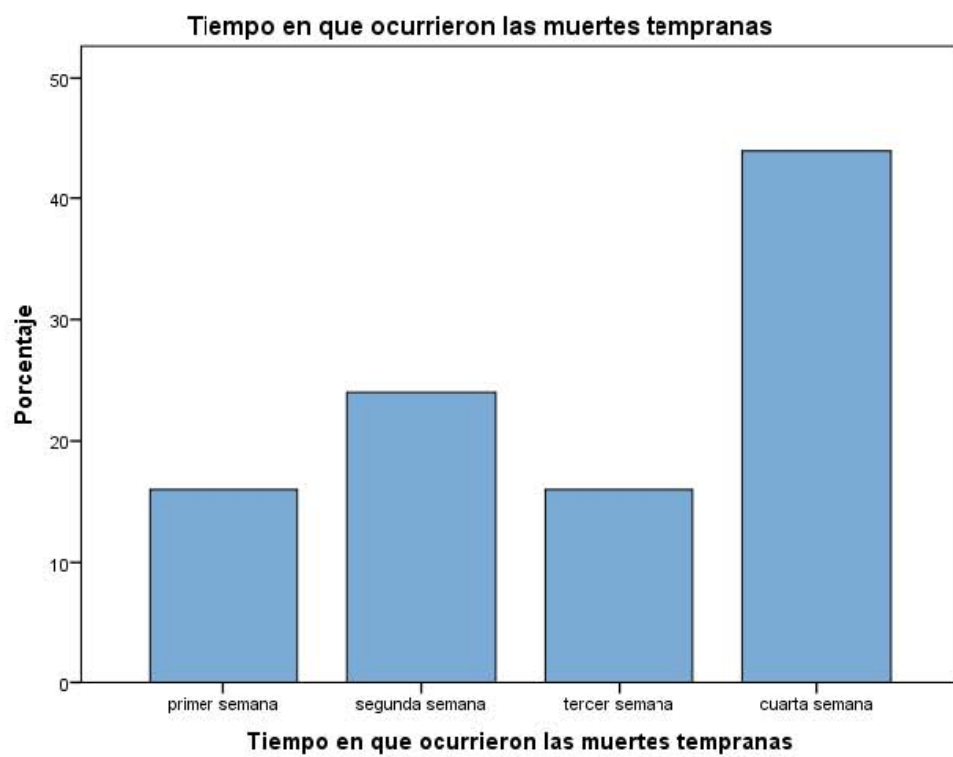
El sitio de infección más frecuente fue a colon (colitis neutropénica) con el 32% de los casos. En el expediente clínico el diagnóstico de colitis neutropénica se fundamentaba de acuerdo a criterios clínicos (dolor abdominal, fiebre, neutropenia, acompañado de incremento en el perímetro abdominal y evacuaciones con sangre) y por ultrasonido (incremento del grosor de la pared del colon). Mientras que el segundo sitio de infección fue al pulmón (neumonía) en el 28% de los casos (Tabla 2). Se aislaron diferentes microorganismos de diferentes sitios en 13 pacientes (52%), la mayoría fue de hemocultivo periférico, con predominio de bacterias Gram positivas (43.75%), seguida de Gram negativas (37.50%) y en tercer lugar por hongos representado por *Cándida* (*sp*, *famata*, *guilliermondii*, *tropicali*) en un 18.75%. (Tabla 3)

Tabla 3. Microorganismos aislados en pacientes que presentaron infección durante su estancia intrahospitalaria

<i>Microorganismo</i>	Número de pacientes	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	6%
<i>Candida</i> sp, <i>famata</i> , <i>guilliermondii</i> , <i>tropicalis</i>)	3	19%
<i>Enterococcus faecium</i>	2	13%
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	13%
<i>S. hominis</i>	1	6%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	6%
<i>S. aureus</i>	2	13%
<i>Aerococcus viridans</i>	1	6%
<i>P. aeruginosa</i>	1	6%
<i>Citrobacter freundii</i>	1	6%
<i>S. epidermidis</i>	1	6%

