



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD DE
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CÉLULAS B
DURANTE LA INDUCCIÓN DE REMISIÓN EN EL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE
TUXTLA GUTIÉRREZ, CHIAPAS
2010-2015**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO
DE PEDIATRA
PRESENTA
DRA. VIRGINIA RAMÍREZ NOVA

ASESOR DE TESIS

DR. JOSE LUIS LEPE ZUÑIGA

ASESORES METODOLÓGICOS

DRA. H. ARIADNE RALDA GÓMEZ

DR. DANIEL VARGAS GARCIA



**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS
DE TUXTLA GUTIÉRREZ, CHIAPAS**

JUNIO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

CONTENIDO	Página
1. Marco teórico	3
1.1. Factores de riesgo	5
1.2. Clasificación y diagnóstico	7
1.2.1. Clasificación morfológica	7
1.2.2. Clasificación inmunológica	8
1.2.2.1. Estudio de los marcadores inmunológicos	8
1.2.2.2. Expresión de antígenos y diferenciación de células B	9
1.2.3. Clasificación citogenética	10
1.3. Clasificación del riesgo en leucemia linfoblástica aguda	10
1.4. Tratamiento de la LLA de células B	13
1.4.1. Ventana esteroidea	13
1.4.2. Inducción de remisión	13
1.4.3. Medicamentos utilizados en la Inducción de remisión	14
1.5. Factores pronósticos de la LLA	16
2. Planteamiento del problema	22
3. Justificación	24
4. Objetivos	26
5. Metodología de investigación	27
6. Recolección de datos	28
7. Análisis estadístico	29
8. Grupos de trabajo	29
9. Variables	29
10. Cronograma de actividades	33
11. Resultados	34
12. Discusión	52
13. Conclusiones	55
14. Sugerencias	58
15. Bibliografía	59

1. MARCO TEÓRICO

La incidencia de leucemia en pediatría muestra un aumento importante en el periodo de 1975 a 1995 en los Estados Unidos de Norteamérica (EEUU). Las neoplasias más frecuentes en México continúan siendo las leucemias agudas seguida de neoplasias del sistema nervioso central y de los linfomas. (Ver cuadro I y 2) De las leucemias particularmente las formas agudas representan el 31% en menores de 15 años. La presencia de leucemia aguda varía con la edad. De las leucemias que se presentan en el primer año de vida y que se consideran congénitas, solo 2.5-5% son leucemias agudas linfoblásticas (LLA), y 6-14% de los casos son leucemias agudas no linfoblásticas (LANL). Entre los 15 y 19 años de edad, 36% de los casos corresponden a LANL y 50% a LLA. Con menor frecuencia, en alrededor de 5% de los pacientes, se presenta la leucemia granulocítica crónica.

CUADRO I. PRINCIPALES TUMORES EN EDADES ESPECÍFICAS EN MÉXICO.

ORDEN DE FRECUENCIA	< 1 AÑO	1-12 AÑOS	13-18 AÑOS
1	Leucemia Aguda	Leucemia Aguda	Linfomas
2	SNC	SNC	SNC
3	Retinoblastoma	Linfomas	T.óseos
4	Tumor de Wilms	Tumor de Wilms	Leucemia Aguda

DGE/SS, 2001

TOMADO: RIVERA LUNA, R. RUTAS CRÍTICAS EN LA EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS NIÑOS CON CÁNCER. MÉXICO. EDITORES DE TEXTOS MEXICANOS.

CUADRO II. PREVALENCIA COMPARATIVA DE CÁNCER INFANTIL EN DOS PAÍSES.

NEOPLASIA	MÉXICO (%)	EEUU (%)
Leucemia	50.6	30.0
Linfomas	10.0	13.0
Tumores del SNC	8.9	19.0
Retinoblastoma	3.7	3.0
Osteosarcoma	4.9	5.0
Tumor de Wilms	3.5	6.0
Otros	19.4	24.0

Tomado de: Rivera Luna, R. Rutas críticas en la evaluación y tratamiento de los niños con cáncer. México. Editores de Textos Mexicanos, 2009.

*Datos de los años 2007 a 2009, en 6533 niños registrados en el seguro popular.

Se estima una incidencia del cáncer infantil en la República Mexicana (0 a 18 años de edad) es de 120 nuevos casos por millón de habitantes por año. (Ver figura 1)

La mortalidad para toda la población por esta enfermedad es de 57 casos por cien mil habitantes por año en comparación con países industrializados en los cuales la mortalidad reportada es de 4.0 casos por cien mil. La mortalidad por debajo de los 15 años en México para todas las neoplasias malignas de 1980 al 2000 muestra un aumento del 20.3% de 46.8 en 1980 a 56.3 por millón en el 2000. En cuanto a la incidencia por sexo se muestra una predisposición al sexo masculino de acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias en México. La incidencia y prevalencia en México difiere de lo observado en países industrializados. No así con los países en vías de desarrollo, en los cuales existe una semejanza muy próxima con México.

La leucemia aguda linfoblástica (LLA). Es el padecimiento maligno más frecuente en el mundo entero con mayor incidencia en China, Japón, EEUU, Inglaterra y el resto de los países sajones europeos. Es mucho menos frecuente en el Medio Oriente y en el continente Africano. En la república Mexicana se reporta el mayor número de pacientes en el Distrito Federal, los estados de Puebla, Jalisco y Nuevo León. Probablemente esta alta incidencia se deba a que son centros de referencia de muchas zonas geográficas aledañas.¹



FIGURA 1. DISTRIBUCION DE DEFUNCIONES POR LEUCEMIAS EN MENORES DE 20 ANOS 1998-2002.

Tomado: Rizo RP, Sánchez CF, et al. Mortalidad por leucemias en menores de 20 años. México 1998-2002 Vol. 62, 2005.

La investigación en México en cáncer infantil y los resultados sobre leucemias en algunos hospitales del DF, tiene reportada para LLA una tasa de incidencia de 7.75 para 1982, con un incremento de 22.19% para 1991 y siendo por género en el grupo de edad de 1 a 4 años una tasa de 19.87 femeninos y masculinos de 10-14 años una tasa de 24.45.

En el Boletín Médico del hospital Infantil de México se publicó un estudio sobre cáncer pediátrico identificando variables predictoras como el uso de fertilizantes e insecticidas que presentan una alta asociación como factores de riesgo para el desarrollo de leucemia. Asimismo, es interesante encontrar como variables predictoras: los antecedentes prenatales, (rayos X durante el embarazo) y algunas enfermedades durante los primeros años de vida, nacer con peso igual o mayor de 3500kg y factores protectores (OR-1), el padecer varicela y tener antecedentes de haber sido internado por algún proceso infeccioso durante el primer año de vida. El tipo y la distribución de la malignidad que ocurre en los grupos pediátricos difieren marcadamente de los adultos. Los factores clínicos, biológicos y genéticos se relacionan con pequeña proporción con el total del cáncer en la población.

1.1 FACTORES DE RIESGO.

Epidemiológicamente se ha descrito diversos factores de riesgo en población pediátrica y entre éstos se incluyen los siguientes:

- Genéticos
- Ambientales
- Biológicos
- Químicos
- Mecánicos
- Físicos

-FACTORES GENÉTICOS. Durante el proceso de transformación de las células normales a células cancerosas ocurren variaciones genéticas. En este proceso se presentan la pérdida del control de los mecanismos de replicación y reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN) así como la segregación del material genético. Aunque las células normales tienen estrategias de defensa contra el desarrollo del cáncer, las

células tumorales activan diferentes vías de escape que permiten la progresión de la neoplasia. El funcionamiento adecuado de estos procesos puede ser alterado por mutaciones genéticas.

La participación genética no es clara ya que en casos familiares pueden ser el resultado de la exposición al mismo agente y no necesariamente por transmisión genética. La concordancia de 25% en gemelos monocigotos es un dato que debe tomarse con reserva, ya que es evidente antes de los 5 años y muy rara después de esta edad, lo que sugiere la posibilidad de transfusión cruzada de una clona maligna a través de la circulación placentaria común; también se refiere riesgo de padecer leucemia 2 a 4 veces mayor en los hermanos de pacientes que en la población en general; pero el riesgo con los parientes adultos no es claro.

Por otro lado no se puede excluir que 5% de los casos se deban a herencia multifactorial y que hay diversas enfermedades genéticas que pueden cursar con leucemia como Trisomía 21, Trisomía 13, trisomía 8, síndrome de Klinefelter, síndrome de Li-Fraumeni, neurofibromatosis, ataxia-telangiectasia, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, xeroderma pigmentoso, deficiencia de glutatión reductasa, inmunodeficiencias recesivas autosómicas y ligadas al X, síndrome de Kostman (agranulocitosis infantil), secuencia de Poland, postradioterapia en retinoblastoma y tumor de Wilms; por lo que es muy importante tener la certeza de que el paciente no cursa con un problema subyacente más amplio.²

-FACTORES AMBIENTALES. La salud está muy relacionada con las condiciones ambientales. Todos los cambios que pueda haber en el ambiente afectan directamente o indirectamente a la salud humana, de manera positiva o negativa. Hasta el momento los materiales más contaminantes de la atmósfera más estudiados son el plomo, bióxido de azufre, óxido de nitrógeno, bióxido de nitrógeno cuya principal fuente de emisión son los vehículos y la actividad industrial.

-FACTORES BIOLÓGICOS. Los contaminantes más comunes se pueden clasificar en 2 tipos: biológicos y químicos. Entre los agentes biológicos tenemos a las bacterias, virus y algas. Los contaminantes químicos se subdividen a su vez en orgánicos e inorgánicos. En el primer grupo encontramos algunos compuestos como detergentes,

solventes y plaguicidas. Los compuestos inorgánicos más frecuentes son los metales pesados.²

-FACTORES QUÍMICOS. Una fuerte importante de contaminación marina son las emisiones industriales, municipales y agrícolas. Algunas de ellas vienen de su punto de origen, ej. Descargas de aguas residuales procedentes de las industrias o de los drenajes de las zonas habitacionales a los ríos, pero otras tienen fuentes difusas, ej. Filtraciones de plaguicidas de las tierras agrícolas a los ríos. Entre los elementos de mayor interés se encuentran el cobre, estaño, hierro, mercurio, molibdeno, plomo y zinc.

- FACTORES MECÁNICOS Y FÍSICOS. La exposición a rayos X, maquinaria, rayo láser, ultrasonidos, radiaciones ionizantes en población infantil se considera que puede producir cáncer más frecuentemente en cortos períodos de tiempo con una proporción de 2 a 3%.³

1.2 CLASIFICACION Y DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico de sospecha de leucemia aguda linfoblástica se hace con base en las manifestaciones clínicas, exploración física y datos de laboratorio. El diagnóstico de certeza se establece mediante los hallazgos en médula ósea, clasificando a la leucemia según los siguientes aspectos⁵

1.2.1. CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA.

La clasificación se hace de acuerdo a los criterios de la French-American-British (FAB).

La clasificación citomorfológica se basa primariamente en la morfología y en las características citoquímicas de las células leucémicas; esta clasificación es limitada y no siempre adecuada. De tal manera que en la actualidad es bien sabido que el inmunofenotipo, genotipo y el análisis molecular citogenético son de importancia primordial en la asignación del tratamiento definitivo y en el pronóstico.

Los blastos linfoides son típicamente pequeños con núcleos regulares, cromatina rugosa y citoplasma agranular escaso. Una prolongación citoplásmica se ve algunas veces y hace que la célula asemeje a un espejo de mano. Los mieloblastos son clasificados de acuerdo al número y características de los gránulos.

Las tinciones más importantes para determinar el linaje son: mieloperoxidasa, el cual puede ser positiva (café oro) en la ausencia de gránulos azurófilos primarios visibles, y negro sedán B el cual tiñe gránulos lipídicos negros ⁶.

De acuerdo con la clasificación de la FAB, las LLA se subclasifican en L1, L2 y L3 (Cuadro III):

Cuadro III. CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA DE LAS LEUCEMIAS LINFOBLASTICA DE ACUERDO A LA FAB

Característica	L1	L2	L3
Tamaño celular	Pequeño	grande	Grande
Cromatina nuclear	Fina o en grumos	fina	Fina
Forma núcleo	Regular puede tener hendiduras o plicaturas	Irregular, puede tener hendiduras o plicaturas	Regular, oval o redondo
Nucleólo	Indistinguible	Uno o más, grande, prominente	Uno o más, grande prominente
Citoplasma	Escaso	Moderadamente abundante	Abundante
Basofilia	Leve	leve	Prominente
Vacuolas	Ausentes	ausentes	Presentes

Tomado: Guía CENETEC; Diagnóstico y tratamiento de Leucemia linfoblástica Aguda, 2009. Pág.26

1.2.2. CLASIFICACIÓN INMUNOLÓGICA

-Las leucemias agudas linfoblásticas se clasifican, desde el punto de vista inmunológico en LLA de precursores de células B (pro B tempranas), Pre B y Pre B transicionales, B maduras y de células T, de acuerdo a la positividad de los anticuerpos monoclonales.

1.2.2.1. ESTUDIO DE LOS MARCADORES INMUNOLOGICOS.

El inmunofenotipo o estudio directo de la expresión de un antígeno celular con un anticuerpo específico, generalmente marcado con un fluorocromo, dio comienzo en los años de 1970 con el desarrollo del antisuero policlonal contra células hematopoyéticas humanas. Los paneles iniciales para inmunofenotipo se realizaron con muestras de antisuero de linfocitos T, inmunoglobulinas pesadas y cadenas ligeras, antígeno común de leucemia aguda linfoblástica (CALLA), moléculas de HLA-DR y TdT. El inmunofenotipo es una herramienta importante en el diagnóstico y en la clasificación de la leucemia aguda.

1.2.2.2. ANTÍGENOS DE EXPRESIÓN Y DESARROLLO DE CELULAS B.

Las células tempranas de la médula ósea de linaje B transicional (Pro B) expresan CD34, nTdT, CD19, CD22, HLA-DR, CD79a y aún no expresan CD45, CD10, CD20 y cadenas de inmunoglobulinas (Ig) en citoplasma. Al madurar, las células pro B expresan progresivamente CD10, CD20, CD45 y cIgM, y no expresan la IgM en la superficie denominándose células Pre-B I a Pre B III. Las células B maduras (Pre B IV) expresan cadenas μ en su superficie y cadenas ligeras ya sea kappa o lambda.⁷

CUADRO V. CLASIFICACIÓN DE LOS INMUNOFENOTIPOS DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Tomado: Guía CENETEC; Diagnóstico y tratamiento de Leucemia linfoblástica Aguda, 2009. Pag.27.

