



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

**PRINCIPALES CAUSAS DE MORBI-MORTALIDAD
DEL PACIENTE ONCOLÓGICO, ESTUDIO A 5
AÑOS (2015-2020)**

TESIS

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

**PRESENTA:
ASTRID ZOE LOPEZ VALDEZ**

**TUTOR DE TESIS Y/O
ROCIO CARDENAS CARDOS**

**ASESORES METODOLÓGICOS
DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO**



CIUDAD DE MÉXICO, 2022.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE:

•	Resumen	3
•	Introducción	4
•	Marco teórico	4
•	Planteamiento del problema	8
•	Pregunta de Investigación	10
•	Justificación	10
•	Hipótesis	10
•	Objetivos	10
•	Objetivo general:	10
•	Objetivos específicos	11
•	Material y métodos	12
•	Análisis estadístico	13
•	Resultados	13
•	Discusión	18
•	Conclusiones	19
•	Referencias	20
•	Cronograma de actividades	24

PRINCIPALES CAUSAS DE MORBI-MORTALIDAD DEL PACIENTE ONCOLÓGICO, ESTUDIO A 5 AÑOS (2015-2020)

RESUMEN:

ANTECEDENTES: El cáncer en la infancia y adolescencia es una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo, de los cuales la leucemia representa hasta un 48%, con una sobrevida del 80% en países de altos ingresos económicos, contrastando con un 20% en países con medianos ingresos, como es el caso de México. El cuadro clínico de la enfermedad es producto tanto de la proliferación de blastos y disminución de líneas celulares, así como al estadio clínico al momento del diagnóstico. A este factor se agrega a su vez la toxicidad y/o complicaciones secundarias tanto a la enfermedad como al tratamiento de la misma, impactando directamente en el número de ingresos hospitalarios, días de estancia, así como secuelas e incluso en la mortalidad de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo, en el cual se revisaron los expedientes de pacientes menores de 18 años, diagnosticados en el instituto nacional de pediatría de 01 de Enero del 2015 al 31 de Diciembre del 2020. El análisis fue descriptivo, teniendo variables cuantitativas en función de días de estancia, número de ingreso. En cuanto a las variables cualitativas se agruparon en proporciones.

RESULTADOS: Se obtuvieron 153 expedientes, de los cuales únicamente 125 cumplió con los criterios de inclusión, de los cuales 59.2% de la muestra estaba conformada por niños y 40.8% por niñas. Más del 85% de los pacientes eran de alto riesgo para recaída al momento del diagnóstico. El promedio de días de estancia hospitalaria fue de 8.11 días (desviación estándar 8.71 días). En nuestra Institución los ingresos en este tipo de paciente, por causa secundaria, es decir, infecciones, toxicidad asociada al tratamiento, representó 41.8% de sus hospitalizaciones durante el periodo estudiado (592), con un promedio de días de estancia hospitalaria de 8.06 días (desviación estándar 10.71 días). La principal causa de este tipo de hospitalización la infecciosa, donde el diagnóstico más frecuente fue la fiebre y neutropenia. Únicamente 2.5% de las hospitalizaciones requirió ingreso al servicio de terapia intensiva, de los cuales el 75% de los casos es producto de un ingreso no electivo. De las hospitalizaciones 99.4% fueron por mejoría clínica, mientras que 0.5% (7) de los egresos culminaron fallecimiento, siendo el choque séptico la causa más frecuente, y 0.1% (1) por alta voluntaria. En cuanto a los resultados observados durante el curso de la enfermedad 34 pacientes (27%) iniciaron vigilancia, de los cuales 3 presentaron recaída (8.8%), culminando con el deceso de 2 de ellos durante el periodo de estudio; 4 de los pacientes entraron a protocolo TAMO (3.2%). 18.4% del total (23) tuvieron recaída, 87% temprana y 13% tardía, siendo el principal sitio médula ósea; 10.4% de los pacientes (13) abandonaron el tratamiento durante la inducción a la remisión; 31 pacientes de los 125, es decir 19.2% se encontraban aún en tratamiento para el momento de corte del estudio en cuestión.

CONCLUSIONES: En México la leucemia linfoblástica aguda sigue siendo la principal causa de cáncer infantil; se observó que las causas de hospitalizaciones fue compatible con lo observado en la literatura universal, así como las causas de mortalidad. Es importante establecer tanto como programas preventivos, así como

ANTECEDENTES

El cáncer en la infancia y la adolescencia es una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo, en México ocupa la primera causa de mortalidad como enfermedad, especialmente en el grupo de 5 a 14 años de edad.⁸ De acuerdo con estimaciones hechas por Globocan 2018: cada año se diagnostican 18 millones de casos nuevos en todo el mundo, donde más 200 mil corresponden a niños y adolescentes. En el caso de países de altos ingresos económicos la sobrevivencia esta por arriba del 80%, sin embargo, en países de bajos y medianos ingresos económicos representa únicamente el 20%; esta diferencia en la sobrevivencia se asocia a varios factores, especialmente en el retraso del diagnóstico preciso y oportuno, poco/nulo acceso al tratamiento, la alta tasa de abandono del tratamiento, defunciones tempranas asociadas a toxicidad, recidivas, etcétera.

En México se contó con datos al registro de Cáncer hasta 1940, a través de la campaña Lucha contra el cáncer, y no fue hasta el año de 1892 hasta que se establece el registro nacional de Cáncer dentro de la Dirección general de Epidemiología, en el que participan 34 unidades médicas; en 1994 se establece el Registro histopatológico de neoplasias malignas. En cuanto al registro de los casos de cáncer en niños, se habían realizado publicaciones aisladas hospitalarias, principalmente centradas en leucemias; fue hasta 1995 en el Boletín Médico del Hospital Infantil de México donde se publicó el primer artículo sobre la incidencia de cáncer en niños que habitan el Distrito Federal, concentrándose los datos obtenidos del Hospital Infantil de México, Hospital General de México, Hospital de pediatría del Centro Médico Siglo XXI de instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Oncología y Hematología del Hospital del Centro Médico La Raza, el Hospital 20 de Noviembre del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado y el Instituto Nacional de Pediatría, tomando 5022 casos atendidos de 1982 – 1991, reportando tanto la incidencia general, como por grupo de edad. A partir de la experiencia obtenida con ese y estudios posteriores, en 1996 el Hospital Centro Médico Siglo XXI crea el primer registro de cáncer en niños con base poblacional, en el cual concentraba los casos de los principales hospitales del IMSS, obteniéndose información tanto de la incidencia y tendencia del cáncer en niños residentes del Distrito Federal, Estado de México, Morelos, Guerrero y Chiapas, registro el cual continúa hasta la actualidad, publicando la incidencia en 11 estados del país.^{1, 4, 5}

EPIDEMIOLOGÍA y ESTADÍSTICAS:

El 3er volumen del International Incidence of Childhood Cancer (IICC) el cual concentra la incidencia a nivel mundial del Cáncer infantil: más de 300 registros basados en la población de 82 países, en el cual se refleja que representa entre un 0,5% y un 4,6%* de la carga total de morbilidad por esta causa. Las tasas mundiales de incidencia oscilan entre 50 y 200 por cada millón* de niños en las distintas partes del planeta.²

En Europa las neoplasias malignas en <20 años están presentes en el 1% de la población.²¹ En EUA la North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR) y Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) las cuales compilaban y reportaban la incidencia de registros de cáncer desde 1995 que concentraba 95% de la población; estimó que para el 2014 se esperaban 10450 nuevos casos de cáncer en niños (<14 años) y 1350 muertes para el 2014, y 5330 nuevos casos en adolescentes (15-19 años) y 610 muertes, representando el 1% de casos diagnosticados en EUA.^{15, 17, 19}

