



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

## TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGIA PEDIATRICA

### **TITULO DE LA TESIS:**

CAUSA DE MORTALIDAD EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA  
LINFOBLASTICA SIN RECAIDA DEL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRIA DEL 2012 AL 2014

PRESENTA:

**DRA. LAURA DOLORES GARCIA SEGURA**

TUTOR DE TESIS:

DRA. MARTA MARGARITA ZAPATA TARRES



MÉXICO, D. F. 31 DE JULIO 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.

## INDICE

MARCO TEORICO .....	4-9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
JUSTIFICACION.....	8
OBJETIVOS.....	9
METODOLOGIA.....	9
RESULTADOS .....	15
DISCUSION .....	26
CONCLUSION.....	28
BIBLIOGRAFIA.....	29-30

# CAUSAS DE MORTALIDAD EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA SIN RECAIDA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA DEL 2012 AL 2014

## Resumen estructurado

### ANTECEDENTES

#### 1.- Generalidades de cáncer en pediatría

Se denomina cáncer a un grupo de enfermedades caracterizadas por el crecimiento incontrolado y propagación de las células anormales que de no detenerse puede llegar a producir la muerte.

La etiología del cáncer es desconocida sin embargo se ha visto la influencia tanto de factores externos como internos que pueden ejercer acción conjunta o en secuencia para iniciar o promover la carcinogénesis.

Se estima que en el mundo existen 12 millones de personas diagnosticadas con cáncer, de los cuales el 3% (360 000) son niños.<sup>1</sup> Asimismo el cáncer es la segunda causa de muerte en menores de 20 años a nivel mundial.

El cáncer en la población pediátrica entre 5 y 14 años de edad representa la segunda causa de muerte a nivel mundial. Se presenta entre 1 y 5% del total de las neoplasias en la población con cáncer. De acuerdo a las cifras del INEGI el número total de habitantes de la República Mexicana es de 104 millones y de éstos, cerca del 60% son representados por una población menor de 18 años de edad, considerándose así, un problema de salud pública.<sup>1</sup>

La frecuencia del cáncer de acuerdo a reportes de la Organización Mundial de la Salud en población menor de 18 años en los Estados Unidos de Norteamérica se

ha documentado en 150 casos/millón/año, mientras que en México se reporta en 122 casos/millón/año.<sup>1</sup> En un estudio retrospectivo de Rivera Luna y col; se reporta que la Incidencia del cáncer infantil en los países de bajos ingresos es menor que en los países industrializados y que la alta incidencia de cáncer en niños mexicanos indica la necesidad de un enfoque de salud pública nacional más vigoroso con la participación activa del gobierno federal para identificar los casos nuevos de cáncer en niños.<sup>2</sup>

A pesar de que se desconocen las causas del cáncer en el niño, existen suficientes conocimientos teóricos para poder afirmar que la exposición a compuestos ambientales como los derivados del benceno y los plaguicidas, así como la exposición a campos electromagnéticos, pueden ser causantes de neoplasias en la población infantil.<sup>3</sup> A medida que México se convierte en un país más industrializado y desarrollado; habrá una mayor exposición de los niños a los factores externos y por lo tanto un mayor riesgo de cáncer.<sup>2</sup>

## 2.- Generalidades de leucemias linfoblásticas agudas

La tercera parte de los casos de cáncer en niños detectados en Europa, Asia y América, corresponden a Leucemia linfoblástica aguda, seguidos por los tumores del Sistema Nervioso Central y Linfomas.

La frecuencia de las neoplasias difiere según el país. En México se señala un predominio de las leucemias, las cuales representan el 50.8% de todas las neoplasias<sup>2,9</sup> y de éstas, la leucemia linfoblástica aguda es la más frecuente alcanzando hasta el 75% del total de los casos.<sup>3</sup> La segunda neoplasia más frecuente es el linfoma en un 10.1%, seguido de tumores del sistema nervioso central en 9% y de las neoplasias reticulares se incluyó a los casos de histiocitosis de células de Langerhans que se presentaron en un 2.3%.<sup>2</sup>

## 3.- Mortalidad en LLA

En los países desarrollados, durante las décadas recientes se han documentado tres fenómenos relacionados con el cáncer en la niñez y en la adolescencia: la

incidencia, que al parecer ha incrementado, una disminución en la mortalidad y un aumento de la sobrevida.<sup>2,5,6,14</sup>

En el ámbito mundial se ha reportado una tendencia en la disminución de la mortalidad por cáncer en niños.<sup>1</sup> Además, se considera que particularmente las muertes por cáncer en niños y adolescentes han disminuido en países que cuentan con tecnologías terapéuticas más desarrolladas y lo contrario corresponde a los países en desarrollo que no reflejan esta disminución en sus tasas de mortalidad.<sup>2</sup> Algunos estudios realizados en Estados Unidos reportan un aumento en la sobrevida de niños con cáncer que han participado en algún protocolo terapéutico.<sup>3</sup>

En los Estados Unidos, la mortalidad empezó a disminuir desde los años sesenta a partir de la creación de instituciones para la atención y apoyo a grupos de niños con cáncer, particularmente del Instituto Nacional del Cáncer.<sup>3</sup> Dichos esfuerzos se centraron en la formación de personal capacitado y en el establecimiento de protocolos específicos para el tratamiento de dichas enfermedades, donde cada año se registra a más niños con este padecimiento, por lo que las tasas de mortalidad por esta enfermedad han disminuido significativamente.<sup>4</sup>

Las tasas de mortalidad disminuyeron de ocho a menos de tres por cada 100 000 niños y la sobrevida aumentó independientemente del tiempo de diagnóstico, a pesar del aumento en la incidencia de la enfermedad.<sup>4</sup> Distintos países de América, Asia, Europa y Oceanía han presentado un patrón muy similar.<sup>5,6</sup>

En contraste, aún existen países latinoamericanos donde se observa un aumento sostenido de la mortalidad por cáncer en niños y México es uno de los más afectados.<sup>5</sup> Según cifras del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en México el cáncer en niños ocupa los primeros lugares en mortalidad y se encuentra sólo por debajo de las muertes accidentales en el grupo de 1 a 14

años. La gran desigualdad que existe en distintas regiones del país, la falta de acceso a servicios de salud y la pobre tecnología con la que se cuenta pueden ser determinantes en el aumento de las tasas de mortalidad en niños, según se ha reportado en la literatura médica internacional.<sup>1</sup>

El estudio de la mortalidad por cáncer en niños tiene gran relevancia porque permite localizar zonas prioritarias donde la gente no está recibiendo tratamiento de manera adecuada o simplemente no tiene oportunidades de acceso a un tratamiento integral.<sup>3</sup>

En México no se tienen suficientes datos para el estudio de la incidencia y la sobrevida debido a que no existe un registro nacional de cáncer, sin embargo, se cuenta con los datos de los certificados de defunción que resultaron de gran utilidad para identificar un incremento en las tasas de mortalidad por cáncer en niños y adolescentes en los últimos 20 años; el mayor aumento es en el caso de los adolescentes.

El patrón de mortalidad que presentaron los niños con cáncer en México fue el estadounidense/europeo<sup>15</sup> que presenta mayor número de muertes por leucemias, seguidas por tumores del sistema nervioso y linfomas.