CUADRO V. CLASIFICACIÓN DE LOS INMUNOFENOTIPOS DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.			
Sub-grupo	Características de la enfermedad	Marcador citogenético Molecular	Factores específicos de Mal pronóstico
LAL Pro B (11%) (CD10 neg ALL)	Hiperleucocitosis >100000/ul (en 70%) CD13/33 coexpresion(>50%)	70% t(4;11)/ALL1AF4 (20% Flt3 en ALL1- AF4+)	Alto Riesgo
LAL-c (49%) LAL Pre B (12%)	Aumenta la incidencia con la edad (75% si>55) CD20+ (45%)	4%t(1;19)/ PBX-E2A (solo pre-B)	Leucocitos 30-50000/ul T(9;22)/bcr-abl T(1;19)/PBX-E2A
LAL B maduro (4%) LAL-L3(leucemia Burkitt)	Gran masa tumoral (DHL incrementada 90%) Infiltración organica(32%) Infiltración a SNC (13%) CD20+ (>80%)	T(8;14)/ C-myc-IgH	

1.2.3. CLASIFICACIÓN CITOGENÉTICA.

-*Alteraciones numéricas*: Las leucemias se clasifican en 5 grupos de ploidia: hiperdiploide con >50 cromosomas, hiperdiploide con 47 a 50 cromosomas, pseudodiploide, diploide, hipodiploide y casi haploide, y casi tetraploide/casi triploide. Solo los casos con hiperdiploidia con 47 cromosomas que tengan las trisomías 4, 10 y 17 pueden incluirse en grupo de muy bajo riesgo.

-*Alteraciones estructurales*: Incluyen translocaciones (que son las más frecuentes), deleciones, inversiones, etc. Sólo los casos con translocación t(12;21) (p12;q22) pueden ser considerados dentro del grupo de muy bajo riesgo.

Para la clasificación genética se consideran los siguientes recursos:

-*Citogenético*: Este estudio busca alteraciones cromosómicas, numéricas o estructurales, visibles en el estudio microscópico.

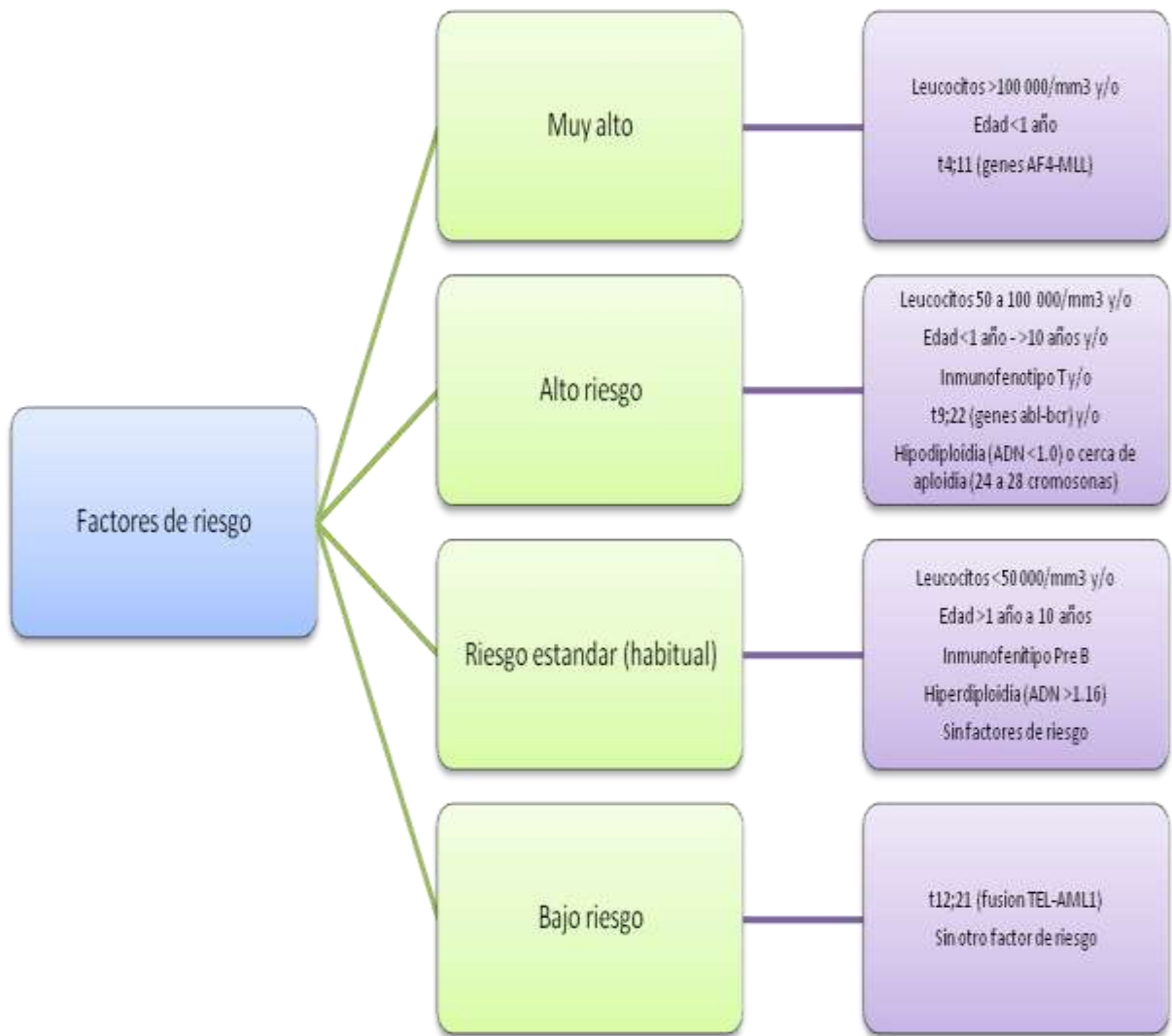
- *Estudio molecular*. La técnica molecular puede realizarse por medio de FISH o PCR.

- *Índice de DNA*. Es un indicador indirecto de la ploidia, puede determinarse mediante citometría de flujo y es complementario al estudio citogenético.

1.3. CLASIFICACIÓN DEL RIESGO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

En la actualidad, el criterio de riesgo en estas enfermedades es un tanto artificial, pero esta división ofrece un tratamiento más racional, con menos morbimortalidad secundaria a la terapéutica, sobre todo en el caso de pacientes de bajo riesgo y riesgo habitual, a quienes se les puede ofrecer una quimioterapia menos agresiva. ⁸ (Ver figura 2, cuadro 6).

FIGURA 2 DEFINICIÓN DE FACTORES DE RIESGO EN LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA.



Tomada: SSA. Consejo nacional para la prevención y el tratamiento del cáncer en la infancia y la adolescencia. Protocolos técnicos, cáncer en niños, 2010

CUADRO VI. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DEL CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP (COG).

	RIESGO BAJO	RIESGO ESTÁNDAR	RIESGO ALTO	RIESGO MUY ALTO
Edad	>1 año y <10 años	1 a 9 años	<1 y >10 años	
Genero	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	
Cuadro clínico	Leucemia reciente	Leucemia reciente	Leucemia avanzada	
Infiltración extramedular	Ausente	Ausente	Presente	
Leucocitos	<100 000	>10 000 μ L y <50 000 μ L	>50 000	
FAB	L1	L1 y L2	L3	
Inmunofenotipo	PCB CD10+	PCB CD10- o +	B madura , t	
Genética	Hiperdiploidia (>53 cromosomas) Triple trisomía de los cromosomas 4,10 y 17, t(12/21)	Cariotipo normal, pseudodiploidia. Una o dos de las trisomías (4,10 o 17), t (1;19)	Hipodiploidia (30 a 43 cromosomas)	T(9;22)(q34;q11), T(4;11)(q21;q23), casi aploide (<29 cromosomas)
Índice de DNA	>1.16	1 a 1.15	<0.8	<0.6
RT-PCR	TEL/AML 1	E2A/PBX1		BCR-ABL, MLL/AF4
Respuesta a la prednisona	< 1 000 blastos en SP o <25% de blastos en MO en el día 7 de la ventana	< 1 000 blastos en SP o <25% de blastos en MO en el día 7 de la ventana	> 1 000 blastos en SP o <25% de blastos en MO en el día 7 de la ventana	
Citorreducción temprana	MO en M1 al día 14 de la inducción	MO en M1 al día 14 de la inducción	MO en M2 al día 14 de la inducción	MO en M3 al día 28 de la inducción
ERM	Indetectable o $\leq 10^{-4}$ a las semanas 5 y 12	$< 10^{-3}$ a las semanas 5 y 12	$> 10^{-2}$ a las semanas 5 y 12	$> 10^{-2}$ a las semanas 16

ADAPTADO DE COG Y VARIOS TALLERES INTERNACIONALES DE LAL.

1.4. TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS B.

El tratamiento de la leucemia se divide en fases que tienen objetivos precisos. Las fases de tratamiento en la LLA de células B son:

- Ventana esteroidea
- Inducción de remisión
- Consolidación
- Mantenimiento
- Vigilancia de la enfermedad

1.4.1 VENTANA ESTEROIDEA

La primera semana incluye la ventana esteroidea (prednisona) que sirve para evaluar la respuesta al medicamento como factor pronóstico y reducir las complicaciones metabólicas relacionadas con la carga leucémica que se presenta al iniciar la quimioterapia.

1.4.2. INDUCCIÓN A LA REMISIÓN.

Es la fase inicial del tratamiento que tiene como objetivo reducir 100 a 1000 veces (2 a 3 log) la carga leucémica, eliminando en lo posible las células con resistencia primaria. La remisión se ve reflejada en la desaparición clínica de enfermedad detectable, en la recuperación hematológica, en la disminución de los blastos en MO a menos del 5%, ausencia de blastos en LCR y un nivel de enfermedad mínima residual detectable por PCR o citometría de flujo menor de 10^{-5} . Lo anterior puede lograrse en 98% de los casos mediante una combinación de 4 a 6 medicamentos (3 en caso de muy bajo riesgo) en un programa intensivo, durante las primeras 4 a 6 semanas e incluye el uso de quimioterapia intratecal.

En el protocolo nacional esta fase dura 4 semanas. La primera semana incluye ventana esteroidea (prednisona) que sirve para evaluar la respuesta al medicamento como factor pronóstico y reducir las complicaciones metabólicas relacionadas con la carga leucémica que se presenta al iniciar la quimioterapia. Las siguientes 3 semanas se administra una combinación de vincristina, L-asparginasa, además de prednisona (el

protocolo de muy bajo riesgo no incluye antraciclíco). En esta fase debe iniciarse el tratamiento pre-sintomático al SNC. El tratamiento pre-sintomático al SNC tiene como objetivo reducir el número de recaídas a este sitio utilizando diferentes estrategias que, en el protocolo nacional, incluyen la administración regional de quimioterapia (por vía intratecal) con metotrexato, hidrocortisona y citarabina, así como altas dosis de metotrexato.

1.4.3. DOSIS DE MEDICAMENTOS EN INDUCCIÓN A LA REMISIÓN

BAJO RIESGO

Ventana Esteroidea:

- Prednisona los días -7 al 0:
- Días 1 a 2: 20mg/m² cada 12 hrs
- Días 3 a 4: 20mg/m² cada 24 hrs
- Días 5 a 7: 10mg/m² cada 24 hrs

Tratamiento de inducción:

- Prednisona: Días 1 a 28 Administrar durante 28 días a 10 mg/m²
- Vincristina: 1.5mg/m²/dosis c/sem por 4 dosis.
- L-Asparinasas: 6 000U/m²/dosis (3/sem) por 6 dosis.

RIESGO HABITUAL

Ventana esteroidea:

- Prednisona los días -7 al 0: 60mg/m²/día, dividida en 3 tomas. Dosis máxima 60mg.

Tratamiento de inducción:

- Prednisona: Días 1 a 28 administrar 60mg/m²/día vía oral, a partir del día 29 inicia reducción.
- Vincristina: Días 0, 7, 14, 21, 28: 2mg/m²/día. Dosis máxima 2mg.
- Daunorrubicina. Días 0 y 14: 30mg/m²/día.
- L-Asparinasas: Días 5, 8, 12, 15, 19, 22: 10 000U/m²/día, IM.

RIESGO ALTO

El tratamiento varía según el inmunofenotipo.

Ventana esteroidea:

- Prednisona: Días 1 a 28 administrar 60mg/m²/día vía oral, a partir del día 29 inicia reducción.

Tratamiento de inducción:

- Vincristina: Días 1, 8, 15, 22: 1.5mg/m² IV por semana durante 4 semanas (dosis máxima 1.5mg)
- Doxorubicina: Días 1 y 8: 25mg/m² IV.
- L-Asparginasa: Días 2, 4, 6, 8,10,12: 10 000U/m² IM; agregar misma dosis los días 15, 17 y 19 si hay más de 5% de blastos (MO) en el día 15.
- Etopósido: Días 22, 25: 29300mg/m² IV en Infusión para 1 h.
- Citosina arabinosa. Días 22, 25: 29300mg/m² IV en Infusión para 1 h.
- Triple fármaco intratecal dosis por edad los días 5 y 26, si el LCR es positivo a blastos, se agregan días 12 y 19. En remisión de todos recibirán 1/semana/4 semanas, después cada 4 semanas/1año. IT.
- Radioterapia. Cráneo sólo con LCR-SNC 3 (>5 linfoblastos en LCR o parálisis de los pares craneales)

MUY ALTO RIESGO

Ventana esteroidea:

- Dexametasona: Días – 7 a 21: 68.5mg/m² día dividido en 3 dosis. Con dosis de reducción en una semana.

Tratamiento de inducción:

- Vincristina: Días 8, 15, 22 y 29: 1.5mg/m² en bolo directo
- Ara-C: Días 8 al 21: 75mg/m² diario IV en 30 min
- Daunorrubicina: Días 8 y 9: 30mg/m² IV en 60 min
- L-Asparginasa: 15, 18, 22, 25, 29, 33. 9 dosis, 1 por semana. 10 000U IM ó 5 000U IV en 1 h.
- Triple terapia intratecal (TIT):
 - Metotrexato: Días 1, 8, 22, 29 o hasta que sea negativo: 6mg menores de 1 año o 8 mg menores de 1 año. Con involucro inicial a SNC
 - Ara-C: Día 15: 15mg menor de 1 año o 20 mg menor o igual de 1 año.
 - Hidrocortisona: Acompañando a MTX y Ara-C: 12mg menor o igual de 1 año o 16mg menor o igual de 1 año.