Por otra parte, la gran mayoría de los pacientes (92%) cursaron con algún evento de hemorragia, siendo los sitios más frecuentes de sangrado a nivel de pulmón, piel y de tubo digestivo (Tabla 2). Incluso tres pacientes, tuvieron hemorragia a nivel del sistema nervioso central y otros tres pacientes presentaron pancreatitis por L-asparaginasa. Dos de los pacientes con pancreatitis por L-asparaginasa correspondían a pacientes de riesgo habitual (femenino de 3 años y masculino de 5 años), y un paciente masculino de 11 años de riesgo alto. El diagnóstico se confirmó mediante elevación de enzimas pancreáticas, USG y TAC abdominal.

La mayoría de las defunciones fueron durante la cuarta semana posterior al diagnóstico en 44%. Sin embargo, las defunciones se presentaron desde la primera semana posterior al diagnóstico confirmado de leucemia linfoblástica aguda, siendo a partir de la segunda semana cuando se observó un incremento en la frecuencia de defunciones.



DISCUSIÓN

La leucemia linfoblástica aguda es el principal tipo de cáncer en niños a nivel mundial y es la segunda causa de muerte en niños mexicanos entre 1 a 15 años. Se ha referido que México, es de los pocos países en el mundo que no ha podido reducir la muerte por esta enfermedad, incluso entre países latinoamericanos representa el país con mayor mortalidad y que además presenta un incremento significativo en sus tasas de mortalidad en los últimos diez años (20, 23).

Una de las mayores diferencias que se han observado entre las tasas de mortalidad en países desarrollados y en países en desarrollo, son las muertes que ocurren durante la inducción a la remisión o también denominadas muertes tempranas.

En varios estudios realizados en países desarrollados se ha reportado una tasa de mortalidad temprana muy baja (1-2%) en comparación con las tasas de mortalidad temprana observada aún en países en vías de desarrollo como México. En 1997 en un estudio realizado en el Reino Unido en el que también se midió la mortalidad temprana se observó una mortalidad tan sólo del 1.2%, siendo de nuevo la principal causa de muerte las infecciones aunque también se presentaron casos de hemorragias sobre todo cerebrales y síndrome de lisis tumoral. El país que reporta un menor porcentaje de mortalidad en las etapas tempranas del tratamiento es Alemania, en el cual durante los años de 1984-1996 sólo reporta un 1% de muertes en sus pacientes siendo las mayores causas las hemorragias y la lisis tumoral.

Mientras en los países desarrollados se reportan estas cifras tan bajas de mortalidad como por ejemplo en Honduras, El Salvador, Brasil, e India, se reporta una mortalidad temprana de 20.8%, 12.5%, 14.9%, y 17%, respectivamente (26). En el 2005 en un estudio realizado por Rivera Luna y cols., en la Ciudad de México para el Instituto Nacional de Pediatría (INP), se reportó una mortalidad temprana del 15% (22), siendo incluso más alta que la que reportamos en el presente estudio que fue del 5.4%, lo cual fue similar a lo reportado para este mismo hospital del CMN La Raza pero para un periodo diferente por Jiménez-Hernández y cols., (2015) (21). Con nuestros resultados, confirmamos la alta frecuencia de mortalidad temprana observada en países subdesarrollados, sin embargo, al parecer no es tan elevada comparada con otros hospitales públicos de la Ciudad de México que atienden pacientes con LLA.