En un estudio realizado en países europeos se observó que en el año de 1990 México compartía la misma tasa de mortalidad con otros 20 países. Para 2007, México no sólo presentaba un aumento en la tendencia de la mortalidad junto con Estonia y Latvia, sino que presentó la mayor tasa de mortalidad por cáncer en niños.<sup>3</sup> En otro estudio donde a México se le compara con países de América, Asia y Oceanía se reportan los mismos resultados que el estudio europeo.<sup>5</sup>

El estudio de la mortalidad por cáncer en niños en países donde no se tienen registros de cáncer de base poblacional traduce la efectividad en los tratamientos y el acceso a ellos, por lo que un incremento en las tasas de mortalidad hace

evidente un mal manejo terapéutico y poco acceso de estas opciones para los niños que padecen esta enfermedad.

#### 4.- Factores asociados a mortalidad en leucemias

Las complicaciones que sufren los niños con leucemia Linfoblástica aguda (LLA) son tratadas con éxito a medida que ha mejorado el soporte oportuno con hemoderivados, terapia intensiva, antibióticos y equipo médico capacitado.<sup>1</sup> Se ha demostrado que la sobrevida de los niños con LLA, además del tratamiento oportuno y multidisciplinario, depende del cumplimiento de estándares internacionales y de contar con la infraestructura necesaria.

Las complicaciones más frecuentes de la LLA son las infecciones, que se manifiestan principalmente por fiebre.<sup>4,5</sup> Se ha propuesto que el tratamiento en estos pacientes, que además cursan con neutropenia, debe ser agresivo, debido al riesgo de presentar bacteriemia y, eventualmente, la muerte.<sup>6</sup> Existen algoritmos establecidos consensuados en las Guía Clínicas de atención de los niños con cáncer del *Children's Oncology Group*(GCCOG).<sup>7</sup> Estas guías contemplan la exploración física completa y los análisis de laboratorio (biometría hemática y cultivos de orina, evacuaciones y catéteres, cuando aplique) durante el primer contacto con el paciente. La administración de los antibióticos debe suceder durante los primeros 60 minutos de la llegada del paciente y modificarse si después de 72 horas continúa la fiebre, o antes, si el estado hemodinámico del paciente se deteriora.

Las complicaciones que siguen en el orden de frecuencia son la anemia y la trombocitopenia.<sup>9</sup> Pueden ser secundarias a la LLA o a la toxicidad de la quimioterapia, y se consideran importantes porque también ponen en riesgo la vida.<sup>10</sup> Las metabólicas como el síndrome de lisis tumoral relacionado con hiperleucocitosis en las leucemias linfoblásticas agudas principalmente, ocasionan leucostasis, que a su vez origina falla respiratoria, trombosis venosa central,



hemorragias y trombosis del sistema nervioso central por lo que se debe de iniciar tratamiento preventivo.<sup>7</sup>

Los reportes en la literatura comunican que más de un tercio de las causas de muerte en pacientes con LLA se deben a complicaciones infecciosas. Asimismo, Ribeiro y colaboradores han reportado una mortalidad de 10%, secundaria a complicaciones.<sup>14</sup>

En otro estudio realizado en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) se encontró que más del 60% de las complicaciones se presentan en la fase inicial de la enfermedad como son: diagnóstico, ventana de esteroide, inducción a la remisión y consolidación.<sup>7</sup> La neumonía y sepsis de etiología bacteriana son las causas más frecuentes de muerte en estos pacientes.<sup>10</sup>

En Honduras, se ha reportado que 64.6% de los niños con LLA presentan complicaciones únicamente durante la inducción a la remisión, con una mortalidad de 8%. Las más frecuentes son las complicaciones infecciosas, seguidas de las hematológicas y metabólicas.<sup>15</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A pesar de los estudios realizados en el mundo y en México acerca de los factores asociados a mortalidad en niños con LLA sin recaída los pacientes siguen muriendo por causas potencialmente evitables.

## **JUSTIFICACION**

A pesar de los estudios realizados en el mundo y en México acerca de los factores asociados a mortalidad en niños con LLA sin recaída los pacientes siguen muriendo por causas potencialmente evitables. El identificar estos factores y las

causas de muerte de los pacientes, nos ayudará a establecer medidas preventivas y mejorar la supervivencia de nuestros pacientes.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuáles son las causas de muerte de los pacientes pediátricos con LLA sin recaída en el INP?

## **OBJETIVO**

Identificar las causas de muerte de los pacientes pediátricos con LLA sin recaída en el INP del 2012 al 2014

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Describir las características socio-demográficas y clínicas de los pacientes que fallecieron con diagnóstico de LLA en el Servicio de Oncología del INP
2. Identificar la fase del tratamiento en la que fallecieron los pacientes con diagnóstico de LLA en el Servicio de Oncología del INP.
3. Describir las características clínicas del evento de muerte de los pacientes que fallecieron con diagnóstico de LLA en el Servicio de Oncología del INP

## **METODOLOGIA**

### **CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

- Observacional.
- Descriptivo.
- Transversal.

- Retrolectivo.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **POBLACIÓN OBJETIVO:**

Pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA que fallecieron en el servicio de Oncología de un hospital de 3er nivel de atención en México del 2012 al 2014.

### **POBLACIÓN ELEGIBLE:**

Pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA que fallecieron registrados en el programa del seguro popular en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2012 a diciembre del 2014.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Expedientes de pacientes de cualquier sexo.
2. Pacientes registrados en el programa del seguro popular en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2012 a diciembre de 2014
3. Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico reciente de LLA corroborado por reporte de aspirado de medula ósea en el Instituto Nacional de Pediatría.
4. Expedientes de pacientes que hayan acudido al servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2012 a diciembre de 2014.
5. Expedientes de pacientes sin tratamiento con quimioterapia previo al ingreso al Instituto Nacional de Pediatría.

6. Expedientes de pacientes que cuenten con los siguientes datos: edad, diagnóstico de LLA, características clínicas, fase de tratamiento y certificado de defunción.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Expedientes de pacientes que hayan abandonado tratamiento o trasladados a otra unidad.
2. Pacientes registrados en el programa del seguro popular en el Servicio de Oncología como un evento de recaída.

### **VARIABLES DE ESTUDIO**

#### Eventos de Muerte:

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidad de medición</b>
<b>Muerte</b>	Extinción del proceso <u>homeostático</u> y por ende el fin de la vida.	Cualitativa nominal dicotómica		Presente/ Ausente

#### Independientes:

<b>NOMBRE DE LA VARIABLE</b>	<b>DEFINICION</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>CODIFICACION DE LA VARIABLE</b>
<b>Características del paciente al diagnóstico</b>			
<b>Edad</b>	Tiempo del nacimiento a la fecha del estudio	Numerica continua	En meses
<b>Sexo</b>	Género de acuerdo a fenotipo	Cualitativa nominal dicotómica	1= masculino 2=femenino
<b>Inmunofenotipo</b>	Resultado del cariotipo	Cualitativa nominal dicotómica	1= B 2= T
<b>Indice de DNA</b>	Numero de cromosomas	Cualitativa nominal	1= hipodiploide 2= hiperdiploidia