1.5. FACTORES PRONÓSTICOS DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS B.

Desde el advenimiento del tratamiento moderno del cáncer, se han identificado parámetros que de alguna manera permiten conocer los factores que participan e influyen en forma positiva o negativa en la enfermedad. Indiscutiblemente que los primeros conocidos y documentados son aquellos de índole clínico la cual se señalan desde la edad, el sexo, en nuestro medio el nivel social-económico, en los países industrializados, la raza, situación geográfica, además de aquellos factores que de alguna manera parecían incidir indirectamente como es la desnutrición infantil.

Dentro del contexto clínico también se incluirán factores importantes como el hecho de sitios santuarios (testículo y sistema nervioso central) e infiltración a órganos varios en el caso de las leucemias y linfomas. Otros parámetros también de suma importancia son las alteraciones-manifestaciones hematológicas, metabólicas, renales, endocrinas, inmunológicas y en general aquellas que afectan aparatos y sistemas; todas ellas manifestadas por alteraciones en las pruebas de laboratorio y gabinete.⁹

Se deben incluir los hallazgos tanto citogenéticos como de biología molecular los cuales tienen un peso específico en el niño con cáncer tanto en el diagnóstico, durante el tratamiento como en la vigilancia de estos pacientes. En los últimos 10 años el conocimiento de las alteraciones citogenéticas y moleculares ha brindado un mayor entendimiento a estas enfermedades. Las alteraciones citogenéticas encontradas en las leucemias son debidas a proto-oncogenes, mientras que las observadas en los tumores sólidos son secundarias a mutaciones y deleciones secundarias a genes supresores.

No hay duda que en los últimos 40 años la sobrevida del niño con cáncer ha mejorado en forma drástica. En nuestro medio probablemente esto se refleja en aquellos pacientes diagnosticados y tratados a nivel institucional y en forma multidisciplinaria. En el momento actual se considera que 70% de esta población tendrá una sobrevida libre de enfermedad a más de 5 años y por lo tanto se considerará curada en la gran mayoría de los casos.

La supervivencia en los niños con leucemia aguda ha mejorado significativamente con el tiempo, este mejoramiento se ha debido a la identificación de los factores pronósticos

los cuales juegan un papel básico en la supervivencia de estos niños. Actualmente se precisan factores tanto clínicos como de laboratorio.

Dentro de los clínicos se encuentra la edad del paciente, la cual se considera desfavorable cuando es menor de un año o mayor de 10 años al momento del diagnóstico¹⁰ Indiscutiblemente que este factor tiene valor debido a que se asocia a otros que en forma concomitante confiere el alto riesgo. Se ha logrado documentar que los niños mayores de 10 años se asocian a masa mediastinal, leucocitos mayor a 50,000/uL, infiltración a sitios santuarios como sistema nervioso central y ocasionalmente a testículos, además de asociarse con inmunofenotipo T y con translocaciones de alto riesgo t(11;14), t(1;14), t(7;9), así como la presencia de genes de translocación de células T (TTG1), genes de receptores T (TCR), entre otras.

Dentro de las condiciones pronósticas cardinales se describe la cuenta de leucocitos al diagnóstico, siendo la cifra significativa por arriba de 50 000/uL sin embargo cuando la cifra es mayor de 100 000/uL (hiperleucocitosis) la condición tiene un pronóstico sombrío. Esta última situación además de asociarse con alteraciones citogenéticas desfavorables como t(9;22), hipodiploidia, índice de DNA menor de 1.16 y genes de fusión bcr-abl o re-arreglo de MLL, condiciona leucostasia con accidentes vasculares incluyendo sistema nervioso central, miocardio, circulación mesentérica y/o renal. Los factores citogenéticos tienen implicaciones desde el punto de vista pronóstico y de tratamiento.¹¹

Las ploidias en la LLA son factores pronósticos de tal manera que la hiperdiploidia (mayor 50) ofrece un pronóstico mucho más favorable que la hipodiploidia (menor de 45) o la pseudhipodiploidia; sin embargo aquellos pacientes con células cercanas a la haploidia tienen el peor pronóstico. Por otro lado las translocaciones t(8;14), t(9;22), t(4;11) y la t(1;19) se asocian con un índice alto de falla terapéutica tanto en la Inducción de remisión por presentar recaídas tempranas.¹²

El índice de DNA (ácido desoxirribonucleico) reviste al momento del diagnóstico en las células leucémicas características pronosticas. Este índice se correlaciona con la ploidia de los linfoblastos. Por lo tanto un índice mayor de 1.16 identifica aquellos pacientes con hiperdiploidia, sugiriendo que en estas instancias la duración de la fase S del ciclo celular puede estar asociada con una mayor sensibilidad a aquellos genes específicos

del ciclo celular ¹³. Toda aquella leucemia con un índice menor de 0.8 el pronóstico es sombrío, tal es el caso de la leucemia de células T entre otras.

Por otro lado desde el punto de vista del inmunofenotipo los factores de riesgo habitual como la leucemia Pre-B incluyendo de células B. Indiscutiblemente las leucemias de células T representan las de peor pronóstico, asociándose con masa mediastinal, en paciente del sexo masculino, comúnmente por arriba de los 10 años de edad, con una tasa elevada de infiltración al sistema nervioso central al diagnóstico o tiempo después. Además existe un índice temprano de recaídas a médula ósea por lo tanto produciendo una supervivencia libre de enfermedad prolongada solamente en el 50 a 60% de estos pacientes ¹⁴

La ausencia de antígeno común para LLA (CD10) reviste características pronósticas desfavorables únicamente en las LLA de estirpe T. ¹⁵ En la experiencia del Instituto Nacional de Pediatría (INP) y en las series internacionales no existe factor pronóstico en las leucemias de estirpe pre-B con o sin antígeno común para leucemia linfoblástica aguda (CD10). ¹⁶ De acuerdo a la clasificación Franco-Americana-Británica (FAB) propuesta en los años de 1970 además de ser una clasificación citomorfológica ofrecía ciertas características pronósticas, hasta el momento la única correlación morfológica y pronóstica es con la leucemia L3. ¹⁷

En estudios efectuados por diferentes autores y grupos cooperativos, se ha podido documentar que los pacientes con LLA que presentan en médula ósea en remisión (menos de 5% de linfoblastos) en el día 14 de haberse iniciado tratamiento de Inducción de remisión, presentan una remisión más prolongada que aquellos pacientes con persistencia de más de 5% de linfoblastos. El gran volumen de linfoblastos (1×10^{12}) condiciona al momento del diagnóstico sobre todo en el paciente con LLA de células B infiltración masiva en ganglios linfáticos, hígado y bazo. La visceromegalia por debajo de la cicatriz umbilical constituye un factor desfavorable ya que presenta un factor adicional para la terapia antileucémica.

Los niveles séricos bajos de Inmunoglobulina G condicionan falla terapéutica en la Inducción de remisión. Los niveles bajos de inmunoglobulinas también se asocian con supervivencia libre de enfermedad corta; sin embargo la más significativa lo constituye los niveles bajo de IgM como factor desfavorable. ¹⁸

La cuenta plaquetaria sobre todo por debajo de 50,000/uL condiciona al momento del diagnóstico una incidencia elevada de sangrados, a sistema nervioso central.¹⁹ Aun cuando esta es una situación latente, la tendencia es que este factor tenga menos peso debido a los tratamientos modernos para el sistema nervioso central. Los antígenos mieloides específicamente el C13 y el CD15 constituyen un factor desfavorable y de alto riesgo. Se acepta que hasta 25% de las LLA presentarán antígenos mieloides. En el caso de estos antígenos se ha demostrado que constituyen un factor para recaídas, de tal manera que estos pacientes deben de tratarse intensamente. Es importante no confundir esta situación con la leucemia bifenotípica, la cual es una entidad bien definida de muy mal pronóstico y de manejo difícil.²⁰

Otros factores pronósticos son la hemoglobina por debajo de 7g/dL la cual parecería más favorable, aun cuando el peso de este parámetro cada día está más debilitado. El sexo masculino fue durante un tiempo un factor de alto riesgo al parecer con los nuevos tratamientos esta situación desapareció.²¹ Pero nuevamente en 1998 el grupo cooperativo “Pediatric Oncology Group” (POG) señalan que después de evaluar 3717 pacientes pediátricos con LLA pre-B la supervivencia libre de enfermedad entre ambos sexos mostró diferencia después de los 2 años del diagnóstico, a los 5 años del diagnóstico se demostró que los hombres tuvieron una supervivencia libre de enfermedad 38% menor que las niñas.

Por lo tanto este estudio demuestra la interacción entre sexo, tiempo y los varios factores pronósticos.²² La raza en la literatura norteamericana señala a la estirpe negra la más desfavorable²³. En este punto interviene indiscutiblemente el factor educacional y de pobreza. Sin embargo se ha documentado que de las poblaciones con alto grado de pobreza, higiene limitada, la alimentación y educación restringida, la supervivencia libre de enfermedad en pacientes tratados en un protocolo para LLA es semejante a la reportada en estudios norteamericanos en los cuales el nivel socioeconómico es muy superior al de nuestra serie.²⁴

Por otro lado se ha mencionado que la desnutrición puede constituir un factor pronóstico desfavorable;²⁵ sin embargo se requiere de estudios más amplios y controlados para poder concluir sobre la validez de esta hipótesis, sobre todo por el hecho de que hasta este momento continua siendo motivo de controversia. La

desnutrición proteica relacionada a mortalidad de LLA, ha sido estudiada en Guatemala y Cuba encontrándose como factor de mal pronóstico. En otros estudios se ha encontrado además que el grado de desnutrición en los niños con cáncer condiciona una disminución en la tolerancia a la quimioterapia así como un aumento de las complicaciones especialmente en los primeros meses del tratamiento, específicamente en la etapa de Inducción de remisión.²⁶

La mayoría de los grupos cooperativos a nivel internacional tanto en E.U. como en Europa han utilizado diferentes factores pronósticos para definir las categorías de riesgo y estandarizar el tratamiento farmacológico para cada grupo de riesgo. Nosotros consideramos que transpolar estas categorías a otras poblaciones con características diferentes, como la autóctona del sur de México que sufre pobreza y marginación, no necesariamente implique un mismo resultado en la supervivencia ya que el efecto de la dosis empleada puedan tener diferentes resultados.

Otro problema con las clasificaciones de riesgo-pronóstico es que muchos de los factores para algunos grupos no necesariamente tienen un grado de mal pronóstico. Se establecieron los criterios de riesgo por diferentes grupos cooperativos uno de ellos; el POG, señala como factor pronóstico la cuenta inicial de leucocitos, la edad al diagnóstico, el índice de DNA y las translocaciones cromosómicas, mientras que el grupo cooperativo "Children's Cancer Group" (CCG) señala que la cuenta inicial de leucocitos, edad al diagnóstico, clasificación citomorfológica de FAB, organomegalia, inmunofenotipo, sexo y cuenta de plaquetas.

El protocolo nacional incluye exclusivamente la cuenta inicial de leucocitos y la visceromegalia, además de la falta de respuesta a la terapia con corticoesteroides. La experiencia en el INP hasta ahora estudiada como factor pronóstico importante lo constituye la edad; la cuenta de leucocitos al diagnóstico, el inmunofenotipo como lo estudiado por los grupos POG y CCG.

En los países desarrollados se considera que el factor pronóstico vigente y de mayor peso lo constituyen las alteraciones moleculares y genotípicas²⁷ las cuales son hallazgos definitivos para determinar una terapia más adecuada y correcta para los niños con leucemia. De tal manera que conforme más conocimiento se obtiene identificando los nuevos genes alterados en leucemia aguda, es posible que los nuevos

productos de estos genes se utilicen como terapia “blanco” con la gran ventaja de no producir toxicidad en el huésped como la observada con la quimioterapia antineoplásica. El valor predictivo de la mayoría de los factores pronósticos se desvanece progresivamente durante la duración de la remisión, de tal manera que al superar los 24 meses del diagnóstico y en remisión continua todos los pacientes tienen la misma posibilidad de recaída. La única excepción a esta observación lo constituye el sexo masculino el cual según los diferentes grupos y la experiencia en los grandes institutos de pediatría del país persiste como factor de alto riesgo. No hay duda que el tratamiento protocolizado en estos niños nos permite a la larga el obtener conclusiones pronósticas y terapéuticas que de alguna manera ayudan a las futuras generaciones de niños con LLA.²⁸

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México se han estudiado algunos factores pronósticos de la mortalidad en niños con LLA, sin embargo, es importante recalcar que el tipo de población que se atiende en los estados del suroeste no presenta las mismas características sociales, culturales, económicas y genéticas que los niños estudiados en la zona centro del país y que quizá estas diferencias guarden relación significativa con la evolución y el pronóstico de la enfermedad.

El estado de Chiapas se encuentra dentro de los primeros 10 lugares de pobreza extrema del país. La falta de acceso a los servicios públicos de salud, la elevada tasa de consanguinidad por habitar en comunidades muy pequeñas y el mal apego al tratamiento una vez instalado el diagnóstico; parecen factores importantes que influyen negativamente en la morbimortalidad y pronóstico de pacientes con LLA en este sector de la población, por lo que es importante identificar su verdadera significancia estadística.

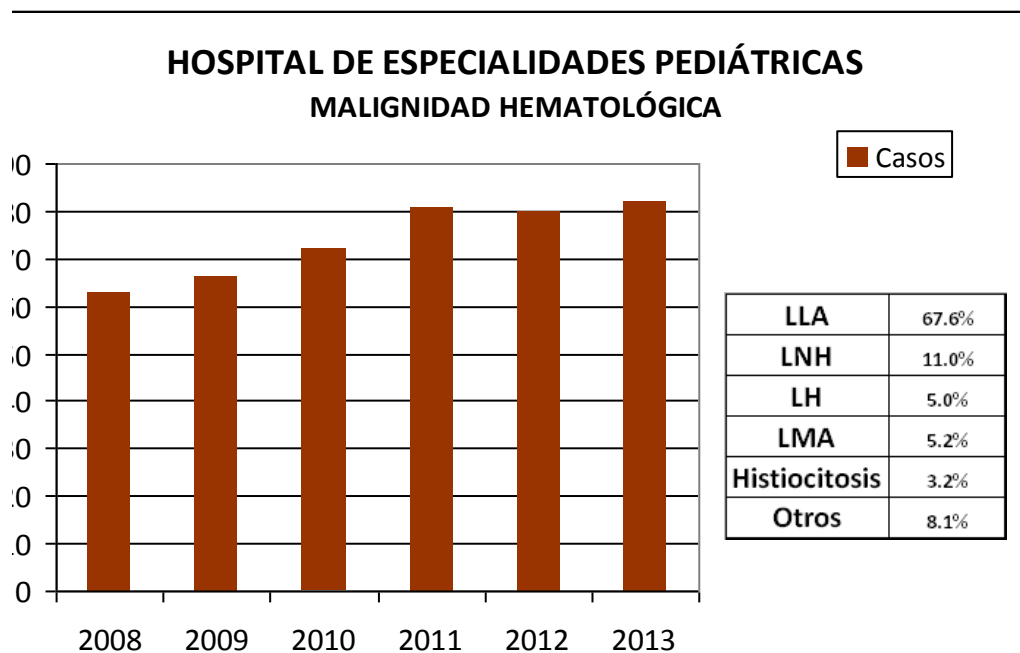
A partir de la creación del esquema de seguridad universal denominado Sistema de Protección Social en Salud (posteriormente Seguro Popular de Salud, 2004) las poblaciones autóctonas del Estado de Chiapas se han ido incorporando a dicho Sistema y como este les garantiza tratamientos completos para padecimientos neoplásicos, hoy día es posible analizar con mayor precisión la problemática de salud de enfermedades malignas en dichas poblaciones y si existen factores particulares a ellas por las que deban ajustar los esquemas de tratamientos antineoplásicos definidos en los protocolos nacionales actuales.

