



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA “DR. SILVESTRE FRENK FREUND”**

Frecuencia, tipo y sitio de infección y su asociación con la mortalidad en las diferentes fases de quimioterapia de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda tratados con el protocolo LLA-HP09 en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE SUBESPECIALIDAD
EN HEMATOLOGIA PEDIATRICA.

PRESENTA:

Dra. Elisabet Martínez Cardozo.

Tutor

M. E. Benito Alejandro Bautista Martínez.

Asesor Metodológico

M. en C. Juan Carlos Núñez Enríquez.

CIUDAD DE MEXICO, MARZO 2019.





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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR. SILVESTRE FRENK FREUND"



TESIS:

FRECUENCIA, TIPO Y SITIO DE INFECCIÓN Y SU ASOCIACIÓN CON LA MORTALIDAD EN LAS DIFERENTES FASES DE QUIMIOTERAPIA DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS CON EL PROTOCOLO LLA-HP09 EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE CMN SIGLO XXI.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUB ESPECIALIDAD EN:
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dra. Elisabet Martínez Cardozo ¹

Residente de Segundo año de Hematología Pediátrica en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" Centro Médico Nacional Siglo XXI. Correo electrónico: elisamar910@gmail.com

TUTORES:


**M. E. Benito Alejandro Bautista
Martínez ²**

Hematólogo / Pediatra, Adscrito al Servicio de Hematología Pediátrica Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" Centro Médico Nacional Siglo XXI.
Correo electrónico:
aufgefuhrt@hotmail.com


M. en C. Juan Carlos Núñez Enriquez ³

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" Centro Médico Nacional Siglo XXI.
Correo electrónico:
jcarlos_nu@hotmail.com

Ciudad de México, 2019



Presidente.

Dr. Jorge Alfonso Martín Trejo.



Secretario.

Dra. Julia Rocio Herrera Márquez.



Vocal.

Dra. Karina Anastacia Solís Labastida.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3603** con número de registro **17 CI 09 015 042** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 032 2017121**.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Miércoles, 03 de octubre de 2018.**

**M.E. BENITO ALEJANDRO BAUTISTA MARTINEZ
P R E S E N T E**

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

FRECUENCIA, TIPO Y SITIO DE INFECCIÓN Y SU ASOCIACIÓN CON LA MORTALIDAD EN LAS DIFERENTES FASES DE QUIMIOTERAPIA DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS CON EL PROTOCOLO LLA-HP09 EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE CMN SIGLO XXI.

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

No. de Registro
R-2018-3603-056

ATENTAMENTE

DR. HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CMN SXXI IMSS

10 OCT 2018
DEPARTAMENTO DE
HEMATOLOGÍA

INDICE

TEMA	PAGINA
Resumen	5-6
I. Marco Teórico	7-16
II. Justificación	17
III. Planteamiento del Problema	18
IV. Pregunta de Investigación	18
V. Objetivos	19
VI. Hipotesis	20
VII. Metodología	21
a. Tipo de estudio	21
b. Población de Estudio	21
c. Criterios de Selección	21
d. Tamaño de la Muestra	21
e. Inclusión, Exclusión, Eliminación.	21
f. Definición de Variables	21
g. Análisis Estadístico	23
h. Consideraciones éticas	24
i. Recursos Financieros y Humanos	24
VIII. Resultados	25
IX. Discusion	40
X. Conclusion	48
XI. Referencias Bibliográficas	49
XII. Anexos	57

RESUMEN ESTRUCTURADO

Frecuencia, tipo y sitio de infección y su asociación con la mortalidad en las diferentes fases de quimioterapia de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda tratados con el Protocolo LLA-HP09 en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI.

Elisabet Martínez Cardozo¹ Benito Alejandro Bautista Martínez² Juan Carlos Núñez Enríquez³

¹ Residente de Segundo año de Hematología Pediátrica, ² Hematólogo Pediatra, Adscrito al Servicio de Hematología Pediátrica Centro Médico Nacional Siglo XXI, ³ Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica

Introducción. La leucemia es el cáncer más común en la edad pediátrica y representa aproximadamente el 34% de todos los casos en menores de 15 años y el 27% en los de 20 años. El subtipo más común en pediatría es la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), la cual representa entre el 74% a 80% de todos los casos. A pesar de una mejora constante del tratamiento de soporte en los últimos 30 años, la toxicidad relacionada con el tratamiento sigue siendo un gran desafío en terapia de LLA infantil, y el riesgo de mortalidad relacionada con el tratamiento no ha disminuido sustancialmente en los últimos 20 años. En comparación de la frecuencia de muertes por infección en países desarrollados y en vías de desarrollo como nuestra población, las muertes por infección son mayor a comparación de los países en desarrollo tanto en la fase de inducción a la remisión como en consolidación y de estos predomina infecciones por sepsis, bacteriemias e infección de tejidos blandos sin reporte de infecciones virales ni fungemias a diferencia de lo que se reporta en países en desarrollo.

Por lo tanto, en México no se ha realizado aun un estudio que determine la frecuencia de complicaciones infecciosas ni el tipo de infecciones que afectan a los niños de nuestra población con leucemias por etapas de quimioterapia. Por lo que sería importante realizar un estudio que si busque identificar cual es la etapa de quimioterapia donde existe una mayor frecuencia de infecciones, muertes por infecciones y conocer cuál es el tipo de infecciones más frecuentes por cada etapa de quimioterapia.

Objetivo. Conocer la frecuencia, tipo y sitio de infección y su asociación con la mortalidad en las diferentes fases de quimioterapia de pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados con el protocolo LLA-HP09 en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI.

Material y Métodos. Se trata de un estudio de cohorte, retrospectivo, longitudinal. Se identificó pacientes menores de 16 años de edad con diagnóstico de LLA que cumplieron con los criterios de selección durante el periodo de estudio. Se revisaron los

expedientes, y se elaboró la base de datos con variables, capturando datos demográficos, clínicos y laboratoriales.

Análisis estadístico. Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS versión 23. Se utilizó estadística descriptiva con el cálculo de frecuencias y porcentajes para las variables categóricas.

Resultados. Se registró un total de 210 pacientes, se conformaron tres grupos de riesgo habitual (42.9%), intermedio (29.5%) y alto (27.6%), con un periodo de seguimiento (mediana de 60 meses), se observó un 19.04% de mortalidad, de estos el 70% se relacionó directamente a procesos infecciosos graves; de acuerdo a cada etapa de quimioterapia se registró 50% de las defunciones a consecuencia de procesos infecciosos en la etapa de inducción a la remisión, consolidación (39.3%) y mantenimiento (10.7%). De acuerdo al sitio de infección predominó los de foco no identificado (37 a 45%), continuando a nivel respiratorio (20 a 22%), otros sitios (17 a 25%), gastrointestinal (9 a 11%) y vía urinaria (6%). En cuanto al tipo de infección se registró mayor número de eventos por fiebre asociado a neutropenia (45%), sepsis y choque séptico (14%), mucositis (11%), gastroenteritis (5%), neumonía (4%) con mayor registro en el grupo de alto riesgo. El número de aislamiento de microorganismos fue en mayor proporción para las bacterias gram negativas (54%), bacterias gram positivas (34%), agentes por hongos (6%) y de tipo viral (3%). La mortalidad global asociada a proceso infeccioso fue del 13.3%. Por grupo de riesgo de recaída fueron 1.9% y 2.3 % para riesgo habitual e intermedio y 9% para el grupo de alto riesgo.

Conclusiones. Considerando la mortalidad asociada a infecciones de acuerdo a cada fase de quimioterapia, la etapa de inducción a la remisión fue en donde se registraron un mayor número de infecciones, situación que al mejorar las técnicas de atención de soporte con protocolos estandarizados de manejo podrían impactar en disminuir la mortalidad desde etapas tempranas del tratamiento.

Palabras clave: leucemia, infección, mortalidad, niños.

I. MARCO TEORICO

Generalidades

La leucemia es el cáncer más común en la edad pediátrica, representa aproximadamente el 34% de todos los casos en menores de 15 años y el 27% de los casos de cáncer en menores de 20 años.^{1,2} El subtipo más común de cáncer en la etapa pediátrica es la leucemia linfoblástica aguda (LLA), la cual representa entre el 74% a 80% de los casos.^{3,4}

Definición

La leucemia es una neoplasia maligna que se caracteriza por la proliferación y acumulación de células hematopoyéticas indiferenciadas denominadas blastos. Estas células muestran un origen clonal que se establece a través de la caracterización citogenética y molecular. En el momento del diagnóstico, los blastos por lo general habrán sustituido a la totalidad de las células normales hematopoyéticas presentes en la médula ósea y algunos se diseminan a otros sitios extramedulares como el sistema nervioso central, testículos, ojo, entre otros. Por lo tanto, las manifestaciones clínicas de los pacientes con leucemia reflejan el grado de sustitución de la médula ósea y la consecuente extensión extramedular. En particular, la sustitución de la hematopoyesis normal produce como consecuencia la neutropenia, anemia y trombocitopenia con la que cursan los niños con esta enfermedad al momento de la confirmación del diagnóstico.^{4,5}

Epidemiología

Existe una amplia variación en la incidencia de la leucemia aguda en pediatría según la región geográfica en donde se estudie. Las tasas de incidencia anuales más altas se han reportado en países como Costa Rica, Ecuador, Hong Kong, Dinamarca y Singapur (51.0 a 57.9 casos por millón de habitantes), mientras que, las tasas más bajas reportadas pertenecen a poblaciones como Zimbabue, India, Israel y Argelia (23.1 a 26.0 casos por millón de habitantes).⁶

En México, en un estudio realizado en la Ciudad de México durante el periodo 2006–2007, se reportó una incidencia anual promedio en niños de 57.6 casos por millón para leucemia aguda y de 49.5 casos por millón de niños para el subtipo LLA. En dicho estudio, la incidencia presentó un pico a la edad de 1 a 4 años (77.7 casos por millón). Con respecto al sexo, el sexo masculino fue el más afectado con una tasa de incidencia de 87.1 casos en el grupo de edad de 1 a 4 años; además, de acuerdo al inmunofenotipo de la LLA, el 73.2%, 12.4%, 8.2%, 2.1% y 0.5% correspondieron a LLA de precursores

de células B, LLA de células T, LLA B madura, bifenotípica y para la leucemia no especificada respectivamente.⁷

Actualmente, se conoce que existen al menos siete subtipos moleculares de la LLA. Entre estos subtipos se encuentra la LLA con el rearrreglo génico *TEL-AML1* presente en el 20% de los casos. Este tipo de leucemia tiene muy buen pronóstico a largo plazo, con tasas de supervivencia libre de evento (SLE) mayores al 90% en países desarrollados. Por otro lado, el subtipo de LLA cromosoma Filadelfia *t(9:22)* se asocia con uno de los pronósticos más desfavorables con tasas de curación menores al 50%.^{8,9}

El hecho de disponer de una mayor precisión en el diagnóstico hace posible la creación de grupos de riesgo para la asignación del tratamiento con base a la probabilidad de recaída, mismos que, se definen tanto por características clínicas, como parámetros de laboratorio y biología molecular. La intensidad del tratamiento necesaria para obtener un desenlace favorable varía de manera sustancial entre estos diferentes subgrupos de riesgo, en donde el objetivo principal debe centrarse en que los niños con características clínicas y biológicas favorables (riesgo estándar) quienes tienen probabilidades de tener un desenlace muy bueno con un tratamiento menos intenso, se puedan librar de un tratamiento más intenso y tóxico; al mismo tiempo que, se pueda proporcionar un tratamiento más radical y potencialmente más tóxico a los pacientes clasificados como de alto riesgo quienes tienen probabilidades más bajas de sobre vivir a largo plazo.¹⁰⁻¹² Por otro lado, las tasas de mortalidad por leucemia han declinado notablemente en los países económicamente desarrollados gracias a la mejoría en las técnicas de atención.^{13,14} No obstante, no ocurre lo mismo para los países en vías de desarrollo. De hecho, México es el país de América Latina con la tasa de mortalidad por leucemia más alta y es de los pocos países en el mundo en donde no se ha podido reducir la mortalidad por esta enfermedad.¹⁵

Es necesario tomar en cuenta que a pesar de que más de 95% de los niños con LLA lograrán la remisión y 80% aproximadamente de los pacientes de 1 a 18 años de edad con LLA recién diagnosticada y tratada con los regímenes actuales sobrevivirán sin complicaciones a largo plazo,¹⁶ una proporción considerable (25%) morirá por recaída de la leucemia, una segunda neoplasia (10%) o por infecciones debidas a inmunosupresión ocasionada por el tratamiento de quimioterapia (65%).¹⁷⁻¹⁸

Fases de la quimioterapia

Dentro del protocolo de quimioterapia se incluyen diferentes fases, que son:

Inducción a la remisión (IR). Es la primera fase del tratamiento de los niños con LLA. El objetivo de esta etapa es inducir la remisión morfológica completa de la enfermedad y restaurar la hematopoyesis normal tras 4-6 semanas de tratamiento. La IR consta de al menos tres fármacos (por ejemplo: un esteroide -prednisona-, vincristina, L-asparaginasa) así como de medicamentos que se administran en quimioterapia (QT) intratecal con triple droga (metotrexate, hidrocortisona y ARA-C). La adición de una antraciclina como un cuarto fármaco durante esta fase, es debido a que el paciente fue clasificado como de alto riesgo; pero en el protocolo HP 09 LLA de nuestro hospital se considera la adición de este en los tres riesgos.^{19, 20}

Consolidación o tratamiento dirigido al sistema nervioso central (SNC). Una vez que el paciente logra la remisión completa tras la IR, continúa con la fase de consolidación la cual tiene por objetivo en prevenir las recaídas al SNC y reducir la carga tumoral a nivel sistémico. Habitualmente, se logra a través de administrar semanalmente terapia intratecal en conjunto con QT sistémica la cual consta de altas dosis de metotrexate (MTX), y de 6-mercaptopurina (6-MP) además de esteroide como la dexametasona, L-Asparaginasa. Algunos grupos utilizan además otros fármacos como la ciclofosfamida y la citarabina en esta fase con la finalidad de disminuir aún más la carga tumoral en el paciente.^{19, 20}

Intensificación. Esta fase es similar a otra fase de inducción y consolidación y dura cuatro a seis semanas aproximadamente. Esta fase es importante porque puede mejorar la supervivencia libre de evento. Entre los medicamentos que se utilizan en esta fase se encuentran la prednisona, vincristina, Daunorrubicina y L-Asparaginasa.^{19, 20}

Mantenimiento. En algunos esquemas se considera la tercera fase de quimioterapia en niños con LLA como en el protocolo Total XV del St. Jude Children's Research Hospital; pero en nuestro hospital CMN Siglo XXI se considera la cuarta fase. La duración de esta fase varía de 2 a 3 años y es más prolongada en otros protocolos en el sexo masculino debido al alto riesgo por el que tienen de recaer, pero en nuestro servicio se considera un mismo tiempo para ambos sexos, siendo de tres años respectivamente. Consiste en la administración semanal de fármacos como 6-MP y MTX. En algunos otros protocolos como el protocolo Total XV del St. Jude Children's Research Hospital se utilizan pulsos de esteroide y vincristina intravenoso.¹⁹⁻²⁰

Mortalidad e infecciones en niños con LLA

Se han realizado diferentes estudios para identificar las causas de mortalidad, infecciones y tipos de infección en niños con leucemia linfoblástica aguda (Tabla 1). En 1999 en un estudio realizado por Silverman y colaboradores, en el Instituto Dana Farber en Estados Unidos; se reportó una mortalidad de 2% en la primera etapa del tratamiento que fue principalmente por causas de tipo infeccioso.²¹ Otro estudio realizado en el Reino Unido en 1997 reportó una mortalidad del 1.2% siendo las infecciones la principal causa de muerte; sin embargo las hemorragias de sistema nervioso central y el síndrome de lisis tumoral fueron también detectados.^{22,23}

Algunos países que han reportado porcentajes bajos de mortalidad en las primeras fases del tratamiento como Alemania con una tasa de muertes del 1% entre 1984 y 1996; con muchos de los casos causados por hemorragia y síndrome de lisis tumoral. No obstante, esta mortalidad se ha reportado mucho más baja en la población atendida en el IMSS de la Ciudad de México, sólo del 6%.^{24,25}

Los protocolos de tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda Berlín-Frankfurt-Münster (LLA- BFM), han logrado progresivamente incrementar la sobrevida y el periodo libre de enfermedad.²⁶ Durante el desarrollo de varios protocolos que iniciaron en 1980, han logrado identificar diferentes factores que han permitido dividir en grupos de riesgo para recaída, y así mismo proporcionar tratamiento más específico para cada grupo de riesgo empleando la respuesta temprana al esteroide. Se puede decir que el pronóstico del niño con LLA tratado en el Servicio de Hematología del CMN Siglo XXI IMSS manejados con el protocolo de quimioterapia basado del protocolo LLA HP-09 (protocolo modificado de acuerdo a la clasificación por factores de riesgo clínicos y de laboratorio del protocolo BFM-95, que han demostrado ser buenos factores de riesgo independientes, los demás grupos utilizan factores de riesgo actualmente decisivos en elegir el tratamiento como son el cariotipo y biología molecular e incluso enfermedad mínima residual (ERM), el cual al momento del diagnóstico no contamos con esos resultados, además en la fase inicial se administra la citorreducción con prednisona y la reducción de la dosis de antraciclina para el riesgo estándar y de la dosis de L Asparaginasa para todos los grupos de riesgo con respecto a protocolos previos en nuestro hospital)¹⁶. La probabilidad de curación (remisión de mas de 10 años), se encuentra entre el 68 y 70%. Sin embargo, a pesar de las mejoras obtenidas, nuestros resultados son inferiores a los obtenidos por grupos de países desarrollados en los que la curación para este grupo es del 80 a 90%.²⁶

Tabla 1. Estudios realizados acerca de mortalidad e infecciones en niños con leucemia linfoblástica aguda de acuerdo a diferentes Protocolos de Quimioterapia.

