



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**FALLA A LA INDUCCIÓN ASOCIADA AL RETRASO EN LA
ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA POR SEPSIS, EN
PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:**

PEDIATRÍA

PRESENTA:

ALICA MARIANELA BAJO ORTEGA

**DIRECTORA DE TESIS:
DRA. GABRIELA HERNÁNDEZ PLIEGO
MÉDICA ADSCRITA AL SERVICIO DE
ONCOLOGÍA**

Ciudad de México, febrero 2022





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.

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Tutoras:

Dra. Gabriela Hernández Pliego
Médica Adscrita al Servicio de Oncología
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. Daniela de la Rosa Zamboni
Encargada del Despacho de la Subdirección de Atención Integral al Paciente
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DEDICATORIAS

A mis padres que siempre me han apoyado a lo largo de este camino y me han impulsado a seguir adelante.

A mis hermanos que siempre tienen una palabra de aliento cuando la necesito.

A mi Lucas que con cada recibimiento hace que valga la pena estar lejos.

A la Doctora Gabriela por su paciencia y comprensión y al Doctor Victor por siempre estar al pie del cañón.

ÍNDICE

I.	Resumen	5
II.	Antecedentes	6
III.	Marco teórico	8
IV.	Planteamiento del problema	17
V.	Pregunta de investigación	18
VI.	Justificación	19
VII.	Hipótesis	20
VIII.	Objetivos	21
IX.	Metodología	23
X.	Plan de análisis estadístico	25
XI.	Descripción de variables	26
XII.	Resultados	27
XIII.	Discusión	30
XIV.	Conclusión	35
XV.	Cronograma de actividades	36
XVI.	Referencias bibliográficas	37
XVII.	Limitaciones del estudio	40
XVIII.	Anexos	41

I. RESUMEN

Antecedentes. En México, el cáncer es un problema prioritario de salud pública por su incidencia y alta tasa de mortalidad. Las estimaciones recientes señalan que anualmente se diagnostican de 2600 a 3120 casos de cáncer en menores de 18 años, siendo el primer lugar como causa de mortalidad en niños de 5 a 14 años de edad. Se ha reportado que el 25% de estos casos de cáncer se deben a leucemia linfoblástica aguda (LLA). Los pacientes con LLA desarrollan con frecuencia infecciones graves que ameritan su hospitalización, así como la interrupción de la quimioterapia, corriendo el riesgo de favorecer la proliferación de blastos, producir quimiorresistencia, que en la fase de inducción a la remisión puede producir una falla a la inducción, la cual se define como la presencia de más de 5% de blastos en el aspirado de médula ósea del día 21 del Protocolo HIM 2014.

Justificación. El realizar este estudio permitirá estimar el riesgo atribuible de falla a la inducción por haber desarrollado infecciones durante esta fase del tratamiento y servirá de fundamento para establecer estrategias que tengan por objetivo reducir al mínimo la suspensión de la administración secuencial de fármacos antileucémicos.

Objetivo. Conocer si el desarrollo de infecciones impacta negativamente en la posibilidad de lograr un recuento de blastos menor o igual al 5% en el aspirado de médula ósea del día 21 y con esto, la supervivencia libre de la enfermedad a 5 años.

Métodos. Estudio de casos y controles retrolectivo, se estudiaron pacientes con diagnóstico de LLA del año 2018 y 2019 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).

Resultados. Se estudiaron 49 pacientes de los cuales el 7% presentaron evento infeccioso el y falla a la inducción a la remisión, secundaria al retraso de la administración de la quimioterapia. Así como la supervivencia del 78% en el grupo de pacientes con un proceso infeccioso.

Conclusiones. En nuestra población, la tasa de fallas a la inducción se presenta en una proporción mayor que la reportada en otros centros hospitalarios (4% y 2%, respectivamente), aparentemente como consecuencia de múltiples factores, dentro de los que se pueden encontrar la ventana de pretratamiento distinta, el uso de pegaspargasa, la técnica analítica con la que se evalúa la respuesta, y el apego al tratamiento.

II. ANTECEDENTES

Cada año se diagnostica un nuevo caso de cáncer por cada 7,000 niños menores de 15 años de edad. La leucemia es la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica y constituye la tercera parte de todos los casos del cáncer infantil. Aproximadamente tres cuartas partes de todos los casos de leucemia en niños corresponden a la leucemia linfoblástica aguda (LLA), estimándose en 200,000 el número de casos nuevos por año en todo el mundo para este tipo de leucemia.^[11]

La LLA conforma el 25% de los casos de cáncer en pediatría por sí sola. A escala mundial, su incidencia se ha calculado entre 20 y 35 casos por cada millón de habitantes por año, sin embargo, la incidencia encontrada en México es mayor de 49.5 casos nuevos por millón de habitantes por año.^[3]

El cáncer en México juega uno de los papeles protagónicos dentro de los problemas de salud pública debido a su alta incidencia y a su alta tasa de mortalidad. Las estimaciones recientes señalan que anualmente se diagnostican entre 2,600 y 3,120 casos nuevos de cáncer en menores de 18 años, siendo consecuentemente la primera causa de mortalidad en niños de 5 a 14 años de edad. Se ha reportado que hasta el 25% de estos decesos se deben a la leucemia linfoblástica aguda, incluyendo por la actividad de la enfermedad misma, como los relacionados a las complicaciones de su tratamiento.

Las LLA en pediatría son fenotípicamente y genéticamente heterogéneas, y su etiología no ha sido completamente determinada. Aunque se sabe que las alteraciones genéticas constituyen la base de la etiología de la LLA, se ha demostrado que no son suficientes para el desarrollo de la neoplasia; aparentemente son necesarias alteraciones adicionales, como las modificaciones epigenéticas, para que una clona de linfoblastos pierda la capacidad de autorregulación del ciclo celular y prolifere de manera descontrolada, invadiendo tejidos sanos y causando una perturbación tanto de su anatomía como de su función normal.

Dentro de las principales complicaciones asociadas al tratamiento de la leucemia se encuentran las infecciones; éstas varían en frecuencia dependiendo de la fase del tratamiento en la que se halle el paciente. De manera característica, predominan durante la inducción a la remisión, donde afectan hasta a un 75% de los pacientes que cursan esta fase del tratamiento. La susceptibilidad a las infecciones en ésta se atribuye a dos causas principales, por un lado, en el momento en que los pacientes cursan con la inducción a la remisión, la médula ósea está todavía ocupada por la clona leucémica, y por otro lado, la combinación y secuencia en la administración de fármacos citostáticos, al mismo tiempo que eliminan a los linfoblastos, bloquean también la proliferación de formas celulares normales de la médula ósea, ocasionando de esta manera, anemia, trombocitopenia y leucopenia, siendo ésta última condición la que hace a los pacientes vulnerables a la invasión de microorganismos.