El Hospital de Especialidades Pediátricas de Tuxtla Gutiérrez (HEP) es una institución de tercer nivel de atención en el Estado de Chiapas y desde el inicio de actividades en el año 2007, la LLA ha sido el diagnóstico de egreso más frecuente; constituyendo en el año 2012 el 21% de los egresos. Más aún, el número de pacientes nuevos con malignidad se ha incrementado progresivamente a lo largo de los años y cada año va afectando a pacientes de menor edad.

Los pacientes con leucemia aguda en México, son clasificados y tratados de acuerdo a los "Protocolos Nacionales" (Protocolo de la Atención para Leucemia Linfoblástica. Guía

Clínica y Esquema de Tratamiento). Estos protocolos son de aplicación en todo el ámbito nacional; sin embargo, se desconoce si el empleo de estos protocolos en la población autóctona de Chiapas produce los mismos porcentajes de supervivencia que en otras partes de la República. Por otro lado, existe la impresión subjetiva de los médicos en el HEP que la toxicidad medicamentosa observada en la población local, especialmente durante la fase de Inducción de remisión, es mayor a la observada en población pediátrica de otras partes de la república.

El conocimiento y análisis de ambos hechos; el porcentaje de mortalidad durante la inducción a remisión y los efectos secundarios comparados a lo observado en otros centros nacionales es particularmente relevante dado que la población tratada en el HEP es relativamente heterogénea a la que se trata en otros Estados nacionales y sólo a través de su estudio y caracterización se pueden validar o proponer intervenciones o modificaciones aplicables específicamente a los tratamientos administrados en el HEP.



Fuente: Dirección Médica. Servicios de Hematología y Oncología del HEP. Depto. Epidemiología del HEP.

A nivel mundial y nacional la leucemia aguda es una patología que ocupa el primer lugar de cáncer en la población pediátrica. Sin embargo en la población autóctona del estado de Chiapas atendida en el Hospital de Especialidades Pediátricas de Tuxtla Gutiérrez es un problema de salud pública con alto impacto social, médico y epidemiológico por la elevada tasa anual de mortalidad en los primeros meses de tratamiento principalmente en la etapa de Inducción de remisión. Por lo que es

imprescindible conocer cuáles son los factores pronósticos y de riesgo asociados a la mortalidad de dicha enfermedad en la población Chiapaneca y para lo cual esta investigación debe contestar esta pregunta; ¿Cuáles son los factores asociados de mortalidad de la leucemia Linfoblástica aguda de células B durante la inducción de remisión en el hospital de especialidades pediátricas; Tuxtla Gutiérrez?

3. JUSTIFICACIÓN

En México se han estudiado algunos factores de mal pronóstico y de riesgo de recaída en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda tratados en el centro del país y comparándolos con los de otros países de Centroamérica; concluyendo que los factores de riesgo son semejantes en los diferentes países aunque las situaciones económicas, sociales y culturales no sean las mismas.

En el estado de Chiapas, de los pacientes atendidos en el HEP anualmente con trastornos hematológicos, un 68% corresponde a leucemia linfoblástica aguda. Se tiene la impresión subjetiva por algunos médicos que trabajamos en el HEP que la mortalidad por este padecimiento ha ido en aumento en los últimos 5 años y que es especialmente alta en el periodo de inducción a la remisión, en comparación con lo reportado en otros hospitales. Se tiene la sospecha además, de que esto pueda deberse a ciertas características particulares en la población autóctona del estado de Chiapas pues quizá las condiciones higiénicas, el hacinamiento, la religión, el nivel socioeconómico, la consanguinidad, el grado de desnutrición e inmunodeficiencia, la falta de acceso a los servicios de salud, las características clínicas y de laboratorios al ingreso hospitalario, las características inmunofenotípicas, el cariotipo, índice de DNA, las translocaciones y la falta de suficiencia transfusional sean factores importantes y determinantes en la mortalidad.

Sin embargo, en los estados del sur de la República Mexicana no tenemos estudios de investigación que brinden datos precisos para determinar los factores de riesgo y pronóstico de la leucemia linfoblástica aguda en este tipo de poblaciones.

El presente estudio pretende determinar la frecuencia de mortalidad durante la Inducción de remisión en pacientes diagnosticados con leucemia aguda en el Hospital de Especialidades Pediátricas de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas durante los años 2010-2015, identificando la causa asociada a su deceso correlacionándolo con una serie de variables clínicas y de laboratorio, más el manejo inicial y el tratamiento farmacológico durante la estancia intrahospitalaria, con la finalidad de identificar causas y situaciones que condicionaron la muerte. Se realizará una correlación entre los factores pronósticos positivos y negativos en búsqueda de significancia estadística para determinar si el tipo de población enferma que se trata en nuestra institución posee características similares o diferentes a la de otros estados del país.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores asociados a mortalidad en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B durante la Inducción de remisión en el hospital de especialidades pediátricas; Tuxtla Gutiérrez, Chiapas en un período de 5 años.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

-Establecer la mortalidad de los pacientes diagnosticados con leucemia aguda de células B durante la fase de tratamiento de Inducción de remisión.

-Determinar las características clínicas y de laboratorio iniciales de los pacientes fallecidos, comparándolas estadísticamente con las correspondientes en pacientes que no fallecieron durante dicha etapa de tratamiento.

-Determinar las complicaciones principales que condicionaron la muerte en los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica de células B en etapa de Inducción de remisión.

-Conocer las principales causas de mortalidad en los pacientes que fallecieron por leucemia linfoblástica aguda de células B durante la etapa de Inducción de remisión.

-Determinar si la estadificación del riesgo está relacionada con la mortalidad de la leucemia aguda en las primeras etapas de tratamiento.

-Determinar los factores pronósticos de mortalidad durante la etapa de inducción de remisión.

5. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

5.1 TIPO DE ESTUDIO: Observacional; retrospectivo y analítico de casos y controles pareados.

5.2 LUGAR: Hospital de Especialidades Pediátricas de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas.

5.3 UNIVERSO DE ESTUDIO: Pacientes pediátricos que ingresaron al Hospital de Especialidades Pediátricas con el diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda de células B durante el periodo 2010-2015.

5.4 CRITERIOS METODOLÓGICOS:

5.4.1 CRITERIOS DE INCLUSION:

Grupo de Estudio (Definición de Caso): Todos los pacientes diagnosticados en el HEP con leucemia linfoblástica aguda de células B, que recibieron tratamiento y que fallecieron durante el periodo Inducción de remisión (60 días) en los años de 2010-2015.

Grupo control (Definición de control): Pacientes diagnosticados en el HEP con leucemia linfoblástica aguda de células B, que recibieron tratamiento y que no fallecieron durante el período de inducción de remisión (60 días) en los años de 2010-2015 de edad y sexo comparable al grupo de estudio.

5.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Todos los pacientes que fueron diagnosticados y que recibieron manejo en otro hospital.
- Todos los pacientes con otra estirpe de leucemia (leucemia aguda de células T, NK o leucemia aguda mieloide)
- Todos los pacientes que fallecieron fuera del periodo de Inducción de remisión o que excedieron el tiempo de estudio (60 días).

5.4.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN: Pacientes que haya sido manejado en otra institución durante el período de inducción a remisión.

6. RECOLECCIÓN DE DATOS

El estudio es una investigación descriptiva, de carácter retrospectivo, en el que se analizaron los expedientes clínicos de los pacientes en quienes se estableció el diagnóstico definitivo de leucemia linfoblástica aguda en algún momento de su internamiento a partir del registro electrónico del Sistema Institucional para la Gestión Hospitalaria (SIGHO). Se analizó cada uno de los expedientes y se seleccionaron únicamente a los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B. De ellos, se identificaron los que fallecieron durante la Inducción de remisión en no más de 60 días de inicio de tratamiento en los años 2010 a 2015.

Habiendo identificado los casos, se procedió a la selección de controles en los cuales se seleccionaron a todos los pacientes con el mismo diagnóstico que sobrevivieron durante la inducción de remisión y que poseían las mismas características clínicas (sexo y edad).

En cada expediente se recolectaron datos con relación a la ficha de identificación; los antecedentes heredofamiliares, antecedentes personales no patológicos, antecedentes patológicos, padecimiento actual identificando la semiología de cada síntoma referido en la primera nota de ingreso así como los signos vitales iniciales y los datos de la exploración física. Se identificaron los días de estancia intrahospitalaria; el tiempo transcurrido entre el ingreso y la fecha del diagnóstico, el inicio de la ventana esteroidea así como del inicio de la quimioterapia y los días de tratamiento.

Mediante el programa ATHENEA se obtuvieron los resultados de laboratorio a su ingreso así como los resultados de laboratorios relacionados al fallecimiento en el primer caso. De igual manera se obtuvieron los datos con el grupo control; únicamente que los resultados previos al evento de muerte fueron sustituidos por los resultados de laboratorio previos a su egreso hospitalario.

7. ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizó con el software SPSS 24 realizando la determinación de valores medios con desviación estándar; valores mínimos y máximos, correlación simple entre los valores anormales de cada parámetro y la mortalidad. Se compararon las variables clínicas, terapéuticas y de laboratorio recolectadas de los expedientes clínicos de los pacientes del grupo de estudio con las correspondientes del grupo control. Las cualitativas se analizaron mediante la prueba de χ^2 o prueba exacta de Fischer (F) y las cuantitativas mediante la prueba “t” de Student. En las características en las que se obtuvo diferencia significativa se calculó además la relación de momios (OR) para su relación con la mortalidad. Se calculó también el valor pronóstico de mortalidad durante la inducción de cada característica significativa.

8. GRUPOS DE TRABAJO

El trabajo se llevó a cabo en el HEP empleando el SIGHO y la interfase Athenea para las pruebas de laboratorio con recursos humanos disponibles. Además del acceso autorizado a los registros transfusionales en banco de sangre de dicha institución. Se espera obtener una publicación indexada con resultados de significancia estadística que sean motivo de inquietud para realizar investigaciones futuras y que contribuyan a mejorar las condiciones de salud de los pacientes pediátricos con leucemia en el estado de Chiapas.

9. VARIABLES

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES			
	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN	MEDICIÓN
IDENTIFICACION DEL PACIENTE	DIAS DE EVOLUCIÓN	Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la realización del diagnóstico de la enfermedad.	Reportado en días y en número enteros.
	FECHA DE NACIMIENTO	Día, mes y año de nacimiento.	Día/mes/año.
	EDAD	Número de años cumplidos transcurridos entre la fecha de nacimiento de la persona a la fecha.	Años (en números enteros)
	SEXO	Condición biológica que distingue a un hombre y mujeres por su función potencial en la reproducción.	Femenino/Masculino.

	L. NACIMIENTO	Sitio donde ocurre el nacimiento de un individuo.	Nombre del municipio exclusivamente en el Estado de Chiapas.
	NUMERO DE HIJO	Lugar que ocupa, entre los hermanos.	Número ordinario continuo.
	ESTADO SOCIOECONÓMICO	Nivel adquisitivo y social de una familia.	Bajo/Medio/Alto
	RELIGIÓN	Conjunto de creencias o dogmas acerca de la divinidad, sentimientos y veneración.	Católica/Adventista/Mormones/Testigos de Jehová/Pentecostés/ Prebisterianos/ Séptimo día/ Cristianos/Ateo/No tiene
	ACEPTACIÓN DE TRANSFUSIÓN DE SANGRE Y HEMODERIVADOS	Acepta la aplicación de sangre y/o productos de procesamiento de la sangre humana.	Si / No
VARIABLES AMBIENTALES	EXPOSICIÓN AGROQUÍMICOS	Contacto con sustancias de uso agroquímico.	Si / No
	EXPOSICIÓN QUÍMICOS	Contacto con sustancias químicas.	Si / No
	EXPOSICIÓN INSECTICIDAS	Contacto de sustancia química toxica para eliminar insectos.	Si / No
	USO DE LEÑA	Utilización de leña dentro del hogar	Si / No
	MED. EN EL EMBARAZO	Exposición a medicamentos teratogénicos durante el embarazo.	Si / No - Cuales
	RX EN EL EMBARAZO	Exposición a radiaciones ionizantes durante el embarazo.	Si / No
VARIABLES HEREDOFAMILIARES	CA EN LA FAMILIA	Familiar con dx de cáncer.	Si / No - Tipo
	LEUCEMIA/LINFOMA EN LA FAMILIA	Familiar con dx de LLA/Linfoma.	Si / No – Cuál?
	CONSANGUINIDAD	Parentesco natural, de varias personas que descienden de una misma raíz.	Si / No
VARIABLES CLÍNICAS SUBJETIVAS	GENOPATIAS	Es una enfermedad hereditaria en el paciente.	Si / No
	INFECCIONES DURANTE EL DX	Criterios de infección según la guía “Survian sepsis 2012”	Si / No – Cuál?
	FIEBRE COMO PARTE DEL PADECIMIENTO ACTUAL	Aumento temporal de la temperatura (> 38.3C) tomada en diferentes ocasiones.	Si / No
	HEMORRAGIA COMO PARTE DEL	Salida de la sangre por la ruptura de vasos	Si / No - Ubicación