	del blasto		
<b>Traslocacion</b>	Alteracioncito genetica	Cualitativa nominal	1= t(1;19) 2= t(4;11) 3= t(9;22) 4= t(12;21) 5= monosomia 7
<b>Riesgo</b>	Riesgo de recaída	Cualitativa nominal	1= riesgo estándar 2= alto riesgo
<b>Infiltración a SNC</b>	Presencia de blastos en liquido cefalorraquideo	Cualitativa nominal	1= presente 2= ausente
<b>Infiltración a testículos</b>	Presencia de blastos en testículos	Cualitativa nominal	1= presente 2= ausente
<b>Características socio-demográficas</b>			
<b>Sitio de residencia</b>	Sitio de origen del paciente	Cualitativa nominal	1= DF 2= Estado de México 3= Puebla 4= Veracruz
<b>Escolaridad papa</b>	Nivel de estudios	Cualitativa nominal	1= primaria 2=secundaria 3= preparatoria 4=licenciatura 5= desconoce
<b>Escolaridad mama</b>	Nivel de estudios	Cualitativa nominal	1= primaria 2=secundaria 3= preparatoria 4=licenciatura 5=estudios de posgrado
<b>Factores de riesgo médicos presentes antes de la defunción del paciente</b>			
<b>Infecciones crónicas</b>	Infecciones previas a la LLA		1= hepatitis 2= citomegalovirus
<b>Enfermedades de base</b>	Enfermedades previas a la LLA	Cualitativa nominal	1= sx Down 2= inmunodeficiencias
<b>En qué servicio tuvo la atención final</b>	Servicio del hospital donde murió el paciente	Cualitativa nominal	1= urgencias 2= terapia intensiva 3= oncología
<b>Factores de riesgo médicos presentes en el evento de la defunción del paciente</b>			
<b>Tiempo entre la fiebre,</b>	Tiempo entre	Numérica	En horas

<b>sangrado (del motivo de consulta) y la llegada al hospital</b>	la fiebre, sangrado (del motivo de consulta) y la llegada al hospital	continua	
<b>Tiempo entre la llegada al hospital o detección del problema en piso y su atención</b>	Tiempo entre la llegada al hospital o detección del problema en piso y su atención	Numérica continua	En horas
<b>Certificado de defunción</b>			
<b>Causa de muerte</b>	Causa escrita en el certificado de defunción		1=choque séptico 2=sangrado 3=síndrome de dificultad respiratoria 4=muerte encefálica
<b>Muerte evitable</b>	Análisis de acuerdo al Comité de Mortalidad si se presentó	Cualitativa nominal	1=si 2=no 3=posiblemente evitable
<b>Autopsia</b>	Se realizó la autopsia?		1=si 2=no

### **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:**

- Se solicitará la base de datos de los pacientes registrados en el programa de Seguro Popular en el Servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido de enero de 2012 a diciembre del 2014.
- Se realizará un listado de expedientes de pacientes que fallecieron en este periodo
- Se realizará la búsqueda de expedientes de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Se realizará recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio (edad, sexo, características clínicas, fase de tratamiento y causa de la muerte).

- Se creará una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribirá toda la información recolectada para su análisis posterior con el programa estadístico SPSS 20.0.

## **RECURSOS:**

### **MATERIALES:**

- Expediente clínico
- Hoja de recolección de datos
- Certificado de Defunción

### **HUMANOS:**

- Residente de Oncología: Realizará el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico, recolectará la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
- Investigadores responsables: Elaboración del protocolo y marco teórico y seguimiento del estudio.
- Asesor metodológico: Es el responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, la redacción de éste, así como apoyar en el análisis de la información para la presentación de los resultados.

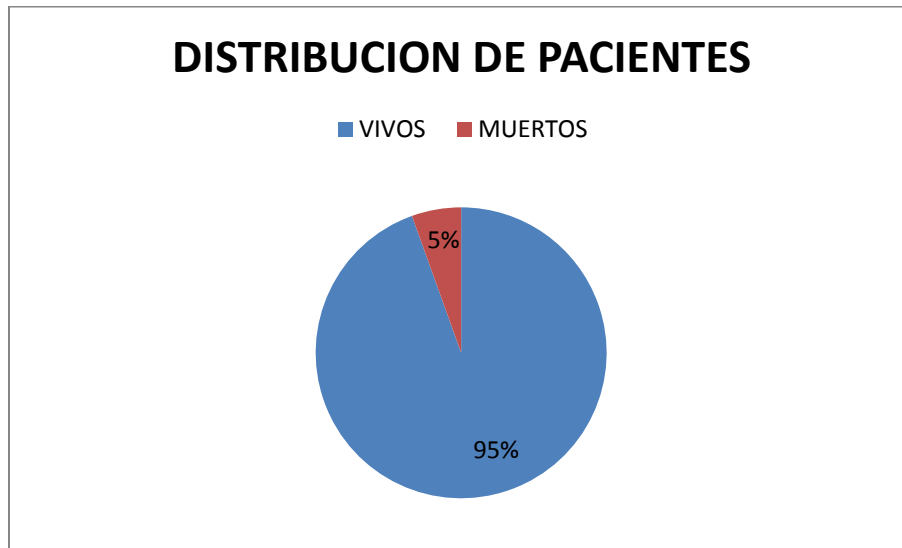
## **FINANCIAMIENTO:**

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al INP, dado que es un estudio descriptivo y retrolectivo no generará gastos adicionales al Instituto Nacional de Pediatría.

## **RESULTADOS**

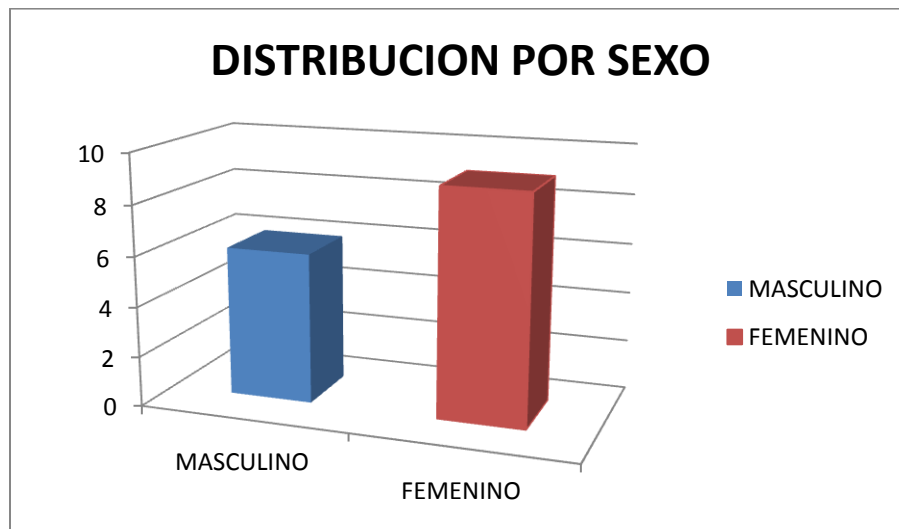
De los 270 casos registrados en el Seguro Popular con el diagnóstico de LLA se reportaron 15 defunciones en pacientes con primera remisión lo que representa el 5% del total de casos, lo cual está dentro de lo esperado, ya que la literatura internacional reporta que fallece entre el 5 y 3 % de los pacientes en la 1ra remisión.<sup>16</sup>

Tabla 1.- Proporción de pacientes muertos del total de niños con LLA – INP



En cuanto a la distribución por sexo, se reportaron 6 pacientes del sexo masculino y 9 del sexo femenino.