Protocolo utilizado	Año de estudio	No de pacientes	Población	Pacientes con Infección			Tipo de infección más común			Sitio de infección			Muertes por infección			% SLE (± DE)	Referencias
				IR	C	M	IR	C	M	IR	C	M	IR	C	M		
				N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)		
St Jude Total 11	1984-1988	358	Estados Unidos	8 (2.2)	7 (1.9)	1(0.2)	Bact 5 (62.5%) SG 3 (37.5%)	SG 3(42.85%) Bact	Bac 1(100%)	FY 2 (25%) Fungemia 4 (50%) Viral 2(25%)	FY 3 (42.85%) IVR 2 (28.57%) Varicela1 (14.28%) Fungemia1(14.28%)	IVR 1 (100%)	15 (4.1)	2(0.55)	–	69.6±2.4 (10 años)	
St Jude Total 12	1988-1991	188	Estados Unidos	3 (1.5)	2 (0.5)	1(0.6)	Bact 2 (66.6%) SG 1 (33.33%)	SG 1 (100%) Bact 1 (100%)	Bac 1 (100%)	Fungemia 2 (66.66%) FY 1 (33.33%)	FY 2 (100%)	IVR 1 (100%)	6(3.1)	1(0.6)	–	61.2± 3.6 (10 años)	
St Jude Total 13 A	1991-1994	165	Estados Unidos	3(1.8)	1(0.6)	–	Bact 2 (66.6%) SG 1 (33.3%)	Bact 1 (100%)	–	Fungemia 2 (66.66%) FY 1 (33.33%)	FY 1 (100%)	–	3(1.8)	1(0.6)	–	71.5 ±3.5 (10 años)	27,28
St Jude Total 13 B	1994-1998	247	Estados Unidos	3 (1.2)	4(1.6)	–	Bact 2 (66.6%) SG 1 (33.3%)	Bac 2 (50%) SG 2 (50%)	–	Fungemia 2 (66.66%) FY 1 (33.33%)	FY 2 (50%) IVR 1 (25%) Fungemia1(25%)	–	5(2)	–	–	77.6± 2.9 (10 años)	
St Jude Total 14	1998-1999	53	Estados Unidos	2 (3.7)	1 (1.7)	–	Bact 1 (50%) SG 1 (50%)	Bact 1 (100%)	–	Fungemia 1 (50%) FY 1 (50%)	FY 1 (100%)	–	3(5.6)	–	–	77.4±16.5 (10 años)	
COG 100 series Children's Oncology Group	1983-1988	3713	Estados Unidos	97 (2.6)	39 (1.0)	38(1.0)	Bact 73 (75%) SG 20 (20%) ITB 2 (5%)	Bact 32 (82%) SG 7 (28%)	Bact 33 (86%) SG 5 (14%)	FY 80 (83%) Viral 2(2%) Celulitis 2 (2%) Fungemia 6 (6%) choq sep 7 (7%)	FY 33 (85%) Fungemia 2 (5%) choq sep 4(10%)	FY 34 (90.4%) Viral 2(5.3%) IVR 2 (5.3%)	19(0.51)	2,9 (0.07)	2,6(0.07)	62.0± 0.9 (10 años)	
COG 1800 series Children's Oncology Group	1989-1995	5121	Estados Unidos	62 (1.2)	21(0.41)	20(0.39)	Bact 52 (84%) SG 10 (16%)	Bact 14 (66%) SG 7 (34%)	Bact 18 (90%) SG 2 (10%)	FY 51 (82%) Viral 2(3%) Fungemia 4 (7%) choq sep 5 (8%)	FY 17 (80%) IVR 3(15%) Choq sep 1(5%)	FY 16 (80%) Viral 1(5%) IVR 3 (15%)	11(0.21)	1,9(0.03)	1,6(0.03)	72.1±1.3 (10años)	29, 30, 31, 32
COG 1900 series Children's Oncology Group	1996-2002	4464	Estados Unidos	35(0.78)	12(0.26)	8(0.17)	Bact 73 (75%) SG 20 (20%)	Bact 32 (82%) SG 7 (28%)	Bact 33 (86%) SG 5 (14%)	FY 31 (89%) choq sep 3 (9%) Fungemia 1 (2%)	FY 10 (84%) choq sep 2(16%)	FY 6 (75%) IVR 2 (25%)	7(0.15)	–	–	72.6±2.9(10años)	
Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) 82	1982-1987	902	Italia	14 (1.5)	10 (1.1)	6 (0.66)	Bact 9 (64%) SG 5 (36%)	Bact 4 (40%) SG 6 (60%)	Bact 6 (100%)	FY 9 (64%) viral 3 (22%) fungemia 2 (14%)	FY 4 (40%) IVR 3(30%) Choq sep 3(30%)	FY 2 (33%) Viral 1(5%) IVR 3 (50%)	20 (2.2)	4 (0.44)	2 (0.22)	52.8 ±1.7 (10 años)	
Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) 87	1987-1991	632	Italia	12 (1.8)	6 (0.94)	2 (0.31)	Bact 9 (75%) SG 3 (25%)	Bact 2 (34%) SG 4 (66%)	Bact 2 (100%)	FY 8 (66%) viral 2 (17%) fungemia 2 (17%)	FY 3 (80%) IVR 1(15%) Choq sep 2(5%)	FY 1 (50%) IVR 1 (50%)	4 (0.63)	7 (1.1)	–	63.0± 2 (10 años)	
Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) 88	1988-1992	396	Italia	4 (1)	2 (0.5)	–	Bact 3 (75%) SG 1 (25%)	Bact 2 (100%)	–	FY 2 (50%) Viral 2 (50%)	Choq sep 1(50%) IVR 1 (50%)	–	2 (0.5)	–	–	64.8±2.4 (10 años)	33,34,35,36,37
Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) 91	1991-1995	1192	Italia	16 (1.34)	12 (1)	4 (0.33)	Bact 12 (75%) SG 4 (25%)	Bact 7 (58%) SG 5 (42%)	Bact 4 (100%)	FY 11 (69%) viral 4 (25%) fungemia 1 (6%)	FY 3 (25%) IVR 4(33%) Choq sep 5(42%)	FY 2 (50%) IVR 2 (50%)	16 (1.34)	3 (0.25)	–	68.4 ±2.4 (10 años)	
Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) 95	1995-2000	1743	Italia	20 (1.14)	14 (0.8)	5 (0.28)	Bact 16 (80%) SG 4 (20%)	Bact 11 (78%) SG 3 (22%)	Bact 4 (80%) SG 1 (20%)	FY 15 (75%) viral 4 (20%) fungemia 1 (5%)	FY 7 (50%) IVR 4(28%) Choq sep 3(22%)	FY 3 (60%) Viral 1(20%) IVR 1 (20%)	12 (0.68)	1 (0.05)	–	71.7±1.3 (10 años)	
Berlin-Frankfurt-Münster 81	1981-1983	611	Alemania	11 (1.8)	19 (3.1)	4 (0.65)	Bact 8 (72%) SG 3 (28%)	Bact 8 (42%) SG 11 (58%)	Bact 3 (75%) SG 1 (25%)	FY 9 (82%) viral 2 (18%)	FY 10 (53%) IVR 4(21%) Choq sep 5(26%)	FY 2 (50%) Viral 1(25%) IVR 1 (25%)	8(1.3)	12(1.9)	–	69.2±2.5(10 años)	
Berlin-Frankfurt-Münster 83	1983-1986	653	Alemania	5 (0.76)	9 (1.3)	5 (0.76)	Bact 4 (80%) SG 1 (20%)	Bact 4 (45%) SG 5 (55%)	Bact 4 (80%) SG 1 (20%)	FY 3 (60%) viral 2 (40%)	FY 5 (55%) IVR 1(12%) Choq sep 3(33%)	FY 3 (60%) Viral 1(20%) IVR 1 (20%)	2 (0.30)	5 (0.76)	–	65± 2.4 (10 años)	
Berlin-Frankfurt-Münster 86	1986-1990	998	Alemania	9 (0.90)	19 (1.9)	6 (0.60)	Bact 6 (67%) SG 3 (33%)	Bact 12 (63%) SG 7 (37%)	Bact 5 (83%) SG 1 (17%)	FY 7 (78%) viral 2 (22%)	FY 12 (64%) IVR 3(16%) Choq sep 3(16%) Fungemia 1 (4%)	FY 3 (50%) Viral 1(16%) IVR 2 (34%)	7 (0.70)	13 (1.3)	2 (0.2)	72.5 ±2.7 (10 años)	38, 39, 40, 41
Berlin-Frankfurt-Münster 90	1990-1995	2178	Alemania	22 (1)	39 (1.79)	10 (0.45)	Bact 16 (72%) SG 6 (28%)	Bact 21 (54%) SG 18 (46%)	Bact 9 (90%) SG 1 (10%)	FY 18 (82%) viral 4 (18%)	FY 26 (67%) IVR 6(15%) Choq sep 5(13%) Fungemia 2 (5)	FY 6 (60%) Viral 2(20%) IVR 2 (20%)	12 (0.55)	14 (0.64)	2 (0.09)	84.4±1.5 (10 años)	
Berlin-Frankfurt-Münster 95	1995-2000	2169	Alemania	16 (0.73)	46(2.1)	3(0.13)	Bact 12 (75%) SG 4 (25%)	Bact 32 (70%) SG 14 (30%)	Bact 2 (67%) SG 1 (33%)	FY 13 (82%) viral 3 (18%)	FY 29 (63%) IVR 8(18%) Choq sep 6(13%) Fungemia 3 (6%)	FY 2 (67%) IVR 1 (33%)	8 (0.36)	20 (0.92)	–	88.3 ±1.2 (10 años)	
Dana-Farber Cancer Institute 85	1985-1987	220	Estados Unidos	21 (9.5)	13(5.9)	1 (0.4)	Bact 12 (57%) SG 9 (43%)	Bact 8 (60%) SG5 (61%)	Bact 1 (100%)	FY 19 (90%) Neumonía 1 (5%) fungemia 1 (5%)	FY 11 (84%) fungemia 1 (8%) viral 1 (8%)	FY 1 (100%)	1 (0.4)	7 (3.1)	–	77.9±2.8 (10 años)	
Dana-Farber Cancer Institute 87	1987-1991	369	Estados Unidos	16 (4.3)	10(2.7)	1 (0.27)	Bact 9 (57%) SG7 (43%)	Bact 7 (70%) SG3 (30%)	Bact 1 (100%)	FY 14 (88%) Neumonía 1 (6%) fungemia 1 (6%)	FY 9 (90%) viral 1 (10%)	FY 1 (100%)	3 (0.81)	4 (1.0)	–	74.2±2.3 (10 años)	42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49
Dana-Farber Cancer Institute 91	1991-1996	377	Estados Unidos	12 (3.2)	7 (1.7)	1 (0.26)	Bact 7 (58%) SG5 (42%)	Bact 5 (72%) SG2 (28%)	Bact 24 (100%)	FY 10 (83%) fungemia 2 (17%) FY 9 (90%)	FY 6 (86%) Fungemia 1 (14%) FY 4 (100%)	FY 1 (100%)	2 (0.54)	4 (1.0)	–	80.8 ±2.1 (10 años)	
Dana-Farber Cancer Institute 95	1996-2000	491	Estados Unidos	10 (2.0)	4(0.8)	–	Bact 6 (60%) SG4 (40%)	Bact 3 (75%) SG1 (25%)	–	fungemia 1 (10%) FY 21 (48%)	–	–	4 (0.81)	3(0.61)	–	79.0 ±2.1 (10 años)	
Danna Farber Cancer Institute (DFCI)	2009-2014	463	Mexicana	44 (9.5)	–	–	Bact 24 (55%) SG19 (43%) ITB 1 (2%)	–	–	Neumonía 7 (16%) choq sep 7 (16%) Gastrointestinal 8 (18%) celulitis 1 (2%)	–	–	25 (5.3)	–	–	–	50
Danna Farber Cancer Institute (DFCI)	2006-2010	302	Mexicana	21 (7)	45 (15)	–	Bact 15 (71%) SG 5 (24%) ITB 1 (5%)	Bact 34 (76%) SG 9 (20%) ITB 2 (4%)	–	Neumonía 2 (10%) celulitis 1 (5%)	FY 29 (65%) Choq sep 9 (20%) Neumonía 5 (11%) Celulitis 2 (4%)	–	10 (0.33)	27 (8.9)	–	52.3 (5 años)	51

IR= Inducción a la remisión; C= consolidación; M=Mantenimiento; SLE=sobrevivida libre de evento; Bact=bacteriemia, SG=sepsis grave, ITB= infección de tejidos blandos; FY= fiebre y neutropenia; Choq sep= choque septico; IVR= Infeccion de vias respiratorias; Viral= infeccion viral.

A pesar de una mejora constante en el tratamiento de soporte en los últimos 30 años, la toxicidad y las infecciones relacionadas con el tratamiento sigue siendo un gran desafío en terapia de LLA infantil, por la elevada mortalidad que ocasionan.²

Para reducir la toxicidad y prevenir las muertes durante el tratamiento, se necesitan intervenciones para abordar los factores de riesgo, que es la carga tumoral, la intensidad del tratamiento y la atención oportuna. Además, existe la necesidad de un mayor conocimiento de los agentes etiológicos que causan las infecciones en cada hospital con la finalidad de poder implementar las medidas terapéuticas apropiadas.⁵²

En el estudio de Hann y cols., el 72% de las muertes ocurrieron a consecuencia de infecciones, nueve de ellas fueron causadas por *Pseudomonas aureginosa* y once por infección por hongos, siete casos correspondieron a infecciones polimicrobianas y en resto de los casos no se detectó el agente etiológico.^{53, 54} Las infecciones aparecieron tempranamente posterior al inicio de la quimioterapia, con una mediana de seis semanas desde el diagnóstico. Además, en dicho estudio se observó que las mujeres mueren con mayor frecuencia de infecciones en comparación con los hombres.⁵⁵

Es bien conocido que, la inmunosupresión inducida por el tratamiento de quimioterapia incluye neutropenia, alteración de la respuesta humoral y celular, defectos en la fagocitosis e incremento de ciertas interleucinas.^{53, 55.}

Además, Eyrich y cols.,⁵⁶ reportaron que los linfocitos B fueron más severamente afectados durante la terapia y no mostraban recuperación antes del final de la terapia. Por su parte, las células T y células natural killer parcialmente se recuperaban al final de la terapia de inducción y son los subconjuntos de los linfocitos que predominan durante la terapia de mantenimiento.⁵⁶ Es digno de resaltar que, el 76% de todas las muertes relacionadas al tratamiento ocurrieron durante los primeros 80 días cuando se observó que la deficiencia inmune es más pronunciada debido a la carga tumoral en sí y que es la fase más intensa de quimioterapia de los niños con leucemia.⁵⁶

En otros reportes, se ha referido que de los pacientes con LLA que murieron por infecciones, el 48% tuvo durante la semana anterior a la muerte neutropenia inducida por quimioterapia. Sin embargo, la elección del tratamiento antimicrobiano empírico para la neutropenia y fiebre varió ampliamente entre los centros de tratamiento.^{57, 58}

Por otra parte, algunos estudios han demostrado que la terapia de combinación de un beta-lactámico y un aminoglucósido es superior a la monoterapia en caso de infecciones por especies de *Pseudomonas*^{59,60}. De las nueve causas de defunción durante el tratamiento por *Pseudomonas*, solo una ocurrió en el protocolo ALL-2000. En cuanto a

la profilaxis antibacteriana, como el uso de TMP/SMX profiláctico se ha demostrado que reduce la incidencia de infecciones y bacteriemia en pacientes con LLA ^{61, 62, 63}. En una revisión de 22 ensayos tres eran de pacientes pediátricos, el artículo sobre la eficacia de los antibióticos profilácticos orales en pacientes neutropénicos con fiebre, concluyeron que los antibióticos profilácticos orales disminuyeron la incidencia de bacteriemia por Gram-negativos y la mortalidad relacionada con la infección⁶³. Sin embargo, se necesitan más estudios prospectivos para explorar si es la profilaxis bacteriana durante la fase de neutropenia dentro los primeros tres meses de la quimioterapia la que puede reducir el riesgo de defunción relacionada con el tratamiento niños con LLA⁶⁴.

De las muertes debidas a infecciones fúngicas, éstas ocurrieron dentro de las primeras nueve semanas de tratamiento. Al respecto, se ha estudiado la ventaja potencial de la profilaxis antifúngica al menos durante la primera parte de tratamiento de quimioterapia. El fluconazol se considera el fármaco de elección, aunque tiene un efecto limitado sobre la aspergilosis invasiva y las cepas de *Cándida* resistentes a fluconazol ^{65,66,67,68}. Esto plantea la cuestión del papel de los factores críticos del huésped, incluidos la farmacogenética y la inmunogenética.^{56, 57} En un futuro, la identificación de posibles perfiles de riesgo inmunogenético al comienzo de la terapia podría ser útil para tratar a los pacientes pediátricos con LLA a través de medicina personalizada³⁶. Las posibles medidas preventivas para los pacientes con un riesgo significativamente mayor de infección podrían incluir: (1) tratamiento quimioterapéutico reducida o modificada, (2) terapia antibiótica profiláctica, (3) reconstitución inmunológica (p. Ej. Sustitución de inmunoglobulina) y (4) terapia con factor estimulante de granulocitos.⁶⁴

Protocolos de quimioterapia utilizados a nivel mundial, tasas de infección, sitio, tipo y supervivencia en niños con LLA.

Estudios previos realizados en países desarrollados

Al comparar cada uno de estos el que tiene mayor frecuencia de infecciones en países desarrollados es el protocolo de St Jude Total 14 de 5.4%, seguido del protocolo BFM 95 es de 2.96% y el protocolo de Dana Farber Cancer Institute 95 de 2.8%, en comparación con el protocolo de Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEPO) es de 2.22%; siendo el protocolo de COG (Children's Oncology Group) que es el que tiene menor frecuencia que es del 1.21% entre los años 1996 al 2002.

De los procesos infecciosos, predominan los cuadros de bacteriemias de un 50 a 80% y sepsis grave de un 20-50%; siendo los episodios de fiebre asociados a neutropenia los tipos de infección más frecuentes en un 48 a 90%, seguido de infección viral de 18 a 50%, infecciones de vías respiratorias 5.3 a 50%, choque séptico de 5 a 50%, fungemia 2 a 6% y cuadros de celulitis 2 a 5%, siendo los porcentajes variables de acuerdo a cada protocolo (Tabla 1).

En cuanto a la tasa de frecuencia de muerte por infección es mayor en el protocolo de St Jude Total 14 de 5.6%, seguido de Dana Farber Center Institute 95 de 1.42%, en el protocolo de BFM 95 se reportó 1.28%, en el protocolo de AIEPO 95 de 0.73% y siendo en menor en frecuencia de todos los protocolos el de la COG que es de 0.15%. Por otra parte de acuerdo con la sobrevivencia libre de evento (SLE) reportada en 10 años en estos protocolos, se observa que la mayor SLE la tiene el protocolo BFM 95 de 88.3 ± 1.2 (%) seguido del protocolo de Dana Farber Center Institute 95 se reportó 79.0 ± 2.1 (%) siendo el de menor porcentaje el protocolo AIEPO 95 de 71.7 ± 1.3 (%) (Tabla 1).

Con respecto a cada etapa de quimioterapia se reportó más evento de infección en la etapa de inducción a la remisión a comparación del resto de las etapas de quimioterapia siendo de 0.73 – 3.7% a diferencia de consolidación de 0.26 – 3.1% y de mantenimiento de 0 -1% (Tabla 1).

En cuanto a los protocolos se reportó mayor tasa de frecuencia de infección en inducción a la remisión en el protocolo St Jude Total 14 de 3.7%, seguido de Dana Farber Center Institute 95 de 2%, AIEPO 95 de 1.14%, la COG como cuarto lugar con 0.78%, y por último BFM 95 con 0.73%. En esta etapa los sitios de infección que predominaron en el protocolo de St Jude fueron cuadros de fungemia de 50-60%, eventos de fiebre asociado a neutropenia 30-50% y el reporte de infección viral 25% a diferencia del Protocolo de Dana Farber Center Institute 95 se reportaron episodios de fiebre asociado a neutropenia 40-80%, choque séptico 15%, neumonía 15% y celulitis 5% y en el protocolo

BFM 95 se reportaron episodios de fiebre asociado a neutropenia de 60-80% e infección viral 15 a 40%. Dentro de esta etapa se registró mayor tasa de frecuencia de muertes por infección en el protocolo de St Jude Total 14 de 5.6%, Dana Farber Center Institute 95 de 0.81%, AIEPO 95 de 0.68%, BFM 95 de 0.36%, COG de 0.15% (Tabla 1).

En cuanto a la etapa de consolidación de la quimioterapia se registró mayor frecuencia de infecciones en el protocolo BFM 95 de 2.1%, seguido de St Jude Total 14 de 1.7%, AIEPO 95 de 0.8% en tercer lugar al igual que el protocolo Dana Farber Center Institute 95 de 0.8%, posteriormente la COG 0.26% siendo el de menor frecuencia. En esta etapa los sitios de infección reportados en el protocolo de BFM 95 se registró eventos de fiebre asociado a neutropenia en un 50 a 60%, choque séptico de 15 a 30%, infección viral de 15-20%, y cuadros de fungemia en 4 a 6% a diferencia del protocolo Dana Farber Center Institute 95 se registró eventos de fiebre y neutropenia de 60 hasta 100%, choque séptico de 20%, neumonía 10%, celulitis 4%. Dentro de esta etapa se registró mayor tasa de frecuencia de muertes por infección en el protocolo BFM 95 de 0.92%, seguido del protocolo Dana Farber Center Institute 95 de 0.61%, el protocolo de St Jude Total 13A reportó 0.6% y AIEPO 95 de 0.05%, siendo en menor porcentaje el protocolo COG de 0.03% (Tabla 1).

En cuanto a la etapa de mantenimiento se registró mayor frecuencia de infección en el protocolo St Jude Total 12 de 0.6%, continuando con el protocolo AIEPO 95 de 0.28%, seguido de Dana Farber Center Institute 91 de 0.26%, posteriormente en el protocolo de la COG se reportó de 0.17%; y por último en el protocolo de la BFM 95 se reportó de 0.13%. En esta etapa los sitios de infección reportados en el protocolo St Jude Total 12 fueron por infecciones de vías respiratorias en un 100%, a diferencia del protocolo AIEPO 95 fueron eventos de fiebre asociados a neutropenia en un 30 a un 60%, infecciones de vías respiratorias de 20-50%, infección viral de 15 a 20% a comparación del protocolo BFM 95 se registró eventos de fiebre asociado a neutropenia en un 50-67%, infección de vías respiratorias de 20-34% e infección viral de 16-25%. Dentro de esta etapa se registraron la mayor tasa de frecuencia de muertes relacionados a infecciones en el protocolo AIEPO de 0.22%, en el protocolo BFM de 0.2-0.09%, seguido de la COG de 0.03-0.07%, sin registro de muertes relacionados a infección en los protocolos Dana Farber Center Institute (Tabla 1).

Estudios previos realizados en México

En comparación a la frecuencia de muertes por infección en países desarrollados y en vías de desarrollo como nuestra población, los reportes que se registraron en la tabla 1 y que son los únicos que se han realizado en México, fueron dos estudios. En ambos

estudios realizados en el Centro Médico Nacional La Raza del IMSS, se utilizó el protocolo Dana Farber Center Institute 00-01, y se reportaron las causas de mortalidad en la etapa de inducción a la remisión. En dichos estudios, se observó que las muertes por infección ocurren en mayor proporción en comparación a la reportada para el mismo periodo en los países desarrollados. Se reportó que predominan las infecciones por sepsis, bacteriemias e infección de tejidos blandos sin reporte de infecciones virales ni fungemias a diferencia de lo que se reporta en países en desarrollo, en donde predomina las infecciones por hongos, infección viral además de sepsis, bacteriemias y en menor proporción infecciones en tejidos blandos.

En México, no se ha realizado aun un estudio que determine la frecuencia de complicaciones infecciosas ni su asociación con la mortalidad en las diferentes etapas del tratamiento en niños con LLA tratados con el protocolo LLA-HP09 el que actualmente se utiliza por nuestro servicio de Hematología del CMN Siglo XXI Hospital de Pediatría. Además, no se tiene hasta la fecha documentado en ningún estudio la frecuencia, tipo y sitios de las infecciones que ocurren durante las diferentes etapas de la quimioterapia de niños mexicanos con LLA.