		PADECIMIENTO ACTUAL	sanguíneos.	
VARIABLES CLINICAS OBJETIVAS		PESO	Fuerza con la que la tierra atrae un cuerpo.	Medido en kg
		TALLA	Estatura o altura de las personas.	Medido en cm
		SUP. CORPORAL	Es el área de la superficie corporal en función del peso y la altura.	Menor 10kg: $4 \times 9 + 7/100$ Mayor 10kg: $4 \times (\text{peso kg}) + 7/90 + \text{peso(kg)}$
		SUP.CORP HAYCOCK	Calcula el área de la superficie corporal en función del peso y la altura	http://www.egfr.roche.es/calculadoras_medicas/superficie_corporal.htm
		IMC	Es la medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo.	El resultado de Peso/Talla al cuadrado, reportado en números enteros
		PERCENTIL	Es una medida no central con relación de 2 variables.	De acuerdo a la graficas de la CDC OMS de la edad correspondiente
		ESTADO NUTRICIONAL	Es la situación en la que se encuentra una persona en relación con la ingesta y adaptaciones fisiológicas.	Con base a la clasificación de Waterlow (1976) normal, desnutrición aguda. Desn.cronica aguda. Desn. Crónica armonizada.
		VALORACION ECOCARDIOGRAFICA	Prueba diagnóstica fundamental porque ofrece una imagen en movimiento del corazón.	COR sano/ Cardiopatía congénita/Cardiopatía adquirida/Insuficiencia cardiaca
		ADENOMEGALIAS	Crecimientos ganglionares palpables	SI/NO – Ubicación
		HEPATOMEGALIA	Crecimiento del hígado	SI/NO
		ESPLENOMEGALIA	Crecimiento palpable del Bazo	SI/NO
VARIABLES DE LABORATORIO	BIOMETRIA HEMATICA	HEMOGLOBINA INICIAL	Cantidad de HB en sangre.	g/dL
		LEUCOCITOS INICIALES	Cantidad de leucocitos totales en sangre.	/uL
		NEUTRÓFILOS (%)	Porcentaje de neutrofilos en sangre.	%
		NEUTRÓFILOS (/UL)	Cantidad de neutrófilos totales en sangre.	/uL
		LINFOCITOS (%)	Porcentaje de linfocitos en sangre.	%
		LINFOCITOS (/UL)	Cantidad de linfocitos totales en sangre.	/uL
		BLASTOS (%)	Porcentaje de blastos en sangre.	%
		PLAQUETAS (uL)	Número total de plaquetas	/uL)
		PCR	Nivel de PCR en sangre	mg/L
	ELE	CLORO	Nivel de CL en sangre	mEq/L
		POTASIO	Nivel de K+ en sangre	mEq/L

		SODIO	Nivel de Na en sangre	mEq/L
		CALCIO	Nivel de Ca en sangre	mg/dL
		MAGNESIO	Nivel de Mg en sangre	mg/dL
	Q. SANGUINEA	GLUCOSA	Nivel de Glucosa en sangre	mg/dL
		UREA	Nivel de urea en sangre	mg/dL
		CREATININA	Nivel de creatinina en sangre	mg/dL
		ACIDO URICO	Nivel de AU en sangre	mg/dL
		ALBUMINA INICIAL	Nivel de albumina en sangre	g/dL
	LISIS TUMORAL	Urgencia metabólica caracterizada por alteraciones electrolíticas (hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperkalemia e hipocalcemia acompañada o no de insuficiencia renal aguda.	De acuerdo a los criterios de Cairo-Bishop. (Si/No) D'Orazio J. The tumor lysis syndrome: an oncological and metabolic emergency. En: Kiessling S. Goebel J y Somers M, ed. Pediatric Nephrology in the ICU, Berlin-Heidelberg, Editorial Springer-Verlag 2009: 201-18.	
VARIABLES DE TRATAMIENTO	PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA	Tipo de quimioterapia según el "protocolo nacional"	El protocolo de QT establecido en el HEP para LLA.	
	VENTANA ESTEROIDEA	Medicamento	Si/No	
	PREDNISONA	Medicamento	SI/NO – Dosis ideal, supra terapéutica, infra-terapéutica	
	VINCRISTINA	Medicamento	Días	
	VINCRISTINA Dosis Ideal	Medicamento	Dosis	
	DOXORRUBICINA	Medicamento	Días	
	DOXORRUBICINA – Dosis Ideal	Medicamento	Dosis	
	L-ASPARAGINASA	Medicamento	Días	
	L-ASPARAGINASA Dosis Ideal	Medicamento	Dosis	

10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	2014	2015	2016
	ENERO-DICIEMBRE	ENERO-DICIEMBRE	ENERO-JULIO
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN			
CAPTACIÓN DE PACIENTES			
RECOPIACIÓN DE DATOS			
ANÁLISIS DE LOS DATOS			
ENTREGA DEL PROYECTO			

11. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 58 pacientes diagnosticados con Leucemia aguda linfoblástica (LLA) de células B según la FAB quienes ingresaron al Hospital de Especialidades Pediátricas durante el periodo del 2010 al 2015. El total de pacientes diagnosticados en dicho periodo fue de 307 casos, con un registro de mortalidad de 28 casos en etapa inducción a la remisión, lo que representa el 9.1% de la mortalidad total en dicha población. De los 28 casos estudiados se realizó un estudio de casos y controles pareados para establecer las diferencias entre las características clínicas y de laboratorio en ambos grupos. Las características generales en ambos grupos se muestran en el tabla 1. Cabe destacar que no se estableció un lugar de residencia específico entre los grupos, la mayoría de ellos proceden de los altos de Chiapas (ver gráfico 1). No hubo distinción entre la religión el 74.1% reportaron ser católicos. La exposición a humo de leña fue del 55.2% de los casos y la exposición a alguna sustancia química se presentó en el 50% de los pacientes.

LUGAR DE RESIDENCIA

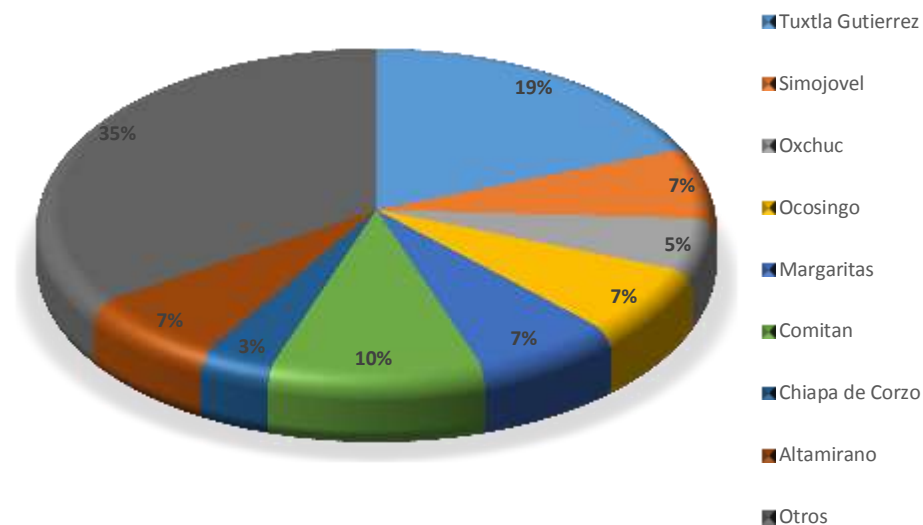


Gráfico 1. Situación Geográfica de los pacientes diagnosticados con LLA de células B que ingresaron al HEP durante el período 2010-2015.

Tabla 1. Características generales de los pacientes que fallecieron durante la Inducción de remisión (Grupo de Estudio) y de sus Controles Pareados (Grupo Control).

CARACTERÍSTICAS	GRUPO		p (χ^2)
	ESTUDIO	CONTROL	
n	28	28	
Edad (X \pm ds)	6.5 \pm 4.7	6.7 \pm 3.9	NS
Genero [n (%)]			
Femenino	14 (50)	14 (50)	NS
Masculino	14 (50)	14 (50)	
No. Hijo [n (%)]			
Primero	12 (42.9)	15 (53.6)	NS
Segundo	5 (17.9)	5 (17.9)	
Otro	11 (39.2)	8 (28.6)	

Tabla 2. Factores heredofamiliares.

CARACTERÍSTICAS	GRUPO		p (t)
	ESTUDIO	CONTROL	
Edades de los padres (X \pm ds)			
Edad de la madre	31.2 \pm 6.8	28.8 \pm 7.9	NS
Edad del padre	34.9 \pm 7.5	30.3 \pm 7.5	0.018
Ocupación del padre [n (%)]			(χ^2)
Campeño	15 (53.6)	12 (39.3)	NS
Empleado	6 (21.6)	12 (42.9)	
Otros	7 (25)	5 (17.8)	
Ocupación de la madre [n (%)]			(χ^2 ó F)
Hogar	23 (82.1)	27 (96.4)	NS
Cáncer/linfoma familiar	4 (14.3)	6 (21.4)	NS

La edad del padre en el grupo de estudio tuvo una media de 34.9 \pm 7.5 y 30.3 \pm 7.5 en grupo control; con una diferencia estadísticamente significativa (p=0.018). Sin embargo al comparar la edad de los padres entre ambos grupos clasificando los mayores a 35 años, en el grupo de estudio fueron 13 casos (46.4%) y en el grupo control fueron 5 casos (17.9%), se encontró OR de 3.9 (IC 95%=1.18-13.5; p=0.044). (Ver tabla 2)

En la comparación de exposición a químicos y la ingesta de hematínicos no hubo diferencia significativa (Ver tabla 3)

Tabla 3. Factores ambientales.

CARACTERÍSTICAS [n (%)]	GRUPO		p (χ^2)
	ESTUDIO	CONTROL	
Ingesta de hematínicos durante embarazo	22 (78.6)	23 (82.1)	NS
Exposición a químicos ambientales	10 (35.7)	18 (64.3)	0.06

La presencia de infecciones de repetición así como la comorbilidad asociada no tuvo significancia estadística en la población de estudio, sin embargo es importante resaltar que el 28% de los pacientes que sobrevivieron tenían una infección identificada a su ingreso. (Ver tabla 4)

Tabla 4. Antecedentes personales patológicos.

CARACTERÍSTICAS [n (%)]	GRUPO		p (χ^2 ó F)
	ESTUDIO	CONTROL	
Infecciones de repetición	3 (10.7)	8 (28.6)	NS
Síndrome de Down	2 (7.1)	2 (7.1)	NS

El tiempo de evolución considerado desde el inicio de la enfermedad hasta el tiempo en el que se estableció el diagnóstico reportado en días el grupo de estudio tuvo una media de 32 días, con un mínimo de 4 días y máximo de 304 días comparado con el control con una media de 31 días casi similar a los casos, pero con diferencia importante en el máximo de días que correspondió a 214 días; lo que interpreta que los pacientes que no sobrevivieron tardaron más tiempo en establecer el diagnóstico definitivo. (Ver tabla 5)

Tabla 5. Tiempo para diagnóstico a partir de inicio de síntomas.

CARACTERÍSTICAS [n (%)]	GRUPO		p (χ^2 ó F)
	ESTUDIO	CONTROL	
0-15 días	5 (17.9)	3 (10.7)	NS
16-30 días	8 (28.6)	10 (35.7)	
31-45 días	4 (14.3)	8 (28.6)	
46-60 días	1 (3.6)	1 (3.6)	
61-75 días	4 (14.3)	3 (10.7)	
>75 días	6 (21.4)	3 (10.7)	

De las características clínicas iniciales destaca la presencia de fiebre al ingreso hospitalario con una media de $37.3^{\circ} \pm 0.9$ en el grupo de estudio comparado con una temperatura media de $36.6^{\circ} \pm 1$ del grupo control, con OR 0.8 y una diferencia significativa (IC 95%=0.2-1.4; $p=0.003$). La esplenomegalia predominó en el grupo de estudio manteniendo significancia estadística con ($p=0.029$; OR 4.0 (IC 95%=1.28-12.47), por lo que la presencia de esplenomegalia tiene un riesgo 4 veces mayor de mortalidad que los que no la presentan en el debut de la enfermedad.

Tabla 6. Características clínicas iniciales.

CARACTERÍSTICA $X \pm ds$	GRUPO		p (t)
	ESTUDIO	CONTROL	
Temperatura al ingreso	37.3 ± 0.9	36.6 ± 1	0.003
[n (%)]			p (χ^2)
Fiebre al inicio de enfermedad	22 (48.9)	21 (75)	NS
Hemorragia al ingreso	12 (42.9)	12 (42.9)	NS
Infección al ingreso	11 (39.3)	13 (46.4)	NS
Adenomegalia	20 (71.4)	25 (89.3)	NS
Hepatomegalia	23 (82.1)	19 (67.9)	NS
Esplenomegalia	21 (75)	12 (42.9)	0.029

Las infecciones al ingreso no tuvieron diferencia significativa; el sitio más frecuente de infección en ambos casos fue a nivel de faringe seguido de infección en piel y tejidos blandos. (Ver tabla 6 y 7)

Tabla 7. Sitios más frecuentes de infección al ingreso.

LOCALIZACIÓN [n (%)]	GRUPO		TOTAL
	ESTUDIO	CONTROL	
Faringe	3 (10.7)	7 (25)	10 (17.8)
Oído	1 (3.6)	1 (3.6)	2 (3.5)
Renal-Urinario	2 (7.1)	1 (3.6)	3 (5.3)
Piel y tejidos blandos	3 (10.7)	3 (10.7)	6 (10.7)
Pulmones	1 (3.6)	1 (3.6)	2 (3.5)
Digestivo	1 (3.6)	0 (0)	1 (1.7)
Ninguna	17 (60.7)	15 (53.6)	32 (57.1)
Total	28 (100)	28 (100)	56 (100)

De los valores iniciales de la biometría hemática, la hemoglobina (g/dL) no tuvo significancia estadística ya que en ambos grupos los valores promedio y desviación estándar son casi iguales. La cuenta plaquetaria (/uL) en valores absolutos muestra diferencia importante en el grupo de estudio comparada con la correspondiente del grupo control. Sin embargo, la diferencia no es significativa. La cuenta leucocitaria en el grupo de estudio tuvo una media de 13,320/u/L comparada con la de los controles de 4,370/uL lo que reporta una diferencia significativa con $p=0.044$. Considerando la dispersión de valores observada entre mínimos y máximos, la cuenta leucocitaria se clasificó en tres niveles de relevancia clínica para su comparación. Al hacerlo desapareció la diferencia entre ambos grupos (Tabla 7b). La comparación similar de los valores de neutrófilos absolutos empleando la subclasificación de la OMS para niveles de neutropenia no mostró diferencias entre ambos grupos. (Ver tabla 7a y 7b)

Tabla 7a. Características hematológicas al ingreso

PARÁMETROS	GRUPO		p (t)
	ESTUDIO	CONTROL	
Hemoglobina (g/dL; X ± ds)	7.5 (± 3.7)	8.1 (± 3.6)	NS
Plaquetas (/uL); [X (rango)]	31,500 (3000-173000)	84,000 (5,000-507,000)	NS
Leucocitos (/uL); [X (rango)]	13,320 (1680-585300)	4,360 (1090-380920)	0.044

Tabla 7b. Características hematológicas al ingreso

PARÁMETROS	GRUPO		p (X ² ó F)
	ESTUDIO	CONTROL	
Leucocitos (/ μ L)			
<50,000	21 (75)	24 (85.7)	NS
50,000-100,000	4 (14.3)	0 (0)	
>100,000	3 (10.7)	4 (14.3)	
Neutrófilos (/ μ L) *			
Grado 0 (>2,000)	9 (32.1)	8 (28.6)	NS
Grado 1 (1500 – 2000)	2 (7.1)	3 (10.7)	
Grado 2 (1000 – 1500)	1 (3.6)	4 (14.3)	
Grado 3 (500-1000)	5 (17.9)	5 (17.9)	
Grado 4 (<500)	11 (39.3)	8 (28.6)	

* Clasificación de neutropenia según la OMS. (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Vol. 3, 1994)

Se valoró el estado nutricional considerando el peso, talla e índice de masa corporal (IMC) registrados al ingreso; en ambos grupos predominaron los pacientes eutróficos y la desnutrición leve con un 31% respectivamente, los resultados son similares en ambos grupos por lo que no demostró significancia estadística. (Ver tabla 8)

Tabla 8. Valoración nutricional inicial.