En un artículo de un estudio retrospectivo de pacientes registrados entre Enero 2007 a Diciembre 2012 había en total 14 178 pacientes, donde el 49.8% representaban leucemia, 9.9% linfoma y 9.4% tumores del SNC, que al ser agrupados por edad, la mayor incidencia la representaban los niños entre 0-4 años vs la menor 15 – 18 años, con una afección predominante en el género masculino de 55.5% (ratio M 1.2: F 1): 54.4% de los casos de leucemias, 54.2% de las neoplasias en sistema nervioso central, 64% de los linfomas; siendo la incidencia de 156.9/millón de habitantes/año, comparado con la incidencia publicada en EUA publicada el año previo de 173.4/millón de habitantes/año, lo cual fue un indicador de la gran necesidad de un programa de Salud pública más vigoroso para el manejo del creciente problema: fondos para mejor equipo médico, promoción a pediatras para inscribirse en programas en la subespecialidad de oncología pediátrica.^{19, 22}

De acuerdo con los datos del Registro Nacional de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA), las tasas de incidencia (por millón) hasta el 2017 fueron: 89.6, 111.4 en niños (0-9 años) y 68.1 en adolescentes (10-19 años), la mayor incidencia estaba dada por niños de 0-4 años 135.8 vs 52.6 en adolescentes entre 15-19 años, 56% en los varones vs 44% en mujeres. Los principales casos fueron: Leucemias 48%, Linfomas 12% y Tumores del Sistema Nervioso Central 9%; con un predominio de tumores de SN Simpático, retinoblastoma, tumores renales y hepáticos entre 1-4 años.²²

Siendo los estados con mayor tasa de incidencia en niños: Durango (189.53), Colima (187.42), Aguascalientes (167.36), Sinaloa (163.44) y Tabasco (158.94), y en adolescente: Campeche (149.56), Colima (117.27), Aguascalientes (106.29), Nuevo León (99.79) y Morelos (98.73).^{3, 14}

En cuanto a los datos obtenidos por nuestra institución (Hemato/Oncología, TCPH: Unidad de trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas, Radioterapia) en colaboración con instituciones como HOPI del Hospital ABC Observatorio (Hemato/Oncología pediátrica Integral), CONACIA (Programa de trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas) en el cual de una muestra representada por 14 178 pacientes con cáncer, refleja que el cáncer infantil en México representa 5% de todas las neoplasias la leucemia corresponde al 49.8%, 9.9% linfomas y 9.4% corresponden a tumores del sistema nervioso central; que en cuanto a las agrupaciones por edad se observa una máxima incidencia de 0-4 años 57.1%, con predominio del 55.5% en hombres /7 868 casos). Se observo un incremento entre el 2012 con respecto al 2007 de 2 017 a 2 671 casos, representando una incidencia de 156.9/millón de habitantes. La tasa de mortalidad fue de 5.3/100 mil habitantes/año, sin embargo al dividirse por grupos de edad, se observo una mayor incidencia en los niños de 15-18 años 8.6%, donde la tasa de supervivencia global fue de 68%; de hecho la importancia de dichos artículos es el de reflejar que aunque no ocupa las tasas de incidencia y mortalidad no son equiparables a las de los adultos, se trata de un problema que va en aumento, aunque refleja a su vez la necesidad de más estudios ya que toma en cuenta cierto sesgo en las comunidades rurales (las cuales tendrían una relativa mayor incidencia por la exposición a pesticidas y órganos fosforados), así como la exposición temprana a ciertas infecciones (prevalente en los países en vías de desarrollo) que en ocasiones ha sido considerado etiología de la leucemia aguda en el lactante; otros factores a considerarse es la exposición al tabaco, el surgimiento de la fertilización in vitro. Otro objetivo importante por resaltar en dicho

estudio es el hecho de que en aquellos años únicamente había 55 instituciones acreditadas, las cuales trataron a 35 591 pacientes (14 178 nuevos y 21 413 subsecuentes), reflejando que un oncólogo pediatra trató en promedio 392 pacientes nuevos y subsecuentes en 6 años, lo que remarca la necesidad de mayor cantidad de personas especialistas en el campo.^{3, 4, 5, 13, 14, 15}

LEUCEMIA

La leucemia es el cáncer más frecuente en el menor de 15 años. Contrario a lo observado en los pacientes adultos, la Leucemia linfoblástica aguda representa el 80-85% de las neoplasia hematopoyéticas, a diferencia de la leucemia mieloide aguda que representa el 15-20%. La leucemia de estirpe B constituye el 80% de las leucemias, de acuerdo a estadísticas de países con altos ingresos económicos, tiene un pico de mayor incidencia en los niños entre los 2 y 5 años de edad, lo cual contrasta con la leucemia linfoblástica aguda T, la cual representa el 10-15%, en la cual se observa un mayor pico de incidencia durante la pubertad y adolescencia; sin embargo, en 90% de los casos no se identifica algún agente causal, y en cuanto al 10% restante es atribuible a alteraciones genéticas ya definidas, principalmente relacionados con la reparación del ácido desoxirribonucleico y la regulación de ciclo celular.²⁴

Las manifestaciones clínicas de la leucemia son resultado de la proliferación de blastos (linfocitos inmaduros) en la médula ósea y disminución de las líneas celulares normales, así como la infiltración de estas células aberrantes a otros órganos; el inicio de la sintomatología se presenta días a semanas previas al diagnóstico.

El pronóstico de la enfermedad está dado tanto por criterios clínicos como biológicos, los cuales buscan definir a aquellos pacientes con riesgo de recaída. La utilidad en esto consiste en pautar protocolos terapéuticos “adaptados a factores pronósticos”, con el fin de acercarse a las tasas de curación de países con altos ingresos económicos, la cual se encuentra entre el 85-90%, independientemente del riesgo con que se categorice al diagnóstico la leucemia.²⁴ Los factores pronósticos relacionados con el paciente consisten en:

- Edad del paciente al diagnóstico: De acuerdo con todos los estudios hechos hasta el momento, un factor de buen pronóstico es el inicio de la enfermedad en niños de 1-9 años. En cuanto a los grupos etarios fuera de este rango, se observa un mal pronóstico para la enfermedad; en el caso de los lactantes menores de un año frecuentemente tienen una mutación en el gen MLL (región 11q23). En el caso de los pacientes de 10 años o más, como ya se mencionó existe una mayor incidencia de Leucemia linfoblástica aguda de células T, así como peor tolerancia a la quimioterapia.
- Anomalías genéticas: Se considera e mal pronóstico la hipodiploidía, las traslocaciones: t(9,22) o presencia de cromosoma Filadelfia, y t(4,11) que da lugar a la mutación MLL.

Factores pronósticos relacionados con la enfermedad:

- Leucocitosis mayor a 50 000 células /milímetros metro cúbico.
- Inmunofenotipo T, el cual únicamente refleja la necesidad de intensificación de la quimioterapia.

Factores relacionados la respuesta inicial al tratamiento:

- Ventana esteroidea, es decir intervalo (7 días) en el cual se da al paciente prednisona a dosis altas, posterior a lo cual se valora la disminución de blastos en la médula ósea.
- Enfermedad residual posterior a la inducción y posteriormente a la consolidación.