Es frecuente que los procesos infecciosos que afectan a los pacientes con leucemia linfoblástica aguda durante la inducción a la remisión se presenten como infecciones graves, que constituyen un criterio casi absoluto para la suspensión temporal en la administración de la quimioterapia.

La vulnerabilidad a las infecciones durante la inducción a la remisión, asociada a la necesidad de suspender temporalmente el tratamiento citostático en caso de que se presente alguna, intrínsecamente conlleva el riesgo de falla a la inducción, debido a que el logro de la remisión de la enfermedad se alcanza mediante la administración secuencial y combinada de quimioterapia intensa.

III. MARCO TEÓRICO

1) LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

a) Generalidades

La leucemia linfoblástica aguda es una neoplasia maligna originada en el tejido hematopoyético de la médula ósea, a partir de un progenitor de linfocitos B o T (linfoblasto) que pierde la capacidad de autorregulación de su ciclo celular y en consecuencia prolifera de manera desordenada alterando la hematopoyesis normal, teniendo también la capacidad de infiltrar otros tejidos del organismo, dentro de los que destacan el hígado, los ganglios linfáticos, el bazo, los testículos y el sistema nervioso central, causando cambios significativos en su estructura y funciones normales. [2]

La leucemia linfoblástica aguda puede subdividirse en dos estirpes celulares, de linfocitos B o de linfocitos T, dependiendo del perfil de expresión génica de la célula inmadura que dio origen a la clona leucémica. El 85% de los casos de leucemia linfoblástica aguda se agrupan dentro del subtipo B. [2]

Las leucemias agudas constituyen las neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica. A pesar de que el cáncer que se presenta en menores de 18 años conforma únicamente alrededor del 1% de todos los casos nuevos de cáncer en una población, los mejores resultados del tratamiento se observan en este grupo etario. [1]

b) Epidemiología

La máxima incidencia de la leucemia linfoblástica aguda tiene lugar entre los 2 y los 5 años de edad, aunque se ha demostrado que este pico presenta una variación geográfica. La incidencia es mayor en hombres que en mujeres, y esta diferencia alcanza su máxima proporción al llegar a la pubertad. La preponderancia masculina es más evidente en el subgrupo de pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células T. Otro dato destacable es

que, en Estados Unidos, la leucemia linfoblástica aguda es más común en niños blancos que en niños negros, atribuyéndose este fenómeno a diferencias multifactoriales. ^[11]

Se han observado discrepancias regionales en la proporción de subgrupos de leucemia linfoblástica aguda que certifican la variación geográfica en su biología. Para precisar más este aspecto, parece haber una incidencia más baja de la leucemia linfoblástica aguda común, y una mayor de casos de fenotipo de células T, en países de bajos ingresos. ^[11]

Históricamente el nadir en la incidencia de la leucemia linfoblástica aguda ha aparecido en distintas épocas en países diferentes, correspondiendo a los periodos del inicio de la industrialización. En Gran Bretaña se presentó en los años 20, en Estados Unidos en los años 40 y en Japón en los años 60. ^[11]

c) Etiopatogenia

Si bien los procesos fisiopatológicos que dan origen a la leucemia linfoblástica aguda se desconocen para la mayoría de los pacientes, se han logrado identificar distintos factores de riesgo que pudieran ser los desencadenantes en la génesis de la leucemia de algunos pacientes; dentro de ellos sobresalen la radiación ionizante, la exposición a productos derivados del benceno, la trisomía 21, el síndrome de Bloom y la anemia de Fanconi. Cabe aclarar que, si bien estos factores de riesgo están ausentes en la gran mayoría de los pacientes con leucemia, han permitido esclarecer probables vías patogénicas para esta neoplasia.^[11]

Distintos trabajos apoyan la hipótesis de que los primeros cambios génicos (o epigénicos) que son piezas clave para la transformación maligna de los linfoblastos, tienen lugar en los primeros meses de la vida extrauterina, o más aún, en el período fetal. Sean cuales fueren las rutas de transformación que atraviesa un linfoblasto para considerarse maligno, en el momento de la presentación clínica, los genomas de las leucemias cuentan con un promedio de alrededor de 20 mutaciones en genes supresores tumorales y/o proto-oncogenes.^[12]

d) Cuadro clínico

Los síntomas y signos que constituyen las manifestaciones clínicas de la leucemia se pueden dividir en:

- i) Sistémicos: fiebre, diaforesis nocturna y pérdida de peso (afectando de un 30 a un 60% de los pacientes al momento de establecerse la sospecha diagnóstica).
- ii) Hematológicos: palidez, astenia, adinamia, taquicardia, disnea, insuficiencia cardíaca, infecciones, úlceras orales, petequias, púrpura, sangrado de mucosas y hemorragias internas.
- iii) Secundarios a infiltración: adenomegalias, esplenomegalia y hepatomegalia; en caso de afectación del sistema nervioso central se pueden presentar cefalea, vómito matutino, papiledema, parálisis de nervios craneales, síndrome hipotalámico, diabetes insípida y crisis convulsivas. [3]

Si bien cada una de las manifestaciones clínicas por separado gozan de una baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la leucemia, las combinaciones de varias de éstas permiten formular la sospecha clínica. El diagnóstico incidental de probable leucemia en un paciente, por ejemplo, tras realizarle una biometría hemática por otro motivo, es una presentación excepcionalmente rara.

e) Diagnóstico

En la biometría hemática es frecuente encontrar bicitopenia asociada a leucocitosis. Tanto las cifras de hemoglobina, como de plaquetas y leucocitos, son muy variables al momento de la presentación clínica. Los blastos se identifican frecuentemente en los extendidos de sangre periférica. En cuanto a la química sanguínea, se hallan valores anormalmente altos de ácido úrico, creatinina, potasio, fósforo y deshidrogenasa láctica, y bajos de calcio, en caso de una lisis blástica significativa; sin embargo, no es inusual encontrarla sin alteraciones. En la telerradiografía de tórax se llega a observar un ensanchamiento del mediastino superior hasta en el 30% de los pacientes.