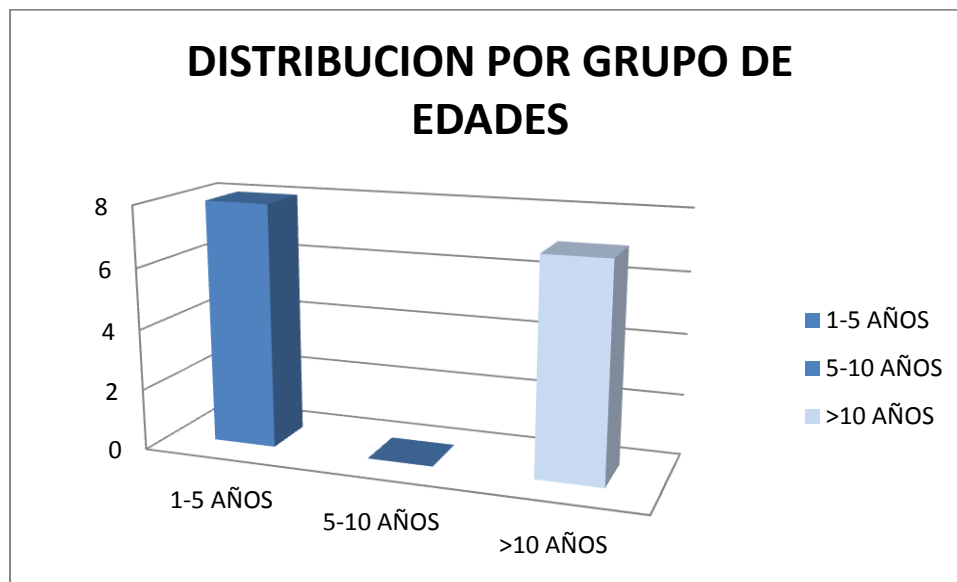
Tabla 2.- Distribución de pacientes muertos con LLA por sexo -INP





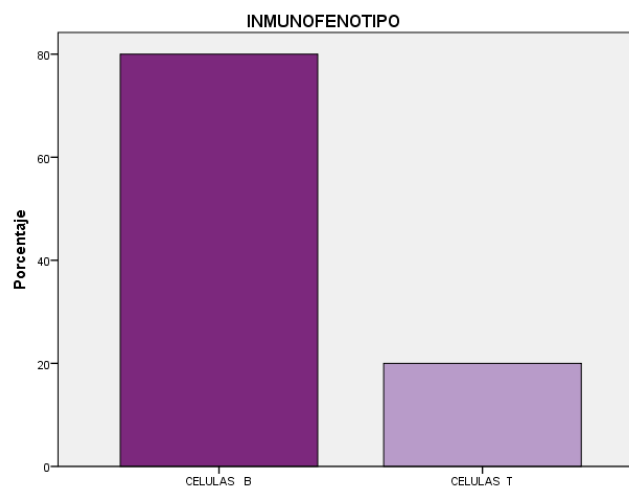
En cuanto a la edad el promedio fue de 8 años con un rango de 1 año a 17 años, por grupos etarios la distribución fue: de 1-5 años fallecieron 8 pacientes, de 5-10 años ningún paciente y > 10 años 7 pacientes, el mayor número de defunciones ocurrió a los 4 años de edad con 4 pacientes.

Tabla 3.- Distribución de pacientes muertos con LLA por edad -INP



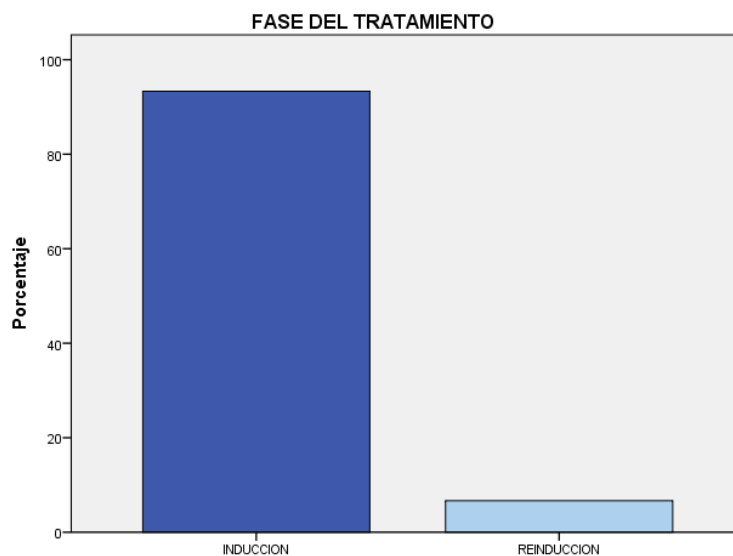
En lo que respecta a las características de la LLA: se encontraron 12 pacientes con inmunofenotipo de células B y 3 pacientes con inmunofenotipo de células T.

Tabla 4.- Inmunofenotipo de pacientes muertos con LLA -INP



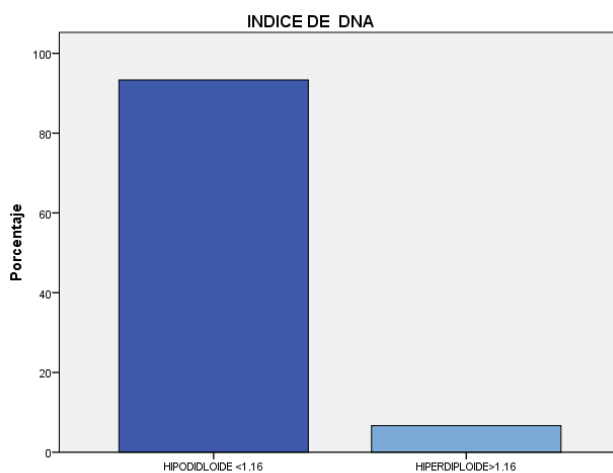
De éstas 15 defunciones, 14 se presentaron durante la fase de inducción a la remisión y 1 defunción en la fase de mantenimiento durante la reinducción.

Tabla 5.- Etapa del tratamiento donde se presentó la defunción de pacientes con LLA -INP

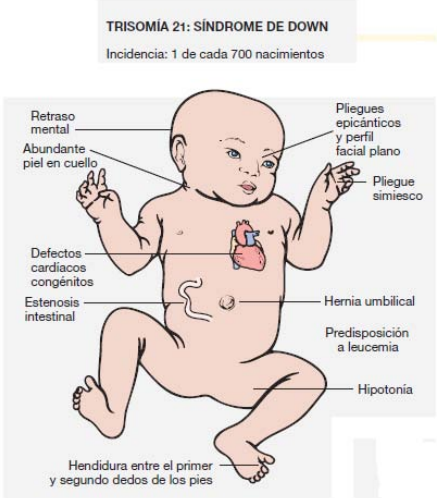


De acuerdo al índice de DNA 14 pacientes presentaron hipodiploidia con un índice de DNA  $<1.16$  y un paciente presentó hiperdiploidia con un índice de DNA  $>1.16$ .