Las probabilidades de cura en el cáncer en niños, en general, son máximas durante la fase inicial del tratamiento, y las recidivas son mucho menores en cáncer primario. El aumento en las tasas de curación en 1970 son resultado de la participación colectiva tanto de pacientes como de médicos en programas de investigación clínica. En EUA el National Cancer Institute's Clinical Trials Cooperative Groups está asociado a la disminución de >80% de la mortalidad pese al aumento global en la incidencia.^{2, 6, 9}

El tratamiento es esencialmente con quimioterapia, y se divide en 3 etapas fundamentales: Inducción a la remisión cuyo objetivo consiste en lograr la eliminación completa, expresado como menos de 5% de blastos en la médula ósea, y que también busca la restauración de la hematopoyesis; esta abarca corticoterapia a dosis elevadas y 2 a 4 medicamentos de quimioterapia, principalmente a la administración combinada en un periodo de cuatro a seis semanas como vincristina, corticosteroides (prednisona, prednisolona o dexametasona), asparaginasa, y en el caso de leucemias de alto riesgo se agrega una antraciclina (doxorrubicina o daunorrubicina). La introducción de bloques de intensificación post-inducción ha contribuido en los eventos libres de enfermedad, así como, la sobrevida general en aquellos pacientes categorizados como Leucemia de alto riesgo para recaída; más se debe de tomar en cuenta un balance entre la intensificación y el riesgo de toxicidad secundaria al tratamiento.²⁷ Consolidación e intensificación, seguido por la fase de mantenimiento, siendo en promedio la duración del tratamiento de 2 años.²⁴ De acuerdo con un estudio hecho por Hospitales de la Secretaria de Salud, durante el inicio de la enfermedad (del diagnóstico a la fase de consolidación) se presentan más de 60% de las complicaciones, dándose 3.4 veces más las complicaciones hematológicas durante la inducción comparado con la fase de mantenimiento y 10 veces más las metabólicas.²⁸ En el caso de México, la mortalidad es de las más elevadas en el mundo e incluso comparado con los países con medianos ingresos económicos.²⁹

Los principales medicamentos empleados en la quimioterapia consisten en la vincristina, L-asparaginasa, antraciclinas, ciclofosfamida, la aracitina, el metotrexato y la 6-mercaptopurina. En el caso de la Leucemias con mutaciones específicas se ha beneficiado del uso inmunoterapia, así como el Trasplante de células hematopoyéticas, el cual tiene indicaciones precisas, siendo una de ellas la leucemia linfoblástica aguda con falla en la inducción a la remisión.

Gracias a la estratificación adecuada de los pacientes al diagnóstico, se ha conseguido adaptar el tratamiento en función de la agresividad predecible de la enfermedad, consiguiendo mejorar la supervivencia global a 5 años del 85-90%, presentándose recaídas en 10-15% de los pacientes.²⁴

Con lo anterior, es importante mencionar que el riesgo de tratamiento excesivo se da principalmente si no se refiere al paciente a un centro especializado y capaz de contrarlar los efectos adversos que puedan presentarse.⁸ Los **efectos adversos agudos**, motivo de urgencias oncológicas, son trastornos resultado de cambios

metabólicos, depresión de la médula ósea y compresión de estructuras vitales por el tumor (en el caso de infiltración de células leucemoides). Con el fin de mejorar la sobrevida y estandarizar el manejo de dichos eventos asociados al curso del tratamiento existen algoritmos, como la Guía Clínicas de atención de los niños con cáncer del Children's Oncology Group (GCCOG), las cuales contemplan todo panorama esperado, de acuerdo a las características clínicas del paciente, ejemplo de ello en el uso de antibiótico terapia en la primera hora en el paciente con cáncer que acude por fiebre al servicio de urgencias. En lo observado en un estudio Mexicano en el cual analizaba las complicaciones durante el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, donde se vió que >50% de las muertes se daban antes de la inducción. De acuerdo al orden de frecuencia con el que se presentan las siguientes complicaciones en el paciente con cáncer, consisten en:

MIELOSUPRESIÓN

De acuerdo con un estudio retrospectivo realizado en el Centro Médico La Raza, en el cual se diagnosticaron 463 pacientes, de los cuales 5.4% fallecieron entre el periodo 2009 y 2014 durante la fase de inducción a la remisión, de los cuales 60% consistían en Leucemias de alto riesgo, con 5 veces más elevada la mortalidad temprana que lo reportado por lo países de medianos ingresos, sin diferencia significativa en las principales causas de muerte, que fueron choque séptico y hemorragias. La principal causa de muerte temprana consiste en choque mixto(séptico y hemorrágico), 30% de las cuales 4 semanas posterior al diagnóstico al diagnóstico de acuerdo estadísticas del IMSS.^{28, 29}

El principal motivo de ingreso al servicio de urgencias en este tipo de paciente consiste en las infecciones, consistiendo en más de un 30% de las causas de muerte. Estas se presentan con frecuencia durante periodos de neutropenia (<1500/mm³), los cuales con lleva riesgo de infección potencialmente mortal. De acuerdo a un estudio realizado en Honduras, se ha reportado que esta complicación se presenta principalmente durante la etapa de inducción a la remisión (64.6%, con 10% de mortalidad). Estos pacientes deben hospitalizarse para inicio de antibiótico empírico de amplio espectro en espera de resultados de hemocultivos, urocultivos o determinación de foco de infección; el tratamiento se mantiene hasta la disminución de la temperatura y aumento de la cifra de neutrófilos, de persistir la fiebre más de 3 a 5 días se debe de plantear la posibilidad de infección fúngica. En el estudio ya mencionado previamente hecho por el Instituto Mexicano del Seguro Social, el sitio de infección más frecuente (32%) fue el colón (colitis neutropénica), seguido por sepsis asociada a los cuidados de la salud (12%) en las cuales no se logró aislamiento del foco infeccioso.²⁹

Sí se prevé una inmunodepresión intensa o prolongada se debe de realizar profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol.^{6, 12, 13, 18} De acuerdo con una revisión vieja (2012), en la cual se valoraba el uso de profilaxis antibiótica (quinolonas y trimetoprim-sulfametoxazol) en aquellos pacientes con neutropenia afebril posterior una quimioterapia altamente aplasante, con el fin de disminuir la mortalidad, en el cual se observó que su uso reducía el riesgo de muerte (46 ensayos, 5635 participantes; riesgo relativo [RR] 0,66; IC del 95%: 0,55 a 0,79)" y riesgo de muerte relacionado con la infección "(43 ensayos, 5777 participantes; RR 0,61; IC del 95%: 0,48 a 0,77), a su vez en dichos ensayos se redujo significativamente la aparición de fiebre, infección clínicamente y microbiológicamente documentada,

entre otros indicadores de infección.²⁶ De acuerdo con un estudio retrospectivo del 2013 al 2016 en el cual se valoraba el desenlace de 179 pacientes con fiebre y neutropenia basado en el tiempo de uso de antibióticos, donde la media de inicio de antibióticos fue de 76 minutos (con un rango de 58-105 min), donde la incidencia de bacteremia era mayor cuando la administración era mayor a los 60 min, sin impacto en la mortalidad, días de estancia hospitalaria, ingreso a terapia intensiva.²⁸