El diagnóstico se establece mediante la lectura del extendido de la médula ósea obtenido mediante aspirado. Usualmente las células nucleadas normales están remplazadas por 80 a 100% de blastos. Si bien se debe sospechar el diagnóstico con una cuenta mayor a 5% de

éstos, la mayoría de los centros oncológicos concuerdan en que un 25% de blastos establece el diagnóstico inequívoco de leucemia linfoblástica aguda, con algunas excepciones, como en el caso de la presencia del cromosoma Philadelphia, en donde se aceptan cifras significativamente menores de blastos como diagnósticas. [3]

Se realiza también la determinación del inmunofenotipo, la identificación o no de blastos en el líquido cefalorraquídeo obtenido mediante punción lumbar, así como el análisis citogenético, todo esto con el objetivo de establecer el grupo de riesgo al que pertenece el paciente y definir el protocolo de tratamiento al que será incorporado. [3]

f) Clasificación en grupos de riesgo

La cuenta inicial de leucocitos, la edad del paciente al diagnóstico, el sexo, la raza, las alteraciones genéticas, el inmunofenotipo, la enfermedad extramedular, la respuesta al tratamiento citostático y el estado nutricional, son elementos que tienen mayor o menor valor pronóstico, por lo que son empleados por los distintos protocolos de tratamiento para establecer grupos de riesgo. [13]

A grosso modo, una cuenta de leucocitos $>50,000$ por mm^3 , una edad menor a 1 año o mayor a 10 años, el sexo masculino, ser de raza negra o hispana, ciertas translocaciones como $t(9;22)$, $t(1;19)$ y $t(4;11)$, el inmunofenotipo T o la expresión de marcadores de la leucemia mieloide, la infiltración al sistema nervioso central o a los testículos, la disminución significativa de los blastos circulantes después del tratamiento con corticoesteroides, o la disminución significativa de los blastos de la médula ósea tras un periodo de manejo con quimioterapia combinada, y la desnutrición grave, son todos ellos considerados como de mal pronóstico. [13]

g) Tratamiento

Debido a que los pacientes de alto y muy alto riesgo tienen menores posibilidades de una remisión de la enfermedad a largo plazo, se les administra un tratamiento más intensivo y, posiblemente, más tóxico. [14]

Los protocolos de tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda dividen la terapia en tres a cinco elementos principales de tratamiento: inducción a la remisión, terapia preventiva del sistema nervioso central/consolidación, mantenimiento provisional, intensificación retardada y terapia de mantenimiento. La terapia más intensa se administra dentro de los primeros 6 meses a 1 año, generalmente de un total de 2 a 3 años de tratamiento. En general consiste en una administración secuencial de quimioterapia combinada, tanto sistémica como intratecal, con dosis limitadas por las reacciones adversas, destacando, principalmente, la supresión de la hematopoyesis. [13]

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez el tratamiento se divide en tres fases: inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento. La inducción a la remisión es la fase inicial del tratamiento que tiene como objetivo reducir 100 a 1000 veces (2 a 3 log) la carga leucémica, eliminando en lo posible las células con resistencia primaria; la remisión se ve reflejada en la desaparición clínica de enfermedad detectable, en la recuperación hematológica, en la disminución de los blastos en médula ósea a menos de 5%, ausencia de blastos en el líquido cefalorraquídeo y un nivel de enfermedad mínima residual detectable por reacción en cadena de la polimerasa o citometría de flujo menor a 10^{-5} ; lo anterior puede ser logrado en 98% de los casos empleando una combinación de 4 a 6 medicamentos en un programa intensivo durante las primeras 4 a 6 semanas e incluye el uso de quimioterapia intratecal. [15]

Se administra un esteroide solo por espacio de una semana, posteriormente se administran de manera secuencial dexametasona, vincristina, daunorrubicina y L-asparaginasa, así como metotrexate, dexametasona y arabinósido de citosina por vía intratecal. [15]

Hasta el 98% de los pacientes alcanzan la remisión de la enfermedad durante la primera etapa del tratamiento (inducción), y alrededor del 80% de los pacientes están vivos sin datos de enfermedad a los 5 años de haber sido diagnosticados. Cabe destacar, que hasta el 5% de los niños mueren debido a complicaciones asociadas con el tratamiento. [16]

2) FALLA A LA INDUCCIÓN

La evaluación morfológica de la respuesta al tratamiento durante la inducción a la remisión, mediante la detección del porcentaje de blastos residual en la médula ósea es, a menudo, complicada y relativamente insensible. Tradicionalmente, se ha usado un valor de corte de 5% de blastocitos en la médula ósea (detectados con microscopio óptico) a fin de determinar el estado de la remisión. Los pacientes que tienen una reducción del porcentaje de células leucémicas hasta alcanzar menos de 5% en la médula ósea a los 7 o 21 días después del inicio de la quimioterapia multifarmacológica tienen un pronóstico más favorable que aquellos con una depuración más lenta de las células leucémicas de la médula ósea. En general, las evaluaciones de la enfermedad mínima residual al final de la terapia de inducción han reemplazado las evaluaciones morfológicas de los días 7 y 21 como indicadores pronósticos de respuesta al tratamiento.^[14]

Con las distintas técnicas rutinarias para enfermedad mínima residual (citometría de flujo y reacción en cadena de la polimerasa), es posible detectar hasta una célula leucémica en 100,000 células normales. Las técnicas más nuevas que incluyen secuenciación de rendimiento alto de reordenamientos génicos del receptor de inmunoglobulina en las células T pueden aumentar la sensibilidad para detectar la enfermedad mínima residual a 1 en 1,000,000 de células (10^{-6}).^[14]

El protocolo vigente de tratamiento para pacientes con leucemia linfoblástica aguda del Hospital Infantil de México Federico Gómez, define a los pacientes con falla a la inducción, como aquellos que presentan >5% de blastos en el extendido de médula ósea al día 21 de tratamiento con quimioterapia combinada, evaluado mediante microscopía óptica. Para este protocolo, la falla a la inducción es un criterio absoluto para el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, dado que se estima que la quimioterapia convencional no logrará la remisión de la enfermedad a largo plazo. ^[15]

3) SEPSIS

a) Aspectos generales

Los procesos infecciosos, desde la inoculación de los microorganismos, pasando por la infección apenas sintomática, la respuesta inflamatoria sistémica, hasta el choque séptico, es una secuencia unidireccional que puede durar varios días o solo unas horas ^[17]. Estos términos describen respuestas cada vez más graves del mismo trastorno y se desarrollan de manera progresiva^[18].

La sepsis grave se desarrolla tanto por infecciones adquiridas en la comunidad como asociadas al trata la atención médica; la neumonía es la causa más común, ya que por sí sola agrupa a mitad de todos los casos, seguida de las infecciones intraabdominales y de las vías urinarias; de forma global, los hemocultivos logran aislar a los microorganismos causales sólo en una tercera parte de los casos.^[19]

Los microorganismos que más comúnmente se asocian al desarrollo de choque séptico, son bacterias Gram negativas, Gram positivas y una combinación de ambas, en ese orden^[20]. *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* son las bacterias que predominan dentro de las Gram positivas, y *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* son las que sobresalen dentro de las Gram negativas ^[19].