Tabla 6 .- Índice de DNA de pacientes muertos con LLA -INP



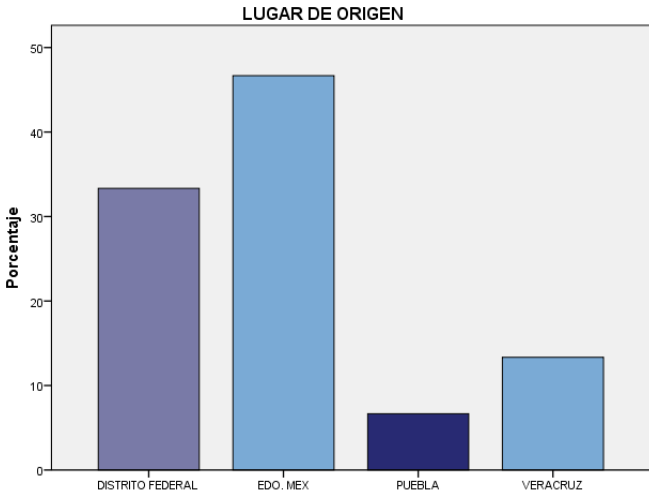
En cuanto a las traslocaciones solo se reportó un paciente con monosomía del cromosoma 7 el cual presentaba síndrome de Down, la cual fue la única enfermedad crónica que se encontró en los casos. En el resto de los pacientes no se encontraron traslocaciones.



En lo que respecta a las infecciones crónicas se encontró solo un paciente con infección por virus de Epstein Barr, el cual cursó con un síndrome mielodisplásico que posteriormente se diagnosticó con LLA. Los 15 pacientes fueron de alto riesgo

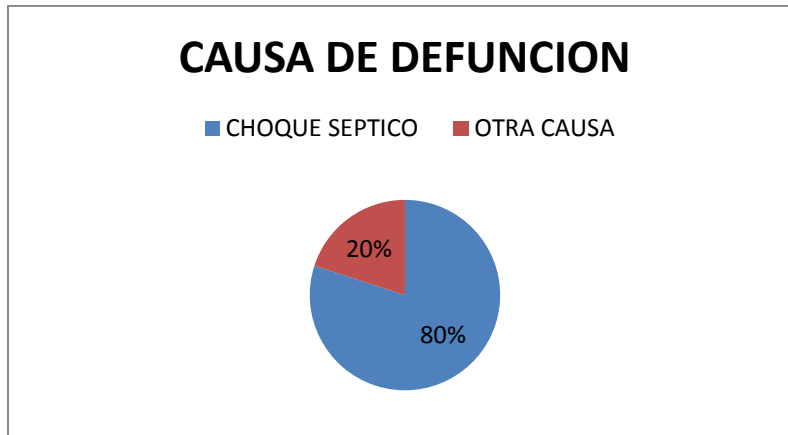
La distribución de pacientes según el estado de residencia fue 5 pacientes del D.F., 7 pacientes Edo. México, un paciente de Puebla y 2 pacientes de Veracruz.

Tabla 7.- Lugar de origen de pacientes muertos con LLA -INP



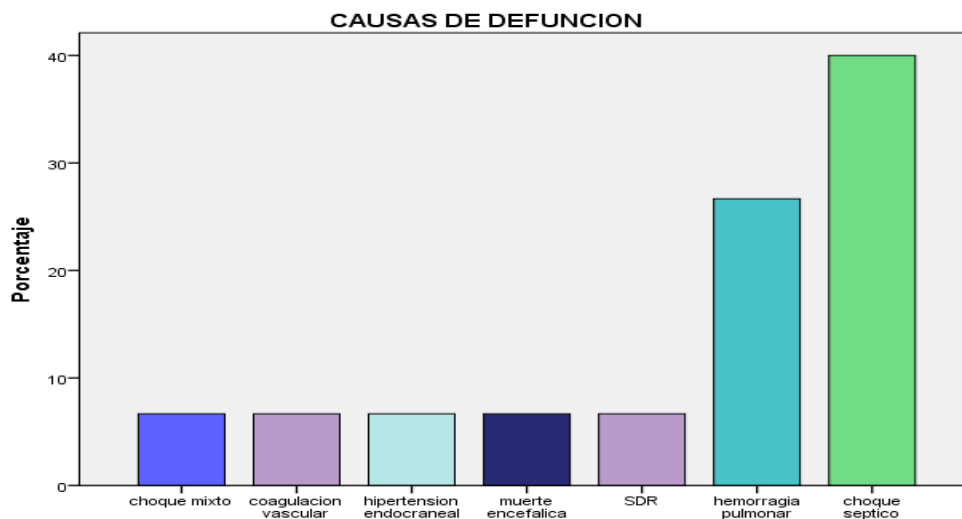
De las causas de defunción si englobamos las causas reportadas en el certificado como causa 1, causa 2 y causa 3, la que predominó fue el choque séptico en 12 pacientes lo que representa el 80% del total de la muestra.

Tabla 8.- Principal causa de muerte de niños con LLA en el INP



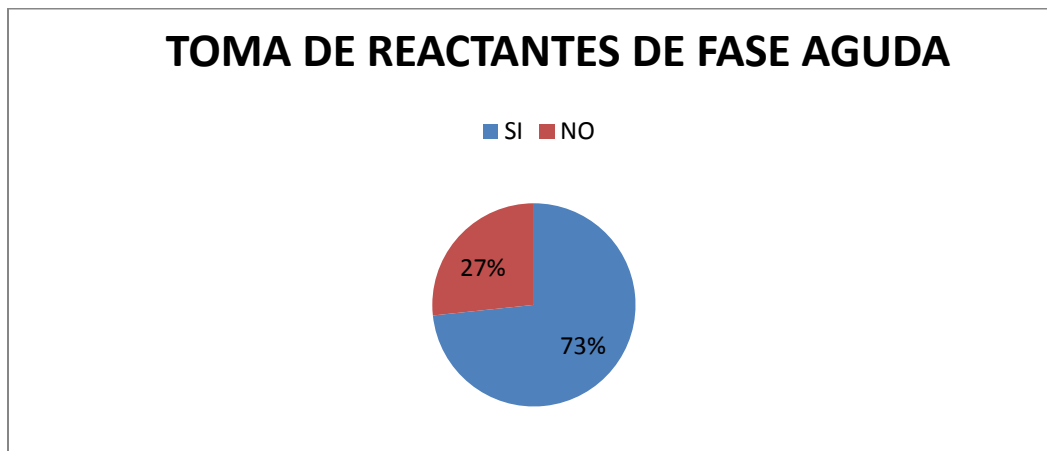
Enfocándonos en la causa número uno, la que predominó fue el choque séptico, el cual se reportó en 6 pacientes (40% de los casos). La 2da causa reportada en el certificado por frecuencia fue hemorragia pulmonar la cual se reportó en 4 pacientes, seguida de la muerte encefálica un paciente, síndrome de dificultad respiratoria un paciente, choque mixto un paciente, hipertensión endocraneal un paciente y coagulación intravascular un paciente.

Tabla 9.- Causa directa de muerte de de niños con LLA en el INP



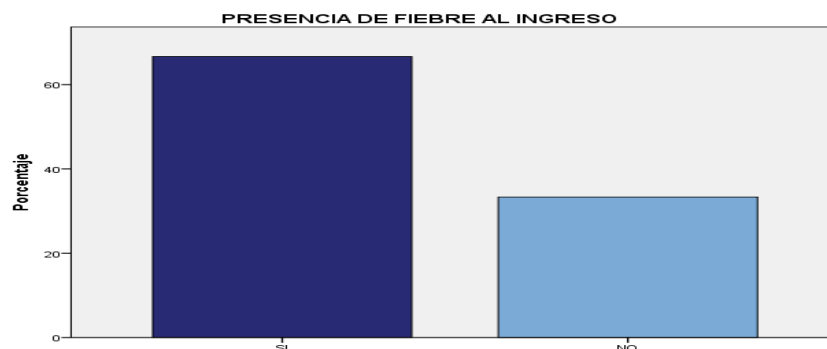
Con respecto a si siguieron las guías Clínicas del NCI se encontró que de los 15 pacientes solo a 11 pacientes se les tomo reactantes de fase aguda (PCR, VSG) lo que representa el 73% del total de pacientes.