VALORACIÓN NUTRICIONAL [n (%)]	GRUPO		TOTAL	p (X ² ó F)
	ESTUDIO	CONTROL		
Obesidad	4 (14.3)	1 (3.6)	5 (8.6)	NS
Sobrepeso	0 (0)	1 (3.6)	1 (1.7)	
Eutrófico	12 (42.9)	17 (60.7)	31 (53.4)	
Desnutrición leve	6 (21.4)	6 (21.4)	31 (53.4)	
Desnutrición moderada	5 (17.9)	3 (10.7)	8 (13.8)	
Desnutrición grave	1 (3.6)	0 (0)	1 (1.7)	
Total	28 (100)	28 (100)	56 (100)	

La presencia de lisis tumoral predominó en el grupo de estudio con un 39.3% comparado con el grupo control con un 14.2% de los casos, mostrando significancia estadística con OR 3.88 (IC 95%=1.06-14.28, p=0.034), por lo que la presencia de lisis tumoral es un factor de riesgo para mortalidad de LLA de células B. (Ver tabla 9). El valor predictivo positivo de mortalidad con lisis tumoral es de 73%.

Tabla 9. Pacientes que desarrollaron lisis tumoral a su ingreso.

LISIS TUMORAL [n (%)]	GRUPO		TOTAL	p (X ²)
	ESTUDIO	CONTROL		
Si	11 (39.3)	4 (14.3)	15 (26.7)	0.034
No	17 (60.7)	24 (85.7)	41 (73.2)	
Total	28 (100)	28 (100)	56 (100)	

El parámetro principal relacionado con la lisis fue la hiperleucocitosis (>50,000/uL) ya que de los pacientes con más de 50,000 leucos/uL, 80% (8 de 10) presentaron lisis tumoral, mientras que los pacientes con menos de 50,000 leucos/uL solo 15% (7 de 46) desarrollaron lisis tumoral, lo que da una diferencia significativa (p<0.0001; OR 22.2 (IC95%=3.89-127.7) (Ver Tabla 9a). El valor predictivo de lisis tumoral dependiente de leucocitosis de >50,000/uL al ingreso es de 80%

Tabla 9a. Relación de Lisis Tumoral con Hiperleucocitosis

LEUCOCITOS (uL)	LISIS TUMORAL [n (%)]		TOTAL	p (χ^2 ó F)
	Si	No		
>50,000/uL	8 (80)	2 (20)	10 (100)	<0.0001
<50,000/uL	7 (15.2)	39 (84.7)	46 (100)	

La lisis tumoral se relacionó también con hiperuricemia. La relación entre casos con ácido úrico elevado y lisis tumoral es significativa ($p < 0.0001$; OR 80 (IC95% 8.38-763). (Ver Tabla 9b). El valor predictivo de lisis tumoral con ácido úrico inicial de >8 mg/dL (Criterio de Cairo - Bishop) es de 90%.

Tabla 9b. Relación de Lisis tumoral con valores de ácido úrico

ACIDO ÚRICO (mg/dL)	LISIS TUMORAL [n (%)]		TOTAL	p (χ^2 ó F)
	Si	No		
>8.0mg/dL	10 (90)	1 (10)	11 (100)	<0.0001
<8.0mg/dL	5 (11)	40 (88)	45 (100)	

La lisis tumoral también se relacionó significativamente con elevación de la DHL ($p < 0.0001$; OR 17.7 (IC95% 3.4-92). (Ver Tabla 9c). El valor predictivo individual de la elevación de DHL por arriba de 500 U/dL es de 54%.

Tabla 9c Relación de Lisis Tumoral con DHL

DHL (U/dL)	LISIS TUMORAL [n (%)]		TOTAL	p (χ^2 ó F)
	Si	No		
>500 U/dL	13 (54)	11(45)	24 (100)	<0.0001
<500 U/dL	2 (6)	30 (94)	32 (100)	

Los mismos parámetros de lisis tumoral se relacionaron significativamente con la mortalidad; se encontró la DHL con una media de 610 en el grupo de estudio comparada con una media de 253 en el grupo control, mostrando significancia estadística (p= 0.002).

Otros parámetros que resultaron con una significancia estadística para mortalidad fueron el nivel de creatinina al ingreso con una media de 0.7 ± 0.4 contra una media de 0.5 ± 0.19 en el grupo de control (p=0.019) y la hipoalbuminemia, que también mostró significancia estadística (p=0.005) (Ver tabla 9d).

Tabla 9d. Parámetros de azoados al ingreso.

PARÁMETROS	GRUPO		p (t)
	ESTUDIO	CONTROL	
Creatinina (X \pm ds)	0.7 \pm 0.4	0.51 \pm 0.19	0.019
Urea (X \pm ds)	30.6 \pm 15.5	24.7 \pm 10.4	NS
Albúmina (X \pm ds)	3.0 \pm 0.6	3.5 \pm 0.59	0.005
PCR [X (rango)]	2.2 (0.1-37.2)	4.2 (0-30.6)	NS
DHL [X (rango)]	610 (104-5414)	253 (140-956)	0.002

De los 56 pacientes estudiados, 39 de tuvieron valoración cardiológica con ecocardiograma durante su valoración inicial; en el grupo de estudio cuatro casos resultaron anormales: un caso de disfunción sistólica; un caso de insuficiencia pulmonar moderada, un caso de dilatación de cavidades izquierdas y un caso de CIV más

hipertensión arterial pulmonar leve. En el caso de los controles cinco pacientes tuvieron un ecocardiograma anormal con dos casos con insuficiencia tricúspidea, un caso de insuficiencia pulmonar leve, un caso de dilatación de cavidades derechas y un caso de coartación aórtica; por mostrando significancia estadística entre ellos, puesto que la mayoría de los pacientes se reportó un cor sano. (Ver tabla 10)

Tabla 10. Valoración cardiológica.

VALORACIÓN CARDIOLÓGICA [n (%)]	GRUPO		p (X ² ó F)
	ESTUDIO	CONTROL	
Valoración cardiológica	20 (71.4)	19 (67.9)	NS
Ecocardiograma			NS
Anormal	4 (20.0)	5 (26.3)	
Normal	16 (80.0)	14 (73.7)	
Total	20 (100)	19 (100)	

En cuanto a la clasificación morfológica según la FAB otorgada con el primer aspirado de medula ósea (MO) predominó el tipo L1 en ambos casos con 23% en el grupo de estudio y un 24% en el grupo control. (Ver tabla 11)

Tabla 11. Clasificación morfológica del diagnóstico de LLA de células B.

CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA [n (%)]	GRUPO		TOTAL	p (X ² ó F)
	ESTUDIO	CONTROL		
L 1	23 (82.1)	24 (85.7)	47 (83.9)	NS
L 2	4 (14.3)	3 (10.7)	7 (12.5)	
L 3	1 (3.6)	1 (3.6)	2 (3.5)	
Total	28 (100)	28 (100)	56 (100)	

La presencia de marcador mielóide aberrante (CD13) se observó en cuatro casos en el grupo de estudio y en dos del grupo control (Ver tabla 12)

Tabla 12. Marcador aberrante en AMO inicial de los pacientes diagnosticados con LLA de células B.

MARCADOR ABERRANTE (MÉDULA OSEA)	GRUPO		p (χ^2 ó F)
	ESTUDIO	CONTROL	
Marcador mieloides aberrante	4 (14.3)	2 (7.1)	NS

(F) Prueba Exacta de Fisher

En cuanto a las características inmunofenotípicas de la leucemia linfoblástica se consideró de linaje B cuando expresaron por citometría de flujo los marcadores: CD22, CD19, CD79a, CD10, CD20, CD38, clgM y HLA-DR. En nuestro estudio el 23% fue Pro-B y el 76.7% representó a las Pre-B. (Ver tabla 13)

Tabla 13. Inmunofenotipo.

SUBCLASIFICACIÓN [n (%)]	GRUPO		TOTAL	p (χ^2)
	ESTUDIO	CONTROL		
Pro-B	8 (28.6)	5 (17.9)	13 (23.2)	NS
Pre-B	20 (71.4)	23 (82.1)	43 (76.7)	
Total	28 (100)	28 (100)	56 (100)	

De las alteraciones genéticas el cariotipo fue anormal en cinco casos y en cinco controles; se registraron dos casos de 46XXY (Klinefelter) y tres casos de síndrome de Down; comparando ambos grupos no se obtuvo significancia estadística. Se encontró significancia estadística al clasificar los casos en base al índice de DNA en hipodiploides, diploides e hiperdiploides con $p=0.011$ y OR de 8.7 (IC 95%=1.14-104.8) debido a la predominancia de diploides en el grupo de estudio y de hiperdiploides en el grupo control. Las cuatro translocaciones identificadas en tres pacientes del grupo de estudio fueron: $t(12:21)(q13;q22)$; $[t(1;2)(q21;q37)$ y $t(4;11)(q13;q21)]$ y $[t(4;11)(q21;q23)$. En el grupo control se identificaron cinco translocaciones. En tres casos la $t(1;19)(q23;p13)$ y en dos casos la translocación $t(4;11)(p14;q23.3)$ (Ver tabla 14)

Tabla 14. Alteraciones genéticas.

ALTERACIÓN [n (%)]		GRUPO		p (χ^2 ó F)
		ESTUDIO	CONTROL	
Cariotipo	Anormal	5 (20)	5 (29.4)	NS
	Normal	20 (80)	12 (70.6)	
Translocaciones		3 (11.5)	5 (29.4)	NS
Índice de DNA (n=40)				
Hipodiploidia (< 0.8)		1 (4.2)	1 (6.3)	0.011
Diploides (0.8-1.16)		23 (95.8)	10 (62.5)	
Hiperdiploidia (>1.16)		0 (0)	5 (31.3)	
Total		24 (100)	16 (100)	

La clasificación de los casos en grupos de riesgo a su ingreso, muestra predominio de estadificación en riesgo alto, seguida del riesgo habitual en ambos grupos; la comparación no mostró significancia estadística. (Ver tabla 15). El valor pronóstico positivo para mortalidad combinado de pacientes clasificados en alto y muy alto riesgo es de 57%.

Tabla 15. Clasificación del riesgo.

RIESGO [n (%)]	GRUPO		TOTAL	p (χ^2 ó F)
	ESTUDIO	CONTROL		
Bajo riesgo	1 (4.8)	0 (0)	1 (1.7)	0.06
Riesgo habitual	3 (14.3)	10 (35.7)	13 (23.2)	
Alto riesgo	22 (78.6)	18 (64.3)	40 (71.4)	
Muy alto riesgo	2 (7.1)	0 (0)	2 (3.5)	
Total	28 (100)	28 (100)	56 (100)	

Las principales complicaciones en los pacientes diagnosticados y que recibieron tratamiento de inducción a la remisión fueron la sepsis obteniendo una significancia estadística con $p < 0.0001$ y OR de 11.1 (IC 95%=2.71-45.6), la hemorragia intracraneal

con $p < 0.05$ y OR de 7.36 (IC 95%=0.82-65.8), seguidos de hemorragia pulmonar masiva con $p < 0.0001$ y OR de 20.2 (IC 95%=2.4-170) (Ver tabla 16 y gráfico 2)

Tabla 16. Pacientes que desarrollaron complicaciones durante su internamiento.

COMPLICACIONES [n (%)]	GRUPO		p (χ^2)
	ESTUDIO	CONTROL	
Fiebre y Neutropenia	22 (78.6)	21 (75)	NS
Colitis neutropénica	9 (32.1)	4 (14.3)	NS
Sepsis	25 (89.3)	12 (42.9)	<0.0001
Hemorragia intracraneal	6 (21.4)	1 (3.6)	0.05
Hemorragia pulmonar masiva	12 (42.9)	0 (0)	<0.0001
Hemorragia de tubo digestivo	5 (17.9)	2 (7.1)	NS

SITIO MÁS FRECUENTE DE HEMORRAGIA

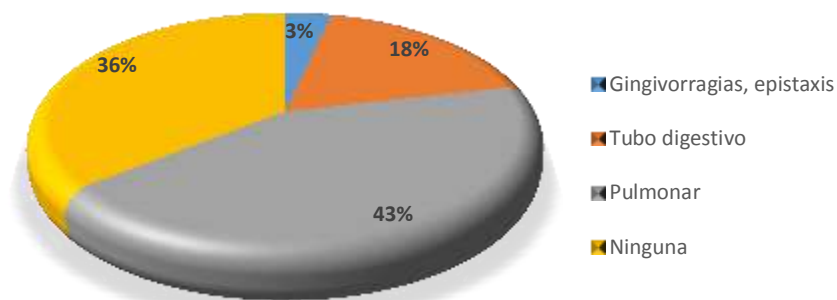


Gráfico 2. Principales sitios de hemorragia en pacientes que fallecieron diagnosticados con LLA de células B en etapa de inducción de remisión.

Los resultados de laboratorio, Proteína C Reactiva (PCR) elevada, plaquetas bajas y tiempos de coagulación (TC) prolongados en el grupo de estudio, considerando los más recientes al momento del fallecimiento; al menos en las 24 hrs previas, mostraron valores significativamente diferentes a los del grupo control antes de su egreso. (Tabla 17)

Tabla 17. Características de laboratorio al egreso de los pacientes diagnosticados con LLA de células B en etapa de Inducción de remisión.