Las enfermedades crónicas, el cáncer y el uso de agentes inmunosupresores, la edad, el sexo y la raza o el grupo étnico, son factores que se han asociado de forma independiente con un menor o mayor riesgo de desarrollar sepsis grave y choque séptico; específicamente, el choque séptico es mayor en lactantes y personas mayores que en otros grupos de edad, mayor en hombres que en mujeres y mayor en negros que en blancos.^[19]

El desarrollo de sepsis y de choque séptico, tienen su base fisiopatológica en una estimulación excesiva de los procesos de inmunidad innata; en donde además de estar aumentada la producción de citoquinas y quimiocinas, también se induce la activación de la coagulación y las cascadas del complemento ^[21]. No obstante, la muerte por sepsis no parece asociarse únicamente a esta sobreestimulación ^[22].

b) Diagnóstico

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se desarrolla tras un insulto no específico a la homeostasis corporal; se integra al detectarse dos o más de los siguientes: temperatura superior a 38 °C o inferior a 36 °C, taquicardia, taquipnea o PaCO₂ inferior a 32 mmHg, leucocitosis, leucopenia o bandemia. La sepsis, se define como la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica desencadenado por un proceso infeccioso.^[18]

Por su parte, el choque séptico se describe como compensado, cuando los mecanismos fisiológicos que regulan la perfusión tisular pueden mantener la presión arterial sistólica dentro del intervalo normal para la edad, y como hipotenso cuando estos mecanismos fallan y la presión arterial sistólica cae por debajo de ese intervalo.^[17]

c) Mortalidad por sepsis

Se ha reportado que la mortalidad de los pacientes que cumplen 2 criterios para el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica es del 6%, para los que cumplen 3 criterios es del 9% y para los que cumplen 4 criterios es del 18%; la mortalidad de los pacientes con sepsis grave es del 20%, y la mortalidad de los pacientes que desarrollaron choque séptico es del 46%.^[18]

La tasa de supervivencia global al alta hospitalaria en pacientes con choque séptico es del 43.7%. La supervivencia al alta hospitalaria con un tratamiento inicial apropiado e inadecuado, catalogado así tras describirse la sensibilidad de cultivos y la epidemiología local, se describen como del 52 y 10.3%, respectivamente. ^[23]

En un estudio de gran magnitud, la administración de un antimicrobiano eficaz para patógenos aislados o sospechosos dentro de la primera hora de hipotensión documentada se asoció con una tasa de supervivencia del 79.9%; cada hora de retraso en la administración de antimicrobianos durante las siguientes 6 horas se asoció con una disminución promedio en la supervivencia del 7.6%; la supervivencia fue de 82.7% si se administraron antimicrobianos efectivos a los 30 minutos de la evidencia inicial de hipotensión, 77.2% en la segunda media hora y 42.0% en la sexta hora; la proporción de probabilidades de muerte siguió aumentando con retrasos progresivos hasta un valor máximo de 92.54%.^[25]

d) Sepsis en leucemia linfoblástica aguda

La mortalidad durante la inducción a la remisión en distintos centros oncológicos del mundo, va desde un 1%, en países de ingresos altos, hasta un 15%, en países de bajos ingresos. Aproximadamente, 68% de las muertes durante la inducción a la remisión son causadas por infecciones (en la mitad de los casos el agente infeccioso no se puede definir exactamente).^[16]

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha descrito que, hasta tres cuartas partes de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda durante la inducción a la remisión, sufren de infecciones graves que ameritan tratamiento hospitalario. Dado que esas infecciones son la causa del 68% de las muertes durante esta fase del tratamiento, las acciones a seguir en caso de que se presente un evento infeccioso, están encabezadas, primero que nada, por la detención temporal de la administración de quimioterapia ya que, en caso de continuarse, se generaría mayor inmunosupresión y mayor riesgo de un desenlace funesto.

Esa detención de la inducción a la remisión, lleva intrínseco el aumento en el riesgo del desarrollo de quimiorresistencia por la clona leucémica y de que, al momento de evaluarse la respuesta al tratamiento, por medio de aspirado de médula ósea, se encuentren más de 5% de blastos, situación conocida como falla a la inducción; si bien en la mayoría de las ocasiones en que se presenta esta situación, se presume una quimiorresistencia más bien intrínseca de los linfoblastos.

Que un paciente presente falla a la inducción implica la necesidad casi absoluta de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, dado que se descarta que la quimioterapia convencional tenga la posibilidad de lograr una supervivencia libre de enfermedad a 5 años.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué impacto tiene el retraso en la administración de quimioterapia durante la inducción a la remisión en pacientes con LLA por el desarrollo de sepsis, en la tasa de falla al tratamiento?

VI. JUSTIFICACIÓN

El realizar este estudio permitirá estimar el riesgo atribuible de falla a la inducción por el desarrollo de sepsis durante esta fase del tratamiento, y servirá de fundamento para establecer estrategias encaminadas a reducir al mínimo la suspensión de la administración secuencial de fármacos antileucémicos.

El 95% de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica logran la remisión completa al término de la inducción, en contraste, aquellos que no obtienen la remisión tienen un pronóstico extremadamente pobre, ya que presentan mayor riesgo de recaída y menor supervivencia, es por esta razón que son candidatos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. [8]

Cabe destacar que, a diferencia de la supervivencia que alcanzan los pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados con la quimioterapia convencional, descrita en alrededor del 80% a los 5 años del diagnóstico, con el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos se alcanzan sobrevivencias que se aproximan al 40%, y no siempre con una buena calidad de vida.

VII. HIPÓTESIS

H₀: El retraso en la administración de la quimioterapia por sepsis durante la inducción a la remisión no se asocia a un aumento en la tasa de fallas al tratamiento.

H_A: El retraso en la administración de la quimioterapia por sepsis durante la inducción a la remisión se asocia a aumento significativo en la tasa de fallas al tratamiento.

VIII. OBJETIVOS

Objetivo general

- Valorar el riesgo atribuible de falla a la inducción por el retraso de la quimioterapia secundario al desarrollo de sepsis durante la inducción en pacientes con leucemia aguda linfoblástica.

Objetivos específicos

- Conocer el tiempo promedio de retraso en la administración de quimioterapia durante la inducción a la remisión como consecuencia del desarrollo de sepsis.
- Definir la frecuencia de pacientes infectados y no infectados.
- Determinar el porcentaje de pacientes que presentan falla a inducción a la remisión.
- Estimar la mortalidad en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda durante la inducción a la remisión.
- Calcular la supervivencia en los pacintes con LLA en inducción a la remisión.

IX. METODOLOGÍA

Diseño

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, de casos y controles.

Casos: los pacientes con LLA con falla a la inducción a la remisión que desarrollaron sepsis u otro evento infeccioso en el HIMFG de 2018 y 2019.

Controles: pacientes con LLA con remisión en la inducción que no desarrollaron sepsis u otro evento infeccioso HIMFG de 2018 y 2019.

Población

Pacientes con leucemia linfoblástica aguda en inducción a la remisión tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el período comprendido entre los años 2018 y 2019.

Criterios

1) De inclusión:

Criterios de Inclusión de Casos:

- Pacientes que hayan recibido la totalidad de la inducción a la remisión en el HIMFG a cargo del departamento de Hemato-Oncología.
- Pacientes atendidos de acuerdo al protocolo del 2003 del HIMFG para leucemias linfoblásticas agudas de nuevo diagnóstico.
- Pacientes con edades entre 1 y 18 años.
- Pacientes con sepsis o proceso infeccioso.
- Pacientes con LLA con falla a la inducción.