En cuanto a la anemia y la trombocitopenia, pueden ser producto tanto por la enfermedad en sí, o presentarse en casi todos los protocolos de quimioterapia; estas deben de corregirse con transfusión hemoderivados, los cuales de acuerdo con un estudio realizado Hospitales pediátricos de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México se consideró como ideal el inicio de transfusión en menos de 2 horas posterior al ingreso al servicio de urgencias.²⁸ Hasta 90% de los pacientes cursan con algún evento de hemorragia durante la fase de inducción de acuerdo con lo observado en la literatura, las cual frecuentemente se presenta en pulmón, piel y tubo digestivo.²⁹

SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

Representa 95% de las complicaciones metabólicas. Esta es producto de la liberación de cantidades elevadas de ácido úrico, fósforo y potasio por la muerte de las células tumorales, secundario a lo cual puede ocasionarse deterioro de la función renal por hiperuricemia, la cual puede generar un círculo vicioso potencialmente mortal. Este puede aparecer precozmente en el caso de tumores de gran volumen (linfoma de Burkitt, linfoma linfoblástico y leucemia con alta leucocitosis), suele presentarse 12 a 48 horas después de iniciada la quimioterapia. Es importante previo al inicio de la quimioterapia tomar controles de electrolitos séricos y química sanguínea, así como una hiperhidratación adecuada. El manejo consisten en alopurinol para prevenir la acumulación adicional del ácido úrico, y en el caso de paciente de alto riesgo el uso de rasburicasa.^{6, 12, 13}

DOLOR

Es fundamental una analgesia adecuada, las recomendaciones de la OMS son de gran utilidad en el tratamiento del dolor asociado al cáncer.

DESNUTRICIÓN

La pérdida ponderal asociada al tratamiento, puede ser de más del 10% En ocasiones puede ser secundario a náuseas estomatitis y vómitos; la malnutrición es un riesgo específico en los pacientes que reciben radioterapia (especialmente en abdomen cabeza y cuello) y quimioterapia a dosis altas. Es importante considerar el uso de suplementos alimenticios, e incluso la alimentación por sonda enteral o el inicio de nutrición parenteral.

Uno de los fármacos empleados en el cáncer infantil, y específicamente en la leucemia es el uso de antraciclinas, que de acuerdo a una revisión de Cochrane que tomaba en cuenta estudios desde 1966 hasta 2013, en el cual se comparaba cualquier tipo de tratamiento con y sin antraciclinas, con el fin de estudiar tanto su eficacia antitumoral y cardiotoxicidad, siendo uno de los cánceres estudiados la Leucemia linfoblástica aguda (3 ensayos, 912 niños), linfoma no Hodgkin (1 ensayo, 284 niños) y leucemia mieloide aguda (1 ensayo, 394 niños), se observó que en el caso de la Leucemia linfoblástica aguda no hubo mejor eficacia en la actividad antitumoral, sin

embargo, se debe de tener en cuenta que el objeto de estudio en ninguno de los estudios se demostraba directamente la “ausencia de efecto”.²⁵ En general se observó una menor tasa de cardiotoxicidad en aquellos pacientes en los cuales no se incluyó su uso como parte del protocolo.²⁵

El principal paradigma en el cáncer infantil y del adolescente, son los efectos adversos tardíos, ya que el daño a los tejidos con poca capacidad de reparación va producir un déficit prolongado y/o permanente; los efectos pueden ser producto del tumor o del tratamiento. La presencia de efectos adversos dependen tanto de la edad del niño al momento de tratamiento, como localización del cáncer y tratamiento aplicado.^{6, 7, 11}

Los efectos adversos tardíos pueden causar morbilidad importante, ejemplo una recepción quirúrgica efectiva puede provocar la pérdida de estructuras funcionales importantes, la radioterapia puede provocar daño orgánico irreversible, muchos problemas relacionados con esta no se manifiestan hasta que el paciente ha terminado de crecer (asimetría de zonas o extremidades), la irradiación de glándulas que pueden ocasionar hipotiroidismo, disfunción hipofisaria o esterilidad; o en médula ósea donde produce retraso del crecimiento.^{6, 15, 16}

A su vez la quimioterapia implica riesgo de daño orgánico duradero, ejemplo la leucoencefalopatía luego de la administración de dosis altas de metotrexato, la esterilidad en pacientes masculinos tratados con alquilantes, el daño miocárdico causado por antraciclina, la fibrosis pulmonar por bleomicina, la disfunción renal por ifosfamida, nitrosourea o platino, y la pérdida auditiva por cisplatino. La aparición de las secuelas suele asociarse con la dosis de quimioterapéutico y suele ser irreversible. Deben realizarse pruebas antes y durante el tratamiento para comprobar que no hay daños previos y vigilar los efectos adversos provocados.¹⁶

El efecto adverso tardío más grave es la aparición de segundos tumores asociados a quimioterapia en pacientes curados de un primer cáncer; el riesgo es acumulativo y aumenta alrededor de 0.5% al año con una incidencia aproximada del 12% a los 25 años del tratamiento. Por ello los pacientes tratados deben evaluarse cada año, con atención especial a los posibles efectos adversos tardíos.^{6, 16, 17}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Cada año se diagnostican 18 millones de casos nuevos de cáncer en el mundo, de los que más de 200 mil corresponden a niños y adolescentes; siendo la sobrevivencia variable, en función al nivel de desarrollo del país, que va de >80% en países desarrollados vs. 20% en países en vías de desarrollo/subdesarrollados. Esta diferencia se basa en la incapacidad para obtener un diagnóstico preciso y oportuno, al poco/nulo acceso al tratamiento, abandono del tratamiento, defunciones por toxicidad, recidivas, etcétera. La tasa de incidencia hasta el 2017, por millón de habitantes fue de 89.6, 111.4 en niños (0-9 años) y 68.1 en adolescentes (10-19 años), la mayor incidencia estaba dada por niños de 0-4 años 135.8 vs 52.6 en adolescentes entre 15-19 años, 56% en los varones vs 44% en mujeres. Los principales casos fueron: Leucemias 48%, Linfomas 12% y Tumores del Sistema Nervioso Central 9%; con un predominio de tumores de SN Simpático, retinoblastoma, tumores renales y hepáticos entre 1-4 años.^{2, 15}

En la búsqueda de artículos que trataran sobre la incidencia de causas de morbimortalidad en el paciente pediátrico/adolescente oncológico, observé que a pesar de tenerse la noción de las principales complicaciones: infecciosas, depleción medular, toxicidad asociada al tratamiento, no existe un porcentaje estimado que concentré la

frecuencia con las que estas se presentan. Así mismo, en esta y en otras instituciones de tercer nivel, no existe una estadística de dichas cuestiones.

Por tanto, surgen las siguientes: **PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las principales morbilidades, y cuál es la prevalencia?

¿Cuál la causa de hospitalización de hospitalizaciones anuales que presenta el paciente con leucemia?

¿Cuál es la mortalidad específica que presenta cada morbilidad asociada con el cáncer?

HIPÓTESIS:

Las principales causas de morbi-mortalidad en los pacientes diagnosticados con leucemia en el Instituto Nacional de Pediatría son aquellas relacionadas con procesos infecciosos, poca respuesta al tratamiento, o recaída, las cuales pueden tener asociación con el tipo de protocolo establecido

JUSTIFICACIÓN:

En el análisis de la población del Instituto, únicamente se tomarán en cuenta la principal causa de cáncer infantil leucemia con el fin de poder generalizar y extrapolar los hallazgos a la población general. El cáncer infantil en México representa el 5% de todas las neoplasias, por lo tanto, no constituye un verdadero problema de salud pública, de acuerdo con estas estadísticas, sin embargo, si lo vemos en relación con la tasa de mortalidad de todos los padecimientos en pediatría el cáncer es la segunda causa de mortalidad entre 4 y 15 años en México, antecedido por los accidentes.^{2, 5}

La importancia de concentrar esta información es que puede utilizarse como una oportunidad a estudiar para optimizar el manejo y proveer las posibles complicaciones, así como reflejar los puntos críticos a trabajar en la institución, buscando equiparar la sobriedad que tiene el cáncer infantil en los países desarrollados; que, a su vez, podría propiciar el mismo estudio en el resto de las instituciones (públicas y privadas), con el fin de aumentar los resultados obtenidos a nivel nacional.