PARÁMETROS AL EGRESO	GRUPO		p	
	ESTUDIO	CONTROL	(t)	(F)
PCR [X (rango)]	8.7 (0.0-32)	0.87 (0-26.5)	0.001	
Fibrinógeno (X ± ds)	377 ± 226	431 ± 203	NS	
Plaquetas [X (rango)]	17,000 (1,000-225,000)	229,000 (6,000-658,000)	<0.0001	
TC prolongados [n (%)]	12 (42.9)	3 (10.7)		0.002

Se consideró suficiencia transfusional cuando los pacientes lograron mantener mediante transfusión de hemoderivados cuenta plaquetaria mayor de 50,000/uL y hemoglobina mayor a 10 g/dL. De los pacientes que ingresaron con hemoglobina por debajo de 8 g/dL el 100% en ambos grupos recibieron múltiples transfusiones de glóbulos rojos en tiempo y forma. En cuanto a la insuficiencia transfusional de plaquetas, en el grupo de estudio se presentó en un 78.6% de los casos comparado con un 10.7% del grupo control, con una diferencia significativa ($p < 0.0001$; OR de 30.5 (IC 95%=6.8-136). (Ver tabla 18)

Tabla 18. Suficiencia transfusional de plaquetas durante la evolución.

SUFICIENCIA TRANSFUSIONAL [n (%)]	GRUPO		TOTAL	p (χ^2)
	ESTUDIO	CONTROL		
Si	6 (21.4)	25 (89.3)	31 (55.3)	<0.0001
No	22 (78.6)	3 (10.7)	25 (44.6)	
Total	28 (100)	28 (100)	56 (100)	

En el grupo control se observó que la dosis de esteroide administrada durante la ventana esteroidea e inducción a la remisión fue infraterapéutica en el 53.7% comparada con el grupo de estudio en el que la dosis administrada fue terapéutica o supraterapéutica en el 82.7% de los casos, resultando diferencia significativa estadística con una $p=0.02$ y OR de 6.35 (IC 95%=1.73-23.16). Con lo que respecta al resto de los fármacos utilizados en la inducción a la remisión no hubo diferencias significativas en las dosis ni en el número de días de tratamiento. Es importante mencionar que más del 50% de los pacientes estadificados inicialmente como alto y muy alto riesgo no recibieron el tipo de esteroide (dexametasona) de acuerdo a lo establecido en el protocolo nacional.

Tabla 19. Tipo, tiempo y dosis de quimioterapia

VENTANA ESTEROIDEA Y QUIMIOTERAPIA [n (%)]		GRUPO		p (χ^2 ó F)
		ESTUDIO	CONTROL	
Ventana esteroidea	Si	26 (92.9)	28 (100)	NS
	No	2 (7.1)	0 (0)	
Medicamento utilizado en la ventana esteroidea	Dexametasona	8 (30.8)	5 (17.9)	NS
	Prednisona	18 (69.2)	23 (82.1)	
	Total	26 (100)	28 (100)	
Dosis esteroide en tratamiento	Infraterapéutica	4 (15.4)	15 (53.5)	0.002
	Terapéutica	17 (65.3)	8 (28.5)	NS
	Supraterapéutica	5 (19.2)	5 (17.8)	NS
	Total	26	28	
Días de Doxorrubicina		1 (0-6)	1 (0-2)	NS
Días de L-asparaginasa		3 (0-6)	3 (0-6)	NS
Días de Vincristina		2 (0-6)	1 (1-6)	NS

Se observó mayor proporción de pacientes que recibieron quimioterapia intratecal en el grupo que sobrevivió comparado con el grupo que no sobrevivió (90% vs 42.9%) con un OR de 11.11 (IC 95%=2.71-45.61). Pero en cuanto al tiempo en que se realizó la

quimioterapia intratecal desde el inicio de la ventana esteroidea no hubo diferencia significativa entre ambos grupos. (Ver tabla 20 y 21)

Tabla 20. Tratamiento intratecal

TRATAMIENTO INTRATECAL [n (%)]	GRUPO		TOTAL	p (χ^2)
	ESTUDIO	CONTROL		
Si	12 (42.9)	25 (89.3)	37 (66)	0.001
No	16 (57.1)	3 (10.7)	19 (33.9)	
Total	28 (100)	28 (100)	56 (100)	

Tabla 21. Tiempo transcurrido entre el inicio de la ventana esteroidea y la quimioterapia intratecal

TIEMPO	GRUPO		p (t)
	ESTUDIO	CONTROL	
Días [X (rango)]	8 (0-25)	7 (2-49)	NS

Considerando los primeros 60 días de hospitalización se realizaron 3 cortes, el primero durante los primeros 15 días, el segundo de los 15 a los 30 días y el último de los 30 a 60 días. La mortalidad fue mayor en el primer grupo con un 39% de los casos. (Ver tabla 22)

Tabla 22. Mortalidad de los pacientes que fallecieron durante la inducción de remisión.

	15 DÍAS	30 DÍAS	60 DÍAS	TOTAL
Mortalidad	11 39%	10 36%	7 25%	28 100%

En cuanto al tiempo de aparición de complicaciones que eventualmente llevaron a la muerte del paciente, en la Tabla 23 se presentan las complicaciones en relación a los días de hospitalización en donde claramente se observa que el porcentaje de

complicaciones importantes y el número de eventos por paciente fueron aumentando a medida que se incrementaba el tiempo de hospitalización.

Tabla 23. Relación entre los días de estancia intrahospitalaria y las complicaciones.

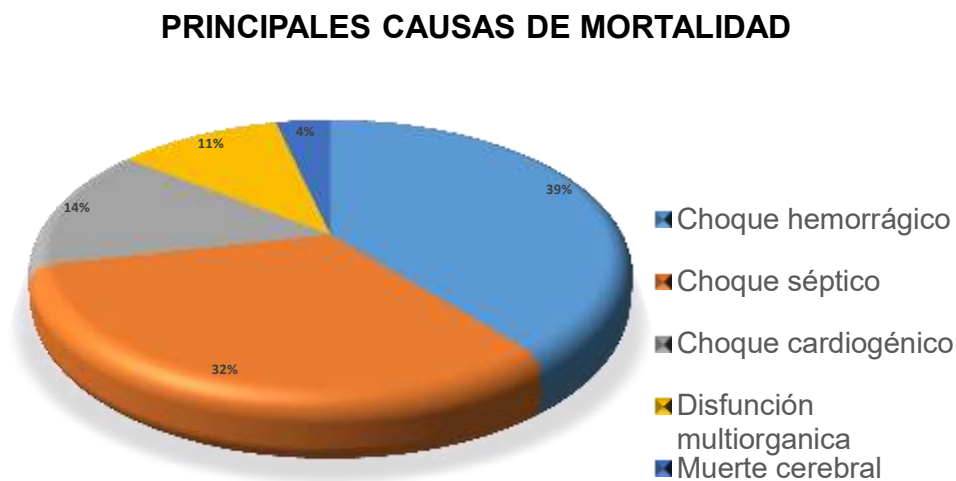
COMPLICACION	15 días n = 28	30 días n= 17	60 días n = 7
Fiebre y neutropenia	7 (25%)	9 (52%)	6 (85%)
Colitis neutropénica	1 (3.5%)	5 (29%)	3 (42%)
Sepsis	9 (32%)	10 (58%)	6 (85%)
Hemorragia intracerebral	1 (3.5%)	3 (17%)	2 (28%)
Hemorragia pulmonar masiva	6 (21%)	4 (23%)	2 (28%)
Hemorragia de tubo digestivo	1 (3.5%)	2 (11%)	2 (28%)
TOTAL	25/28 0.89	33/17 1.94	21/7 3.0

Respecto al tiempo de estancia intrahospitalaria y la causa de mortalidad, el choque hemorrágico fue el evento catastrófico más frecuente en los primeros 30 días y la sepsis y disfunción multiorgánica fueron más frecuentes en los primeros 15 días. (Ver tabla 24)

Tabla 24. Días de estancia intrahospitalaria y causa de mortalidad.

CAUSA DE MORTALIDAD [n (%)]	15 días	30 días	60 días	Total
Choque hemorrágico	3 (27.3)	6 (60)	2 (28.6)	11 (39.3)
Choque séptico	4 (36.4)	1 (10)	4 (57.1)	9 (32.1)
Choque cardiogénico	1 (9.1)	2 (20)	1 (14.3)	4 (14.3)
Disfunción multiorgánica	3 (27.3)	0 (0)	0 (0)	3 (10.7)
Muerte cerebral	0 (0)	1 (10)	0 (0)	1 (3.6)
Total	11	10	7	28 (100)

Grafico 3. Principales causas de muerte en 28 pacientes con diagnóstico de LLA de células B en etapa de Inducción de remisión.



Dentro de las 5 principales causas de mortalidad encontramos en primer lugar el choque hemorrágico, en segundo lugar el choque séptico, en tercer lugar el choque cardiogénico, cuarto lugar la disfunción multiorgánica y quinto lugar la muerte cerebral. La principal causa de mortalidad estuvo vinculada con la insuficiencia transfusional de aféresis plaquetaria, demostrando su estrecha relación con la mortalidad en la población en estudio. (Ver gráfico 3).

Finalmente el promedio de los días de hospitalización fue menor en el grupo de control, con una mediana de 22 días, mínimo de 3 días y máximo de 47 días comparado con el grupo de estudio con una media de 25 días en la que la condición de egreso fue la defunción. Cabe mencionar que el total de controles completó su etapa de inducción a la remisión ambulatoriamente en más del 50% de los casos. Sin embargo, frecuentemente se internaron por complicaciones o efectos adversos posquimioterapia. En algunos casos no solo se suspendió la quimioterapia de inducción, sino que se agregó al manejo, factor estimulante de colonias de granulocitos para acelerar la recuperación medular, controlar la infección y reiniciar quimioterapia. (Ver tabla 25)

Tablas 25. Días promedio de hospitalización durante inducción de remisión.

Días promedio de hospitalización	GRUPO		p (t)
	ESTUDIO	CONTROL	
Días [X (rango)]	25 (3-84)	22 (3-47)	NS

12. DISCUSIÓN

En el presente estudio se analizaron una serie de factores asociados a la mortalidad en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B durante la inducción a la remisión, diagnosticados y tratados en el Hospital de Especialidades Pediátricas de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas durante los años 2010-2015. Se localizaron un total de 307 casos diagnosticados con LLA de células B, según la clasificación de FAB en el SIGHO; de los cuales 29 pacientes fallecieron durante el periodo de inducción a la remisión, lo que corresponde al 9.4% de la población con esta enfermedad. Únicamente se excluyó un paciente el cual no cumplió los criterios de estudio ya que había sido diagnosticado y tratado durante un mes en otro hospital.

Entre los factores de riesgo heredofamiliares estudiados, la edad del padre en pacientes del grupo de estudio fue significativamente mayor, por lo que los hijos de padres mayores de 35 años tuvieron cuatro veces más riesgo de mortalidad comparado con aquellos que no sobrepasan los 35 años. Consideramos que este resultado pueda deberse a que a mayor edad de los padres hay mayor riesgo de desarrollar translocaciones genéticas, mutaciones y oncogenes (2,10,12), lo que concuerda con lo encontrado en los niños portadores de un cariotipo anormal, ya que un 60% de ellos fueron hijos de padres mayores de 35 años.

Respecto a otros factores como la exposición a químicos, la presencia de infecciones al ingreso, el tiempo de evolución de la enfermedad y el estado nutricional no demostraron ser factores de riesgo significativos en la evolución clínica y en la mortalidad durante el periodo de inducción a la remisión.

Entre las características clínicas iniciales se observó que la fiebre y la esplenomegalia fueron significativas para la mortalidad; (temperatura $37.3^{\circ} \pm 0.9$ Vs. 36.6 ± 1) al ingreso hospitalario, independientemente de haber presentado o no fiebre al inicio de la

enfermedad. Consideramos que esta diferencia se deba a que la presencia de fiebre en el grupo de estudio se atribuyera a actividad tumoral en vez de sospecharse una infección concomitante y por lo tanto se retrasara o se omitiera la administración oportuna y específica de antibióticos.

La presencia de esplenomegalia conlleva cuatro veces más riesgo de mortalidad que no tenerla, probablemente relacionado con una mayor infiltración orgánica de la neoplasia; hasta el momento solo se ha estudiado en niños finlandeses (29) la presencia de hepato-esplenomegalia como factor pronóstico de enfermedad pero no como factor de mortalidad temprana como lo que se demuestra en el presente estudio.

La lisis tumoral al ingreso hospitalario fue significativa, observándose un riesgo de mortalidad cuatro veces mayor comparado con los que no la presentaron y un valor predictivo de mortalidad de 73%. Como era de esperarse la lisis tumoral se presentó en la mayoría de los casos que presentaban hiperleucocitosis (>50,000/uL) con un valor predictivo del 80%. Sin embargo, hubo siete casos que presentaron el síndrome a pesar de no cursar con hiperleucocitosis. Estos casos parecen relacionarse más deshidratación, recambio celular intenso con altos niveles de destrucción celular – medida a través de la DHL- y metabolismo de las purinas y falla renal subsecuente. Además de la hiperleucocitosis, los niveles elevados de ácido úrico y de DHL fueron parámetros que correlacionaron fuertemente con los valores predictivos para lisis tumoral en 90% y 54% respectivamente.

Dos parámetros clínicos de laboratorio que también tuvieron significancia estadística con mortalidad fue el valor de creatinina con una media de 0.7 ± 0.4 , claramente mostrando niveles más elevados que en el grupo control, posiblemente esta elevación esté relacionada con la hiperuricemia por la tendencia que se muestra en este estudio además de otros factores como la deshidratación y la posible infiltración a otros órganos como riñón los cuales no fueron documentados en las notas de ingreso. Los valores bajos de albúmina también fueron significativos, por lo que la hipoalbuminemia también se consideró un factor de riesgo para mortalidad; factor estudiado como mal pronóstico en el choque séptico, entidad que en nuestro estudio resulto la segunda principal causa de mortalidad.

Con respecto al índice de DNA fue significativo a favor de la hiperdiploidia la cual demostró disminuir el riesgo de mortalidad, por lo que tener un índice de DNA mayor de 1.16 confiere una protección de mortalidad en el 92% de los casos. La translocación t(1;19) resultó ser de buen pronóstico para sobrevida. Es de interés hacer notar que en la literatura está demostrado que esta translocación es un factor de mal pronóstico por alto riesgo de recaída.