Del total de pacientes, la mayoría fueron del sexo femenino y clasificado como de alto riesgo al momento del diagnóstico. Lo cual es consistente a lo reportado en un estudio realizado por Prucker C y cols., en el año 2009 en donde se incluyeron a 896 niños con LLA, y se encontró que el sexo femenino y los pacientes clasificados como de alto riesgo son factores independientes asociados a un mayor riesgo de morir durante la quimioterapia de inducción a la remisión (6). Lo anterior, puede deberse a que los pacientes clasificados como de alto riesgo son candidatos para recibir una quimioterapia más intensiva, con un mayor número de

fármacos antineoplásicos en comparación con los pacientes de riesgo estándar y esto por lo tanto los coloca en un mayor riesgo de presentar efectos tóxicos de la quimioterapia (25).

Dentro de las causas de mortalidad que encontramos en nuestro estudio, se encuentran principalmente las de tipo infeccioso, lo cuál ha sido reportado también en estudios realizados en países desarrollados. Por ejemplo, en el estudio de Prucker y cols del grupo BFM el cuál reportó las causas de mortalidad en un periodo de 20 años (1981-1999 con 896 niños) en pacientes con LLA, se refirió que de 31 defunciones durante el periodo de inducción, las causas infecciosas se presentaron en el 68% (21/31) de los casos. En ese mismo estudio, se reportó que del total de infecciones que ocasionaron la muerte de los pacientes, el 35% fueron respiratorias, 11% infecciones gastrointestinales, 11% SNC y 29% infecciones asociadas a catéter y fue posible aislar al microorganismo causante en 75% de los casos; siendo infecciones bacterianas 68%, 20% eran hongos, y el 12% eran viral. Los microorganismos Gram-negativos representaron el tipo más frecuente de bacterias (64%). Dichos hallazgos fueron similares a los que encontramos en el presente estudio, con una mayoría de infecciones causadas por infecciones bacterianas aunque difería en que en nuestros pacientes sólo fue posible aislar el microorganismo causante en el 52% de los casos, siendo bacterias Gram positivas (43.75%), Gram negativas (37.5%), y en tercer lugar hongos (18.75%) los causantes. A este respecto, se ha referido que el aislamiento del microorganismo causante en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, tiene implicaciones muy importantes con respecto a poder dirigir específicamente el tratamiento contra dichos microorganismos con la finalidad de favorecer un mejor pronóstico en los pacientes (26).

Cabe resaltar que un paciente presentó mucormicosis y falleció por choque séptico. Este tipo de infección es poco frecuente pero fatal en pacientes con LLA durante la inducción a la remisión, sin embargo, existen algunos reportes de casos que reportan el éxito del tratamiento para esta infección durante la etapa de inducción a la remisión. En un estudio realizado por Gupta A y cols., en el año 2013, reportaron dos casos de mucormicosis en niños con LLA, uno de ellos inició con mucormicosis cutánea que posteriormente progresó a osteomielitis, y el otro paciente tuvo diseminación a nivel pulmonar. El tratamiento incluyó anfotericina B intravenosa y cirugía de la región afectada (27). Ambos pacientes sobrevivieron a la infección. Sin embargo, además se ha referido que para el diagnóstico y tratamiento exitoso de dicha infección se requiere de un alto índice de sospecha al ser las manifestaciones clínicas muy inespecíficas (28).

Por otra parte, observamos que una proporción importante de pacientes (20%) falleció a causa de hemorragia, siendo la hemorragia pulmonar sitio con mayor frecuencia lo cual concuerda con lo publicado por AM Slat en 2005 donde incluyeron a 875 pacientes con leucemia linfoblástica aguda y en donde el 40% de pacientes falleció por hemorragia. Una de las consideraciones a tomar en cuenta al respecto de las hemorragias e infecciones como causa de muerte temprana tiene que ver con que éstas se encuentran relacionadas con los

efectos tóxicos de la quimioterapia que incluyen la neutropenia severa y trombocitopenia severa. Es durante esta fase inicial de quimioterapia cuando los pacientes con leucemia reciben las dosis más altas de quimioterapéuticos. Por lo tanto, el vigilar los efectos tóxicos desde iniciada la quimioterapia en los pacientes con LLA se vuelve imprescindible (29, 30, 31, 32).