Tabla 10.- Frecuencia de toma de reactantes de fase aguda en su protocolo de abordaje inicial (Guías de Children´s Oncology Group) a niños con LLA en el INP y que murieron por choque séptico.



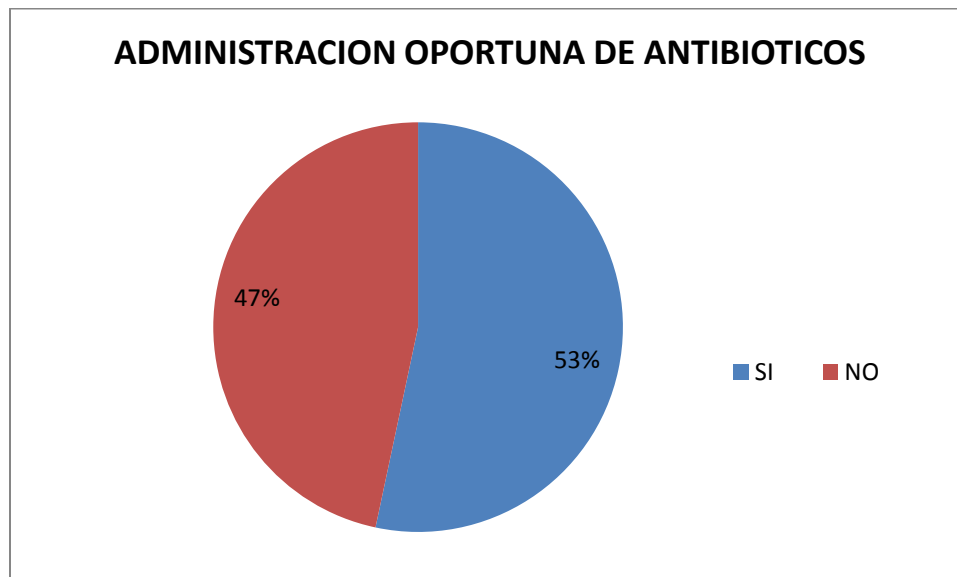
Se encontró que de los 15 pacientes, 10 presentaron fiebre al momento del ingreso lo que representa el 66% del total de la muestra, todos los pacientes presentaron anemia en diferentes grados, así como neutropenia y trombocitopenia.

Tabla 11.- Presencia de fiebre en niños con LLA en el INP.



Con respecto a la administración oportuna de los antibióticos tomando en cuenta el tiempo desde su ingreso hasta la administración de los mismo. Esta fue correcta (dentro de los primeros 60 min) solo en 8 pacientes lo que representa el 53% del total.

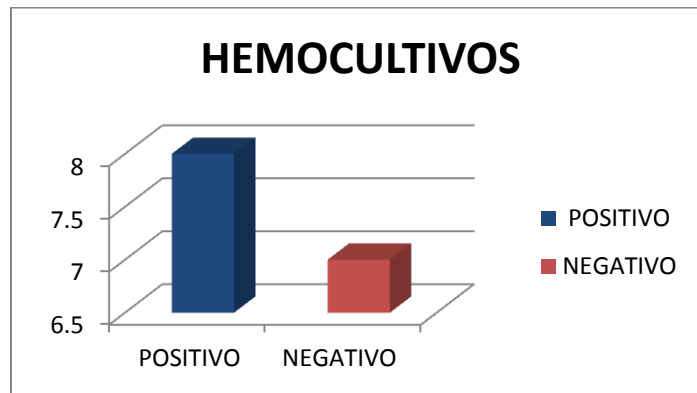
Tabla 12.- Frecuencia de administración de antibióticos en los primeros 60 minutos en niños con LLA que murieron finalmente por choque séptico en el INP.



En cuanto a la toma de hemocultivos periféricos de los 15 pacientes solo se les tomo a 8 pacientes lo cual representa el 53% del total de la muestra. Hemocultivos centrales se les tomó a 11 pacientes el 73% del total. Urocultivo solo se les tomo a 6 pacientes el 40%.

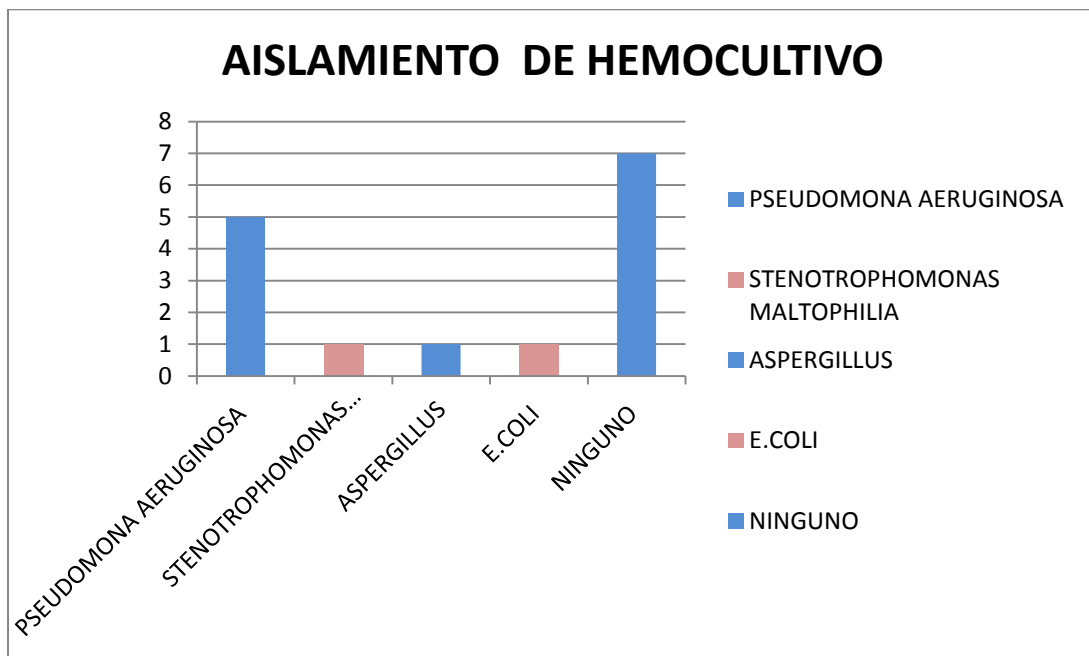
De los hemocultivos centrales se logró aislar un microorganismo en 8 pacientes lo que representa el 53% del total de las defunciones.

Tabla 13.- Frecuencia de positividad de hemocultivos en niños con LLA que murieron finalmente por choque séptico en el INP.