Por el momento no hay estudios previos al respecto, sin embargo, puede ser de gran utilidad para todos los servicios involucrados en el manejo del paciente.

OBJETIVOS:

GENERAL:

Determinar las principales causas de morbi-mortalidad en pacientes con diagnóstico de leucemia en los años 2015 a 2020; y plantear estrategias preventivas para disminuir dichos indicadores.

ESPECÍFICOS:

- Determinar el número de pacientes con diagnóstico de leucemia en el periodo 2015-2020.
 - Conocer el porcentaje de masculinos y femeninos diagnosticados en ese periodo
- Prevalencia de las principales causas de ingreso hospitalario.

- Describir las determinantes asociadas a cada morbilidad como: días de estancia hospitalaria, número de pacientes que ameritaron ingresar a UTIP. Protocolo asociado a mayor:
 - Hospitalizaciones de causa secundaria
 - ... por infecciones
 - ... por toxicidad
 - Número de recaídas
- Porcentaje de ingresos anuales
 - Tipo de hospitalización
 - Hospitalizaciones iatrogénicas
- Calcular la mortalidad específica que presenta cada hospitalización durante el curso clínico del paciente.
 - Principal causa de mortalidad
 - Porcentaje de mortalidad presentada durante la 1ra hospitalización
 - Principal causal
- Establecer estrategias que involucren tanto la atención hospitalaria, como el núcleo familiar, con el fin de disminuir las complicaciones presentadas en los pacientes con leucemia.

MATERIAL Y MÉTODOS:

a) Clasificación de la investigación: Estudio Retrospectivo y longitudinal (del año 2015 al 2020), analítico, observacional.

b) Universo de estudio:

Criterios de inclusión:

1. Pacientes que tengan diagnóstico de base leucemia aguda.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con diagnóstico oncológico de leucemia que presenten recaída.
2. Pacientes con comorbilidades diagnosticadas previo al año 2015.
3. Pacientes con poco apego a tratamiento médico.
4. Pacientes referidos con diagnósticos de Leucemia y con tratamiento previo

Criterios de eliminación:

1. Estadios avanzados de la enfermedad, presencia de metástasis o cáncer secundario.

VARIABLES:			
Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Prevalencia	Se define como la proporción de individuos en una población que tienen un atributo particular en un momento específico o durante un período específico.	De razón	Porcentaje
Letalidad	Definida como el cociente de entre el número de fallecimientos a causa de determinado factor en un periodo de tiempo y el número de afectados por ese mismo factor.	De razón	Porcentaje
Promedio de días de estancia hospitalaria por causa específica	Número de días que, en promedio, permanecen los pacientes internados en el hospital por una morbilidad específica.	Intervalo	Días
Días de presentación a partir del alta	Número de días que, en promedio, tardó en instaurarse el cuadro clínico de determinada morbilidad a partir del alta hospitalaria previa.	Intervalo	Días
Búsqueda oportuna de atención médica	Tiempo transcurrido desde que el paciente inició con síntomas de una morbilidad determinada (fiebre, vómito, diarrea, tos, disnea) y el momento en el que buscó atención médica.	Nominal	1 = Menos de 24 horas. 2= Más de 24 horas.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

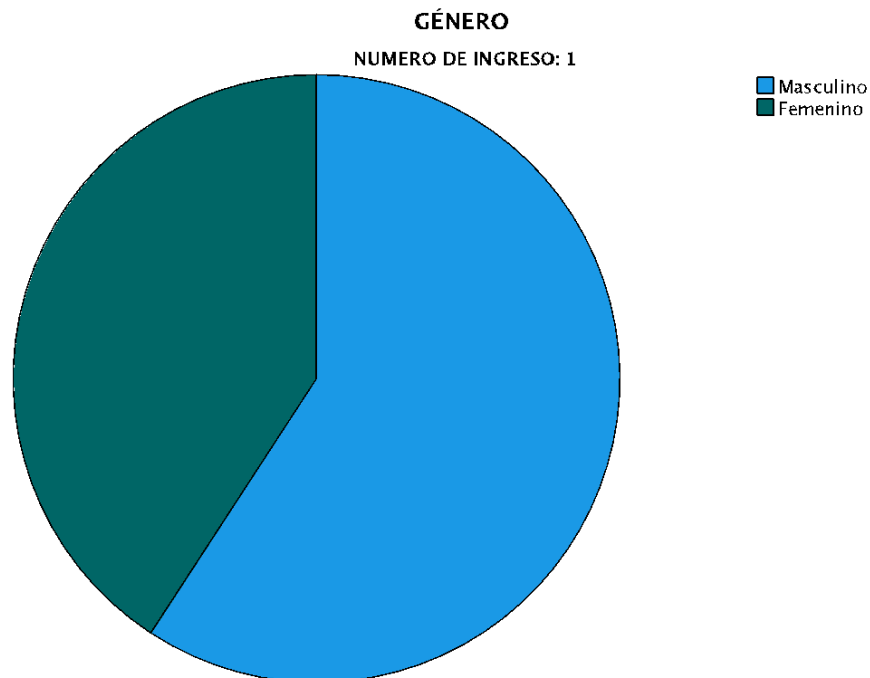
Se hará un muestreo en donde se incluirá la totalidad de expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia aguda del periodo comprendido del 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2020

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó una comparación entre las tasas de prevalencia, letalidad, días de estancia hospitalaria, así como los resultados obtenidos en función al protocolo.

RESULTADOS

Se llevo a cabo un estudio de tipo observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo, el cual se limitó a pacientes ingresados en el periodo de 2015 a 2020 con neoplasia hematológica, obteniéndose 153 expedientes, de los cuales únicamente 125 pacientes cumplían la característica de ser de reciente diagnóstico, sin uso de tratamiento previo, siendo 59.2% niños y 40.8% niñas. Otra grafica de la estirpe más frecuente. Descripción demográfica de la población síntomas o signos más frecuentes