II. JUSTIFICACIÓN

Al establecer con el presente estudio cuál es la frecuencia, tipo y sitio de las principales infecciones que afectan a los niños con LLA durante las diferentes etapas del tratamiento de quimioterapia de nuestro hospital tratados con el protocolo LLA-HP09, se identificará las diferentes áreas de influencia para generar medidas especializadas a prevenir la adquisición de complicaciones por infección en los diferentes aparatos y sistemas además de conocer los diferentes grados de toxicidad de acuerdo a cada fase de quimioterapia de acuerdo al protocolo LLA HP 09 y compararlo con lo reportado en otros estudios a nivel nacional e internacional. Además, al identificar la asociación de las infecciones con la mortalidad durante las diferentes etapas del tratamiento, se podrían diseñar estrategias para prevenir el desarrollo de complicaciones infecciosas, así como detectarlas y manejarlas de manera oportuna en nuestro servicio con la finalidad de disminuir la mortalidad en niños con leucemia.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de una mejora constante en la atención de apoyo en los últimos 30 años, la toxicidad y las infecciones relacionadas con el tratamiento sigue siendo un gran desafío en terapia de LLA infantil, por la elevada mortalidad que ocasionan.² Actualmente en los diferentes centros hospitalarios se emplean diferentes medidas que están dirigidas a reducir la toxicidad con una mejor adecuación del tipo de riesgo, mejorar las medias de atención cuya finalidad es prevenir las muertes durante el tratamiento asociadas con procesos infecciosos. Existe además la necesidad de un mayor conocimiento de los agentes etiológicos que causan las infecciones en cada hospital con la finalidad de poder implementar las medidas terapéuticas apropiadas.⁵² Hasta el momento, en México no se ha realizado aun un estudio que determine la frecuencia de complicaciones infecciosas ni su asociación con la mortalidad en las diferentes etapas de quimioterapia. Por lo que sería importante realizar un estudio que si busque identificar cual es la etapa de quimioterapia donde existe una mayor frecuencia de infecciones, muertes por infecciones y conocer la asociación entre infecciones y mortalidad en las diferentes etapas del tratamiento de los niños con LLA de nuestro hospital.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la frecuencia, tipo y sitio de infección y su asociación con la mortalidad en las diferentes fases de quimioterapia de pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados con el protocolo LLA-HP09 en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI?

V. OBJETIVOS:

Objetivo General:

Conocer la frecuencia, tipo y sitio de infección y su asociación con la mortalidad en las diferentes fases de quimioterapia de pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados con el protocolo LLA-HP09 en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI

Objetivos específicos:

1. Describir la frecuencia, sitio y tipo de infección durante la inducción a la remisión
2. Describir la frecuencia, sitio y tipo de infección durante la consolidación
3. Describir la frecuencia, sitio y tipo de infección durante el mantenimiento
4. Conocer los sitios de infección más comunes
5. Describir los agentes infecciosos más comúnmente aislados
6. Describir la frecuencia, sitio y tipo de infección
7. Describir la frecuencia de mortalidad asociada a infección por etapas de tratamiento

VI. HIPÓTESIS:

Hipótesis nula: No existirá un mayor riesgo de mortalidad en pacientes que presentaron infecciones en comparación con los pacientes que no desarrollaron infecciones durante las diferentes etapas del tratamiento.

Hipótesis alterna: Existirá un riesgo relativo (RR) mayor a 2 de morir en aquellos pacientes que presentaron infecciones en comparación con los pacientes que no desarrollaron infecciones durante las diferentes etapas del tratamiento.

VII. METODOLOGÍA:

- a) Diseño: Estudio de cohorte retrospectivo, descriptivo y longitudinal.
- b) Lugar de estudio: Servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social que atiende a población infantil de la Ciudad de México, recibe además pacientes derivados por el servicio de Pediatría y Hematología de los estados de Querétaro, Morelos y Chiapas.
- c) Población: Fue conformada por pacientes con diagnóstico de LLA de primera vez en un periodo de tiempo que abarco del 01 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2016. Se conformaron tres grupos de riesgo para recaída en riesgo habitual, riesgo intermedio y alto riesgo con un tiempo mínimo de seguimiento de 12 meses o antes en caso de fallecimiento.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes de cualquier sexo con edad entre 0 años y 16 años con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda y que reciben tratamiento de acuerdo al protocolo LLA HP 09.
- Contar con un periodo mínimo de seguimiento de 12 meses o antes en caso de fallecimiento.
- Contar con registros completos en el expediente clínico

Criterios de exclusión:

- Pacientes que recibieron quimioterapia previamente a su ingreso a Hematología.
- Pacientes con recaída

Criterios de eliminación

- Pacientes que cuentan con expediente incompleto.

d. Definición de Variables

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Escala de medición	Categoría	Tipo de variable
Edad	Tiempo que ha vivido un ser vivo	Edad al momento del diagnóstico	Meses	Cuantitativa continua	Universal
Sexo	Expresión de la identidad de género de una persona, con criterios como: características anatómicas y cromosómicas	Fenotipo de las características sexuales, así como de los órganos genitales externos obtenido a través del expediente clínico	1.-Hombre 2.-Mujer	Cualitativa nominal dicotómica	Universal
Inmunofenotipo	Tipo inmunológico de leucemia que se caracteriza por la detección de antígenos en los blastos leucémicos, mediante el uso de un panel de anticuerpos monoclonales o por sus siglas en inglés (CD) "cluster of differentiation"	Subtipo inmunológico de la LLA que se caracteriza por la detección de antígenos en los blastos leucémicos, mediante el uso de un panel de anticuerpos monoclonales; CD 19, CD 10, CD 20, CD 22.	1. Precusores de células B 2. Células T 3. Cel B Maduras 4. Bifenotípica	Cualitativa nominal politómica	Descriptiva

Tipo de riesgo	Se define el tipo de riesgo en base a la probabilidad que tiene un individuo de presentar recaída de la leucemia, ya sea durante el tratamiento o al término de este. La asignación del riesgo se basa en una serie de características clínicas de laboratorio y biología molecular. De acuerdo con estas características el riesgo puede ser bajo, intermedio o alto.	1.-Bajo. - a). Buena respuesta a prednisona definida por una cuenta de menos de 1000/mm3 blastos leucémicos en sangre periférica después de 7 días de prednisona. b). Edad de 1 a 6 años, c). Cuenta de leucocitos < a 20, 000/mm3, d). Estirpe no "T" o B, e) Ningún criterio de alto riesgo. 2.- Intermedio a). Edad ≥6 a <10 años, b). cuenta de leucocitos de ≥ 20,000/mm3 a < 50000/mm3 blastos leucémicos en sangre periférica después de 7 días de prednisona, d). Estirpe "T", e). Ningún criterio de alto riesgo. 3.-Alto a). Edad > de 10 años al momento del diagnóstico inicial, b). Mala respuesta a prednisona definida por una cuenta de más de 1000/mm3 blastos leucémicos en sangre periférica después de 7 días de prednisona, c). Cuenta de leucocitos ≥ a 50,000/mm3, d). falta de respuesta al tratamiento de inducción el día 33 del ciclo, d). Translocación 9:22, 4:11, MLL (A F 4)	Bajo Intermedio Alto	Cualitativa nominal politómica	Descriptiva
Fase de Quimioterapia	Medicamentos que destruyen las células cancerosas o les impiden que se multipliquen. - Quimioterapia administrada para inducir una remisión - Quimioterapia administrada una vez que se logra la remisión. - Quimioterapia que utiliza fármacos similares a los usados para lograr la remisión. El objetivo de esta terapia es mantener la remisión. - Quimioterapia administrada en dosis menores para ayudar a prolongar una remisión.	1. Es la erradicación de más del 99% de la masa leucémica inicial, restaurar la hematopoyesis normal y alcanzar un estado funcional normal. 2. Es la erradicación de las células leucémicas residuales y disminuir la resistencia de drogas y evitar la recaída a SNC. 3. Es la fase que mejora la supervivencia libre de evento. 4. Es la fase final del tratamiento que dura de 2 a 2.5 años y evitar las recaídas.	1. Inducción a la remisión 2. Consolidación 3. Intensificación 4. Mantenimiento	Cualitativa nominal politómica	Descriptiva
Infección	Invasión y multiplicación de los gérmenes como bacterias, virus, hongos, etc., en el cuerpo que haya presentado fiebre y requerido tratamiento	Presencia de fiebre con temperatura mayor de 38.5GC una vez o 38-38.5GC dos veces dentro de un intervalo de 4 horas, que amerita tratamiento antimicrobiano	1.- Con infección 2.- Sin infección	Cualitativa nominal dicotómica	Independiente
Bacteriemia	Presencia de bacterias en el torrente sanguíneo, que se produce en eventos de infección.	Presencia de fiebre con un cultivo de sangre positivo para las bacterias aisladas a partir de sangre periférica o catéter venoso central	1.- Con bacteriemia 2.- Sin bacteriemia	Cualitativa nominal dicotómica	Independiente
Sepsis	Trastorno orgánico potencialmente mortal provocado por una respuesta desregulada del huésped a la infección	SRIS en la presencia de infección sospechada o probada, que es causada por cualquier patógeno o síndrome clínico asociado a infección. La evidencia incluye hallazgos positivos al examen físico, de laboratorio o de imágenes	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica	Independiente
Choque séptico	Subconjunto de la sepsis que incluye trastornos circulatorios y celulares/metabólicos asociados con un mayor riesgo de mortalidad	situación en la que las anomalías de la circulación, celulares y del metabolismo son lo suficiente importantes para aumentar de forma sustancial la mortalidad. Se identifica clínicamente por la necesidad de vasopresores para mantener una tensión arterial media ≥ 65 mmHg	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica	Independiente

		y por presentar una concentración de lactato en suero ≥ 2 mmol/L en ausencia de hipovolemia.			
Tipo de infección	Clasificación de la infección de acuerdo al agente etiológico	Tipo de infección de acuerdo al agente infeccioso causante.	1. Bacteriana 2. Viral 3. Hongos 4. Sin identificarse	Cualitativa nominal politómica	Independiente
Sitio de infección	Se refiere al lugar anatómico del proceso infeccioso	Se registró el origen del proceso infeccioso neumónico, gastrointestinal, urinario, etcétera con estudios de laboratorio, de imagen y cultivos.	1. Neumonía 2. Gastroenteritis 3. Celulitis 4. Fiebre y neutropenia 5. Infección urinaria 6. Infección viral 7. Fungemia 8. Otro (Cual)	Cualitativa nominal politómica	Independiente
Muerte	Termino de la vida de un individuo.	Defunción del paciente	1.- Si 2.- No	Cualitativa nominal dicotómica	Dependiente

Descripción General del Estudio

Una vez que fue aprobado el presente trabajo por el Comité Local de Investigación y de Ética de nuestro hospital, se procedió a revisar la lista de casos con leucemia linfoblástica aguda con la que se cuenta en el Servicio de Hematología Pediátrica. Se revisaron los expedientes de los pacientes, y se aplicó los criterios de selección con la finalidad de obtener la muestra a revisar. Los datos sobre las variables de estudio se registraron en la hoja de recolección de datos elaborada específicamente para el presente estudio, y se capturaron en una base de datos en Excel. Se realizó la limpieza de la base de datos, y se procedió con el análisis estadístico.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS versión 23. Se utilizará estadística descriptiva con el cálculo de frecuencias y porcentajes para las variables categóricas.

Tamaño de la muestra

Muestreo: No probabilístico de casos consecutivos

Se incluyó a todos los pacientes diagnosticados con LLA durante el periodo de estudio que cumplan con los criterios de selección.

Consideraciones éticas.

De acuerdo a la Ley General de Salud Vigente se trató de un estudio sin riesgo debido a que no se realizó experimentación en humanos y al tratarse de un estudio retrospectivo basado en la revisión de expedientes, por lo cual, no fue necesario obtener el consentimiento informado. Se reportó con exactitud los datos y resultados encontrados. Se comunicó a los Comités de Ética, de Investigación y al jefe del Servicio cualquier modificación al protocolo original, debidamente fundamentada. Se guardó en todo momento la confidencialidad de los sujetos asignando un número de folio y capturando así en nuestra base de datos. No se contactó a ninguno de los participantes.

RECURSOS

FINANCIEROS

Los recursos necesarios para la recolección y análisis de los datos fueron aportados por parte de los tutores y de la alumna.

HUMANOS

La alumna realizó la recolección, captura, análisis de datos y redacción del escrito de tesis final. Los tutores coordinaron el estudio, así como supervisaron la recolección, apoyaron en el análisis e interpretación de resultados.

VIII. Resultados.

Durante el periodo de tiempo comprendido del 01 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2016, se capturaron un total de n= 210 pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA); procedentes de 8 estados de la República Mexicana, siendo la mayoría (62%) originarios de la Ciudad de México.

Del total de pacientes el 53.3% (n=112) correspondió al sexo masculino y el 46.7% (n=98) fueron pacientes del sexo femenino. La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 5 años (rango: 0-15 años 11 meses). Con respecto a la mediana de cuenta de leucocitos en sangre periférica fue 12,300x mm^3 (rango: 580-416,500x mm^3). La mayoría de los pacientes fueron clasificados con un inmunofenotipo pre-B (95.2%), el 4.8% fue de células T. Además, se conformaron tres grupos de riesgo para recaída, el 42.9% (n=90) cumplió criterios de alto riesgo, mientras que, el 29.5% y el 27.6% de pacientes fueron clasificados como riesgo habitual y riesgo intermedio, respectivamente.

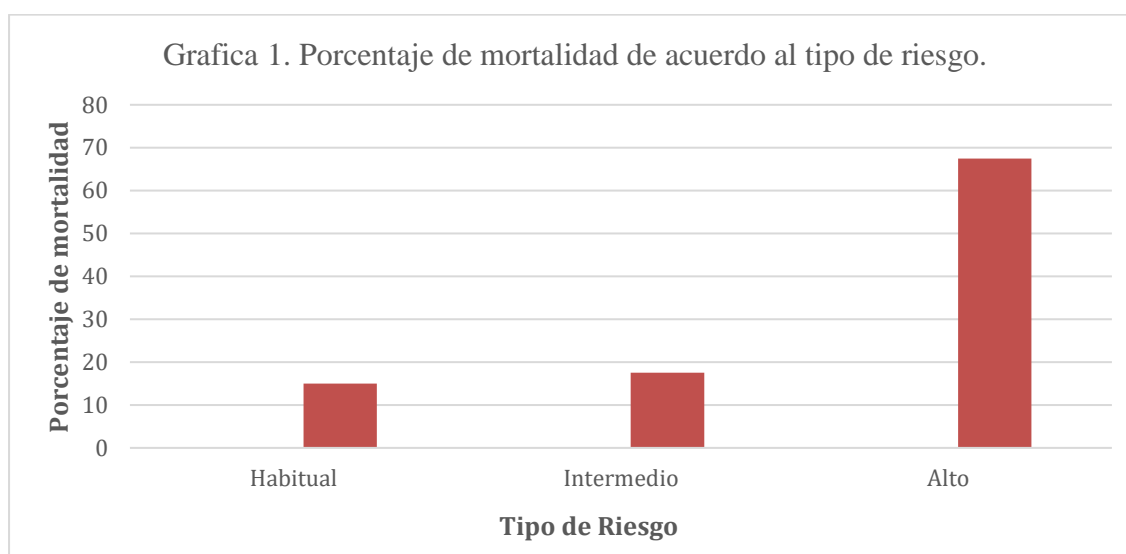
Las características generales de la población se presentan en la tabla 2 que corresponden a los grupos de riesgo habitual, riesgo intermedio y alto riesgo.

Tabla 2. Características generales de la Población de Estudio estratificada por Tipo de Riesgo				
Características	Población Total n (%)	Tipo de Riesgo		
		Habitual n (%)	Intermedio n (%)	Alto n (%)
Sexo				
Mujeres	98(46.7)	28 (45.2)	28(48.3)	42(46.7)
Hombres	112 (53.3)	34(54.8)	30(51.7)	48(53.3)
Edad (años)				
<1	16(7.6)	0	10 (17.2)	6 (6.7)
1 a 6	95(45.2)	62 (100)	9 (15.5)	24 (26.7)
6 a 10	57(27.1)	0	39 (67.2)	18 (20)
>10	42(20)	0	0	42 (44.4)
Leucocitos (x10 ⁹ /l)				
< 20	115(16.5)	53 (85.5)	28 (48.3)	34 (37.8)
>20 a < 50	19(9)	0	10 (17.2)	9 (10)
≥ 50	76(22.5)	9 (14.5)	20 (34.5)	47 (52.2)
Inmunofenotipo				
Precursores B	200(95.2)	62(100)	54(93.1)	84(93.3)
Células T	10(4.8)	0	4 (6.9)	6 (6.7)

En la tabla 3 se representa el porcentaje de mortalidad de acuerdo al tipo de riesgo de recaída. Este es mayor en el grupo de riesgo alto en un 67.5% (n=27), seguido del grupo de riesgo intermedio en un 17.5% y por último en el grupo de riesgo habitual en un 15%.

Tabla 3. Porcentaje de mortalidad de acuerdo al tipo de riesgo.			
Tipo de riesgo	Mortalidad		Total
	No	Si	
	n(%)	n(%)	n(%)
Habitual	56(33)	6(15)	62(29.5)
Intermedio	51(30)	7(17.5)	58(27.6)
Alto	63(37)	27(67.5)	90(42.9)
Total	170(100)	40(100)	210 (100)

p= 0.002



Durante el periodo de seguimiento del presente estudio (mediana de 60 meses), se observó un 19.4% de mortalidad. De estos el 70% de las defunciones estuvieron directamente relacionada con procesos infecciosos graves (sepsis, choque séptico, falla orgánica múltiple). El resto de las defunciones fueron consecuencia de actividad leucémica (18%), hemorragia pulmonar (5%), insuficiencia renal aguda (5%), y el 2% por choque cardiogénico.

Del total de la población (n=210), se registró a 149 pacientes que presentaron primer evento de infección, seguido de 112 pacientes presentaron un segundo evento de infección, 78 pacientes (tercer evento de infección), 47 pacientes (cuarto evento de infección), 30 pacientes (quinto evento de infección), 22 pacientes (sexto evento de infección), 18 pacientes (séptimo evento de infección), 13 pacientes (octavo evento de

infección), 7 pacientes (noveno evento de infección), 3 pacientes (decimo evento de infección), en el onceavo al treceavo evento de infección (cada uno) se presentó solo en dos pacientes.

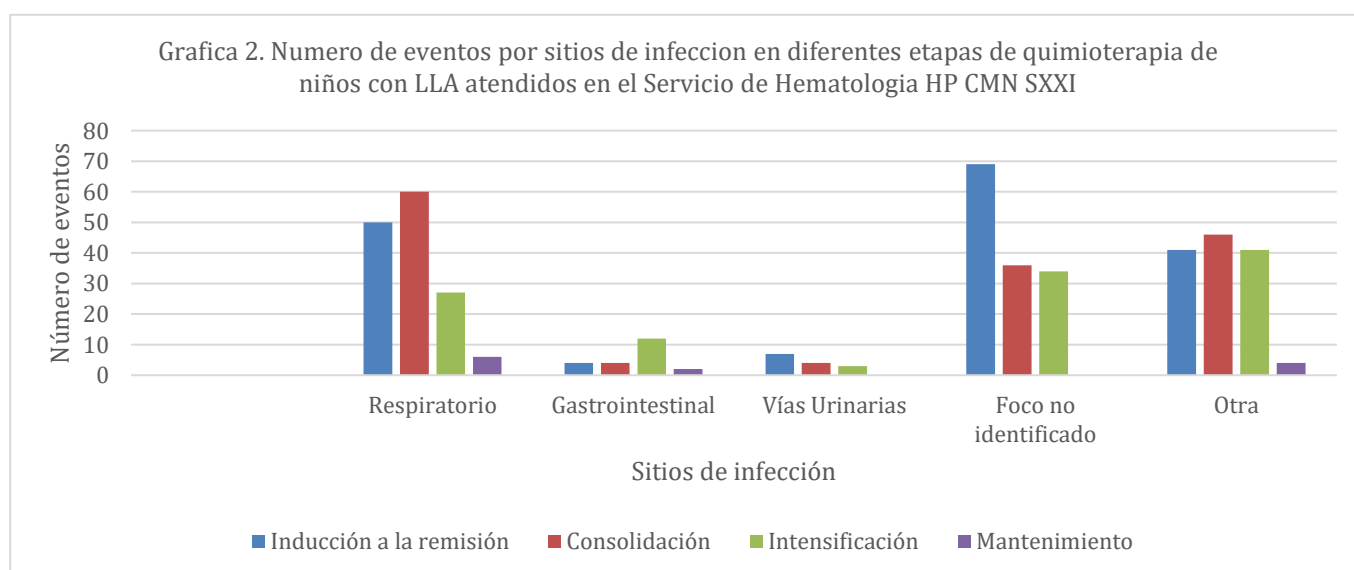
Durante la etapa de inducción a la remisión el 50% de las defunciones fueron a consecuencia de infecciones, mientras que durante la etapa de consolidación (39.3%) y mantenimiento (10.7%).