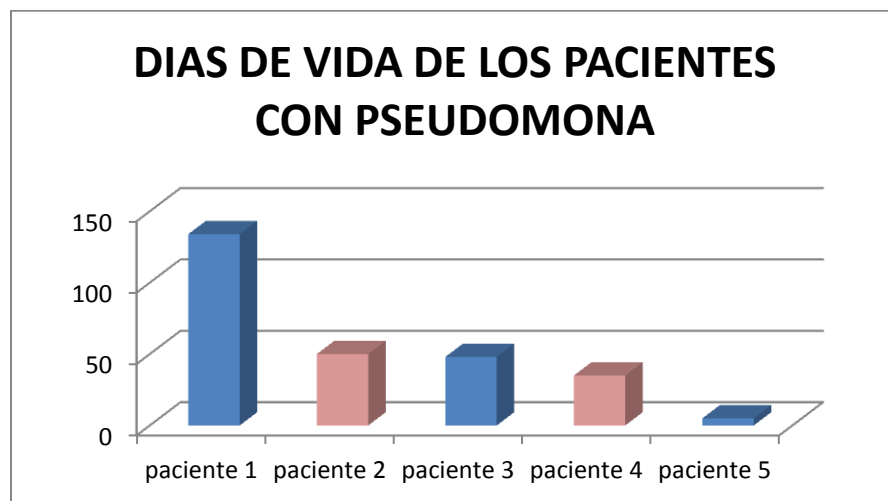
El microorganismo que predominó fue *pseudomonas aeruginosa* en 5 pacientes el 62% del total de los aislamientos. Sin embargo en 7 pacientes no se logró aislar ningún microorganismo.

Tabla 14.- Frecuencia de microorganismos aislados en niños con LLA que murieron finalmente por choque séptico en el INP.



De los 5 pacientes en los cuales se aisló *pseudomonas aeruginosa* los días de vida desde el diagnóstico hasta el momento de la defunción fueron: el primer paciente vivió 134 días, el 2do paciente 50 días, el tercer paciente 48 días, el cuarto 35 días y finalmente el quinto únicamente vivió 5 días.

Tabla 15.- Días de vida de los niños con LLA que murieron finalmente por choque séptico en el INP y que tuvieron un hemocultivo positivo para *Pseudomonas aeruginosa*.



En lo que respecta a la cobertura antimicrobiana que recibieron los pacientes en los que se aisló la *pseudomonaaeruginosa* se encontró que solo un paciente recibió el esquema de antibióticos indicado. El esquema que recibió cada paciente se muestra en la tabla 16.

Tabla 16.- Antibióticos de los niños con LLA que murieron finalmente por choque séptico en el INP y que tuvieron un hemocultivo positivo para *Pseudomonasaeruginosa*



PACIENTE	ESQUEMA ANTIMICROBIANO
Paciente 1	Clindamicina/ Ceftriaxona
Paciente 2	Meropenem/ Vancomicina
Paciente 3	Meropenem/ Vancomicina / Piperaciclina- Tazobactam
Paciente 4	Ceftazidima / Meropenem / Piperaciclina- Tazobactam
Paciente 5	Vancomicina / Metronidazol

Desde el diagnóstico de LLA hasta el momento de la defunción se encontró que 6 pacientes vivieron de 1 a 30 días, 7 pacientes vivieron de 30 a 60 días y 2 pacientes vivieron más de 60 días.

Tabla 17.- Días de vida desde el diagnóstico hasta la muerte de los niños con LLA que murieron en el INP.

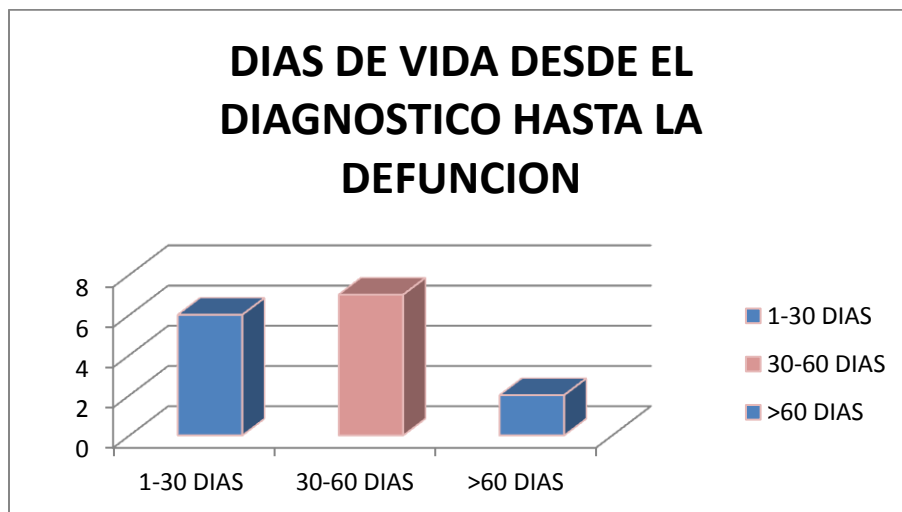


Tabla 18.- Análisis de las características de las causas de muerte de los pacientes con LLA en el INP

SEXO DEL PACIENTE	EDAD (años)	INMUNO FENOTIPO	FASE DEL TRATAMIENTO	CAUSA DE MUERTE	AISLAMIENTO	EVITABLE	PBE ACCION
Masculino	2	Cel T	Reinducción	Coagulación vascular	Pseudomona	SI	Antibiótico específico
Femenino	12	Cel B	Inducción	Choque séptico	E. coli	SI	Antibiótico específico
Masculino	11	Cel B	Inducción	Choque séptico	Ninguno	NO	
Masculino	16	Cel B	Inducción	Choque séptico	Ninguno	NO	
Femenino	11	Cel B	Inducción	Choque séptico	Ninguno	NO	
Femenino	4	Cel T	Inducción	Hemorragia pulmonar	Pseudomona	SI	Antibiótico específico
Masculino	16	Cel B	Inducción	Síndrome de dificultad re	Pseudomona	SI	Antibiótico específico
Masculino	15	Cel B	Inducción	Hemorragia pulmonar	Aspergulluis	SI	Antifúngico específico
Masculino	3	Cel T	Inducción	Hemorragia pulmonar	Ninguno	NO	
Femenino	17	Cel B	Inducción	Choque séptico	Pseudomona	SI	Antibiótico específico
Femenino	3	Cel B	Inducción	Muerte encefélica	Pseudomona	SI	Antibiótico específico
Femenino	3	Cel B	Inducción	Hemorragia pulmonar	Pseudomona	SI	Antibiótico específico
Femenino	3	Cel B	Inducción	Hipertension Endocraneal	Ninguno	NO	
Femenino	1	Cel B	Inducción	Choque mixto	Ninguno	NO	
Femenino	2	Cel B	Inducción	Choque septico	Stenotrophomona	SI	Antibiótico específico

## **DISCUSION**

En nuestro país pocos son los estudios que analizan el comportamiento y la mortalidad de la LLA en población menor de 18 años y las investigaciones que se han realizado son pocas, lo que implica que se desconozca, por un lado, el comportamiento de la LLA, y por el otro, el impacto global que esta tiene en la población mexicana menor de 18 años.

Las cifras de mortalidad son una herramienta útil para conocer los problemas de salud que una población tiene. Con relación a LLA en niños, se han señalado limitaciones para el uso de los datos porque en los certificados de defunción se utiliza la clasificación topográfica basada en la CIE- 10<sup>16</sup> para las neoplasias en adultos. Para clasificar las neoplasias en los niños, a partir de 1987 se estableció una clasificación basada en el aspecto histológico y no en la región topográfica, en donde se desarrolla la neoplasia. A ésta se le conoce como la Clasificación Internacional para Cáncer en los Niños<sup>19</sup> (CICI). Desafortunadamente, en México los certificados de defunción no se codifican conforme a la CICI.