Criterios de Inclusión de Casos:

- Pacientes que hayan recibido la totalidad de la inducción a la remisión en el HIMFG a cargo del departamento de Hemato-Oncología.
- Pacientes atendidos de acuerdo al protocolo del 2003 del HIMFG para leucemias linfoblásticas agudas de nuevo diagnóstico.
- Pacientes con edades entre 1 y 18 años.

- Pacientes sin sepsis o proceso infeccioso.
- Pacientes con LLA con remisión en la inducción.

2) De exclusión:

- Pacientes que tengan antecedente de recaídas.
- Pacientes que hayan abandonado el tratamiento.
- Pacientes que no completaro inducción a la remisión.
- Pacientes con comorbilidades que pudieran haber influido en el curso clínico de la sepsis.

3) Criterios de eliminación

- Pacientes con expediente incompleto.

Tamaño de la muestra

Se utiliza muestreo por conveniencia que es una técnica no probabilística y no aleatorio, en la cual se selecciona a los pacientes que conviene al investigador para el estudio. Los registros de los pacientes estudiados se obtienen de las bitácoras de casos nuevos del departamento de Hemato-Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, seleccionando los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. Se consideraron para ser analizados todos los pacientes diagnosticados de manera consecutiva desde enero del 2018 hasta diciembre del 2019, teniendo un promedio de 30 casos nuevos anuales. Se obtuvieron 60 expedientes de los cuales 49 cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio.

$$n = \frac{[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-p_1) + P_2(1-P_2)}]^2}{(P_1 - P_2)}$$

$$P = \frac{P_1 + P_2}{2}$$

$$p = 0.32$$

$$n = \frac{[1.96 \sqrt{(2 \times 0.32)(1 - 0.32)} + 0.84 \sqrt{(0.07)(1 - 0.07) + (0.02)(1 - 0.02)}]^2}{(0.07 - 0.02)^2} = 12.11 / ()^2$$

$$n = 3027$$

$$Z_{1-\alpha/2} = 1.96$$

$$Z_{1-\beta} = 0.84$$

P_1 = frecuencia de exposición entre los casos = 0.07

P_2 = Frecuencia de exposición entre los controles = 0.02

Odds ratio previsto = 4

Nivel de confianza o seguridad = 0.95

Potencia = 0.8

Descripción del estudio

Se revisan los expedientes de los pacientes que hayan sido considerados inicialmente como probables casos; se excluyen o eliminan los casos que no son útiles para los objetivos de este estudio. Para cada caso se buscan y definen las siguientes variables: sexo, edad, diagnóstico, riesgo, diagnóstico infeccioso, tiempo de retraso del tratamiento y falla a la inducción. Se agregan los controles al estudio. Elaborará una base de datos digital a partir de la información recabada, y posteriormente se realizará el análisis bioestadístico y la discusión de los resultados obtenidos, contrastándolos con lo que se ha reportado por otros centros oncológicos del mundo.

X. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con la ayuda de Microsoft Excel se determinarán frecuencias y porcentajes, así como medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar), y con la ayuda del paquete estadístico STATA versión 14, se realizará el contraste de la hipótesis mediante un análisis multivariado, utilizando para este fin pruebas como la X^2 , y curvas de supervivencia como Kaplan-Meier/log-rank.

XI. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina.	Masculino, femenino	Cualitativa nominal dicotómica	- Hombre - Mujer
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Edad al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	- Años/Meses
Diagnóstico	Determinar el carácter de una enfermedad mediante exámenes físico y de laboratorio	Leucemia linfoblástica aguda	Cualitativa nominal dicotómica	- Sí - No
Riesgo	Características clínicas y de laboratorio exhibidas en el diagnóstico, así como la tasa de respuesta temprana a la terapia de inducción que tienen valor pronóstico en cuanto a recaída	Características clínicas, de laboratorio y de respuesta al tratamiento que predisponen a recaída	Cualitativa nominal ordinal	- Riesgo habitual - Alto riesgo - Muy alto riesgo
Sepsis	Disfunción orgánica con alteraciones del estado fisiológico por multiplicación de microorganismos, potencialmente mortal	Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, desencadenado por la multiplicación de microorganismos patógenos y por lo que fue necesario hospitalizar al paciente	Cualitativa nominal dicotómica	- Sí - No
Falla en la inducción	Presencia de >5% de blastos en aspirado de médula ósea del día 21 de la inducción a la remisión	Presencia de >5% de blastos en aspirado de médula ósea del día 21 de la inducción a la remisión	Cualitativa nominal dicotómica	- Sí - No
Días de retraso de la quimioterapia	Intervalo de tiempo que se tuvo que suspender la administración de quimioterapia	Suspensión de la quimioterapia por proceso infeccioso	Cuantitativa discreta	- Días

XII. RESULTADOS

Se realizó un análisis retrospectivo y descriptivo donde se revisaron 60 expedientes clínicos de pacientes con leucemia linfoblástica aguda, diagnosticados entre los años 2018 y 2019. Se eliminaron 11 casos por haber recibido la inducción a la remisión en otro hospital (la mayoría de estos pacientes se refirieron a nuestro hospital para trasplante de médula ósea). Se analizaron 49 expedientes de pacientes con LLA en inducción a la remisión.

	CASOS	CONTROLES
NÚMERO DE PACIENTES	28 (57.14%)	21 (42.85%)
NÚMERO DE PACIENTES QUE MURIERON	4 (14.28%)	1 (4.76%)
EDAD PROMEDIO	9 años 5 meses	8 años 5 meses
SEXO		
HOMBRES	15 (53.57%)	15 (71.42%)
MUJERES	13 (46.42%)	6 (28.57%)
GRUPO DE RIESGO		
RIESGO HABITUAL	20 (71.42%)	14 (66.66%)
ALTO RIESGO	8 (28.57%)	7 (33.33%)
FALLAS A LA INDUCCIÓN		
SÍ	2 (7.14%)	0 (0%)
NO	26 (92.85%)	21 (100%)

Tabla 1. Casos y controles

De los pacientes estudiados el 61.22% son hombres y 38.78% son mujeres. La edad promedio de los pacientes estudiados es de 8 años.

De las 19 mujeres analizadas, 13 se infectaron (68.42%); de los 30 hombres analizados, 15 se infectaron (50%).