Incluso, existen medicamentos de quimioterapia que ocasionan toxicidad en órganos específicos, como por ejemplo la pancreatitis ocasionada por L-asparaginasa (33). En nuestro estudio, tres pacientes presentaron dicha complicación, que aunque no fue la causa directa de la defunción esto pudo ocasionar que los pacientes interrumpieran el tratamiento favoreciendo progresión de la enfermedad, infecciones secundarias y subsecuentemente la muerte por choque séptico.

Las muertes que ocurrieron en nuestros pacientes, se presentaron tan pronto a partir de la primer semana a de tratamiento, sin embargo, es posterior a la segunda semana que la mayoría de los pacientes fallecieron. Lo anterior también es consistente con otros estudios, en donde se ha relacionado con el nadir de los fármacos de quimioterapia para ocasionar disminución de neutrófilos y plaquetas en niños con leucemia, lo cual a su vez se correlaciona con la mayor frecuencia de eventos infecciosos y de hemorragia (34).

CONCLUSIONES

La frecuencia mortalidad temprana en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en CMN La Raza fue más elevada que la reportada para países desarrollados, pero una de las más bajas reportadas para hospitales públicos de la Ciudad de México. La mortalidad fue más frecuente en los pacientes del sexo femenino y los pacientes clasificados como de alto riesgo, los cuáles han sido asociados con un mayor riesgo de mortalidad en estudios realizados en países desarrollados. Finalmente, las infecciones sobre todo las bacterianas fueron las principales causantes de la mortalidad durante la inducción en los pacientes pediátricos con leucemia de nuestro hospital, por lo cual las medidas preventivas, diagnósticas y terapéuticas oportunas en estos pacientes podrían tener un impacto positivo para disminuir la mortalidad temprana.

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL LA RAZA
HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

Nombre:

Numero de afiliación:

Edad:

Genero:

Fecha de Nacimiento:

Diagnóstico Inicial: L1 L2 L3 RH RA

Fecha de Diagnóstico:

Fecha de Inicio de Quimioterapia:

Eventos presentados: fiebre y neutropenia: Si No Duración (días):

Procesos Infecciosos: Si No Sitio:

Germen aislado: Si No Cual:

Tipo de cultivo:

Hemorragia: Si No Sitio:

Toxicidad: Si No Grado:

Medicamento:

Causa de muerte:

ANEXO 2

PROTOCOLO CMR 2002 INDUCCION A LA REMISION.

Prednisona. Del día 0 al día 28 de tratamiento se administrará en mayores de 0.6m² de superficie corporal a 40mg por m² por día, en caso de menores de 0.6m² de superficie corporal se calculara 1.3mg por kg.

Daunorrubicina Se aplicara los días 0 y 1 de quimioterapia en caso de mayores de 0.6m² de superficie corporal 30mg por m², en caso de menores de 0.6m² de superficie corporal 1mg por kg.

Vincristina. Se aplicara los días 0, 7, 14 y 21 de tratamiento, en caso de mayores de 0.6m² a dosis de 1.5mg por m² de superficie corporal con dosis máxima 2g dosis total. En caso de menores de 0.6m² se administrara a 0.05mg por kg.

Metotrexate. Se administrara el día 2 de quimioterapia en mayores de 0.6m² de superficie corporal a dosis de 4gramos por m², en menores de 0.6m² de superficie corporal a dosis 130mg por kg. Administrándose con rescates de ácido folinico.

L Asparginasa El día 4 de quimioterapia se administrara en caso de superficie corporal 0.6m² a dosis 25mil UI por m², en menores de 0.6m² a dosis de 833UI por kg.

Quimioterapia Intratecal Se administrara el día 0, 14 y 28 de quimioterapia con Metotrexate, arabinosido de citosina e Hidrocortisona a dosis convencional.