En la tabla 4 se muestra los números de eventos de sitios de infección de acuerdo a cada etapa de quimioterapia. En la etapa de inducción a la remisión se registró con mayor frecuencia eventos de infección en sitios de focos no identificados con un total de 69 eventos; continuando en la vía respiratoria se registraron 50 eventos (se incluyó infección de vías respiratorias superiores e inferiores); siguiendo el apartado de otro tipo de infecciones que fueron de 41 eventos (se incluyó infección de tejidos blandos, dental y oftálmico); a comparación la vía urinaria presentó siete eventos y por ultimo a nivel gastrointestinal fue de cuatro eventos.

Tabla 4. Numero de eventos por sitios de infección en diferentes etapas de quimioterapia de niños con LLA atendidos en el Servicio de Hematología HP CMN SXXI

Fase de Quimioterapia	Respiratorio	Gastrointestinal	Vías Urinarias	Foco no identificado	Otra	Total de eventos
	(n)%	(n)%	(n)%	(n)%	(n)%	(n)%
Inducción a la remisión	(50) 29.3%	(4) 2.3%	(7) 4%	(69) 40.3%	(41) 23.9%	(171) 100%
Consolidación	(60) 40%	(4) 2.6%	(4) 2.6%	(36) 24%	(46) 30.6%	(150) 100%
Intensificación	(27) 23%	(12) 10.2%	(3) 2.6%	(34) 29%	(41) 35%	(117) 100%
Mantenimiento	(6) 50%	(2) 16.6%	–	–	(4) 33.3%	(12) 100%
Total de eventos	(143) 31.7%	(22) 4.8%	(14) 3.1%	(139) 30.8%	(132) 29.3%	(450) 100%

En la etapa de consolidación se registró más número de eventos de infección a nivel respiratorio con 60 eventos, continuando con otros sitios de infección que fueron 46



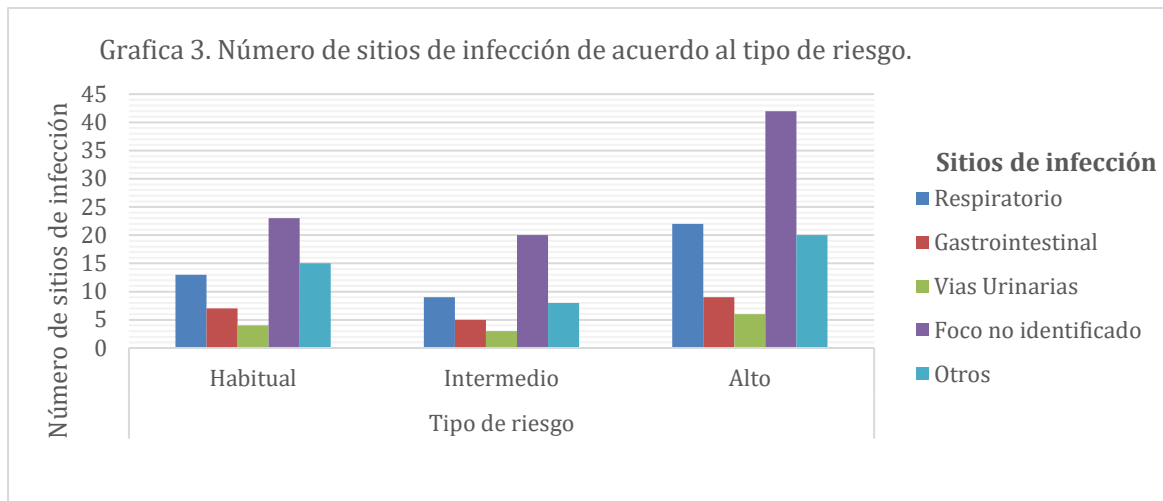
número de eventos seguido de infecciones en sitios de focos no identificados con 36 eventos, y por último en misma proporción a nivel gastrointestinal y urinaria presentaron cuatro eventos. Con respecto a la etapa de intensificación se registró mayor número de eventos de infección en otros sitios siendo de 41 eventos; los sitios de infección en focos no identificados se reportó 34 eventos, siguiendo la vía respiratoria que fueron 27 eventos; a nivel gastrointestinal fue 12 eventos y por último a nivel urinario reportó 3 eventos.

En cuanto a la etapa de mantenimiento se presentó mayor número de eventos a nivel respiratorio con 6 eventos, seguido de otros sitios de infección con 4 eventos y por último a nivel gastrointestinal con 2 eventos, sin reportar afectación a nivel urinario o sitios de infección con foco no identificado.

En la tabla 5, se representa los sitios de infección de acuerdo al tipo de riesgo. A nivel de la vía respiratoria se reportó mayor porcentaje de infección en el grupo de alto riesgo en un 22.2% seguido del grupo de riesgo habitual en un 20.96% y por último, pero con una diferencia mínima el grupo de riesgo intermedio con 20%. A nivel gastrointestinal se registró mayor frecuencia en el grupo de riesgo habitual en un 11.29% seguido del grupo de riesgo intermedio con 11.1% y en el grupo de alto riesgo con 9.1%.

Tabla 5. Sitios de infección de acuerdo al tipo de riesgo.				
Sitio	Tipo de riesgo			Total
	Habitual	Intermedio	Alto	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Respiratorio	13 (20.96)	9(20)	22(22.2)	44 (21.35)
Gastrointestinal	7(11.29)	5(11.1)	9 (9.1)	21(10.19)
Vías Urinarias	4(6.45)	3(6.6)	6(6.1)	13(6.32)
Foco no identificado	23(37.1)	20(44.4)	42(42.4)	85(41.26)
Otros	15(24.2)	8(17.9)	20(20.2)	43(20.88)
Total	62(100)	45(100)	99(100)	206(100)

En cuanto a la vía urinaria se reportó más frecuente en el grupo de riesgo intermedio en un 6.6% seguido del grupo de riesgo habitual con 6.45% y en el grupo de riesgo alto con 6.1%. Dentro de los sitios de infección el de foco no identificados se reportó más en el grupo de riesgo intermedio en un 44.4%, seguido del grupo de alto riesgo con 42.4% y en el grupo de riesgo habitual con 37.1%. Por último, en el grupo de otros sitios de infección se registró mayor proporción en el grupo de riesgo habitual en un 24.2% continuando con el grupo de alto riesgo en 20.2% y en el grupo de riesgo intermedio con 17.9%.



Concluyendo así que en el grupo de riesgo habitual, intermedio y alto riesgo se registró más frecuente los sitios de infección de foco no identificado siendo en un porcentaje desde 37.1 a 44.4%, y en menor frecuencia en los tres grupos de riesgo el sitio a nivel de las vías urinarias de un 6.1 a 6.6%.

En la tabla 6, se representa el número de eventos por tipo de infección de acuerdo a cada etapa de tratamiento. En este, se registró mayor número de evento de fiebre asociados a neutropenia en la fase de inducción a la remisión con 83 eventos, en la fase de consolidación con 58 eventos, en la etapa de intensificación se registró 30 eventos y en la fase de mantenimiento fue de 16 eventos, con un total de eventos en este tipo de infección de 187 eventos.

En cuanto al cuadro de faringitis se reportó más eventos en la etapa de intensificación con 18 eventos, en la fase de consolidación con 13 eventos, en la fase de mantenimiento de nueve eventos y en la fase de inducción a la remisión con seis eventos, con un total de 46 eventos en este tipo de infección.

Con referencia a los cuadros de neumonía se reportó en una misma proporción en la etapa de consolidación e intensificación con 12 eventos, en la etapa de inducción a la remisión con nueve eventos, y en la etapa de mantenimiento con seis eventos, con un total de 39 eventos en este tipo de infección.

En los cuadros de gastroenteritis infecciosa se registró más eventos en la etapa de consolidación con 23 eventos, en la etapa de inducción a la remisión con 22 eventos, en la etapa de intensificación con 20 eventos y en la etapa de mantenimiento con 10 eventos; con un total de 75 eventos en este tipo de infección.

En los cuadros de absceso perianal se registró más eventos en la etapa de inducción a la remisión con tres eventos, en la etapa de consolidación con dos eventos y en la etapa de intensificación con un evento, sin registro en la etapa de mantenimiento, con un total de seis eventos en este tipo de infección. También se registraron abscesos dentarios solo un evento en la fase de intensificación y sin registrar eventos en el resto de las etapas de quimioterapia.

En cuanto a los cuadros de sinusitis se registró más eventos en la etapa de consolidación con tres eventos y en la etapa de inducción a la remisión con un evento, con un total de cuatro eventos en este tipo de infección.

Con respecto a los cuadros de infección en la vía urinaria se reportó más frecuente en la etapa de consolidación con cinco eventos; con cuatro eventos en la etapa de inducción a la remisión, con un total de nueve eventos en este tipo de infección.

En los cuadros de choque séptico se reportó más eventos en la etapa de consolidación con ocho eventos, en la etapa de inducción a la remisión con cinco eventos, con un total de trece eventos en este tipo de infección.

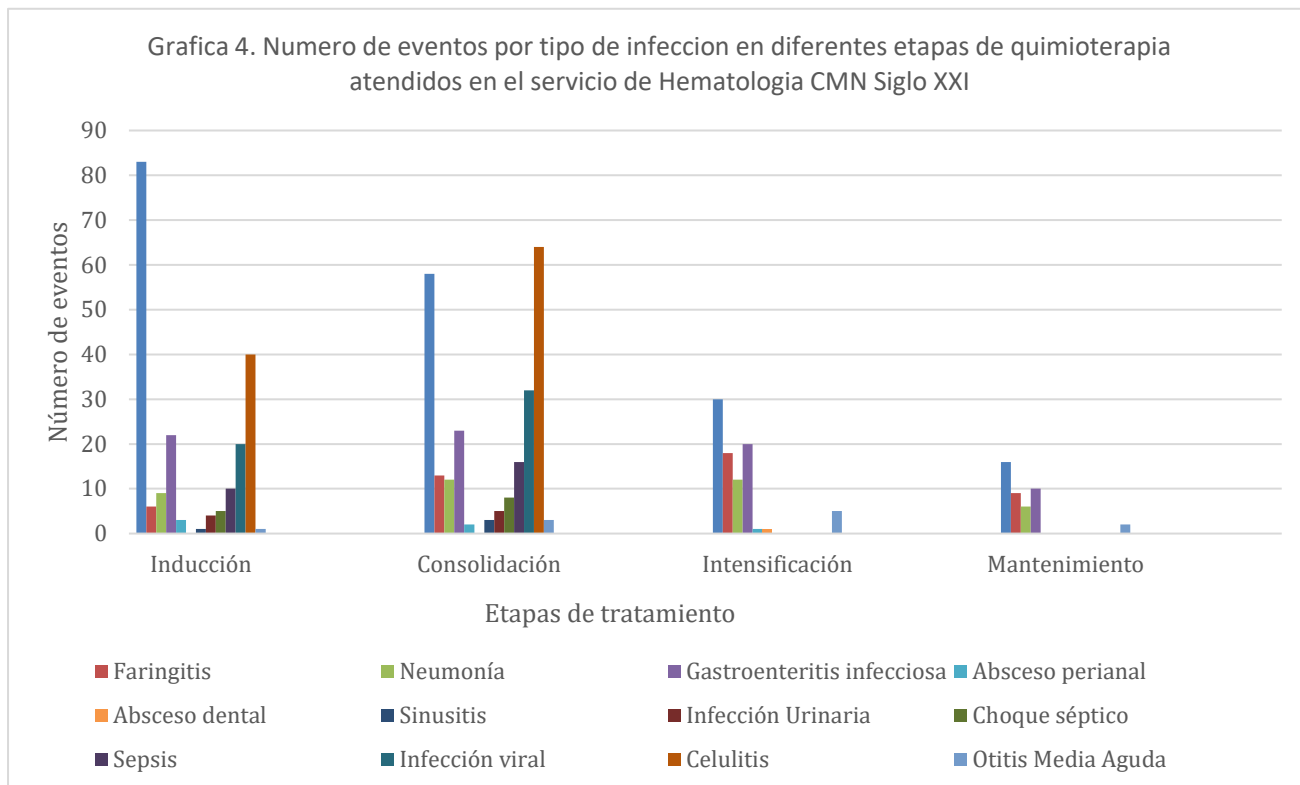
Con referencia a los cuadros de sepsis se reportó más eventos en la etapa de consolidación con 16 eventos, seguido de 10 eventos en la etapa de inducción a la remisión, con un total de 30 eventos en este tipo de infección.

En las infecciones virales se registró 32 eventos en la etapa de consolidación, seguido de 20 eventos en la etapa de inducción a la remisión, con un total de 61 eventos en este tipo de infección.

Tabla 6. Número de eventos por tipo de infección en diferentes etapas de quimioterapia de niños con LLA atendidos en el Servicio de Hematología HP CMN SXXI

Fase de QT	Fiebre y neutropenia	Faringitis	Neumonía	Gastroenteritis infecciosa	Absceso perianal	Absceso dental	Sinusitis	Infección Urinaria	Choque séptico	Sepsis	Infección viral	Celulitis	Otitis Media Aguda	Total de eventos
Inducción a la remisión	83	6	9	22	3	–	1	4	5	10	20	40	1	204
	41%	3%	4%	11%	1%	–	–	2%	2%	5%	10%	20%	–	100%
Consolidación	58	13	12	23	2	–	3	5	8	16	32	64	3	239
	24%	5%	5%	10%	1%	–	1%	2%	3%	7%	13%	27%	1%	100%
Intensificación	30	18	12	20	1	1	–	–	–	–	–	–	5	87
	35%	20%	14%	22%	1%	1%	–	–	–	–	–	–	5%	100%
Mantenimiento	16	9	6	10	–	–	–	–	–	–	–	–	2	43
	37%	20%	14%	23%	–	–	–	–	–	–	–	–	5%	100%
Total de eventos	187	46	39	75	6	1	4	9	13	26	52	104	11	573
% del total	32%	8%	7%	13%	1%	–	1%	2%	2%	5%	9%	18%	2%	100%

Además, se ha registrado cuadros de Otitis Media Aguda, con más eventos en la etapa de intensificación con cinco eventos; seguido de tres eventos en la fase de consolidación; dos eventos en la etapa de mantenimiento y en la etapa de inducción a la remisión solo un evento, con un total de once eventos en este tipo de infección.



Concluyendo que el mayor número de eventos en los tipos de infección es en la etapa de consolidación con 239 eventos, en la etapa de inducción a la remisión con 204 eventos, en la etapa de intensificación con 87 eventos y en la etapa de mantenimiento con 43 eventos.

En cuanto al tipo de infección se registró más en los eventos de fiebre y neutropenia con 187 eventos, celulitis con 104 eventos, gastroenteritis con 75 eventos, infección viral con 52 eventos, faringitis con 46 eventos, neumonía con 39 eventos, sepsis con 26 eventos, absceso perianal con seis eventos, sinusitis con cuatro eventos y un evento de absceso dental.

Con respecto a cada etapa de tratamiento en la inducción a la remisión los sitios de infección que destacaron: fiebre y neutropenia (83 eventos), celulitis (40 eventos) y, gastroenteritis (22 eventos). En la etapa de consolidación se registraron: celulitis (64 eventos), fiebre y neutropenia (58 eventos), e infección viral (32 eventos).

En la etapa de intensificación fueron: fiebre y neutropenia (30 eventos), gastroenteritis (20 eventos) y, faringitis (18 eventos), seguido de neumonía (12 eventos). Y en la etapa de mantenimiento se registró: fiebre asociado a neutropenia (16 eventos), gastroenteritis

(diez eventos), faringitis (nueve eventos), neumonía (seis eventos) y; los cuadros de otitis media aguda (dos eventos).

Tabla 7. Numero de eventos por tipos de infección de acuerdo a cada tipo de riesgo

Tipo de infección.	Tipo de riesgo			Total
	Habitual	Intermedio	Alto	
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Rinofaringitis	–	1 (0.3)	–	1 (0.3)
Faringitis Aguda	2 (0.63)	3 (0.94)	2 (0.63)	7 (2.2)
Absceso dentario	–	–	1 (0.3)	1 (0.3)
Neumonía	5(1.5)	2(0.6)	7(2.1)	14(4.2)
Otitis Media Aguda	1(0.35)	–	1(0.35)	2(0.7)
Sinusitis	1(0.3)	1(0.3)	1 (0.3)	3 (0.9)
Varicela zoster	2(0.6)	1(0.3)	2(0.6)	5 (1.5)
Exantema Viral	1(0.33)	1(0.33)	2(0.65)	4 (1.3)
Herpes Zoster	1(0.35)	–	1(0.35)	2 (0.7)
Celulitis	2 (0.6)	2(0.6)	4(1.2)	8 (2.4)
Conjuntivitis	1(0.3)	–	2(0.6)	3 (0.9)
Colon neutropénico	3(0.95)	1(0.3)	3(0.95)	7 (2.2)
Gastroenteritis	5(1.52)	3(0.92)	11(3.36)	19 (5.8)
Infección urinaria	3(0.9)	1(0.3)	5(1.5)	9 (2.7)
Fiebre y neutropenia	51(15.57)	35(10.69)	62(18.94)	148 (45.2)
Mucositis	11(3.4)	10(3)	16(4.9)	37 (11.3)
Sepsis y choque séptico	6(1.83)	3(0.92)	38(11.55)	47 (14.3)
Absceso perianal	2(0.6)	2(0.6)	4(1.2)	8 (2.4)
Meningitis	1(0.35)	–	1(0.35)	2(0.7)
Total	98 (30)	66(20.18)	163(49.82)	327(100)

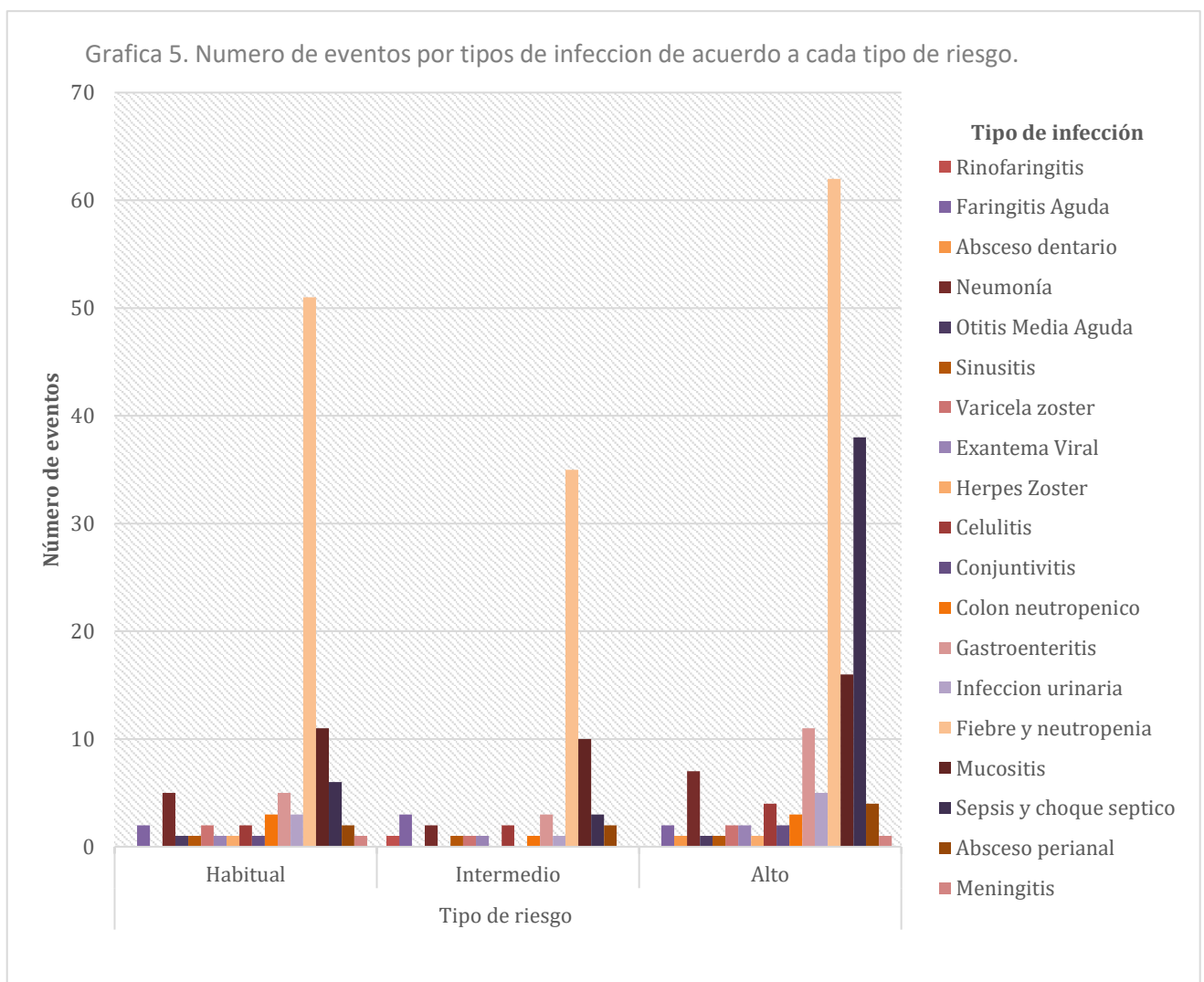
En la tabla 7 se representa el número de eventos por tipos de infección de acuerdo al tipo de riesgo de recaída. En el grupo de riesgo habitual presento más eventos de fiebre asociados a neutropenia en un 15.57%, seguido de los cuadros de mucositis en un 3.4%, en cuanto a la sepsis y choque séptico se registró en 1.83%, los cuadros gastrointestinales con 1.52%, las neumonías representaron 1.5%, colon neutropénico 0.95%, infección de vías urinarias(0.9%), cuadros de faringitis con 0.63%, absceso perianal y varicela zoster (0.6%), se reportó con un mismos porcentaje los eventos de otitis media aguda, herpes zoster y meningitis con 0.35%, los cuadros de exantema viral, sinusitis y conjuntivitis con un 0.3%. Con un total de numero de eventos por infección es de 30%.