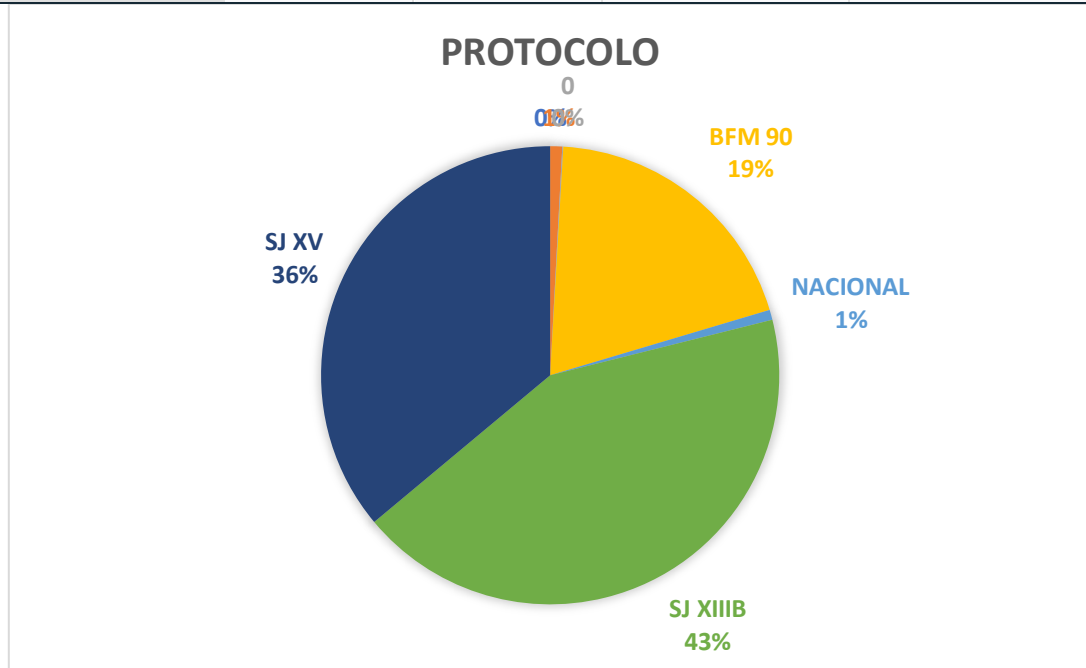


De los cuales 19.5% fueron tratados con el protocolo BFM 90, 0.7% con el protocolo nacional, 42.8% con el protocolo San Judas XIII B, 36.1% con el protocolo San Judas XV y un 0.1% que no ingreso a inducción a la remisión secundario a complicaciones de la actividad tumoral.

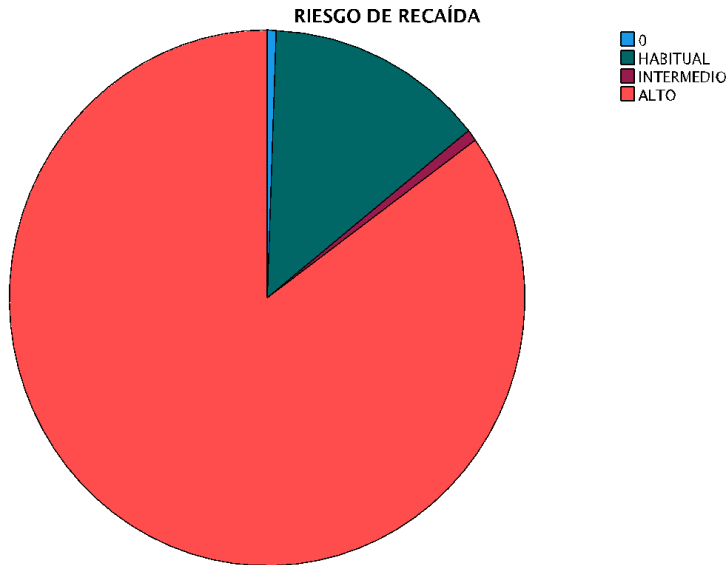
PROTOCOLO

Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
------------	------------	-------------------	----------------------

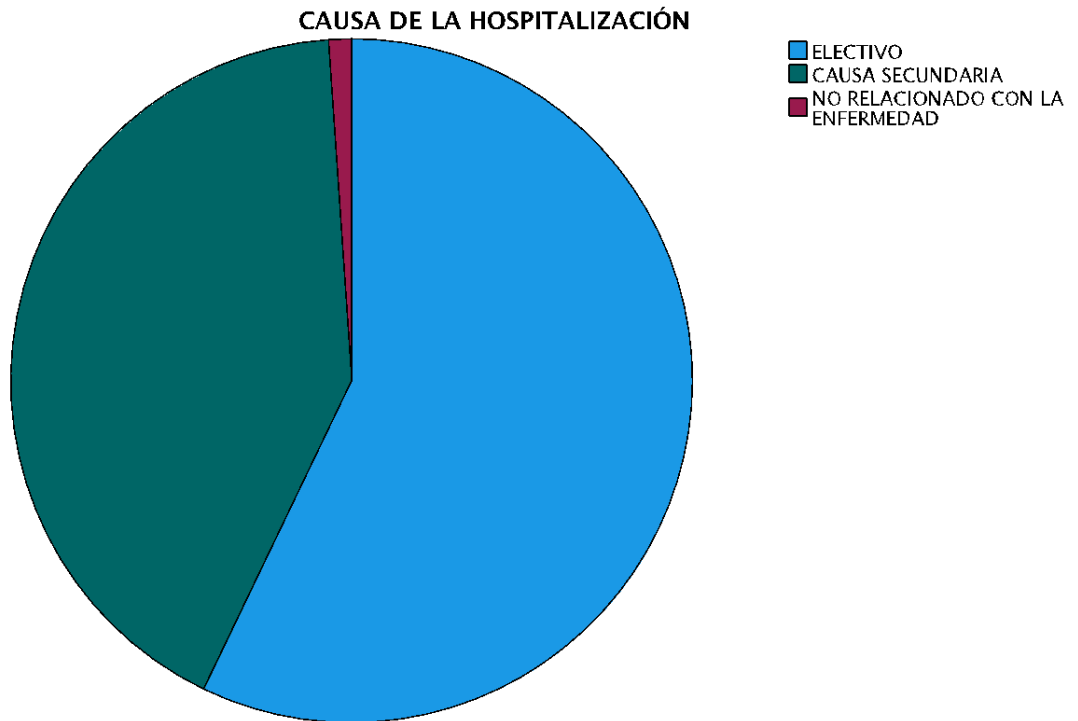
álido	V	12	,8	,8	,8	
	0	1	,1	,1	,9	
	90	BFM	276	19,5	19,5	20,4
	ONAL	NACI	10	,7	,7	21,1
	XIIIB	SJ	607	42,8	42,8	63,9
		SJ XV	511	36,1	36,1	100,0
		Total	1417	100,0	100,0	
				0		



13.7% de los pacientes fueron categorizados de acuerdo al riesgo de recaída como Leucemia de riesgo habitual, 0.7% de los pacientes eran de riesgo intermedio, siendo el 100% pacientes con linfoma; 85% de alto riesgo y 0.6% no categorizados por abandono de tratamiento. En cuanto a la estirpe de las neoplasias estudiadas 88.4% eran leucemias linfoblásticas agudas B y 8.3% estirpe T, 1.6% leucemias mieloides agudas, 0.1% eran bifenóticas y 1.6% linfomas.



Los pacientes de leucemia representaron, en el periodo en estudio 1416 hospitalizaciones; el máximo de reingresos hospitalarios fue de 31, representando el 0.1% de las hospitalizaciones. Del total de hospitalizaciones 57.1% fueron de causa electiva (809 para tratamiento programado), 41.8% por causas secundarias a la enfermedad (592) y 1.1% de causas no relacionadas a la enfermedad (15).



Del total de hospitalizaciones 8.6% curso estancia hospitalaria en el servicio de urgencias; 74.1% de las hospitalizaciones fueron en piso de oncología, de las cuales sólo 2.7% presentaron complicaciones que requiriesen su ingreso a Unidad de terapia intensiva pediátrica.