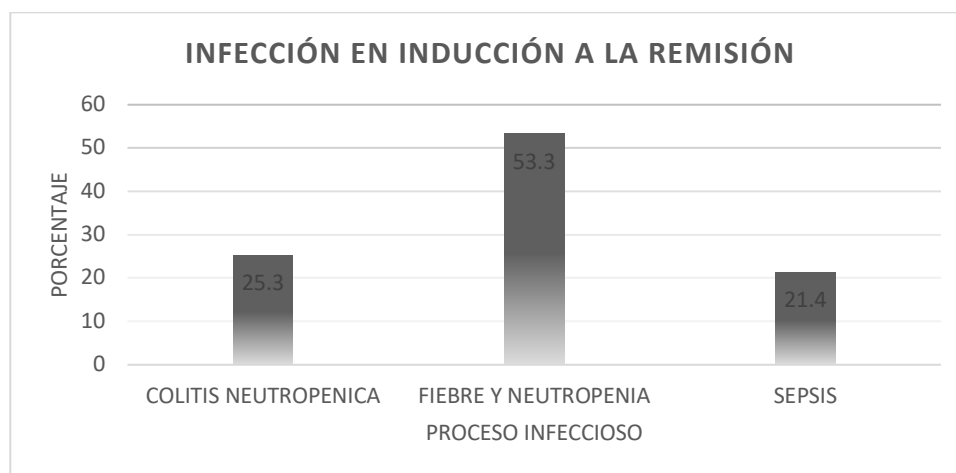
De los pacientes que se revisaron 42.8% no tuvieron procesos infecciosos durante la inducción a la remisión mientras que el 57.2% si presentaron algún tipo de infección.

Del grupo de pacientes que no presentaron infecciones durante la inducción a la remisión no se observó falla en la misma. De los pacientes que presentaron proceso infeccioso durante la inducción siendo el 69.39% de alto riesgo y el 30.61% de riesgo habitual.

RIESGO	PACIENTES	PORCENTAJE
HABITUAL	15	30.61%
ALTO	34	69.39%

Tabla 2. Riesgo en pacientes con falla a la inducción.

Del grupo de pacientes que presentaron algún tipo de proceso infeccioso el 21.4% tuvo diagnóstico de sepsis, el 25.3% colitis neutropénica y el 53.3% con diagnóstico de fiebre y neutropenia.



Gráfica 1. Proceso infeccioso en inducción la remisión en pacientes con LLA.

El rango de días de retraso en la administración de la quimioterapia iba de 0 hasta 62 días, con una media de 9.28 días de retraso, y una mediana de 7 días de retraso.

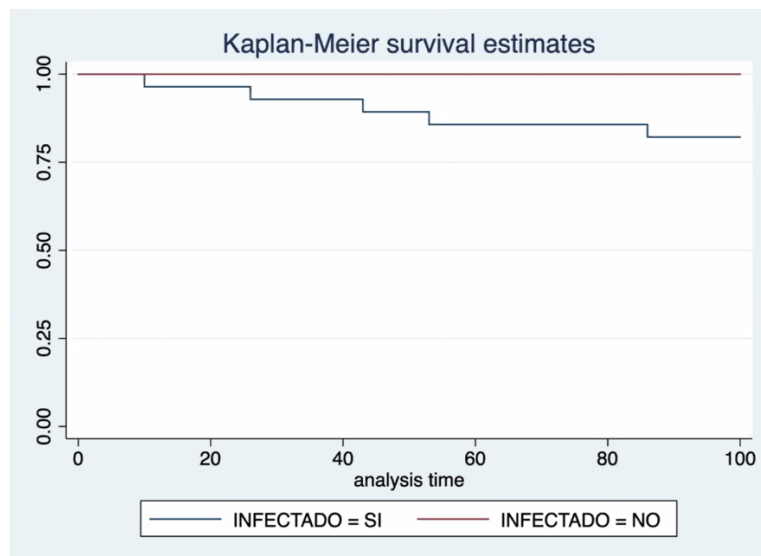
Del total de pacientes estudiados presentaron falla a la inducción a la remisión el 4.08%. De los pacientes con falla a la inducción a la remisión tuvieron diagnóstico de colitis neutropénica y fiebre neutropenia

De los pacientes que no presentaron proceso infeccioso no se presentó ninguna falla, mientras que en los que si presentar algún evento infeccioso, 2 pacientes tuvieron falla a la inducción a la remisión (7%), el 71% de los pacientes eran de alto riesgo y el 28% de riesgo habitual.

Los pacientes documentados con falla a la inducción ambos eran de alto riesgo uno por edad y el otro por mala respuesta al esteroide.

Después de realizar el análisis estadístico se documentó que el estudio no tiene significancia estadística con P 0.36, con lo cual no se logra comprobar la hipótesis planteada.

Se realizó estimación de supervivencia por medio del método Kaplan-Meier a los pacientes estudiados con un tiempo de seguimiento de 100 días posterior al diagnóstico. Encontrando que la supervivencia a 100 días en los pacientes que no presentaron proceso infeccioso es del 100% mientras que en los pacientes que presentan proceso infeccioso disminuye gradualmente hasta el 78% a los 100 días.



De acuerdo al análisis de supervivencia con prueba de Log-Rank se observó que los pacientes que no presentan proceso infeccioso tienen supervivencia del 100% a los 100 días del diagnóstico con significancia estadística ya que se obtuvo una P 0.044.

XIII. DISCUSIÓN

De acuerdo a lo que propusimos inicialmente, se esperaría encontrar que aquellos pacientes con leucemia linfoblástica aguda infectados durante la inducción a la remisión, en los cuales se suspende la administración de quimioterapia con el objetivo de no favorecer el agravamiento por una infección coexistente, tengan un riesgo aumentado de falla al tratamiento oncológico. Tal como se propuso, los datos encontrados en nuestro estudio revelan que de los pacientes no infectados (y, por ende, no atrasados en la administración de quimioterapia), ninguno desarrolló falla a la inducción. Por el contrario, se encontró que de los pacientes en los que se retrasó en tratamiento antileucémico por tener una infección coexistente, el 7.1% presentó más de 5% de linfoblastos en el aspirado de médula ósea en el día 21 (falla a la inducción). A manera de síntesis, los hallazgos de nuestra investigación demuestran que la falla a la inducción se presenta en una proporción mayor en los pacientes con retrasos en el tratamiento antileucémico por infecciones, que en los pacientes que no se infectan. Sin embargo, no se comprueba la hipótesis de la falla a la inducción a la remisión asociada específicamente a sepsis pero si a proceso infeccioso, las diferencias en la proporción de pacientes con falla a la inducción no resultaron significativas, estadísticamente hablando.

Como se explicó anteriormente, la falla a la inducción es interpretada, desde un punto de vista biológico, como la consecuencia de que la clona leucémica sea intrínsecamente resistente a los medicamentos citostáticos usados para el tratamiento de esta neoplasia. El que un paciente con leucemia linfoblástica aguda tenga falla a la inducción es una situación catastrófica, y se da por entendido que no será posible su curación (remisión de la enfermedad a largo plazo) con el tratamiento antileucémico estándar, ni siquiera intensificando las dosis o la combinación de fármacos; es por este motivo que todos los pacientes con falla a la inducción deben someterse a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en cuanto se logre remitir la enfermedad, es decir, que no pueda identificarse la presencia de linfoblastos leucémicos por medio de citometría de flujo o reacción en cadena de la polimerasa (a lo que se le llama enfermedad mínima residual). Cabe aclarar que esa

resistencia intrínseca a los medicamentos citostáticos es atribuible a una teórica mayor acumulación de mutaciones en protooncogenes y genes supresores tumorales, que aquellos pacientes que responden a estos fármacos, lo que les confiere una más profunda pérdida del control del ciclo celular.