En el grupo de riesgo intermedio se registró más eventos de fiebre asociado a neutropenia en un 10.69%, seguido de cuadros de mucositis 3%, faringitis aguda en un 0.94%, los cuadros de sepsis, choque séptico y gastroenteritis reportaron el mismo porcentaje de 0.92%, en cuanto a los cuadros de neumonía, celulitis y absceso perianal

con un 0.6%, en los cuadros de rinofaringitis, sinusitis, varicela zoster, exantema viral, colon neutropénico e infección de vía urinaria con un 0.3%. Con un total de numero de eventos por infección es de 20.18%.

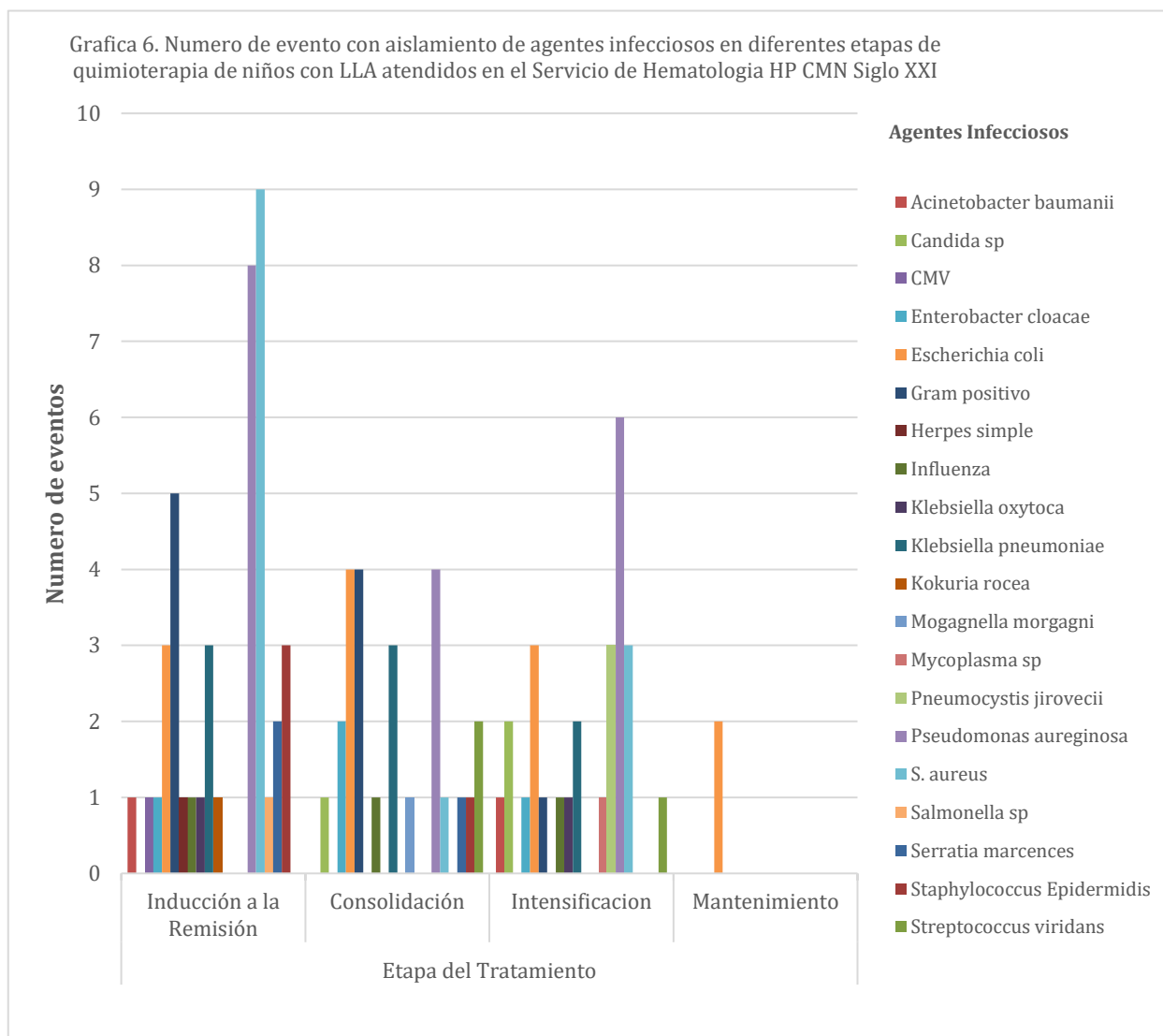
En el grupo de alto riesgo, se registraron un mayor número de eventos de fiebre y neutropenia en un 18.94%, seguido de cuadros de sepsis y choque séptico en un 11.55%, mucositis 4.9%, gastroenteritis 3.36%, neumonía 2.1%, infección de vías urinarias 1.5%, absceso perianal y celulitis con 1.2%, colon neutropénico 0.95%, exantema viral 0.65%, faringitis aguda 0.63%, varicela zoster y conjuntivitis 0.6%, otitis media aguda, herpes zoster y meningitis 0.35%, sinusitis y absceso dentario 0.3%. Con un total de numero de eventos por infección es de 49.82%.

Por lo tanto, el mayor número de eventos en los tipos de infección fueron: fiebre y neutropenia (45.2%), continuando con los cuadros de sepsis y choque séptico (14.3%); mucositis (11.3%), gastroenteritis (5.8%), neumonía (4.2%) presentándose más frecuente en el grupo de alto riesgo.



En la tabla 8, representa el número de eventos con aislamiento de los agentes causales en los procesos infecciosos en cada ciclo de quimioterapia.

En la etapa de inducción a la remisión se aisló *S. aureus* en nueve eventos, *Pseudomonas aureginosa* en ocho eventos, los agentes Gram positivos en cinco eventos, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* con tres eventos, los siguientes agentes: *Salmonella sp*, *Kokuria rocea*, *Klebsiella oxytoca*, *Influenza*, *Herpes Simple*, *Enterobacter cloacae*, *Citomegalovirus*, *Acinetobacter baumannii* en un evento.



En la etapa de consolidación se registró aislamiento en cuatro eventos para los siguientes agentes: *Escherichia coli*, Gram positivos, *Pseudomonas aureginosa*, seguido de tres eventos para *Klebsiella pneumoniae*, dos eventos para *Enterobacter cloacae* y *Streptococo viridans*, y un evento los siguientes agentes *Candida sp*, *Influenza*, *Mogagnella morgagni*, *S. aureus*, *Serratia marcences* y *Staphylococcus Epidermidis*.

Tabla 8. Número de evento con aislamiento de agentes infecciosos en diferentes etapas de quimioterapia de niños con LLA atendidos en el Servicio de Hematología HP CMN Siglo XXI

	Acinetobacter baumannii	Candida sp	CMV	Enterobacter cloacae	Escherichia coli	Gram positivo	Herpes simple	Influenza	Klebsiella oxytoca	Klebsiella pneumoniae	Kokuria rocea	Morganella morganii	Mycoplasma sp	Pneumocystis jirovecii	Pseudomonas aureginosa	S. aureus	Salmonella sp	Serratia marcescens	Staphylococcus Epidermidis	Streptococcus viridans	TOTAL
Inducción a la Remisión	1 2.4%	-	1 2.4%	1 2.4%	1 7.3%	5 12.2%	1 2.4%	1 2.4%	1 2.4%	3 7.3%	1 2.4%	-	-	-	8 19.5%	9 22.0%	1 2.4%	2 4.9%	3 7.3%	-	41 100.0%
Consolidación	-	1 4.0%	-	2 8.0%	4 16.0%	4 16.0%	-	1 4.0%	-	3 12.0%	-	1 4.0%	-	-	4 16.0%	1 4.0%	-	1 4.0%	1 4.0%	2 8.0%	25 100.0%
Etapa del Tratamiento	1 3.8%	2 7.6%	-	1 3.8%	3 11.5%	1 3.8%	-	1 3.8%	1 3.8%	2 7.6%	-	-	1 3.8%	3 11.5%	6 23.0%	3 11.5%	-	-	-	1 3.8%	26 100.0%
Intensificación	-	-	-	-	2 100.0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 100.0%
Mantenimiento	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 100.0%
Total	2 .2%	3 .3%	1 .1%	4 .4%	12 13%	10 11.1%	1 .1%	3 .3%	2 .2%	8 8.5%	1 .1%	1 .1%	1 .1%	3 .3%	18 2.0%	13 1.4%	1 .1%	3 .3%	4 .4%	3 .3%	94 100.0%

En la etapa de intensificación se reportó aislamiento para *Pseudomonas aureginosa* en seis eventos, tres eventos los siguientes agentes: *Escherichia coli*, *Pneumocystis jirovecii* y *S. aureus*, dos eventos para *Klebsiella pneumoniae* y *Candida sp.*, un evento para los siguientes agentes: *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter cloacae*, Gram positivos, *Influenza*, *Klebsiella oxytoca*, *Streptococcus viridans* y *Mycoplasma sp.*

En la etapa de mantenimiento se registró aislamiento en dos eventos de *Escherichia coli*.

Concluyendo con un total de numero de eventos con aislamiento en la etapa de inducción a la remisión en 41 eventos, en la etapa de consolidación en 25 eventos, en la etapa de intensificación en 26 eventos y en la etapa de mantenimiento en dos eventos.

Dentro de los agentes causales con mayor frecuencia fueron los siguientes de orden descendente: *Pseudomona aureginosa* (18 eventos), *S. aureus* (13 eventos), *Escherichia coli* (12 eventos), Gram positivos (10 eventos), *Klebsiella pneumoniae* (ocho eventos), *Enterobacter cloacae* y *Staphylococcus Epidermidis* (cuatro eventos cada uno); *Candida sp.*, *Influenza*, *Pneumocitis jirovecii*, *Serratia marcescens* y *Streptococo Viridans* (tres eventos cada uno); *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella oxytoca* (dos eventos cada una), *Citomegalovirus*, *Herpes simple*,

Kokuria rosácea, Mogagnella morgagni, Mycoplasma sp., y Salmonella sp. (un evento cada uno).

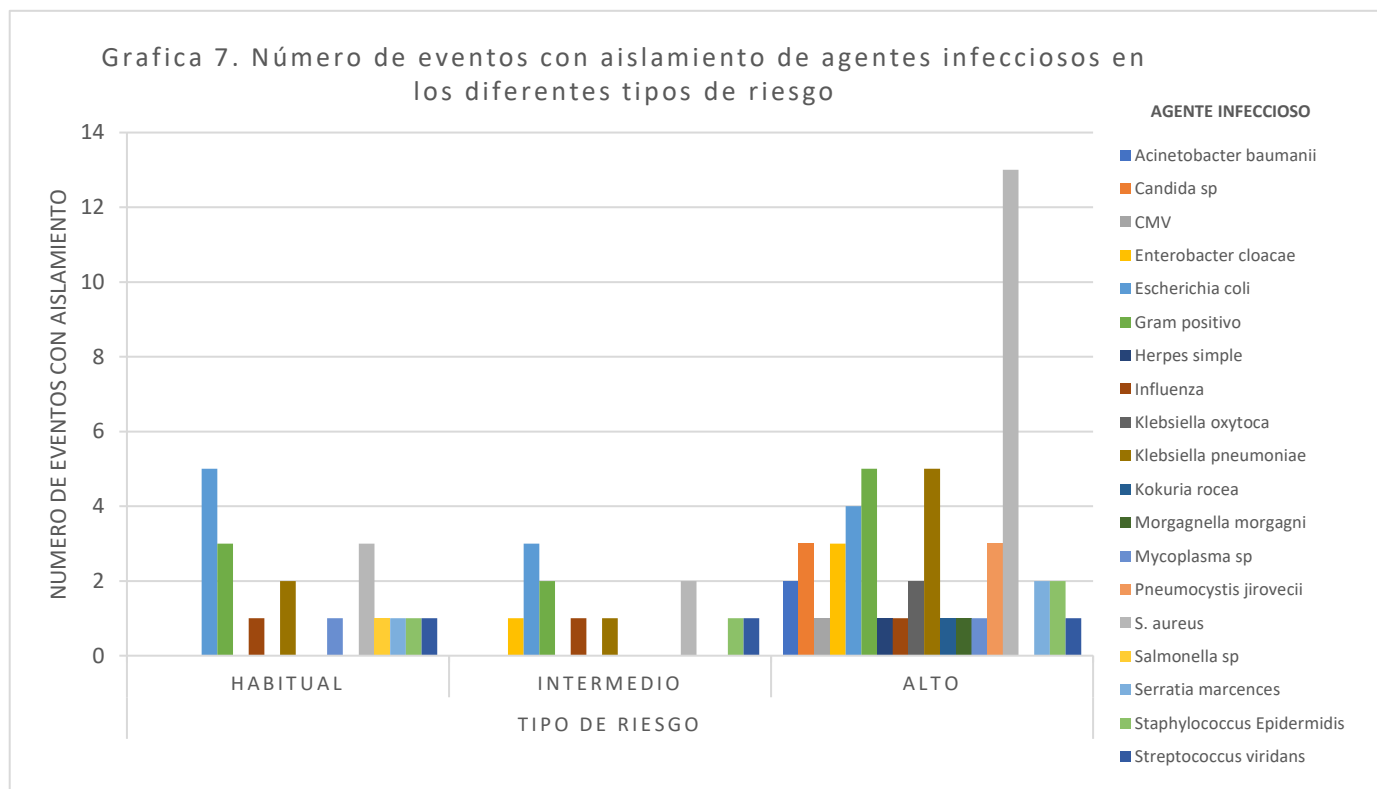
En la tabla 9, se representa en numero de eventos con aislamiento de agentes infecciosos en los diferentes tipos de riesgo de recaída.

En el grupo de riesgo habitual los agentes con mayor numero de aislamientos fueron los siguientes agentes: Escherichia coli (cinco eventos), Gram positivos y S. aureus (tres eventos cada uno), Klebsiella pneumoniae (dos eventos), Influenza, Mycoplasma sp., Samonella sp., Serratia marcences, Staphylococcus Epidermidis, Streptococcus viridans (un evento cada uno); con un total de diecinueve eventos con aislamiento.

Tabla 9. No de eventos con aislamiento de agentes infecciosos en los diferentes tipos de riesgo.				
Agente infeccioso	Tipo de riesgo			Total
	Habitual	Intermedio	Alto	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Acinetobacter baumannii	–	–	2(2.43)	2(2.43)
Candida sp	–	–	3(3.66)	3(3.66)
CMV	–	–	1(1.22)	1(1.22)
Enterobacter cloacae	–	1(1.22)	3(3.66)	4(4.88)
Escherichia coli	5(6.1)	3 (3.66)	4(4.88)	12 (14.64)
Gram positivo	3(3.66)	2(2.43)	5(6.1)	10(12.19)
Herpes simple	–	–	1(1.22)	1(1.22)
Influenza	1(1.22)	1(1.22)	1(1.22)	3(3.66)
Klebsiella oxytoca	–	–	2(2.43)	2(2.43)
Klebsiella pneumoniae	2(2.43)	1(1.22)	5(6.1)	8(9.75)
Kokuria rocea	–	–	1(1.22)	1(1.22)
Mogagnella morgagni	–	–	1(1.22)	1(1.22)
Mycoplasma sp	1(1.22)	–	1(1.22)	2(2.43)
Pneumocystis jirovecii	–	–	3(3.66)	3(3.66)
S. aureus	3(3.66)	2(2.43)	13(15.88)	18(21.97)
Salmonella sp	1(1.22)	–	–	1(1.22)
Serratia marcences	1(1.22)	–	2(2.43)	3(3.66)
Staphylococcus Epidermidis	1(1.22)	1(1.22)	2(2.43)	4(4.88)
Streptococcus viridans	1(1.22)	1(1.22)	1(1.22)	3(3.66)
Total	19(23.17)	12 (14.63)	51 (62.20)	82 (100)

En el grupo de riesgo intermedio los agentes con mayor numero de aislamientos fueron los siguientes agentes: Escherichia coli (tres eventos), Gram positivos y S. aureus (dos eventos cada uno), Enterobacter cloacae, Influenza, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus Epidermidis, Streptococcus viridans (un evento cada uno); con un total de doce eventos con aislamiento.

En el grupo de alto riesgo los agentes con mayor numero de aislamientos fueron los siguientes agentes: *S. aureus* (13 eventos), Gram positivos y *Klebsiella pneumoniae* (cinco eventos), *Escherichia coli* (cuatro eventos), *Candida sp.*, *Enterobacter cloacae*, *Pneumocystis jirovecii* (tres eventos cada uno), *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens* y *Staphylococcus Epidermidis* (dos eventos cada uno), CMV, Herpes simple, Influenza, *Kokuria rocea*, *Mogagnella morgagni*, *Mycoplasma sp.*, y *Streptococcus viridans* (un evento cada uno); con un total de 51 eventos con aislamiento.



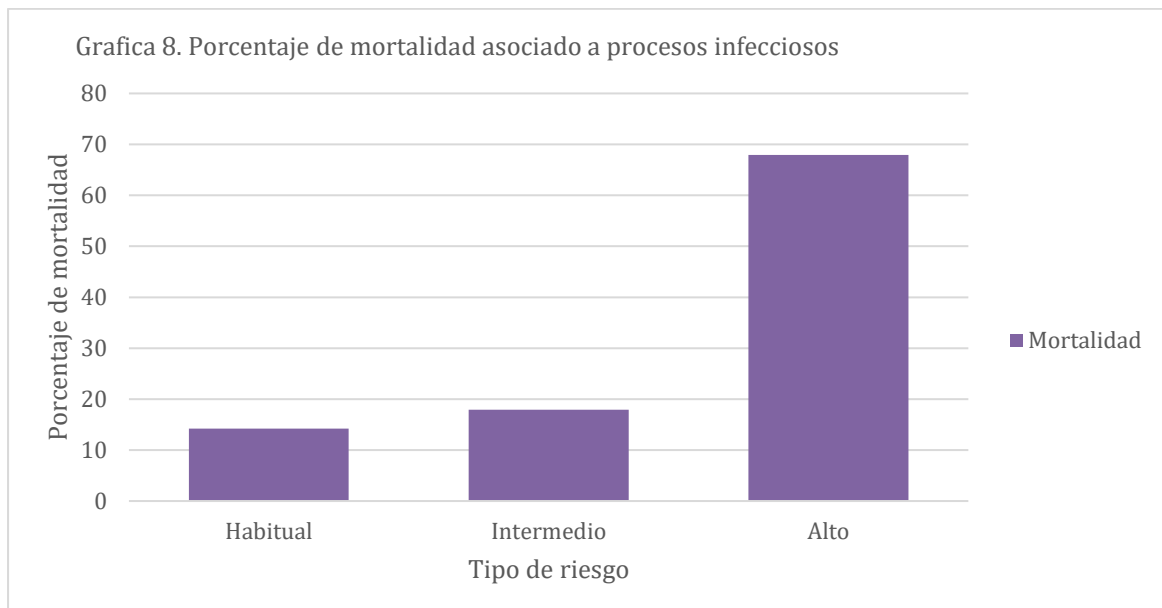
En cuanto al aislamiento de agentes infecciosos, los eventos que presentaron aislamiento de mayor proporción fueron por el 54% fueron por bacterias gram negativas (*Pseudomona aureginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*,); *Acinetobacter baumannii*, *Mogagnella morgagni* y *Salmonella sp*), seguido de bacterias gram positivas (incluyendo *Kokuria rosácea*, *Mycoplasma sp*, *S. aureus*, *Staphylococcus Epidermidis* y *Streptococo Viridans*) que representaron 34%, para agentes por hongos fue de 6.3% y para infecciones virales fue 3.2%.

En la etapa de inducción a la remisión gram positivo 19.1%, gram negativos 21.2%, virus 3%. En la consolidación gram positivo 8.5%, gram negativos 15.9%, virus 1%, hongos 1%; en intensificación gram positivo 6.3%, gram negativos 14.8%, virus 1%, hongos 5.3% y; mantenimiento gram negativos 2.1%.