Al observar la mortalidad por LLA en menores de 18 años durante el período de estudio, se encontró que la proporción de defunciones en este grupo (5%) con respecto a la población general es aparentemente baja. Sin embargo, se considera que no es de poca importancia, ya que cuando el fenómeno se analiza al interior del grupo, se observa que la LLA ocupa los primeros lugares de mortalidad.

Por otro lado, si se analizara la mortalidad por LLA con el indicador de años de vida potencialmente perdidos (AVPP), que señala el impacto que una patología causa en la salud de la población, se observaría que los niños mexicanos que mueren por LLA sólo son superados en AVPP por la mortalidad asociada a cáncer cérvico-uterino; desafortunadamente son datos con los que no se cuenta al respecto. Lo anterior permite reflexionar sobre la importancia que tiene la LLA en

este grupo de edad como un problema de salud, debido a que México es un país con población joven,<sup>15</sup> conformada casi en 50% por menores de 18 años.

Un estudio llevado a cabo en los EEUU,<sup>22</sup> entre 1975 y 1995, menciona que las defunciones por leucemias en menores de 15 años disminuyeron en 50% (con una significancia estadística de 3.4% por año), y que 34% de todas las muertes en menores de 20 años se debieron a leucemias. Dicha disminución se debió a los avances en la atención médica a través de la creación de Grupos Corporativos,<sup>13</sup> estos hallazgos tienen el propósito de establecer programas institucionales y/o nacionales para disminuir la mortalidad por leucemias en la población menor de 20 años. La cual pudiera ser una estrategia a seguir en nuestro país, para de esta manera disminuir la mortalidad por LLA.

Lo cierto es que en el país no se observa un descenso en la mortalidad por cáncer en menores de 18 años por lo que surgen los siguientes retos. Por un lado, crear un registro nacional de cáncer para que a partir de él se realice un mayor número de investigaciones donde se estudie el verdadero comportamiento de la incidencia y la sobrevivencia de niños con LLA en México. Lo anterior permitiría poder evaluar los resultados efectivos en relación con el tratamiento de LLA en México con respecto al resto del mundo, donde se observa un aumento claro en la sobrevivencia.<sup>4</sup>

En cuanto a la presentación de defunciones por leucemias por género, en los resultados de esta investigación, se encontró predominio del género femenino con relación al masculino, lo cual es diferente a los estudios realizados en otros países<sup>17</sup>. Al analizar el impacto que genera la mortalidad por leucemias en la población menor de 18 años, se observó que los grupos más afectados fueron los de 1 a 5 años y >10 años, existe una diferencia marcada con relación al grupo de 5 a 10 años donde no se registró ninguna defunción. Esto es similar a lo reportado en EEUU, en donde datos del Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER),<sup>17</sup> la tendencia en menores de 20 años ha sido descendente, siendo ésta mayor en el grupo de menores de cinco años de edad.<sup>18</sup>

Otro tema importante que se debe analizar es el estudio de LLA en adolescentes y las instituciones de salud donde son atendidos; ya existen estudios que indican que la atención es mejor en centros pediátricos que en los de adultos.<sup>18</sup>

## **CONCLUSIONES Y LIMITANTES DEL ESTUDIO**

Todas las muertes fueron intrahospitalarias. La proporción de muertes de todos los pacientes menores de 18 años con LLA está dentro de los parámetros internacionales de calidad de atención. Es importante mencionar que todas estas muertes son potencialmente evitables lo que nos abre un campo de acción para mejorar aún más. Existe una alta tasa de aislamiento de gérmenes lo que nos obliga a realizar cambios con el servicio de infectología de las guías de abordaje inicial de éstos pacientes.

Este es un estudio descriptivo que únicamente analiza a los pacientes que presentaron el evento muerte. El paso a seguir para darle el peso exacto a cada uno de los factores que identificamos en este estudio es la realización de un estudio de casos y controles donde se deben aparear los pacientes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Fajardo-Gutiérrez A, Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, Palma-Padilla V, Carreón-Cruz R, Mejía-Aranguré JM. General and specific incidence of cancer among children affiliated to the Mexican Institute of Social Security. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007;45:579-592.
2. Abdullaev FI, Rivera-Luna R, Roitenburd-Belacortu V, Espinosa-Aguirre J. Pattern of childhood cancer mortality in Mexico. *Arch Med Res* 2000;31:526-531.
3. O'Brien M, Normal JL. Acute leukemia in children. En: Rakel RE, Bope ET, eds. *Conn's Current Therapy*. USA: Saunders;2008. pp. 202-225.
4. Howard SC, Pedrosa M, Lins M, Pedrosa A, Pui CH, Ribeiro RC, et al. Establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area. *JAMA* 2004;291:2471-2475.
5. Yoo JH, Choi SM, Lee DG, Choi JH, Shin WS, Min WS, et al. Prognostic factors influencing infection-related mortality in patients with acute leukemia in Korea. *J Korean Med Sci* 2005;20:31-35.
6. Meckler G, Lindemulder S. Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. *Emerg Med Clin North Am* 2009;27:525-544.
7. Zapata-Tarrés M, Klünder-Klünder M, Cicero-Oneto C, Rivera-Luna R, Ortega-Ríos Velasco F, Cortés Gallo G, Dorantes-Acosta Elisa, Analysis of complications during treatment of children with acute lymphoblastic leukemia, *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2012; 69 (3): 208-215.
8. Anirudhan D, Bakhshi S, Xess I, Broor S, Arya LS. Etiology and outcome of oral mucosal lesions in children on chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Indian Pediatr* 2008;45:47-51.
9. Lund B, Asberg A, Heyman M, Kanerva J, Harila-Saari A, Hasle H, et al. Risk factors for treatment related mortality in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:551-559. doi:10.1002/pbc.22719.
10. Campbell PG, Sen A, Yadla S, Jabbour P, Jallo J. Emergency reversal of antiplatelet agents in patients presenting with an intracranial hemorrhage: a clinical review. *World Neurosurg* 2010;74:279-285.
11. Verlicchi F. Evaluation of clinical appropriateness of blood transfusion. *Blood Transfus* 2010;8:89-93. doi:10.2450/2009.0123-09.
12. Jeha S. Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol* 2001;38(suppl 10):4-8.

13. Margolin JF, Rabin KR, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. En: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
14. Ribeiro R, Hon-Pui CH. Acute complications. En: HonPuiC, ed. Childhood Leukemias. Part IV. Memphis: Cambridge University Press; 1999. pp. 443-461.
15. Alvarado M, Peña A, Beckerat R. Complicaciones en la terapia de inducción a remisión en pacientes con leucemia Linfoblástica aguda en el servicio de hematología pediátrica. Honduras Pediátrica 2004;2:1-6.
16. Kuri-Morales P, Vargas-Cortés M, López-Sibaja Z, Rizo-Ríos P. Epidemiología del cáncer en México. En: Pérez-cTamayo R, editor. El cáncer en México. México: El Colegio Nacional; 2003. p. 235-72.
17. Marta Zapata-Tarrés, Miguel Klünder-Klünder, Carlo Cicero-Oneto, Roberto Rivera-Luna, Fernando Ortega-Ríos Velasco, Gabriel Cortés Gallo, Elisa Dorantes-Acosta. Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. Bol Med Hosp Infant Mex 2012;69(3):218-225.
18. Desandes E. Survival from adolescent cancer [Internet]. Cancer Treatment Reviews 2007;33(7):609-615. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17398011>.
19. Kramarová E, Stiller CA. The International Classification of Childhood Cancer. Int J Cancer. 1996; 68: 759-65.