Los protocolos de tratamiento que han demostrado mejor tasa de remisión en el mundo, reportan que, tras esta primera fase del tratamiento, se logra disminuir de 2 a 3 log la carga original de células neoplásicas en el 98% de los pacientes; dicho de otra manera, que la tasa de falla a la inducción en esta población de pacientes es de alrededor del 2%^[16]. Para nuestra población estudiada, la tasa general de falla a la inducción fue de 4%, y la tasa de falla a la inducción fue de 7.1% para los pacientes que desarrollaron alguna infección durante esta fase del tratamiento.

Estas discrepancias de la proporción de fallas a la inducción, entre lo reportado por otros centros oncológicos y nuestro hospital, puede ser atribuible a multitud de factores, dentro de los cuales podemos proponer algunos. En nuestro hospital damos una ventana farmacológica pretratamiento con dexametasona, a diferencia de otros centros oncológicos, en los cuales utilizan para esto altas dosis de metotrexate y mercaptopurina. En nuestra institución empleamos la L-asparaginasa en vez de la pegaspargasa empleada en otras instituciones. Al parecer, en nuestra población la proporción de pacientes considerados de alto riesgo es significativamente mayor a la proporción de pacientes catalogados como de riesgo habitual; este hallazgo se ha descrito en multitud de trabajos de la población de pacientes con leucemia linfoblástica aguda de México, en distintos hospitales, y nosotros lo hemos confirmado también en nuestra población de pacientes. Probablemente el apego al tratamiento sea significativamente distinto entre otras instituciones y la nuestra; no contamos con un registro formal en nuestro hospital de las faltas de apego al tratamiento, ni una forma de evaluar el grado, y esto mismo es escasamente publicado por las demás unidades médicas, sin embargo, en la práctica clínica nos damos cuenta que esta falta de apego al tratamiento es una situación que ocurre con bastante regularidad, y a pesar de que no existe una manera de compararla con la que pudiera ocurrir en otros centros oncológicos, podemos suponer que si esta falta de apego al tratamiento tiene su motor en limitaciones económicas en la mayoría de las

ocasiones, el hecho de que esas limitaciones económicas sean de menor importancia en la población de pacientes de otros hospitales, les traería como consecuencia una mejor adhesión con los planes terapéuticos. Por último, de acuerdo al protocolo de tratamiento de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda del Hospital Infantil de México Federico Gómez, la respuesta al tratamiento se evalúa en el día 21 por medio de la evaluación microscópica de la muestra de médula ósea obtenida mediante aspirado; por su parte, las instituciones que reportan tasas de remisión del 98% evalúan la respuesta al tratamiento al final de la inducción a la remisión por medio de citometría de flujo o de reacción en cadena de la polimerasa.

De la misma manera a como se observó en nuestra población estudiada, la mayor parte de los grupos de estudio del cáncer infantil reportan que las tres cuartas partes de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda desarrollan alguna infección durante la inducción a la remisión, como complicación asociada al tratamiento antineoplásico, encontrando que la fiebre y neutropenia es el proceso infeccioso más frecuente en este tipo de pacientes y se encontró predominio en el sexo femenino como se documentó por Inaba et al^[5]. Por tal motivo, aunque en nuestro estudio observamos que las fallas a la inducción se presentaron únicamente en los pacientes infectados, no significa que le atribuyamos a la infección la falla al tratamiento per sé (pues ya que ésta se presenta con la misma frecuencia en las distintas instituciones, no sería así el origen de la discrepancia), sino a la detención y retraso en la administración secuencial de la terapia multifarmacológica necesaria en esta primera fase del tratamiento; es probable que este retraso en la administración de la quimioterapia sea distinto en las diferentes instituciones, aunque no contamos con un marco comparativo de referencia hasta este momento.

Por cada uno de los eventos infecciosos desarrollados por los pacientes en esta fase del tratamiento, hubo un retraso promedio de 9 días en la administración de la quimioterapia, es decir, en nuestra institución, una vez que se diagnosticaba a un paciente con algún proceso infeccioso, se detiene en promedio 9 días la administración secuencial de los fármacos citostáticos.

Ninguno de los 21 pacientes no infectados durante la inducción a la remisión tuvo falla a la inducción y, por otro lado, de los 28 pacientes que se infectaron durante la inducción a la remisión, 2 desarrollaron falla al tratamiento antileucémico (7.1%). Estas diferencias entre las proporciones de pacientes con falla al tratamiento antineoplásico no son estadísticamente significativas. Nuestra hipótesis propone que, es el retraso en el tratamiento y no la infección en sí misma, lo que condiciona la mayor tasa de falla; el que nosotros proponíamos al retraso y no a la infección se basa en el mecanismo fisiopatológico teórico por el cual ocurriría; una infección que coexista no tendría ninguna relación aparente con el ciclo celular de las células neoplásicas, sin embargo, el retraso en la administración de los citostáticos traería como consecuencia la multiplicación descontrolada de la clona leucémica.

Uno de los pacientes con falla a la inducción había tenido 4 días de retraso en la administración de la quimioterapia, y el otro paciente con falla había tenido 19 días de retraso. Se necesitaría estratificar a los pacientes en intervalos categóricos de retraso de acuerdo a los días, para establecer mediante análisis estadístico el riesgo atribuible al retraso de manera independiente a la infección, o bien, aumentando el tamaño de la población estudiada, podríamos comparar la proporción de fallas a la inducción entre los pacientes que se retrasaron por infecciones, con la proporción de fallas en aquellos pacientes que se retrasaron por otras razones (hemorragias severas, problemas neurológicos, farmacodermias graves, diabetes secundaria a esteroides, pancreatitis, etcétera); esto último aún no es posible.