Tabla 10. Porcentaje de mortalidad asociado a procesos infecciosos de acuerdo al tipo de riesgo.			
Tipo de riesgo	Mortalidad		Total
	No	Si	
	n(%)	n(%)	n(%)
Habitual	56(33)	4(14.2)	60(30.3)
Intermedio	51(30)	5(17.9)	56(28.3)
Alto	63(37)	19(67.9)	82(41.4)
Total	170(100)	28(100)	198 (100)

p= 0.002

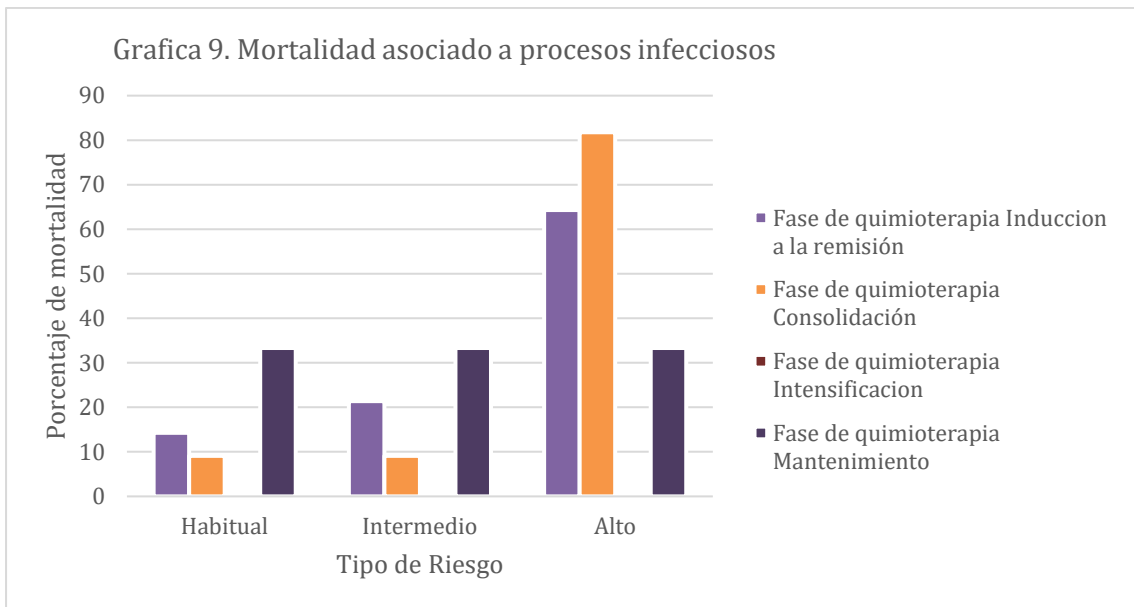
En la tabla 10 se representa el porcentaje de mortalidad asociado a procesos infecciosos de acuerdo al tipo de riesgo. Se reporta mayor mortalidad en el grupo de riesgo alto en un 67.9% continuando con el riesgo intermedio en un 17.9% y por último en el grupo de riesgo habitual en un 14.2%. Con respecto a la población total se tiene una mortalidad global asociada a infección en un 13.3%.



En la tabla 11, se representa el porcentaje de mortalidad asociado a proceso infeccioso en cada etapa de quimioterapia y de acuerdo al tipo de riesgo. Se reporta mayor porcentaje de mortalidad asociado a proceso infeccioso en la etapa de inducción a la remisión en un 50% (n=14), seguido de la etapa de consolidación en un 39.3% (n=11) y por último en la etapa de mantenimiento de 10.7% (n=3), sin reportar mortalidad en la etapa de intensificación.

Tabla 11. Porcentaje de mortalidad asociado a proceso infeccioso en cada etapa de quimioterapia y de acuerdo al tipo de riesgo.					
Tipo de riesgo	Fase de quimioterapia				Total
	Inducción a la remisión	Consolidación	Intensificación	Mantenimiento	
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Habitual	2(14.3)	1(9.1)	–	1(33.33)	4(14.2)
Intermedio	3(21.4)	1(9.1)	–	1(33.33)	5(17.9)
Alto	9(64.3)	9(81.8)	–	1(33.33)	19(67.9)
Total	14(100)	11(100)	–	3(100)	28(100)

p= 0.002



IX. Discusión

De manera general puede decirse que, al igual que en otros estudios epidemiológicos realizados en nuestro país sobre leucemia en niños, el grupo de edad más afectado fue el de 1 a 6 años con una mediana de 5 años con el 45.2% del total de los casos. Esta misma observación fue reportada en un estudio realizado por Pérez-Saldivar y colaboradores en 2011, en donde se reporta una incidencia de hasta 70 casos por millón de habitantes para este rango de edad. En ese mismo trabajo, se reporta para el sexo masculino una tasa de incidencia de 87.1 por millón de habitantes vs el sexo femenino con 67.8 por millón de habitantes.⁷ En este trabajo, se encontró una mayor afección hacia el sexo masculino con el 53.3% de los casos vs el sexo femenino con 46.7%, aunque la diferencia es mínima. Desde el punto de vista epidemiológico el inmunofenotipo encontrado con mayor frecuencia en nuestro estudio fue para la LLA de precursores de células B en 95.2% de los casos vs el de células T con 4.8%, esta misma frecuencia esta descrita tanto en estudios realizados en nuestro país como en estudios a nivel internacional. Un ejemplo de este hecho se realizó en 2011 por Pérez-Saldivar y colaboradores en un estudio titulado Leucemias agudas en niños son frecuentes en la Ciudad de México: epidemiología descriptiva, informando una frecuencia de 73.2% para inmunofenotipo de precursores de células B y el 12.4% para células T 94 y previamente por Pui en 2004 en el informe de los resultados del protocolo XIII B reportó una frecuencia de 82.4% para LLA de precursores de células B y 17.6% para LLA de células T.⁶⁹

En relación a la mortalidad se ha informado en países de Europa y Estados Unidos en sus estudios para cada grupo a uno y cuatro años de seguimiento; un 13.8% de mortalidad global, con 3.7% para riesgo habitual y 27% para alto riesgo. Sin embargo esto no es así hacia el cuarto año, en donde se observa un incremento sobre la mortalidad global a 35.5%, y por grupo a 22.2 % para riesgo habitual/intermedio y 54% para alto riesgo. En donde por ejemplo el grupo BFM refiere un decremento significativo en la mortalidad entre $6\pm 1\%$ en los estudios 81 y 84 a $2\pm 1\%$ en los estudios 86, 90 y 95, 68 o el Reino Unido a través del el *Medical Research Council*, en donde se informa una importante disminución en el porcentaje de las tasas de mortalidad; de 9% en ensayo MRC UKALL VIII al 2% en el ensayo MRC UKALL XI, claro que tal logro refleja un marco de tiempo de casi 20 años (1980-1997) y en gran parte atribuido a un decremento significativo en la infección por P. carini y sarampion.⁷⁰ El grupo holandés *Childhood Oncology Group*, menciona una disminución en la muerte temprana y las tasas de mortalidad relacionada al tratamiento en primera remisión; en el ensayo LLA -96 muerte temprana 1.1% y mortalidad relacionada a quimioterapia 1.6%, comparado con el

ensayo LLA -98 muerte temprana 0.4%, mortalidad relacionada a quimioterapia 0.7%.⁷¹ No obstante existen estudios que si bien se encuentran constituidos por la cooperación de grupos para el estudio y tratamiento del cáncer en niños dirigido por países desarrollados, fueron realizados en países en vías de desarrollo y que de manera indirecta pueden servir como un parámetro de comparación. Por ejemplo en 2011 un trabajo realizado por Gupta y colaboradores; *Treatment-Related Mortality in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia in Central America*⁷², cuyo objetivo fue describir la incidencia y los predictores de la mortalidad relacionada al tratamiento en niños de los países de El Salvador, Guatemala y Honduras, durante el periodo de tiempo de 2 000 a 2 008 con tratamiento basado en los protocolos del grupo St. Jude Total XIII y XV, con un total de 1670 pacientes; informó una mortalidad relacionada al tratamiento de 9.3%. Otro estudio publicado en 2013 por Sary y colaboradores; *Intensive Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Intercontinental Trial ALL IC-BFM 2002*,⁷³ en el cual participaron 30 países en vías de desarrollo de tres continentes diferentes con un total de 5 060 niños seguidos durante 5 años; se informó la mortalidad global del 5% en remisión completa, oscilando de un 3% en el grupo de riesgo estándar a un 13% en el grupo de alto riesgo. Con respecto a estos datos, durante el periodo de seguimiento (mediana de 60 meses) del presente estudio se observó una mortalidad de 19.4% siendo una cifra mayor a los estudios realizados en países desarrollados y en países en vías de desarrollo como en India, Pakistán, Brasil y Tailandia han descrito tasas de TRM entre 11.5% y 16%⁷²; en cuanto a la mortalidad global en los grupos de riesgo fueron similares a lo reportado, en primer lugar el grupo de alto riesgo 12.8%, riesgo intermedio 3.3% y riesgo habitual 2.8%.

Por lo tanto, a pesar de una continua intensificación en los regímenes de quimioterapia para el tratamiento de la LLA en pediatría, se ha reportado que las tasas de muerte durante la fase de inducción, así como las debidas a complicaciones relacionadas al tratamiento y en general la mortalidad durante la primera remisión, han presentado una tendencia a disminuir al mismo tiempo que se han realizado estas modificaciones en los esquemas de tratamiento actuales. Este hecho adquiere relevancia si se tiene en cuenta que hasta hace dos décadas el objetivo principal de los tratamientos se centraba en reducir el número de recaídas. Este objetivo en la actualidad ha cambiado ya que con el aumento en las tasas de sobre vida global a más de 80%, la prevención de la muerte por otras causas diferentes de la progresión de la enfermedad es un primer objetivo para el manejo óptimo de la LLA en pediatría. Por lo que debe evitarse que un número de pacientes que de otra manera estarían curados, mueran por causas relacionadas con el tratamiento y otras complicaciones. De tal manera que estudios encaminados a la revisión de esta condición puedan en un momento determinado, hacer notar situaciones

particulares sobre las cuales incidir para disminuir la probabilidad de muerte temprana en los pacientes con LLA tratados en el hospital, además de que la implementación de estrategias encaminadas a reducir el riesgo de muerte temprana pueda acercar las tasas de supervivencia global a lo reportado en protocolos de tratamiento por países de primer mundo.^{74, 75}

Se han estado realizando varios estudios como el reportado en el año 2009 por Prucker y colaboradores en donde se incluyeron a un total de 896 pacientes, mismos que estuvieron incluidos en los estudios BFM (81, 84, 86, 90 y 95),⁷⁶ en donde informan la muerte de solo 31 pacientes (3.3%), de los cuales aproximadamente dos tercios de las muertes 21/31 (68%) fueron causadas por procesos infecciosos, 10/31 (32%) estuvieron asociadas a causas de tipo no infeccioso como; toxicidad 6/10; dos con cardiomiopatía aguda, uno con cardiomiopatía crónica, y tres con encefalopatía (solo en uno se comprobó su asociación a metotrexate), un caso de trombosis mesentérica, uno de falla multiorgánica asociada a complicaciones metabólicas, uno por anorexia nerviosa y otro por hemorragia en SNC. Es interesante mencionar la observación realizada por este grupo en donde informan que los patógenos fúngicos fueron responsables de hasta una quinta parte de todas las muertes de causa infecciosas en los niños incluidos en el estudio BFM 95, una proporción que según esto ha mostrado un incremento a lo largo del tiempo, situación que se debe tomar en cuenta al momento del empleo de herramientas diagnósticas.⁷⁶

Otro estudio que muestra similitud con los hallazgos de este estudio en relación a la frecuencia de las causas de muerte fue publicado en 2011 por la Sociedad de Países Nórdicos para la Hematología y Oncología Pediátrica (NOPHO) dirigido por Lund et al además de destacar que en este trabajo el número de participantes fue mayor que en estudio del grupo BFM en el 2009.⁷⁷ En este trabajo se incluyó a 2 735 pacientes, de los cuales 88 (3,2%) 51 mujeres y 37 varones con una mediana de edad de 4 años al momento del diagnóstico, experimentaron muerte relacionada al tratamiento. En relación al momento del tratamiento en que ocurrieron las muertes; cinco (0,2%) ocurrieron antes de iniciar el tratamiento, 34 (1,2%) se produjeron durante la inducción de la remisión y 49 (1,8%) ocurrieron después terminar la inducción estando en remisión completa. De los 88 eventos de muerte 63 (72%) murieron a causa de infecciones, 8 (9%) por hemorragia o trombosis, 7 (8%) debido a toxicidad de órganos y 7 (8%) murieron por complicaciones asociadas a lisis tumoral. Nuevamente en este estudio se informa 9 muertes (17%), fueron debidas a participación micótica. En base a lo estudios realizados continuamos con la misma proporción con respecto a la mortalidad, en nuestro estudio estuvo relacionado en un 70% con procesos infecciosos graves, el resto un 18% por actividad leucemia el cual es de importancia mencionar que puede ser una

gran proporción para nuestra población y en menor proporción por complicaciones pulmonares y renales hasta choque cardiogénico.

Sin embargo, en un estudio realizado en 2015, por Miguel A Caniza y colaboradores, en el artículo de “Complicaciones infecciosas en niños con leucemia linfoblástica aguda tratados en países de ingresos medianos y bajos”⁷⁸ reportan que los niños con ALL que viven en países en vías de desarrollo reportan altas tasas de mortalidad durante el tratamiento y la infección es la principal contribuyente de hasta 10 veces más alto que en países desarrollados y este puede ser secundario a que al momento del diagnóstico la enfermedad se encuentra avanzada o por abandono al tratamiento.⁷⁸

En un estudio realizado en México, en 2015, en el artículo “Supervivencia de niños mexicanos con linfoblástica aguda Leucemia en tratamiento con el Protocolo de la Instituto del Cáncer Dana-Farber 00-01”; reportó que la alta tasa de mortalidad durante la inducción (7%) puede estar asociada con la llegada tardía del paciente a nuestro hospital, mala condiciones, carga tumoral, desnutrición, presencia de infección, o toxicidad del tratamiento [24]. Nuestros resultados son similares a los reportados previamente por otro centro en México [25] y por un estudio multicéntrico en América Central (AHOPCA y Pacheco et al., que informaron tasas de mortalidad de 3% y 7% durante IR.⁵¹

Con respecto a las etapas de quimioterapia y su relación a la mortalidad por procesos infecciosos se reporta en un estudio realizado en 2014, por David O'Connor y colaboradores, en el artículo “Mortalidad relacionada con la infección en niños con Leucemia linfoblástica aguda: un análisis de las muertes infecciosas en UKALL2003”⁷⁹, reporta una mayor frecuencia de episodios de infección en todas las fases de tratamiento pero se asoció con una duración significativamente mayor de la neutropenia, siendo durante las semanas de inducción a la remisión y consolidación, considerando que se requiere una mayor conciencia del potencial de complicaciones sépticas y que la mayoría de *las muertes ocurrieron en las primeras 48 horas de presentación*. Destacando la necesidad de un rápido reconocimiento y tratamiento de las infecciones. El Instituto Nacional de Salud del Reino Unido, clasifica la sepsis en pacientes inmunocomprometidos como una emergencia médica y recomienda la administración de antibióticos dentro de 1 hora. También en este estudio se observó en menor proporción muertes en la etapa de mantenimiento, en el estudio incluyó pulsos regulares de dexametasona y Vincristina durante todo el periodo de mantenimiento, sin embargo, no está claro si esto contribuyó a las muertes relacionadas a procesos infecciosos. Para abordar este problema, el estudio UKALL 2011 se está realizando.⁷⁹

En otro estudio realizado en 2011, por Sumit Gupta y colaboradores, en el artículo "Mortalidad relacionada con el tratamiento en niños con leucemia linfoblástica aguda en Centroamérica" ⁷²; la muerte por inducción no disminuyó, quedando similar en todo el período de estudio (5,2% vs 5,8%). esto es en contraste con los informes recientes de países desarrollados el cual ha disminuido hasta ser menor al 2%; Más de la mitad de estas muertes fueron secundarias a infecciones, con otras causas en un 18.5% por sangrado. Es de destacar que el tiempo medio para la muerte en el periodo de inducción fue en el día 17.5, y la mayoría de las muertes ocurrieron después del día 12 de terapia. Estos datos sugieren que hay oportunidad y tiempo para Intervenciones para abordar las muertes en el periodo de inducción ⁷². En nuestro estudio la mortalidad asociada a procesos infecciosos en la etapa de inducción a la remisión es en un 6.6% mayor a lo reportado, continuando la etapa de consolidación en 5.23%.

En ese mismo estudio se reportó que aproximadamente el 25% de la TRM ocurrió durante la terapia de mantenimiento, y que la mayoría eran infecciones adquiridas en la comunidad ⁷². A diferencia de nuestro estudio se reporta solo un 10.7%. Esto contrasta de forma importante con los patrones observados en los países desarrollados, donde la muertes relacionado al tratamiento en la etapa de mantenimiento es considerado un evento raro aunque existe diferencias en cuanto al riesgo y severidad de eventos infecciosos, nutrición o estado inmune, o acceso a cuidados de atención medica durante los episodios febriles ⁷²; aunque nuestro estudio no demuestra la relación de estos factores y que podría ser un motivo de estudio en nuestra población y en cierto modo pueda explicar parcialmente la mayor incidencia de recaídas en esta etapa en algunos países ⁸⁰.

En el estudio realizado en el 2009, por C Prucker y colaboradores, en el artículo "Muerte por inducción y mortalidad relacionada con el tratamiento en la primera remisión de niños con Leucemia linfoblástica aguda: un análisis basado en la población de Austria Grupo de estudio Berlin-Frankfurt-Münster"⁸¹; reportó que la septicemia bacteriana fatal fue común durante terapia de inducción (5/7 pacientes con ID) mientras que los tres muertes se produjeron después de haber alcanzado la primera RC secundario a infecciones fúngicas, siendo diferente a lo reportado en los Informes del Hospital de Investigación Infantil St Jude en el que las muertes por infecciones fúngicas invasivas representaron para 8 de 11 muertes infecciosas durante la terapia de inducción.⁷⁸ Recientemente, El grupo de estudio ALL-BFM también informó que los patógenos fúngicos fueron responsables de hasta una quinta parte de todas las muertes infecciosas en niños inscritos en la prueba ALL-BFM 95, sin embargo, todos ellos Ocurriendo después de haber logrado el primer CR.⁸⁰ Con respecto a las muertes por infecciones

virales causadas por el CMV en la etapa de mantenimiento y neumonía por *P. carinii*, ocurrió en dos y tres pacientes, respectivamente; dos de los tres últimos casos de muerte ocurrió por incumplimiento al tratamiento de profilaxis con cotrimoxazol ⁸⁰. En otro estudio de Prucker y cols.,⁸¹ del grupo BFM el cuál reportó las causas de mortalidad en un periodo de 20 años (1981-1999 con 896 niños) en pacientes con LLA, se refirió que de 31 defunciones durante el periodo de inducción, las causas infecciosas se presentaron en el 68% (21/31) de los casos. En ese mismo estudio, se reportó que del total de infecciones que ocasionaron la muerte de los pacientes, el 35% fueron respiratorias, 11% infecciones gastrointestinales, 11% SNC y 29% infecciones asociadas a catéter y fue posible aislar al microorganismo causante en 75% de los casos; siendo infecciones bacterianas 68%, 20% eran hongos, y el 12% eran viral. Los microorganismos Gram-negativos representaron el tipo más frecuente de bacterias (64%) ⁸². En nuestro estudio el tipo de infecciones fueron fiebre y neutropenia (45.2%), sepsis y choque séptico (14.3%); mucositis (11.3%), gastroenteritis (5.8%) y neumonía (4.2%).

En cuanto a las infecciones bacterianas fueron la principal causa de muerte relacionado a infecciones, sin embargo, en contraste con la investigación del estudio realizado en 2015, por Miguel A Caniza y colaboradores, que ha destacado la prevalencia de Gram positivos en países desarrollados a diferencia de los países en vías de desarrollo que es mas frecuente las infecciones por bacterias Gram negativas, y una de las explicaciones que podría contribuir a esta diferencia es la falta de uso de catéter centrales y profilaxis ⁷⁸.

En nuestro estudio se encuentra mayor relación de aislamiento de patógenos Gram negativos a diferencia de lo reportado en países desarrollados además de que la distribución de acuerdo a la etapa de quimioterapia prevalece este tipo de agente siendo en mayor proporción en la etapa de inducción a la remisión y consolidación; en menor proporción en la etapa de mantenimiento. En cuanto a los agentes tipo hongos este prevalece en la etapa de intensificación, así que el considerar tratamientos profilácticos como se considera en otros países desarrollados, en nuestro medio aun debe de estudiarse, ya que el porcentaje de mortalidad en la etapa de intensificación en nuestro estudio no se registraron.

En el estudio realizado en 2014, por David O'Connor ⁷⁹, con respecto a las Infecciones en LLA pediátrica, encontraron 13 bacterias gramnegativos, implicadas a la mayor frecuencia de muertes relacionados a infecciones durante el tratamiento, en particular,

Pseudomonas fue la causa más común, como se encontró en el estudio nórdico (Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncología ALL 92). Utilizaron antibióticos en el tratamiento y profilaxis contra especies pseudomonales y otras bacterias gramnegativas, sin embargo, el uso de profilaxis antibiótica para reducir el IRM debe sopesarse frente al potencial para aumentar la resistencia antibiótica. Además, las infecciones por hongos representaron 20% de los casos de muertes relacionados con infecciones. Esta es una proporción significativa de casos y destaca la necesidad de considerar la profilaxis antifúngica y conciencia del riesgo potencial de infecciones fúngicas invasivas, para reducir la mortalidad ⁷⁹

Es importante destacar que la disminución de TRM dentro de la Los ensayos del MRC UKALL se debieron en gran parte a una reducción significativa de la neumonía por P. carinii durante la terapia de mantenimiento secundario a profilaxis antimicrobiana.⁷⁸

En cuanto a las debilidades de este estudio, al momento de comparar los resultados, destaca de manera notable el número de pacientes incluidos que es por mucho inferior a estudios como los del grupo NOPHO, BFM, el grupo de Oncología Americano, pero a diferencia de otros estudios realizados en México incluyen un número mayor de pacientes pero que no puede compararse. Otra situación que no fue posible controlar en el momento de la clasificación del riesgo fue en base a los re arreglos moleculares ya que no estuvo disponible durante el diagnóstico la determinación del re-arreglo génico MLL dentro del panel que se realizó a los pacientes. Otro punto desfavorable en este trabajo se observa al considerar el estado de la enfermedad de los pacientes al momento de su muerte ya que no se realizó una clasificación para aquellos que murieron en primera remisión completa, y se excluyeron a los pacientes en recaída, al considerarse de que se trata de un momento diferente a la evolución de la enfermedad y las condiciones clínicas y factores incluirían otras variables diferentes al que en nuestro estudio no se consideraron.