LUGAR ESTANCIA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	URGENCIAS	329	23,2	23,3	23,3
	HOSPITALIZACIÓN	1048	74,0	74,1	97,3
	UTIP	38	2,7	2,7	100,0
	Total	1415	99,9	100,0	
Feridos	Sistema	1	,1		
Total		1416	100,0		

Los días de estancia intrahospitalaria de acuerdo a la causa de hospitalización fueron de las 809 hospitalizaciones de tipo electiva el promedio de días fue de 8.11 días (desviación estándar de 8.71 días), siendo el mayor número de días de 160, que se presentó durante la primera hospitalización; en cuanto a hospitalizaciones por causa secundaria fueron 592 hospitalizaciones de las cuales el promedio fue de 8.06 días (desviación estándar de 10.71 días), con un máximo de días de estancia de 90 días, de las cuales el 99.66% se dieron en hospitalizaciones subsecuentes y únicamente un 0.33% durante la primera hospitalización; y 15 hospitalizaciones por causas no asociadas al padecimiento de base con un promedio de 1.13 días y un máximo de días de estancia de 5, cuya causa fue quirúrgica, siendo la apendicitis aguda la principal.

DÍAS DE ESTANCIA

		Recuento	Media	Desviación estándar	Máximo	Mínimo
CAUSA DE LA HOSPITALIZACIÓN	ELECTIVO	809	8,11	8,71	160	0
	CAUSA SECUNDARIA	592	8,06	10,71	90	0
	NO RELACIONADO CON LA ENFERMEDAD	15	1,13	1,77	5	0

En cuanto a los pacientes ingresados a Unidad de terapia intensiva pediátrica únicamente hubo 36 ingresos, es decir 2.5% del total de hospitalizaciones, siendo 25% de los pacientes ingresados para administración de quimioterapia programada (9 ingresos) y 75% por causa secundaria (27 ingresos), siendo la causa más frecuente las causas infecciosas; con un promedio de 10 días de estancia

(desviación estándar 8 días) con un máximo número de días de 92 y un mínimo de 2.

En cuanto a las causas infecciosas 30.6% de los ingresos fueron por infecciones adquiridas en la comunidad, principalmente asociadas a fiebre y neutropenia; donde 1.6% de ellas fue diagnosticada luego de su ingreso de manera electiva, difiriendo la administración de quimioterapia. 1.3% fue por infecciones adquiridas en el hospital (es decir infecciones no diagnosticadas a su ingreso o de inicio en menos de 72 hrs posterior a su egreso) y 2.8% se presentaron durante su hospitalización. 0.2% de los ingresos se dieron por infecciones asociadas a dispositivos y 0.8% se presentaron durante la hospitalización. 2.6% de las hospitalizaciones se dieron por infecciones oportunistas, 50% fueron motivo de ingreso y 50% se presentaron durante la hospitalización.

Del total de egresos el 99.4% fueron por mejoría clínica, mientras que 0.5% (7) de los egresos culminaron fallecimiento, siendo el choque séptico la causa más frecuente, y 0.1% (1) por alta voluntaria.

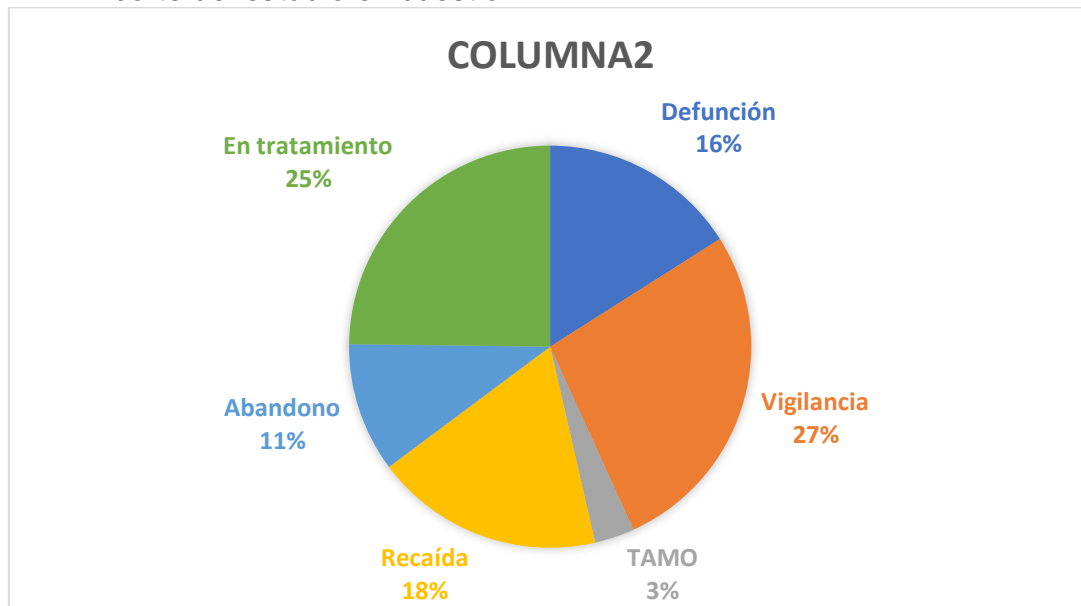
CAUSA DEL ALTA

			Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	A	MEJORÍA	140	99,3	99,4	99,4
		MUERT	7	,5	,5	99,9
	E	VOLUN	1	,1	,1	100,0
		TARIA				
Total			141	99,9	100,0	
Perdidos	P	Sistema	2	,1		
	Total		141	100,0		
			6	0		

En cuanto al desenlace de los pacientes de los 125 paciente con diagnóstico de leucemia:

- 27% (34) iniciaron vigilancia, 6% tratados con el protocolo San Judas XV, 76% con protocolo San Judas XIIIB y 18% con protocolo BFM90. De los cuales 3 (8.8%) presento recaída. De este total 2 de los pacientes (66.66%) falleció antes de la fecha corte del estudio.
- 3.2% (4) de los pacientes entraron a protocolo de trasplante de médula ósea, siendo la principal indicación paciente con falla a la inducción a la remisión.
- 18.4% del total (23) tuvieron recaída, 87% temprana y 13% tardía, siendo el principal sitio médula ósea.
- 10.4% de los pacientes (13) abandonaron el tratamiento durante la inducción a la remisión.

- En cuanto a los restantes 31 pacientes de los 125, es decir 19.2% se encontraban aún en tratamiento para el momento de corte del estudio en cuestión.



20 pacientes, es decir, el 16% murieron entre el 1ro de Enero del 2015 y el 31 de Diciembre del 2020, de los cuales 60% fue posterior a presentar recaída, y 5% por abandono de tratamiento, pudiendo ser este porcentaje superior, dado que únicamente 3 (23%) de los 13 pacientes continuaron seguimiento en el instituto hasta su fallecimiento.