El establecer categorías de riesgo una vez que se hace el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, permite dar un esquema de quimioterapia menos intenso, y por ende, con menos probabilidad de reacciones adversas a aquellos pacientes que tienen menor riesgo de recaída, dicho de otra manera, el clasificar a los pacientes de acuerdo al riesgo de recaída como riesgo habitual o como de alto riesgo, permite dar un tratamiento antineoplásico menos intenso a los primeros y más intenso a los segundos, teniendo como objetivo el lograr supervivencias libres de enfermedad semejantes a largo plazo sin exponer innecesariamente a una mayor toxicidad farmacológica, a aquellos pacientes que teóricamente poseen neoplasias menos agresivas. Como se explicó anteriormente, se ha descrito que tanto factores clínicos, como de laboratorio y de respuesta al tratamiento pueden predecir en mayor o menor

grado el comportamiento biológico de la clona leucémica; dentro de los factores que se han descrito como predictores del riesgo de recaída destacan la respuesta a la ventana con esteroides, el sexo masculino, la infiltración testicular o del sistema nervioso central, la cuenta leucocitaria inicial, el inmunofenotipo T, la coexpresión de marcadores mieloides, la hipodiploidía, mutaciones como la t(9;22), la desnutrición grave, edad mayor a 10 años o menor a 1 año, etcétera. El que la población de pacientes infectados contara con mayor proporción de pacientes con al menos uno de estos factores de alto riesgo de recaída descritos, que la proporción de estos mismos en aquellos pacientes no infectados, pudiera ser un potencial sesgo a la hora de hacer el análisis estadístico, debido a que lógicamente existe mayor riesgo de falla a la inducción en los pacientes con factores de alto riesgo, sin embargo, para nuestra serie de casos, 71% de los pacientes infectados eran de alto riesgo y 28% eran de riesgo habitual, y 66.6% de los pacientes no infectados eran de alto riesgo y 33.3% eran de riesgo habitual (estas diferencias no tienen relevancia estadística). Los 2 pacientes que tuvieron falla a la inducción tenían factores de alto riesgo, para uno la edad y para el otro la mala respuesta a la ventana con esteroide.

XIV. CONCLUSIÓN

En nuestra población, la tasa de fallas a la inducción se presenta en una proporción mayor que la reportada en otros centros hospitalarios (4% y 2%, respectivamente), aparentemente como consecuencia de múltiples factores, dentro de los que se pueden encontrar la ventana de pretratamiento distinta, el uso de pegaspargasa, la técnica analítica con la que se evalúa la respuesta, y el apego al tratamiento.

Se encontró por medio de análisis de Kaplan Meier que la supervivencia disminuye considerablemente conforme a la presencia de proceso infeccioso, con reducción de la misma de hasta 78% a los 100 días del diagnóstico en comparación de la supervivencia del 100% en los pacientes que no se infectaron.

Ya que la falla a la inducción es una situación catastrófica en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, el saber que el retraso en el tratamiento antileucémico predispone a esta falla de manera independiente a los factores de alto riesgo de recaída, puede permitir establecer estrategias encaminadas a limitar o eliminar el retraso en el tratamiento antineoplásico de los pacientes en inducción a la remisión que se infectan, o considerar la administración de tratamiento antibiótico profiláctico con el objetivo de disminuir la tasa de infecciones en esta fase del tratamiento antineoplásico.

XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	SEPTIEMBRE 2019- FEBRERO 2020	MARZO 2020 - MAYO 2021	JUNIO 2021
Revisión bibliográfica	X		
Elaboración de base de datos		X	
Análisis estadístico		X	
Análisis de resultados			X
Discusión y conclusiones.			X

XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Yeoh, A., Collins, A., Fox, K., Shields, S., Ritchie, P., Kirby, M., & Revesz, T. (2017). Treatment delay and the risk of relapse in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematology and Oncology*, 34(1), 38-42.
- [2] Navarrete-Meneses, M. del P., & Pérez-Vera, P. (2017). Alteraciones epigenéticas en leucemia linfoblástica aguda. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 74(4), 243-264.
- [3] Lanzkowsky, P. (2005). *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Maarssen, Países Bajos: Elsevier Gezondheidszorg. Pags. 518-519.
- [4] Kato, M., & Manabe, A. (2018). Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrics International*, 60(1), 4-12.
- [5] Inaba, H., Pei, D., Wolf, J., Howard, S. C., Hayden, R. T., Go, M., ... Pui, C.-H. (2017). Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Annals of Oncology*, 28(2), 386-392.
- [6] Prucker C, Attarbaschi A, 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-Münster study group. *Leukemia*. 2009 Jul;23(7):1264-9.
- [7] Aguilar-Hernández M, Fernández-Castillo G, et al. Leading causes of death during the induction therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(3):286-291.
- [8] Oudot, C., Auclerc, M.-F., Levy, V., Porcher, R., Piguet, C., Perel, Y., ... Baruchel, A. (2008). Prognostic Factors for Leukemic Induction Failure in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia and Outcome After Salvage Therapy: The FRALLE 93 Study. *Journal of Clinical Oncology*, 26(9), 1496-1503.
- [9] Angus DC and van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2013; 369:840-51.
- [10] Hotchkiss RS and Karl IE. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Engl J Med* 348;2 January 9, 2003

- [11] Sierrasesúmaga Luis y Federico Antillón Klussman. Tratado de Oncología Pediátrica Enfermedades malignas del niño y del adolescente. 1ra edición: 2006, PEARSON Prentice Hall.
- [12] Bateman CM, Colman SM, Chaplin T, et al.: Acquisition of genome-wide copy number alterations in monozygotic twins with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 115 (17): 3553-8, 2010.
- [13] Pizzo Philip A and Poplack David G. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 2015; 7th Ed. Lippincott Williams & Wilkins.
- [14] PDQ Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Actualización: 08/10/2019. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-lla-infantil-pdq>. Fecha de acceso: 30/05/2020.
- [15] Protocolo de manejo para pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda no tratados previamente. Hospital Infantil de México Federico Gómez. 2003. Disponible en: <http://himfg.com.mx/>. Fecha de acceso: 16/06/2020.
- [16] Prucker C, Attarbaschi A, 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-Münster study group. *Leukemia*. 2009 Jul;23(7):1264-9.
- [17] Chameides L, Samson RA, Schexnayder SM, et al. Pediatric Advanced Life Support Provider Manual. American Heart Association/American Academy of Pediatrics, USA 2011: 72-74.
- [18] Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The Natural History of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). *JAMA*, 273(2), 117.
- [19] Angus DC and van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2013; 369:840-51.
- [20] Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, et al: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45:486–552.
- [21] Glauser MP. Pathophysiologic basis of sepsis: Considerations for future strategies of intervention. *Crit Care Med* 2000 Vol. 28, No. 9 (Suppl.).

- [22] Hotchkiss RS and Karl IE. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Engl J Med* 348;2 January 9, 2003.
- [23] Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Initiation of Inappropriate Antimicrobial Therapy Results in a Fivefold Reduction of Survival in Human Septic Shock. *Chest* 2009;136;1237-1248.
- [24] Kirby J, Dolendo M, Guimera D, et al. Predictors of Wait-Time for Antibiotic Initiation and Association of Wait-Time With Hospital Length of Stay And ICU Admission Among Children With Cancer at the Southern Philippines Medical Center. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Apr;61(4):680-6.
- [25] Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006 Vol. 34, No. 6.

XVII. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Debido al desenlace de algunos pacientes durante la inducción a la remisión, los expedientes no se encuentran disponibles, por lo que no es posible obtener todos los datos necesarios de dichos pacientes; esto podría generar sesgo en el estudio.

XVIII. ANEXOS