Finalmente, las recomendaciones que se proponen están encaminadas a disminuir el riesgo de infección. En donde el objetivo principal será la educación dirigida hacia médicos, enfermeras y padres de familia encargados del cuidado de la salud de los pacientes con cáncer, informando ampliamente sobre el riesgo potencial en que se encuentran los pacientes de contraer una infección letal capaz de terminar con su vida. Con respecto a las instituciones encargadas del manejo de estos pacientes el realizar la estandarización de los procesos de atención a través de algoritmos puede reducir la variabilidad en el manejo al exigir las mejores prácticas de atención, además del tiempo de espera para la primera dosis de antimicrobianos en pacientes con infecciones, que

puede ser un indicador de calidad asistencial y así permitir el desarrollo de Intervenciones enfocadas para mejorar la atención. Además de hacer énfasis en los padres de familia, en donde además de acudir de manera oportuna en busca de atención médica, se deberá promover la creación de conductas dirigidas a la cultura de prevención. Estas recomendaciones deben incluir la higiene rigurosa del niño, la protección de las barreras naturales del cuerpo como piel y mucosas, mantener la integridad y limpieza de boca, órganos dentarios, encías, ano y genitales. Además de evitar conductas de riesgo como la ingestión de alimentos que, con sospecha de contaminación bacteriana, evitar el contacto con animales y sus excretas. Además, para los pacientes manejados en quimioterapia ambulatoria recomendar que durante los periodos de mayor mielosupresión se deben extremar precauciones.

X. Conclusión

1. La mortalidad global en un año de seguimiento en los pacientes con leucemia se ha reportado del 13.8% y en nuestro estudio se estima una mortalidad global asociada a infecciones es del 13.3%, lo que nos hace pensar que se ha logrado enfatizar la importancia de llevar a cabo una detección oportuna de las complicaciones secundarias a la toxicidad por quimioterapia en nuestro hospital.
2. Pero la mortalidad asociada a infecciones de acuerdo a cada fase de quimioterapia, siguen siendo la etapa de inducción a la remisión, situación que podríamos considerar que el mejorar las técnicas de atención que sean efectivos y sensibilización del personal del área de salud con protocolos estandarizados de manejo y en menor tiempo podrían impactar de forma favorable y disminuir la mortalidad.
3. Se encontró además que en la etapa de mantenimiento presentaron muerte asociado a infecciones, situación que es donde se debe de tener una medida mayor en sensibilizar a los padres de brindar una atención oportuna. Además, situación que podría considerarse que probablemente el paciente se encontrará en recaída y/o progresión de la leucemia. Por lo tanto, es posible que los resultados presentados, a medida en futuros estudios se considere estos puntos para poder mejorar el tratamiento en los pacientes con LLA de este hospital.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev* 2010;36 (4):277-285.
2. Bhatia S, Robinson L. Epidemiology of Leukemia in Childhood. En: Orkin S, Fisher D, Look A, Lux S, Ginsburg D, Nathan D, eds: *Oncology of Infancy and Childhood*. Philadelphia: Elsevier; 2009. p. 3-25.
3. Pui CH, Campana D, Evans WE. Childhood acute lymphoblastic leukemia current status and future perspectives. *Lancet Oncol* 2001;2:597-607.
4. Rubnitz JE, Pui CH. Recent advances in the treatment and understanding of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Cancer Treat Rev* 2003;29:31-44.
5. Campana D, Janossy G. Proliferation of normal and malignant human immature lymphoid cells. *Blood* 1988;71:1201-1210.
6. Howard SC, Metzger ML, Wilimas JA, Quintana Y, Pui CH, Robinson LL. Childhood cancer epidemiology in low-income countries. *Cancer* 2008;112:461-472.
- 7.-Pérez-Saldívar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Avalos A, Medina-Sansón A, Espinosa-Hernández L, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer* 2011;11:355
8. Snyder DS, Nademanee AP, O'Donnell MR, Parker PM, Stein AS, Margolin K, et al. Long-term follow-up of 23 patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with allogeneic bone marrow transplant in first complete remission. *Leukemia* 1999;13:2053-2058.
9. Golub TR, Barker GF, Bohlander SK, Hiebert SW, Ward DC, Bray-Ward P, et al. Fusion of the TEL gene on 12p13 to the AML1 gene on 21q22 in acute lymphoblastic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:4917-4921.
10. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14: 18-24.
11. Carroll WL, Bhojwani D, Min DJ, Raetz E, Relling M, Davies S, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003;92:102-131
12. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, Shuster JJ, Devidas M, Borowitz MJ, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group and Children's Cancer Group. *Blood* 2007;109:926-935.
13. La Vecchia C, Levi F, Lucchini F, Lagiou P, Trichopoulos D, Negri E. Trends in childhood cancer mortality as indicators of the quality of medical care in the developed world. *Cancer* 1998;83:2223-2227.

14. Linet MS, Ries LAG, Smith MA, Tarone RE, Devesa SS. Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1051-1058.
15. Couto AC, Ferreira JD, Koifman RJ, Monteiro GT, Pombode-Oliveira MS, Koifman S. Trends in childhood leukemia mortality over a 25-year period. *J Pediatr Rio* 2010;86:405-410.
16. Möricke A1, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 2008;111:4477-4489.
17. Hudson MM, Jones D, Boyett J, Sharp GB, Pui CH. Late mortality of long-term survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2205-2213.
18. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit ME Jr, Ruccione K, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2001;19:3163-3172.
19. Terwilliger M, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017 Jun; 7(6): 1-12.
20. Mitchell C, Hall G, Clarke T. Acute leukaemia in children: diagnosis and management. *BMJ* 2009;(338): 1491-1495.
21. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, et al. Improved outcome for children acute lymphoblastic leukemia: results of Dana Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* 2001;97:1211-1218.
22. Hargrave DR, Hann I, Richards SM, Hill FG, Lilleyman JS, Kinsey S, et al. Progressive reduction in treatment-related deaths in Medical Research Council childhood lymphoblastic leukemia trials from 1980 to 1997 (UKALL VIII, X and XI). *Br J Haematol* 2001;112:293-299.
23. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Ponce-de-León S. Nutritional status and socioeconomic conditions as prognostic factors in the outcome of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer Suppl* 1998;11:52-55.
24. Mejía-Arangure JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Rodríguez-Zepeda MC, Espinoza-Hernández L, Martínez-García MC. Nutritional state alterations in children with acute lymphoblastic leukemia during induction and consolidation of chemotherapy. *Arch Med Res* 1997;28:273-279.
25. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Reyes-Ruiz NI, Bernáldez-Ríos R, Mejía-Domínguez AM, Navarrete-Navarro S, et al. Malnutrition in childhood lymphoblastic leukemia: a predictor of early mortality during the induction-to-remission phase of the treatment. *Arch Med Res* 1999;30:150-153.

26. Bernáldez R, Mejía A, et al. Utilidad de la clasificación de acuerdo a factores de riesgo en los niños con Leucemia Linfoblástica Aguda, Servicio de Hematología. Hospital de Pediatría. UMAE. CMN Siglo XXI 1-18 pag.
27. Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, Sandlund JT, Razzouk BI, Ribeiro RC, et al. Death during Induction Therapy and First Remission of Acute Leukemia in Childhood: the St. Jude experience. American Cancer Society, October 1, 2004 / Volume 101 / Number 7;1677-1684
28. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Raimondi SC, et al. Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* (2010);24(2); 371–382.
29. Salzer W, Dinndorf P, Dreyer Z, Hilden J, Reaman GH.. Analysis of Infectious Complications in Infants With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated on the Children's Cancer Group Protocol 1953: A Report From the Children's Oncology Group. *J. Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(6):398–405.
30. Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, Winick N, Pullen J, Hunger SP, et al. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984–2001: a report from the children's oncology group. *Leukemia* (2010);24(2);355–370.
31. Salzer WL, Jones TL, Devidas M, Dreyer ZE, Gore L, Winick NJ, et al. Decreased Induction Morbidity and Mortality Following Modification to Induction Therapy in Infants With Acute Lymphoblastic Leukemia Enrolled on AALL0631: A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(3):414–418.
32. Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL, Nachman JB, Trigg ME, Sather HN, et al. Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983–2002: A Children's Oncology Group Report. *Leukemia* (2010);24(2); 285–297.
33. Conter V, Aricò M, Basso G, Biondi A, Barisone E, Messina C, et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Studies 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* (2010);24 (2);255–264.
34. Paolucci G, Masera G, Vecchi V, Marsoni S, Pession A, Zurlo MG. Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL): Summary of Ten Years' Experience in Italy. ALL Steering Committee of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). *Medical and Pediatric Oncology* (1989);17(2):83-91.

35. Vecchi V, Aricò M, Basso G, Ceci A, Madon E, Mandelli F, et al. Risk-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. Results of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica '82 studies. *Cancer*. 1993 Oct 15;72(8):2517-2524.
36. Paolucci G, Vecchi V, Favre C, Miniero R, Madon E, Pession A, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Long-term results of the AIEOP-ALL 87 study. *Haematologica* 2001 May;86(5):478-484.
37. Conter V, Aricò M, Valsecchi MG, Rizzari C, Testi A, Miniero R, et al. Intensive BFM chemotherapy for childhood ALL: interim analysis of the AIEOP-ALL 91 study. *Haematologica* 1998 Sep;83(9):791-799.
38. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010 Feb;24(2):265–284.
39. Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, Fengler R, Schrappe M, Janka-Schaub G, et al. Long-Term Outcome in Children With Relapsed ALL by Risk-Stratified Salvage Therapy: Results of Trial Acute Lymphoblastic Leukemia-Relapse Study of the Berlin-Frankfurt-Mu"nster Group 87. *Journal Of Clinical Oncology*, 2005 Nov 1;23(31): 7942-7950.
40. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood*, 2008 May 1;111(9): 4477-4489.
41. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood*. 2000 Jun 1;95(11): 3310-3322.
42. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, Asselin BL, Barr RD, Clavell L, et al. Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985–2000). *Leukemia*. 2010 Feb;24(2): 320–334.
43. LeClerc JM, Billett AL, Gelber RD, Dalton V, Tarbell N, Lipton JM, et al. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Dana-Farber ALL Consortium Protocol 87-01. *Journal of Clinical Oncology* 2002 Jan 1;20(1):237-246.
44. Silverman LB, Declerck L, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, et al. Results of Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1981–1995). *Leukemia* 2000 Dec;14(12):2247–2256.

45. Barr RD, DeVeber LL, Pai KM, Andrew M, Halton J, Cairney AE, et al. Management of children with acute lymphoblastic leukemia by the Dana-Farber Cancer Institute protocols. An update of the Ontario experience. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1992 May;14(2):136-139.
46. Silverman LB, McLean TW, Gelber RD, Donnelly MJ, Gilliland DG, Tarbell NJ, et al. Intensified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia: results from the Dana-Farber Cancer Institute Consortium. *Cancer.* 1997 Dec 15;80(12):2285-2295.
47. Niemeyer CM, Reiter A, Riehm H, Donnelly M, Gelber RD, Sallan SE.. Comparative results of two intensive treatment programs for childhood acute lymphoblastic leukemia: The Berlin-Frankfurt-Münster and Dana-Farber Cancer Institute protocols. *Ann Oncol.* 1991 Nov-Dec;2(10): 745-749.
48. Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, Barr R, Clavell L, Hurwitz C, et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2007 Feb 1;109(3): 896-904.
49. Vrooman LM, Blonquist TM, Harris MH, Stevenson KE, Place AE, Hunt SK, et al. Refining risk classification in childhood B acute lymphoblastic leukemia: results of DFCI ALL Consortium Protocol 05-001. *Blood Adv.* 2018 Jun 26;2(12):1449-1458.
50. Aguilar-Hernández M, Fernández-Castillo G, Núñez-Villegas NN, Pérez-Casillas RX, Núñez-Enríquez JC. Principales causas de mortalidad durante la fase de inducción a la remisión en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda . *Rev Med Inst Mex Seg Soc* 2017;55(3):286-291.
51. Jiménez-Hernández E, Jaimes-Reyes EZ, Arellano-Galindo J, García-Jiménez X, Tiznado-García HM, Dueñas-González MT, et al. Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia under Treatment with the Protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01. *Biomed Res Int.* 2015;2015:576950.
52. Conter V, Aricò M, Valsecchi MG, Rizzari C, Testi A, Miniero R, et al. Intensive BFM chemotherapy for childhood ALL: Interim analysis of the AIEOP-ALL 91 study. *Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. Haematologica* 1998 Sep;83(9): 791–799.
53. Kidas E, Möricke A, Beier R, Welte K, Schrappe M, Stanulla M, et al. Genetic polymorphisms of the lymphotoxin alpha gene are associated with increased risk for lethal infections during induction therapy for childhood acute leukemia: A case-control study. *Int J Hematol* 2009 Jun;89(5):584–591.
54. Pui CH. *Childhood leukemias.* 3ra ed. New York: Cambridge University Press; 2012.
55. Hann I, Viscoli C, Paesmans M, Gaya H, Glauser M. A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: Results from four EORTC studies. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the

European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Br J Haematol* 1997 Dec;99(3):580–588.

56. Eyrich M, Wiegering V, Lim A, Schrauder A, Winkler B, Schlegel PG. Immune function in children under chemotherapy for standard risk acute lymphoblastic. Leukaemia—A prospective study of 20 paediatric patients. *Br J Haematol* 2009 Nov;147(3):360–370.

57. Phillips B, Selwood K, Lane SM, Skinner R, Gibson F, Chisholm JC, et al. Variation in policies for the management of febrile neutropenia in United Kingdom Children's Cancer Study Group centres. *Arch Dis Child* 2007 Jun;92(6): 495–498.

58. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989 Nov;87(5): 540–546.

59. Micek ST¹, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: Importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 Apr;49(4):1306–1311.

60. Goorin AM, Hershey BJ, Levin MJ, Siber GR, Gelber RD, Flynn K, et al. Use of trimethoprim-sulfamethoxazole to prevent bacterial infections in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Infect Dis* 1985 May-Jun;4(3):265–269.

61. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L.. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 1987 Jun 25;316(26):1627–1632.

62. Schrøder H, Agger KE, Rosthøj S, Carlsen NT, Schmiegelow K. Antibacterial prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole during induction treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Dan Med Bull* 2001 Nov;48(4):275–277.

63. van de Wetering MD¹, de Witte MA, Kremer LC, Offringa M, Scholten RJ, Caron HN. Efficacy of oral prophylactic antibiotics in neutropenic afebrile oncology patients: A systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Cancer* 2005 Jul;41(10):1372–1382.

64. Lund, B., Asberg, A., Heyman, M., Kanerva, J., Harila-Saari, A., Hasle, H, et al. Risk factors for treatment related mortality in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatric Blood Cancer* 2011; 56(4): 551-559.

65. Takahashi N, Kameoka Y, Yamanaka Y, Ubukawa K, Saito K, Fujishima M, et al. Itraconazole oral solution enhanced vincristine neurotoxicity in five patients with malignant lymphoma. *Intern Med* 2008;47(7):651–653.

66. Venkatakrisnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: Clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2000 Feb;38(2):111–180.

67. Leventakos K, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Fungal infections in leukemia patients: How do we prevent and treat them? *Clin Infect Dis* 2010 Feb 1;50(3):405–415.
68. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002 Apr 1;34(7):909–917.
69. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Campana D, Rivera GK, Ribeiro RC, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIIIB at St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2004;104:2690-2696
70. Hargrave DR, Hann II, Richards SM, Hill FG, Lilleyman JS, Kinsey S et al. Progressive reduction in treatment-related deaths in Medical Research Council childhood lymphoblastic leukaemia trials from 1980 to 1997 (UKALL VIII, X and XI). *Br J Haematol* 2001;112:293-299.
71. Slats AM, Egeler RM, van der Does-van den Berg A, Korbijn C, Hahlen K, Kamps WA et al. Causes of death other than progressive leukemia in childhood acute lymphoblastic (ALL) and myeloid leukemia (AML): the Dutch Childhood Oncology Group experience. *Leukemia* 2005;19:537-544.
72. Gupta S, Antillon FA, Bonilla M, Fu L, Howard SC, Ribeiro RC, et al. Treatment-Related Mortality in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia in Central America. *Cancer*. 2011 Oct 15;117(20):4788-4795.
73. Sary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial LLA IC-BFM 2002 *J Clin Oncol* 2014;32:174-184.
74. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Harbott J, Ludwig WD, Henze G et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Munster. *Leukemia* 2000; 14: 2205–2222.
75. Armstrong GT, Pan Z, Ness KK, Srivastava D, Robison LL. Temporal trends in cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1224-1231.
76. Prucker C, Attarbaschi A, Peters C, Dworzak MN, Pötschger U, Urban C, et al. Induction death and treatment-related mortality in first remission of children with acute lymphoblastic leukemia: A population-based analysis of the Austrian Berlin-Frankfurt-Munster study group. *Leukemia* 2009;23:1264-1269
77. Lund B, Åsberg A, Heyman M, Kanerva J, Harila-Saari A, Hasle H et al. Risk factor for treatment related mortality in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:551-559

78. Caniza MA, Odio C, Mekkada S, Gonzalez M, Ceppi F, Chaisavaneeyakorn S, et al. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated in low-middle-income countries. *Expert Rev Hematol*. 2015 Oct;8(5):627-645.
79. O'Connor D, Bate J, Wade R, Clack R, Dhir S, Hough R, et al. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood*. 2014 Aug 14;124(7):1056-1061.
80. Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, et al. Intensive Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Intercontinental Trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol*. 2014 Jan 20;32(3):174-184.
- 81: Prucker C, Attarbaschi A, Peters C, Dworzak MN, Pötschger U, Urban C, et al. Induction death and treatment-related mortality in first remission of children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based analysis of the Austrian Berlin-Frankfurt-Munster study group. *Leukemia*. 2009 Jul;23(7):1264-1269.
82. Hamre MR, Williams J, Chuba P, Bhambhani K, Ravindranath Y, Severson RK. Early deaths in childhood cancer. *Med Pediatr Oncol*. 2000 May;34(5):343-7.