Metotrexate: menores de 1 años 8mg

De 1 años a 3 años 10mg

Igual o mayores de 3 años 12mg

Arabinosido de citosina: menores de 1 años 20mg

De 1 años a 3 años 30mg

Igual o mayores de 3 años 40mg

Hidrocortisona: menores de 1 años 8mg

De 1 años a 3 años 10mg

Igual o mayores de 3 años 15mg

Aspirado de Médula Ósea los días 14 y 28 de quimioterapia.

ANEXO 3

GRADOS DE TOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA DE NCI (NATIONAL CANCER INSTITUTE)

NAUSEAS:

GRADO 1: Pérdida del apetito sin alteración en los hábitos alimentarios

GRADO 2: Disminución de la ingesta oral sin pérdida significativa de peso, deshidratación o desnutrición; e indica la administración de líquidos vía IV <24 hrs

GRADO 3: Consumo calórico oral o líquido inadecuado; líquidos administrados vía IV, alimentación por sonda, o indicada vía TPN $\geq$ 24 hrs.

GRADO 4: Consecuencias potencialmente mortales.

VOMITO:

GRADO 1: 1 episodio en 24 hrs.

GRADO 2: 2-5 episodios en 24 hrs; se indica la administración de líquidos vía IV <24 hrs

GRADO 3: $\geq$ 6 episodios en 24 hrs; se indica la administración de líquidos vía IV, o TPN $\geq$ 24 hrs

GRADO 4: Consecuencias potencialmente mortales

MUCOSITIS:

Grado 0: No mucositis

Grado 1: Eritema, dolor moderado, úlceras no dolorosas

Grado 2: Eritema con edema y úlceras dolorosas pero que permiten la ingesta oral

Grado 3: No es posible la ingesta oral

Grado 4: Requiere nutrición enteral o parenteral

DIARREA:

GRADO 0 No diarrea

GRADO 1 Aumento del número de deposiciones sin exceder 4 episodios/día

GRADO 2 Aumento del número de deposiciones entre 4-6 episodios/día, presentación nocturna GRADO 3 Más de 7 deposiciones/día, incontinencia, signos de deshidratación, necesidad de hidratación intravenosa

GRADO 4 Signos de deshidratación severa con repercusión hemodinámica.

TOXICIDAD HEMATOLOGICA

	Grado 1	Grados 2	Grado 3	Grado 4
Hemoglobina (anemia)	Normal-10gr/dl	10-8gr/dl	8-6.5gr/dl	<6.5gr/dl
Leucocitos (leucopenia)	Normal-3000/mm ³	3000-2000/mm ³	2000-1000/mm ³	<1000/mm ³
Neutrófilos (neutropenia)	Normal-1500/mm ³	1500-1000/mm ³	1000-500/mm ³	<500/mm ³
Plaquetas (trombocitopenia)	Normal-75000/mm ³	75000-50000/mm ³	50000-25000/mm ³	<25000/mm ³