En el tratamiento esteroideo utilizado durante la ventana y etapa de inducción a la remisión, no existió diferencia significativa entre el uso de dexametasona y prednisona, sin embargo en cuanto a la dosis administrada de esteroide, se observó que el uso de una dosis infraterapéutica (menor a 40mgm2d) disminuye significativamente seis veces el riesgo de mortalidad comparado con los que recibieron dosis ideal o supraterapéuticas en ambos grupos de estudio quizá por la predisposición a mayor inmunosupresión.

Otra cuestión analizada en el tratamiento fue la aplicación de quimioterapia intratecal donde se observó que el 95% de los pacientes que sobrevivieron recibió por lo menos un ciclo de quimioterapia intratecal durante su hospitalización comparado con los que no sobrevivieron donde únicamente el 42% recibió quimioterapia intratecal; por lo tanto el no recibir quimioterapia intratecal determinó un riesgo de mortalidad 11 veces mayor que los que recibieron dicho tratamiento, independientemente de la infiltración a sistema nervioso central.

Al analizar la presencia de complicaciones en relación con los días de hospitalización se observó que el porcentaje y el número de eventos por paciente fueron aumentando a medida que incrementaba el tiempo de hospitalización; en los primeros 15 días los casos del grupo de estudio tuvieron una complicación catastrófica identificada y tratada, los casos que sobrevivieron presentaban a los 30 días, dos eventos por caso y a los 60 días tres eventos promedio por paciente, determinando su defunción.

Se observó que la PCR elevadas, los tiempos de coagulación prolongados y la trombocitopenia grave fueron indicadores significativos en el evento previo a la muerte correlacionando con la causa de su muerte comparada con los pacientes que sobrevivieron y egresaron con laboratorios en parámetros de laboratorio normales.

La principal causa de mortalidad identificada en nuestro estudio fue el choque hemorrágico (39%), seguido del choque séptico (32.5%); la principal complicación fue el sangrado pulmonar masivo como evento previo a la muerte, ya que mostró un riesgo de mortalidad veinte veces mayor. La hemorragia cerebral elevó siete veces el riesgo de mortalidad comparado con los que no manifestaron la afección.

La insuficiencia transfusional de aféresis plaquetaria aunada a otros factores como la disfunción hematológica y el choque séptico, representó un riesgo de muerte 30 veces mayor comparado con aquellos que tuvieron una transfusión suficiente de dicho hemoderivado. De haber sido suficiente la transfusión de aféresis plaquetaria para lograr mantener plaquetas mayores a 50,000/uL hubiera disminuido el riesgo de muerte en un 97%. Sin embargo sería importante determinar que otros factores pudieran estar vinculados con la insuficiencia transfusional y la mortalidad.

Como segunda causa de mortalidad el choque séptico y como factor de riesgo que resultó significativo para esta condición fue la presencia de sepsis en donde se observó un riesgo de mortalidad 11 veces mayor comparada con los que sobrevivieron.

13. CONCLUSIONES

Mediante el presente trabajo se identifican varios elementos relacionados con la muerte temprana (durante la inducción de remisión) en pacientes con leucemia linfoblástica B atendidos en el HEP durante los años 2010 a 2015.

1) La mortalidad de la leucemia linfoblástica aguda de células B en etapa de inducción a la remisión correspondió al 9% del total de la población diagnóstica del año 2010 al 2015.

2) Al comparar los pacientes con LLA que fallecieron durante los primeros 60 días de inducción a la remisión con sus pares por edad y sexo que sobrevivieron esta etapa, se encontraron en el primer grupo algunas características clínicas y de laboratorio con diferencia estadísticamente significativa:

a) En el grupo de estudio se encontró una mayor proporción de pacientes con padre mayor de 35 años con una $p=0.044$, OR de 3.9 (IC 95%=1.18-13.5). De los hijos

nacidos de padres mayores de 35 años el 60% resultaron ser portadores de translocaciones. Se encontró diferencia significativa al clasificar el índice de DNA en diploides e hiperdiploides debido a la predominancia de diploides en el grupo de estudio y de hiperdiploides en el grupo control resultando una $p=0.011$ y OR de 8.7 (IC 95%=1.14-104.8); por lo que podría considerarse la hiperdiploidia como un factor protector de la enfermedad.

b) La temperatura corporal al ingreso fue mayor en el grupo de estudio con $p=0.003$, OR 0.8 (IC 95%=0.2-1.4;). En el mismo grupo se evidenció mayor extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico caracterizado por esplenomegalia con una $p=0.029$; OR 4.0, (IC 95%=1.28-12.47), por lo que esta entidad eleva 4 veces el riesgo de mortalidad que los que no la presentan al inicio de la enfermedad.

c) La presencia de lisis tumoral predominó en el grupo de estudio, mostrando diferencia estadística con una $p=0.034$; OR 3.88 (IC 95%=1.06-14.28). Los parámetros relacionados con la aparición de lisis tumoral fueron la hiperleucocitosis $>50,000/uL$, con $p<0.0001$; OR 22.2 (IC 95%=3.89-127.7), la hiperuricemia $>8 mg/dL$ con $p<0.0001$; OR 80 (IC 95% 8.38-763) y la elevación de DHL por arriba de 500 U/dL con $p<0.0001$; OR 17.7 (IC95% 3.4-92). En conjunto un paciente con estos parámetros para lisis tumoral tuvo el 73% de posibilidades de fallecer en los primeros 60 días.

d) Otros parámetros de laboratorio que resultaron con una diferencia estadística entre ambos grupos fueron el nivel de creatinina al ingreso con una media de 0.7 ± 0.4 contra una media de 0.5 ± 0.19 en el grupo de control con una $p=0.019$ y la hipoalbuminemia, ($p=0.005$).

e) En cuanto a la dosis de esteroides en el grupo control se observó que la dosis de esteroide administrada durante la ventana esteroidea e inducción a la remisión fue infraterapéutica (prednisona $<40mgm2d$ vs dexametasona $<4mgm2d$) en el 53.7% comparada con el grupo de estudio en el que la dosis administrada fue terapéutica o supraterapéutica ($<60mgm2d$ o $>6mgm2d$) en el 82.7% de los casos, resultando diferencia significativa estadística con una $p=0.02$ y OR de 6.35 (IC 95%=1.73-23.16). Por lo tanto se observó que recibir una dosis infraterapéutica de esteroide

pudo haber contribuido a una mayor sobrevida en el grupo control; quizá a menor dosis de esteroide menor intensidad en el desarrollo de la lisis tumoral.

f) No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos al comparar factores socioeconómicos y heredofamiliares como lugar de residencia, religión, actividad de los padres, cáncer en la familia, ingesta de hematínicos en la madre durante gestación y exposición a químicos. Tampoco hubo diferencia en variables clínicas como: síndromes genéticos asociados, infecciones de repetición, días a diagnóstico y tratamiento, fiebre al inicio de la enfermedad, valoración nutricional al ingreso, infecciones al ingreso, hemoglobina y plaquetas al ingreso, grado de neutropenia, PCR al ingreso, clasificación y subclasificación de la leucemia (FAB), alteraciones cardiológicas detectadas por ecocardiografía, y en general en los tratamientos recibidos excepto lo descrito para los esteroides.

3) Las principales complicaciones en los pacientes diagnosticados y que recibieron tratamiento de inducción a la remisión fueron la sepsis obteniendo una diferencia estadística con $p < 0.0001$ y OR de 11.1 (IC 95%=2.71-45.6), la hemorragia intracraneal con $p < 0.05$ y OR de 7.36 (IC 95%=0.82-65.8), seguidos de hemorragia pulmonar masiva con $p < 0.0001$ y OR de 20.2 (IC 95%=2.4-170).

4) Las principales causas de mortalidad en inducción a la remisión en primer lugar se observó el choque hemorrágico, en segundo lugar el choque séptico, en tercer lugar el choque cardiogénico, cuarto lugar la disfunción multiorgánica y quinto lugar la muerte cerebral. La principal causa de mortalidad estuvo vinculada con la insuficiencia transfusional de aféresis plaquetaria, demostrando su estrecha relación con la mortalidad en la población en estudio.

5) En la estadificación del riesgo, la valoración del valor predictivo de la asignación original de riesgo muestra que no fue útil para determinar mortalidad ya que se asignaron como de alto riesgo un número mayor de casos que sobrevivieron. Sólo una valoración detallada de dicha asignación podrá valorar si fue hecha de acuerdo a lo establecido o si habiendo sido de esa forma no predice el resultado del tratamiento actual.

6) Los factores de mal pronóstico para mortalidad en pacientes con LAL durante el tratamiento de inducción a la remisión que se establecieron en este estudio fueron ser hijos de un padre mayor de 35 años, tener un índice de DNA con diploidia o hipodiploidia. A su ingreso; tener una temperatura corporal mayor a la basal, manifestar mayor extensión de la enfermedad tanto por la cifra absoluta de leucocitos como por presencia de esplenomegalia y reportar cifras de Cr > 0.7mg/dL, DHL >500 U/dL ó albúmina <3.0 mg/dL.

Otro factor que influyó negativamente en el pronóstico de mortalidad fue no haber recibido antibióticos para focos infecciosos menores detectados al ingreso. Finalmente, desarrollar tempranamente lisis tumoral, sepsis o alguna hemorragia en órganos vitales sin tener el respaldo transfusional, sobretodo de plaquetas fueron las complicaciones principales que impactaron como factores de mal pronóstico para mortalidad en estos pacientes.

14. SUGERENCIAS

El presente estudio de los factores asociados con la mortalidad en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda contribuye a identificar oportunamente un conjunto de características clínicas y de laboratorio al ingreso que fueron determinantes de mortalidad sobre las cuales pueden establecerse acciones específicas preventivas para la mejora del pronóstico de la enfermedad.

Entre las acciones identificadas que son modificables se pueden mencionar la intervención más decidida para evitar la lisis tumoral, el tratamiento temprano y específico de las infecciones identificadas al ingreso y el soporte transfusional adecuado. Considero que de modificar estas se estará evitando eventos catastróficos que conllevan a muertes tempranas durante el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en el HEP.

15. BIBLIOGRAFIA

1. Mur C, Waterhouse J, Mack T, et al. Cancer incidence in five continents, vol. V IARC scientific publication no. 88 Lyon: International Agency for Research on Cancer Scientific Publications; 1987.
2. Fajardo Gutiérrez A y col. Factores de riesgo asociados al desarrollo de leucemia en niños, Bol Med Hosp Inf Mex 1996; 50:248-257.
3. González-Tena “La basura recurso desperdiciado” CONACYT. Nueva época 1995;XXI:21:5-10.
4. Rivera Luna R. Oncología pediátrica. Luna, R. Oncología pediátrica. Conceptos básicos y clínicos. Intersistemas, 2002. Pág. 215-220.
5. SSA. Protocolos técnicos. Cáncer en niños. Consejo para la prevención y el tratamiento del cáncer en la infancia y la adolescencia. 2010. Página 11-12.
6. Rivera, Laguna. Oncología pediátrica Conceptos básicos y clínicos. Intersistemas, 2002. Página 85-100.
7. Rivera Luna, R. Oncología pediátrica. Conceptos básicos y clínicos. Intersistemas, 2002. Página 215-227.
8. SSA. Protocolos técnicos, cáncer en niños, 2010.
9. Hammond D. Sather H, Nesbit M, et al. Analysis of prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia. Med Pediatr Oncol 1986;14:158.
10. Mastrangelo R, Poplack D, Bleyer W, et al. Report and recommendations of the Rome Workshop concerning por-prognosis acute lymphoblastic leukemia in children: biologic basis forstaging, stratification, and treatment. Med Pediatr Oncol 1986;14:191.
11. Rubin C, LeBeau M. Cytogenetic abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia. Am J Pediatr Hematol Oncol 1991;13:202.
12. Cris W, Carroll A, Shuster J, et al. Philadelphia chromosome positive childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical and cytogenetic chracteristics and treatment outcome. A Pediatric Oncology Group study. Blood 1990;76:489.
13. Look AT, Roberson PK, Williams DL, et al. Prognostic importance of blast cell DNA content in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 1985;65:1079.
14. Rubnitz JE, Ching-Hon Pui. Childhood acute lymphoblastic leukemia. The Oncologist 1997;2:374.
15. Pinkel D. Selecting treatment for children with acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 1996;14:4.

16. Rivera-Luna R, Cardenas-Cardos R, Leal-Leal C, et al. B-lineage acute lymphoblastic leukemia of childhood.
17. Brearly R, Johnson S, Lister T. Acute lymphoblastic leukemia in adults: clinic pathological correlations with the French-American-British (FAB) Cooperativa Group classification. *Eur J Cancer* 1979;15:909
18. Leiken S, Miller D, Sather H, et al. Immunologic evaluation in the prognosis of acute lymphoblastic leukemia. A report from Children's Cancer Study Group. *Blood* 1981;58:5601.
19. Bleyer W. Biology and pathogenesis of CNS leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989,11:57.
20. Wiersma S, Ortega J, Sobel E, et al. Clinical importance myeloid-antigen expression in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *N Engl J Med* 1991;324:800.
21. Robinson L, Sather H, Coccia P, et al. Assessment of the interrelationship of prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1980;2:3.
22. Shuster JJ, Wacker P, Pullen J y cols. Prognostic significance of sex in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16:2854.
23. Kalwinsky D, Rivera G, Dahl G, et al. Variation by race in presenting clinical and biological features of childhood acute lymphoblastic leukemia: implications for treatment outcome. *Leuk Res* 1985;9:817.
24. Rivera-Luna R, Cárdenas-Carlos R, Leal-Leal C, Meza-Coria C. Leukemia in Mexican versus Mexican-American children. *J Clin Oncol* 2000;18:2349.
25. Lobato-Mendizabal E, Ruiz-Arguelles G, Marin Lopez A. Leukemia and nutrition I. Malnutrition is an adverse prognostic factor in the outcome of treatment of patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 1989;13:899.
26. Fajardo Gutiérrez A y col. Factores de riesgo asociados al desarrollo de leucemia en niños. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 1996;50:248-257.
27. Pui C-H, Crist W. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1994;124:491.
28. Maloney KW, Shuster JJ, Murphy S, et al. Long term result of treatment studies for childhood acute lymphoblastic leukemia: Pediatric Oncology Group studies from 1986-1994. *Leukemia* 2000;14:2276.

29. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. En: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. Pág. 538-590.
30. Villasís Keever, MA. Et al. Revisión sistemática y metaanálisis sobre los factores pronóstico relacionados con la mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda. Bol Med Hosp Infant Mex 2012; 69(3):175-189.