IX. ANEXOS

ANEXO 1. Instrumento de recolección de datos

FRECUENCIA, SITIO Y TIPO DE INFECCIONES EN LAS DIFERENTES FASES DE QUIMIOTERAPIA DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA TRATADOS CON EL PROTOCOLO LLA-HP09 EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA DE CMN SIGLO XXI				HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	
Fecha de revisión del expediente:	Día	Mes	Año		

A1	Ficha de identificación general				
01	Nombre del niño (a)	Apellido paterno	Apellido materno	Nombre	
02	No de afiliación o número de expediente	Sexo:		1) Masculino	2) Femenino
04	Fecha de nacimiento	Día	Mes	Año	

A2.4	Aspirado de Medula Ósea al diagnóstico de LLA				
	Fecha del diagnóstico por AMO	Día	Mes	Año	
	Clasificación de FAB	1)L1	2)L2	3)L3	
	Porcentaje de blastos en MO	%			
	Clasificación por inmunofenotipo	1)pre B	2) células B	3) células T	4) sin clasificar
	Clasificación de riesgo	1) Riesgo habitual	2) Riesgo intermedio.		3) Alto riesgo
A3	Inmunofenotipo				
	¿El paciente cuenta con marcadores de Inmunofenotipo al diagnóstico?			a) Si	b) No
	En caso de que si: ¿Cuál?				
A5.2	Riesgo habitual e intermedio				
	Riesgo	a) habitual	b) intermedio		
	Inducción a la remisión fase A	Fecha de inicio	Día	Mes	Año
	Fase de consolidación Fase B	Fecha de inicio	Día	Mes	Año
	Fase de consolidación Fase C	Fecha de inicio	Día	Mes	Año
	Fase de mantenimiento	Fecha de inicio	Día	Mes	Año
A5.3	Riesgo alto				
	Inducción a la remisión	Fecha de inicio	Día	Mes	Año
	Fase de consolidación	Fecha de inicio	Día	Mes	Año
	Fase de mantenimiento	Fecha de inicio	Día	Mes	Año
A5.4	Radioterapia				
	Radioterapia	a) si	b) no	Fecha de inicio	Día Mes Año

A6	Infecciones				
				Número de infecciones	
	Fase de tratamiento que presentó la infección	1) Inducción a la remisión			
		2) Consolidación			
		3) Re inducción			
		4) Mantenimiento			

A6.1 Inducción a la remisión				
	1ª semana	2ª semana	3ª semana	4ª semana
Numero de infección				
Fecha de infección				
Tipo de infección				
Sitio de infección				
Fuente de la información para el diagnóstico de infección	1)Nota de pediatría 2)Nota de hematología 3)Nota de infectología			
Temperatura al diagnóstico				
Biometría hemática en la infección	Fecha del examen			
Leucocitos (céls/mm3)				
Neutrófilos (céls/mm3)				
Monocitos (céls/mm3)				
Linfocitos (céls/mm3)				
Hemoglobina (gr/dL)				
Plaquetas (céls/mm3)				
PCR (mg/dL)				
Valoración por infectología: a) si, b) no				
Se realizaron cultivos: a) si, b) no				
Tipo de cultivo que se realizó	a) Hemocultivo b) Coprocultivo c) Respiratorio d) Urocultivo e) Influenza			
Microorganismo aislado: a) si, b) no, ¿Cuál?				
Tratamiento				
Nombre del medicamento				
Dosis				
Fecha de inicio				
Fecha de término				
Desenlace de la infección				
La infección del paciente:				
	1)Se curó 2) Se complicó 3) Fue causa de la muerte			
Fecha en que remitió la infección				
Si hubo complicaciones ¿Cuál?				
Hubo defunción a) si, b) no				
Fecha de la defunción				
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción 2) nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4)Llamada telefónica			
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)				
Causas	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4

A6.2 Consolidación Fase A (riesgo habitual o intermedio)				
	1ª semana	2ª semana	3ª semana	4ª semana
Numero de infección				
Fecha de infección				
Tipo de infección				
Sitio de infección				
Fuente de la información para el				

diagnóstico de infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología			
Temperatura al diagnóstico				
Biometría hemática en la infección	Fecha del examen			
Leucocitos (cél/mm3)				
Neutrófilos (cél/mm3)				
Monocitos (cél/mm3)				
Linfocitos (cél/mm3)				
Hemoglobina (gr/dL)				
Plaquetas (cél/mm3)				
PCR (mg/dL)				
Valoración por infectología: a) si, b) no				
Se realizaron cultivos: a) si, b) no				
Tipo de cultivo que se realizó	a) Hemocultivo b) Coprocultivo c) Respiratorio d) Urocultivo e) Influenza			
Microorganismo aislado: a) si, b) no, ¿Cuál?				
Tratamiento				
Nombre del medicamento				
Dosis				
Fecha de inicio				
Fecha de término				
Desenlace de la infección				
La infección del paciente:	1)Se curó 2) Se complicó 3) Fue causa de la muerte			
Fecha en que remitió la infección				
Si hubo complicaciones ¿Cuál?				
Hubo defunción a) si, b) no				
Fecha de la defunción				
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción 2) nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4)Llamada telefónica			
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)				
Causas	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4
A6.3	Consolidación Fase B (riesgo habitual o intermedio)			
	1ª-2ª semana	3ª-4ª semana	5ª-6ª semana	7ª-8ª semana
Numero de infección				
Fecha de infección				
Tipo de infección				
Sitio de infección				
Fuente de la información para el diagnóstico de la infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología			
Temperatura al diagnóstico				
Biometría hemática en la infección	Fecha del examen			
Leucocitos (cél/mm3)				
Neutrófilos (cél/mm3)				
Monocitos (cél/mm3)				
Linfocitos (cél/mm3)				

Hemoglobina	(gr/dL)				
Plaquetas	(céls/mm3)				
PCR	(mg/dL)				
Valoración infectología:	a) si, b) no				
Se realizaron cultivos:	a) si, b) no				
Tipo de cultivo que se realizó					
		a) Hemocultivo b) Coprocultivo c) Respiratorio d) Urocultivo e) Influenza			
Microorganismo aislado:	a) si, b) no, ¿Cuál?				
Tratamiento					
Nombre del medicamento					
Dosis					
Fecha de inicio					
Fecha de término					
Desenlace de la infección					
La infección del paciente:					
		1) Se curó	2) Se complicó	3) Fue causa de la muerte	
Fecha en que remitió la infección					
Si hubo complicaciones ¿Cuál?					
Hubo defunción a) si, b) no					
Fecha de la defunción					
Fuente de información de la defunción del paciente					
		1) nota defunción 3) certificado de defunción	2) nota de alta del hospital 4) llamada telefónica		
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)					
Causas		1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3
		4	4	4	4

A6.4	Consolidación Fase C (riesgo habitual o intermedio)				
	1ª-2ª semana	3ª-4ª semana	5ª-6ª semana	7ª-8ª semana	
Numero de infección					
Fecha de infección					
Tipo de infección					
Sitio de infección					
Fuente de la información para el diagnóstico de la infección					
	1) Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología				
Temperatura al diagnóstico					
Biometría hemática en la infección	Fecha del examen				
Leucocitos					
(céls/mm3)					
Neutrófilos					
(céls/mm3)					
Monocitos					
(céls/mm3)					
Linfocitos					
(céls/mm3)					
Hemoglobina					
(gr/dL)					
Plaquetas					
(céls/mm3)					
PCR					
(mg/dL)					
Valoración infectología:	a) si, b) no				
Se realizaron cultivos:	a) si, b) no				
Tipo de cultivo que se realizó					
		a) Hemocultivo b) Coprocultivo c) Respiratorio d) Urocultivo e) Influenza			

Microorganismo aislado: a) si, b) no, ¿Cuál?				
Tratamiento				
Nombre del medicamento				
Dosis				
Fecha de inicio				
Fecha de término				
Desenlace de la infección				
La infección del paciente:				
	1) Se curó 2) Se complicó 3) Fue causa de la muerte			
Fecha en que remitió la infección				
Si hubo complicaciones ¿Cuál?				
Hubo defunción a) si, b) no				
Fecha de la defunción				
Fuente de información de la defunción del paciente				
	1) nota defunción 2) nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4) Llamada telefónica			
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)				
Causas	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4

A6.5	Mantenimiento					
		1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Numero de infección						
Fecha de infección						
Tipo de infección						
Sitio de infección						
Fuente de la información para el diagnóstico de la infección						
	1) Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología					
Temperatura al diagnóstico						
Biometría hemática en el diagnóstico de la infección		Fecha del examen				
Leucocitos (cél/mm ³)						
Neutrófilos (cél/mm ³)						
Monocitos (cél/mm ³)						
Linfocitos (cél/mm ³)						
Hemoglobina (gr/dL)						
Plaquetas (cél/mm ³)						
PCR (mg/dL)						
Valoración por infectología: a) si, b) no						
Se realizaron cultivos: a) si, b) no						
Tipo de cultivo que se realizó						
	a) Hemocultivo b) Coprocultivo c) Respiratorio d) Urocultivo e) Influenza					
Microorganismo aislado: a) si, b) no, ¿Cuál?						
Tratamiento						
Nombre del medicamento						
Dosis						
Fecha de inicio						
Fecha de término						
Desenlace de la infección						

La infección del paciente:					
	1)Se curó	2) Se complicó	3) Fue causa de la muerte		
Fecha en que remitió la infección					
Si hubo complicaciones ¿Cuál?					
Hubo defunción a) si, b) no					
Fecha de la defunción					
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción hospital		2) nota de alta del hospital		
	3) certificado de defunción		4) Llamada telefónica		
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)					
Causas	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2
	3	3	3	3	3
	4	4	4	4	4

A6.5	Mantenimiento					
		6 año	7 años	8 años	9 años	10 años
	Numero de infección					
	Fecha de infección					
	Tipo de infección					
	Sitio de infección					
	Fuente de la información para el diagnóstico de la infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología				
	Temperatura al diagnóstico					
	Biometría hemática en la infección	Fecha del examen				
	Leucocitos (cél/mm ³)					
	Neutrófilos (cél/mm ³)					
	Monocitos (cél/mm ³)					
	Linfocitos (cél/mm ³)					
	Hemoglobina (gr/dL)					
	Plaquetas (cél/mm ³)					
	PCR (mg/dL)					
	Valoración por infectología: a) si, b) no					
	Se realizaron cultivos: a) si, b) no					
	Tipo de cultivo que se realizó	a) Hemocultivo b) Coprocultivo c) Respiratorio d) Urocultivo e) Influenza				
	Microorganismo aislado: a) si, b) no, ¿Cuál?					
	Tratamiento					
	Nombre del medicamento					
	Dosis					
	Fecha de inicio					
	Fecha de término					
	Desenlace de la infección					
	La infección del paciente:					
		1)Se curó	2) Se complicó	3) Fue causa de la muerte		
	Fecha en que remitió la infección					
	Si hubo complicaciones ¿Cuál?					
	Hubo defunción a) si, b) no					

Fecha de la defunción					
Fuente de información de la defunción del paciente	1) nota defunción		2) nota de alta del hospital		
	3) certificado de defunción		4) Llamada telefónica		
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)					
Causas	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2
	3	3	3	3	3
	4	4	4	4	4

A7	Consolidación (riesgo alto)			
	Bloque 1	Bloque 2	Bloque 3	
Numero de infección				
Fecha de infección				
Tipo de infección				
Sitio de infección				
Fuente de la información para el diagnóstico de infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología			
Temperatura al diagnóstico				
Biometría hemática en la infección	Fecha del examen			
Leucocitos (cél/mm3)				
Neutrófilos (cél/mm3)				
Monocitos (cél/mm3)				
Linfocitos (cél/mm3)				
Hemoglobina (gr/dL)				
Plaquetas (cél/mm3)				
PCR (mg/dL)				
Valoración por infectología: a) si, b) no				
Se realizaron cultivos: a) si, b) no				
Tipo de cultivo que se realizó	a) Hemocultivo b) Coprocultivo c) Respiratorio d) Urocultivo e) Influenza			
Microorganismo aislado: a) si, b) no, ¿Cuál?				
Tratamiento				
Nombre del medicamento				
Dosis				
Fecha de inicio				
Fecha de término				
Desenlace de la infección				
La infección del paciente:	1)Se curó 2) Se complicó 3) Fue causa de la muerte			
Fecha en que remitió la infección				
Si hubo complicaciones ¿Cuál?				
Hubo defunción a) si, b) no				
Fecha de la defunción				
Fuente de información de la defunción del paciente	1) nota defunción		2) nota de alta del hospital	
	3) certificado de defunción		4) Llamada telefónica	
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)				
Causas	1	1	1	
	2	2	2	

	3	3	3
	4	4	4

A7	Consolidación (riesgo alto)		
	Bloque 4	Bloque 5	Bloque 6
Numero de infección			
Fecha de infección			
Tipo de infección			
Sitio de infección			
Fuente de la información para el diagnóstico de infección	1)Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología		
Temperatura al diagnóstico			
Biometría hemática en la infección	Fecha del examen		
Leucocitos (cél/mm3)			
Neutrófilos (cél/mm3)			
Monocitos (cél/mm3)			
Linfocitos (cél/mm3)			
Hemoglobina (gr/dL)			
Plaquetas (cél/mm3)			
PCR (mg/dL)			
Valoración por infectología: a) si, b) no			
Se realizaron cultivos: a) si, b) no			
Tipo de cultivo que se realizó	a) Hemocultivo b) Coprocultivo c) Respiratorio d) Urocultivo e) Influenza		
Microorganismo aislado: a) si, b) no, ¿Cuál?			
Tratamiento			
Nombre del medicamento			
Dosis			
Fecha de inicio			
Fecha de término			
Desenlace de la infección			
La infección del paciente:	1)Se curó 2) Se complico 3) Fue causa de la muerte		
Fecha en que remitió la infección			
Si hubo complicaciones ¿Cuál?			
Hubo defunción a) si, b) no			
Fecha de la defunción			
Fuente de información de la defunción del paciente	1)nota defunción 2) nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4) Llamada telefónica		
Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)			
Causas	1	1	1
	2	2	2
	3	3	3
	4	4	4

Anexo 2. Protocolo de tratamiento HP09

RIESGO HABITUAL

Inducción a la remisión (Fase A).

Prednisona a dosis de 60 mg/m²/Sc de el día 1 al 28.

Vincristina a dosis de 1.5 mg/m²/Sc semanal 4 dosis.

Daunorrubicina a dosis de 30 mg/m²/Sc los días 8 y 15 del ciclo.

L-asparginasa a dosis de 5,000 UI/m²/Sc dosis, los días: 12,15,18, 21, 24, 27, 30, 33

Metotrexate intratecal de acuerdo a edad los días 1,12 y 33 del ciclo.

Aspirado de médula ósea al 33 del ciclo.

Consolidación (Fase B).

Seis mercaptopurina a dosis de 60 mg/m²/Sc días 36 al 63 (por 28 días)

Ciclofosfamida a dosis de 1000 mg/m²/dosis (infusion de una hora) días 36 y 64 del ciclo.

ARA-C a dosis de 75 mg/m²/Sc los días 38 a 41, 45 a 48, 52 a 55 y 59 a 62 del ciclo.

Metotrexate intratecal los días 45 y 59 del ciclo.

Consolidación (Fase C).

Metotrexate a dosis de 1,500 mg/m²/Sc los días 8, 22, 36 y 50 del ciclo.

Seis mercaptopurina a dosis de 25 ms/m²/Sc días 1-56 del ciclo.

Metotrexate intratecal de acuerdo a edad, los días 8, 22, 36 y 50 del ciclo.

Reinducción (Fase D).

Prednisona a dosis de 60 mg/m²/Sc de el día 1 al 28.

Vincristina a dosis de 1.5 mg/m²/Sc semanal 4 dosis.

Daunorrubicina a dosis de 30 mg/m²/Sc los días 8 y 15 del ciclo.

L-asparginasa a dosis de 5,000 UI/m²/Sc dosis, los días: 12,15,18, 21,24,27,30,33

Metotrexate intratecal de acuerdo a edad los días 1,12 y 33 del ciclo.

Mantenimiento.

Seis mercaptopurina a dosis de 60 mg/m²/Sc cada 24 horas

Metotrexate semanal a dosis de 20 mg/m²/Sc.

RIESGO INTERMEDIO

Inducción a la remisión (Fase A).

Prednisona a dosis de 60 mg/m²/Sc de el día 1 al 28.

Vincristina a dosis de 1.5 mg/m²/Sc semanal 4 dosis.

Daunorrubicina a dosis de 30 mg/m²/Sc los días 8, 15 y 22 del ciclo.

L-asparginasa a dosis de 5,000 UI/m²/Sc dosis, los días: 12,15,18, 21,24,27,30,33

Metotrexate intratecal de acuerdo a edad los días 1,12 y 33 del ciclo.

Aspirado de médula ósea al 33 del ciclo.

Consolidación (Fase B).

Seis mercaptopurina a dosis de 60 mg/m²/Sc días 36 al 63 (por 28 días)
Ciclofosfamida a dosis de 1000 mg/m²/dosis (infusion de una hora) días 36 y 64 del ciclo.

ARA-C a dosis de 75 mg/m²/Sc los días 38 a 41, 45 a 48, 52 a 55 y 59 a 62 del ciclo.

Metotrexate intratecal los días 45 y 59 del ciclo. 44

Consolidación (Fase C)

Metotrexate a dosis de 1,500 mg/m²/Sc los días 8, 22, 36 y 50 del ciclo.

ARA-C a dosis de 150 mg/m²/Sc los días 9, 23, 37 y 51 del ciclo.

Seis mercaptopurina a dosis de 60 ms/m²/Sc días 1-56 del ciclo.

Metotrexate intratecal de acuerdo a edad, los días 8, 22, 36 y 50 del ciclo.

Reinducción (Fase D).

Prednisona a dosis de 60 mg/m²/Sc de el día 1 al 28.

Vincristina a dosis de 1.5 mg/m²/Sc semanal 4 dosis.

Daunorrubicina a dosis de 30 mg/m²/Sc los días 8, 15 y 22 del ciclo.

L-asparginasa a dosis de 5,000 UI/m²/Sc dosis, los días: 12,15,18, 21,24,27,30,33

Metotrexate intratecal de acuerdo a edad los días 1,12 y 33 del ciclo.

Mantenimiento.

Seis Mercaptopurina a dosis de 60 mg/m²/Sc cada 24 horas

Metotrexate semanal a dosis de 20 mg/m²/Sc.

RIESGO ALTO

Inducción a la remisión

Prednisona a dosis de 60 mg/m²/Sc de el día 1 al 28.

Vincristina a dosis de 1.5 mg/m²/Sc semanal 4 dosis.

Daunorrubicina a dosis de 30 mg/m²/Sc los días 8, 15, 22 y 29 del ciclo.

L-asparginasa a dosis de 5,000 UI/m²/Sc dosis, los días: 12,15,18, 21,24,27,30,33

Metotrexate intratecal de acuerdo a edad los días 1,12 y 33 del ciclo.

Aspirado de médula ósea al día 33 del ciclo.

Consolidación.

Bloque 1

Dexametasona a dosis de 20 mg/m²/Sc días 1 a 5 del ciclo.

Metotrexate a dosis de 1500 m²/Sc infusión para 24h hrs dividido en dos dosis

Ciclofosfamida a dosis de 200 mg/m²/Sc los días 2 al 4 del ciclo cada 12h.

Ara – C a dosis de 1500 mg/m²/Sc día 5 e infusión de 3h cada 12h.

L asparginasa a dosis de 25,000 UI/m²/Sc IM el día 6 del ciclo.

Metotrexate intratecal de acuerdo a edad día 1 del ciclo.

Apoyo con factor estimulante de colonias al término del ciclo.

Bloque 2

Dexametasona a dosis de 30 mg/m²/Sc días 1 a 5 del ciclo.

Vincristina a dosis de 1.5 mg/m²/Sc días 1 y 6 del ciclo.

Daunorrubicina a dosis de 30 mg/m²/Sc el día 5 del ciclo.

Ifosfamida a dosis de 500 mg/m²/Sc por dosis, los días 2 al 4 del ciclo cada 12h.

L asparginasa a dosis de 25,000 UI/m²/Sc IM por dosis al día 6 del ciclo.

Metotrexate intratecal de acuerdo a edad al día 5 del ciclo.

Apoyo con factor estimulante de colonias al terminar el ciclo.

Bloque 3

Dexametasona a dosis de 30 mg/m²/Sc días 1 al 5 del ciclo.

ARA-C a dosis de 1,500 mg/m²/Sc en nfusión de 3h.

Etoposido (VP 16) a dosis de 100 mg/m²/Sc los días 3 al 5 del ciclo. 45

L-asparginasa. a dosis de 25,0000 UI/m²/Sc el día 6 del ciclo.

Metotrexate intratecal de acuerdo a edad al día 5 del ciclo.

Apoyo con factor estimulante de colonias al termino del ciclo.

Bloque 4

Dexametasona a dosis de 20 mg/m²/Sc días 1 a 5 del ciclo.

Metotrexate a dosis de 1500 m²/Sc infusión para 24h hrs dividdo en dos dosis

Ciclofosfamida a dosis de 200 mg/m²/Sc los días 2 al 4 del ciclo cada 12h.

Ara – C a dosis de 1500 mg/m²/Sc día 5 e infusión de 3h cada 12h.

L asparginasa a dosis de 25,000 UI/m²/Sc IM el día 6 del ciclo.

Metotrexate intratecal de acuerdo a edad dia 1 del ciclo.

Apoyo con factor estimulante de colonias al termino del ciclo.

Bloque 5

Dexametasona a dosis de 30 mg/m²/Sc días 1 a 5 del ciclo.

Vincristina a dosis de 1.5 mg/m²/Sc días 1 y 6 del ciclo.

Daunorrubicina a dosis de 30 mg/m²/Sc el día 5 del ciclo.

Ifosfamida a dosis de 500 mg/m²/Sc por dosis, los días 2 al 4 del ciclo cada 12h.

L asparginasa a dosis de 25,000 UI/m²/Sc IM por dosis al día 6 del ciclo.

Metotrexate intratecal de acuerdo a edad al día 5 del ciclo.

Apoyo con factor estimulante de colonias al terminar el ciclo.

Bloque 6

Dexametasona a dosis de 30 mg/m²/Sc días 1 al 5 del ciclo.

ARA-C a dosis de 1,500 mg/m²/Sc en nfusión de 3h.

Etoposido (VP 16) a dosis de 100 mg/m²/Sc los días 3 al 5 del ciclo.

L-asparginasa. a dosis de 25,0000 UI/m²/Sc el día 6 del ciclo.

Metotrexate intratecal de acuerdo a edad al día 5 del ciclo.

Apoyo con factor estimulante de colonias al término del ciclo.

Reinducción.

Prednisona a dosis de 60 mg/m²/Sc de el día 1 al 28.

Vincristina a dosis de 1.5 mg/m²/Sc semanal 4 dosis.

Daunorrubicina a dosis de 30 mg/m²/Sc los días 8, 15, 22 y 29 del ciclo.

L-asparginasa a dosis de 10,000 UI/m²/Sc dosis, los días: 12,15,18, 21, 24, 27, 30, 33

Metotrexate intratecal de acuerdo a edad los días 1,12 y 33 del ciclo.

Mantenimiento

Seis Mercaptopurina a dosis de 50 mg/m²/Sc diario

Metotrexate a dosis de 20 mg/m²/Sc oral semanal.