Bibliografía

1. Frederick O. Stephens, Karla Reinhard Aigher. Basics of Oncology. Springer, 2009, pag 259-268.
2. Philip Lanzkowsky. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Fifth edition. Elsevier, 2011. Pag 518-566.
3. Hiroto Inaba, Prof. Mel Greaves, and Charles G. Mullighan. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013 June 1; 381(9881).
4. Anyul Milena Vera, Constanza Pardo, María Cristina Duarte, Amaranto Suárez. Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomédica* 2012;32:355-64.
5. Alix E. Seif, Brian T. Fisher, Yimei Li, Kari Torp, Douglas P. Rheim, Yuan-Shung V. Huang, Tracey Harris, Ami Shah, Matthew Hall, Evan S. Fieldston, Marko Kavcic, Marijana Vujkovic, L. Charles Bailey, Leslie S. Kersun, Anne F. Reilly, Susan R. Rheingold, Dana M. Walker and Richard Aplenc. Patient and Hospital Factors Associated With Induction Mortality in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:846–852.
6. Prucker C, Attarbaschi A, Peters C, Dworzak MN, Pötschger U, Urban C, Fink FM, Meister B, Schmitt K, Haas OA, Gadner H, Mann G; Austrian Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) Study Group. Induction death and treatment-related mortality in first remission of children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based analysis of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster study group. *Leukemia*. 2009 Jul;23(7):1264-9.
7. Paul S. Gaynon, Anne L. Angiolillo, William L. Carroll, James B. Nachman, Michael E. Trigg, Harland N. Sather, Stephen P. Hunger, and Meenakshi Devidas. Long Term Results of the Children's Cancer Group Studies for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia 1983–2002: a Children's Oncology Group Report. *Leukemia*, 2010 February ; 24(2): 285–297.
8. Surapon Wiangnon, Gavivann Veerakul, Issarang Nuchprayoon, Panya Seksarn, Suradej Hongeng, Triroj Krutvecho, Nintita Sripaiboonkij. Childhood Cancer Incidence and Survival 2003-2005, Thailand: Study from the Thai Pediatric Oncology Group. *Asian Pacific J Cancer Prev*, vol12, 2011, pag 2215-2220.
9. Meenakshi Devidas and James R Anderson. Considerations in the design of clinical trials for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Clin Investig (Lond)*, 2013 September.
10. AM Slats, RM Egeler, A van der Does-van den Berg, C Korbijn, K Hahlen, WA Kamps, AJP Veerman and CM Zwaan. Causes of death – other than progressive leukemia – in childhood acute lymphoblastic (ALL) and myeloid leukemia (AML): the Dutch Childhood Oncology Group experience. *Leukemia* (2005) 19, 537–544.
11. Bendik Lund, Ann °Asberg, Mats Heyman, Jukka Kanerva, Arja Harila-Saari, Henrik Hasle, Stefan Soderhall, Olafur Gisli Jonsson, Stian Lydersen, and Kjeld Schmiegelow, On behalf of the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Risk Factors for Treatment Related Mortality in Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:551–559.
12. Elio Castagnola. The role of prophylaxis of bacterial infections in children with acute leukemia/no-Hodgkin lymphoma. *Pediatric Reports* 2014; volume 6:5332.
13. David O'Connor, Jessica Bate, Rachel Wade, Rachel Clack, Sunita Dhir, Rachael Hough, Ajay Vora, Nick Goulden, and Sujith Samarasinghe. Infection-related

- mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deathson UKALL2003. *Blood*, 14 august 2014, volume 124, number 7.
14. Arun B. Karanwal, Bharat J. Parikh, Parijat Goswami, Harsha P. Panchal, Bhavesh B. Parekh, Kaushal B. Patel. Review of clinical profile and bacterial spectrum and sensitivity patterns of pathogens in febrile neutropenic patients in hematological malignancies: A retrospective analysis from a single center. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology* | Apr-Jun 2013 | Vol 34 | Issue 2.
 15. Malcolm A. Smith; Sean F. Altekruze; Peter C. Adamson; Gregory H. Reaman; and Nita L. Seibel. Declining Childhood and Adolescent Cancer Mortality. *Cancer* August 15, 2014.
 16. Chiara Cattaneo, Francesca Antoniazzi, Mario Tumbarello, Cristina Skert, Erika Borlenghi, Francesca Schieppati, Elisa Cerqui, Chiara Pagani, Marta Petullà, Alessandro Re, Giuseppe Rossi. Relapsing blood stream infections during treatment of acute leukemia. *Ann Hematol* (2014) 93:785–790.
 17. Alix E. Seif, Brian T. Fisher, Yimei Li, Kari Torp, Douglas P. Rheam, Yuan-Shung V. Huang, Tracey Harris, Ami Shah, Matthew Hall, PhD, Evan S. Fieldston, Marko Kavcic, Marijana Vujkovic, L. Charles Bailey, Leslie S. Kersun, Anne F. Reilly, Susan R. Rheingold, Dana M. Walker, and Richard Aplenc. Patient and Hospital Factors Associated With Induction Mortality in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:846–852.
 18. Sylvia Cheng, Jason D. Pole and Lillian Sung. Early deaths in pediatric acute leukemia: a population-based study. *Leukemia & Lymphoma*, July 2014; 55(7): 1518–1522.
 19. Fajardo-Gutiérrez A et al. Epidemiología del cáncer en niños mexicanos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; 49 (Supl 1): S43-S70
 20. Curado M. P., Pontes T., Guerra-Yi M. E., de Camargo Cancela M. Leukemia mortality trends among children, adolescents, and young adults in Latin America. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2011;29(2):96–102.
 21. Jiménez-Hernández E, Jaimes-Reyes EZ, Arellano-Galindo J, García-Jiménez X, Tiznado-García HM, Dueñas-González MT, Martínez Villegas O, Sánchez-Jara B, Bekker-Méndez VC, Ortiz-Torres MG, Ortiz-Fernández A, Marín-Palomares T, Mejía-Aranguré JM. Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia under Treatment with the Protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01. *Biomed Res Int*. 2015;2015:576950.
 22. Rivera-Luna R, Olaya-Vargas A, Velásquez-Aviña M, Frenk S, Cárdenas-Cardós R, Leal-Leal C, Pérez-González O, Martínez-Avalos A. Early death in children with acute lymphoblastic leukemia: does malnutrition play a role? *Pediatric hematology and oncology* 2008;25(1):17-26.
 23. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos RM, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer* 2011; 11:355.
 24. Mejia Arangure JM, Maldonado-Alcázar A, Núñez-Enríquez JC, García-Ruiz CA, et al. (2013) in *Clinical Epidemiology of Acute Lymphoblastic Leukemia: From the Molecules to the Clinic*, Alterations of nutritional status in childhood acute leukemia, ed Mejia Arangure JM (InTech, Rijeka, Croatia), pp 277–296.

25. Carroll WL, Bhojwani D, Min DJ, Raetz E, Relling M, Davies S, Downing JR, Willman CL, Reed JC. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2003:102-31
26. Bakhshi S, Padmanjali KS, Arya LS. Infections in childhood acute lymphoblastic leukemia: an analysis of 222 febrile neutropenic episodes. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008 Jun;25(5):385-92
27. Gupta A, Jain S, Agrawal C, Kapoor G. Successful outcome of mucormycosis in two children on induction therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2013 Oct;34(4):313-6.
28. He YY, Wang Y, Li M, Xue L, Li CH. [Concurrent mucormycosis in children with acute lymphoblastic leukemia at induced remission stage: two case report]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2014 Feb;16(2):152-4.
29. Matloub Y, Bostrom BC, Hunger SP, et al. Escalating intravenous methotrexate improves event-free survival in children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2011; 118:243.
30. Gupta S, Bonilla M, Fuentes SL, Caniza M, Howard SC, Barr R, Greenberg ML, et.al. "Incidence and predictors of treatment-related mortality in pediatric acute leukemia in El Salvador". *B J Cancer* 2009; 100: 1026-1031.
31. Visser JH, Wessels G, Hesseling PB, et al. Prognostic value of day 14 blast percentage and the absolute blast index in bone marrow of children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 18:187.
32. Uckun FM, Sensel MG, Sun L, et al. Biology and treatment of childhood T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998; 91:735.
33. Chen Z, Li J. [Experience in diagnosis and treatment of asparaginase-associated pancreatitis in children]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2014, Nov;52 (11):854-8.
34. Perry MC, Anderson CM, Donehower RC. Chemotherapy. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds. *Clinical Oncology*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2004: 483-535.