DISCUSIÓN

Comparado con países de primer mundo, en nuestro protocolo observamos que las características demográficas de la población el sexo masculino, sienta la edad promedio, ESTIRPE MÁS FRECUENTE, el tipo de riesgo síntoma más frecuente, lo cual concuerda/no con la causa mundial, más esto última sesgada por el hecho de que al tratarse nuestro Instituto de un centro de referencia de tercer nivel. A su vez observamos que el tipo de leucemia aguda más prevalente es la de alto riesgo, sin embargo, esto no coincide con la estadística global, debido el atraso en el diagnóstico; y el hecho de que, al tratarse de un hospital de tercer nivel, la mayor parte de las leucemias referidas son de alto riesgo, siendo aquellas de riesgo habitual tratadas en segundo nivel. En cuanto al diagnóstico de leucemia se realizó el 100% por aspirado de médula ósea coincidiendo con lo reportado a nivel mundial, y apoyando que este sea el Gold Stantar. MUTACIONES MÁS FRECUENTE

De los que podemos observar en cuanto al tratamiento, el 100% de los pacientes se manejó con quimioterapia. Se observó que X PROTOCOLO TANTOS ALCANZARON REMISIÓN. Tanto el protocolo BFM 90 como SJ XIII B presentaba menores hospitalizaciones secundarias (<40%) lo cual se refleja en menor toxicidad del tratamiento. La base del tratamiento fue la quimioterapia, siendo el protocolo

más utilizado el San Judas XIII B VER SI COINCIDE CON LO REPORTADO A NIVEL MUNDIAL. A su vez este estudio nos lleva a cuestionarnos el protocolo nacional, debido a que 60% de las hospitalizaciones en este fueron de causa secundaria, es decir por toxicidad del protocolo, y el 100% culminó en fallecimiento, sin embargo, no fue el objeto del estudio, y sería necesario ampliar la muestra de pacientes sujetos a dicho protocolo para que tenga relevancia significativa.

CONCLUSIÓN

En México la leucemia linfoblástica aguda sigue siendo la principal causa de cáncer infantil, el promedio de casos nuevos de leucemia en el Instituto Nacional de pediatría son de 30 casos al año promedio, de acuerdo con cifras del 2010, lo cual en la actualidad nos habla de una mayor prevalencia, y por ende un mayor impacto tanto económico como social.

Por lo cual es de suma importancia para este índice de prevalencia de casos nuevos, se cuente tanto con recursos humanos (pediatras sensibilizados, oncólogos pediatras, infectólogos pediatras, intensivistas pediatras...), protocolos estandarizados en los distintos Hospitales de segundo nivel, lo cual disminuiría el número de ingresos en el Instituto, egresos, días de cama hospitalización, mortalidad, en el tratamiento oportuno del segundo nivel; recursos los cuales, podrían emplearse en el manejo de leucemias para protocolo de trasplante, terapia inmunogénica, entre otras opciones de tratamiento, actualmente en desarrollo; sin embargo, todo esto depende la política pública.

REFERENCIAS:

1. Allende-López A, Fajardo-Gutiérrez A. (2011). Historia del registro de cáncer en México. *Revista médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 49 (Supl 1): S27-S32.
2. Global Cancer Observatory [Internet]. Globocan.iarc.fr. 2020 [cited 2 December 2020]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/>
3. CUBO ESTIMACIONES DE POBLACION 2010 - 2018:: Servicios de Información OLAP - DGIS ::: [Internet]. Sinba08.salud.gob.mx. 2020 [cited 2 December 2020]. Available from: <http://sinba08.salud.gob.mx/cubos/ccubopobcensal2010.html>
4. Adolescencia C. Cáncer Infantil en México [Internet]. gob.mx. 2020 [cited 2 December 2020]. Available from: <https://www.gob.mx/salud%7Ccensia/articulos/cancer-infantil-en-mexico-130956>
5. Rivera-Luna, R., Shalkow-Klincovstein, J., Velasco-Hidalgo, L., Cárdenas-Cardós, R., Zapata-Tarrés, M., Olaya-Vargas, A., Aguilar-Ortiz, M., Altamirano-Alvarez, E., Correa-Gonzalez, C., Sánchez-Zubieta, F. and Pantoja-Guillen, F., 2014. Descriptive Epidemiology in Mexican children with cancer under an open national public health insurance program. *BMC Cancer*, 14(1).
6. Nelson. and Kliegman, R., 2016. *Tratado De Pediatría*. Madrid [etc.]: Elsevier, pp.2524-2544.
7. Chaudhuri, A., Wagner, A., Bunnell, C., Gross, A., Green, E., Bowers, D. and Fraile, B., 2019. Impact of an oncology acute care clinic (ACC) in a comprehensive cancer care setting to reduce emergency visits and subsequent hospitalizations: A pilot study. *Journal of Clinical Oncology*, 37(27_suppl), pp.110-110.
8. Bundy, D., Gaur, A., Billett, A., He, B., Colantuoni, E. and Miller, M., 2014. Preventing CLABSIs Among Pediatric Hematology/Oncology Inpatients: National Collaborative Results. *Pediatrics*, 134(6), pp.e1678-e1685.
9. Douplik S, Hill D, Palakshappa D, Worsley D, Bae H, Shaik A et al. Parent Coping Support Interventions During Acute Pediatric Hospitalizations: A Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20164171.
10. Zinter M, DuBois S, Spicer A, Matthay K, Sapru A. Pediatric cancer type predicts infection rate, need for critical care intervention, and mortality in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Medicine*. 2014;40(10):1536-1544.
11. Pound C, Johnston D, Armstrong R, Gaboury I, Menon K. The morbidity and mortality of pediatric oncology patients presenting to the intensive care unit with septic shock. *Pediatric Blood & Cancer*. 2008;51(5):584-588.
12. Cicero-Oneto C, Mata-Valderrama G, Valdez-Martínez E. La mortalidad en adolescentes con cáncer: características clinicoepidemiológicas de muerte y aspectos éticos emergentes. *Gaceta de México*. 2018;154(1).

13. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2014;64(2):83-103.
14. Armstrong G, Liu Q, Yasui Y, Neglia J, Leisenring W, Robison L et al. Late Mortality Among 5-Year Survivors of Childhood Cancer: A Summary From the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(14):2328-2338.
15. Mertens A, Liu Q, Neglia J, Wasilewski K, Leisenring W, Armstrong G et al. Cause-Specific Late Mortality Among 5-Year Survivors of Childhood Cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(19):1368-1379.
16. Urayama K, Ma X, Selvin S, Metayer C, Chokkalingam A, Wiemels J et al. Early life exposure to infections and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *International Journal of Cancer*. 2010;128(7):1632-1643.
17. Smith M, Seibel N, Altekruse S, Ries L, Melbert D, O'Leary M et al. Outcomes for Children and Adolescents With Cancer: Challenges for the Twenty-First Century. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(15):2625-2634.
18. Smith M, Altekruse S, Adamson P, Reaman G, Seibel N. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer*. 2014;120(16):2497-2506.
19. Stiller C, Kroll M, Pritchard-Jones K. Population survival from childhood cancer in Britain during 1978–2005 by eras of entry to clinical trials. *Annals of Oncology*. 2012;23(9):2464-2469.
20. Pritchard-Jones K, Pieters R, Reaman G, Hjorth L, Downie P, Calaminus G et al. Sustaining innovation and improvement in the treatment of childhood cancer: lessons from high-income countries. *The Lancet Oncology*. 2013;14(3):e95-e103.
21. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh J, Lacour B et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. *The Lancet*. 2004;364(9451):2097-2105.
22. DeCamp M, Joffe S, Fernandez C, Faden R, Unguru Y. Chemotherapy Drug Shortages in Pediatric Oncology: A Consensus Statement. *PEDIATRICS*. 2014;133(3):e716-e724.
23. Sundell N, Boström H, Edenholm M, Abrahamsson J. Management of neutropenic enterocolitis in children with cancer. *Acta Paediatrica*. 2011;101(3):308-312.
24. Halfon-Domenech, C. (2021). *Leucemia linfoblástica aguda del niño y el adolescente*. *EMC - Pediatría*, 56(1), 1–9. doi:10.1016/s1245-1789(21)44720-7
25. Van Dalen, E. C., Raphaël, M. F., Caron, H. N., & Kremer, L. C. (2014). *Treatment including anthracyclines versus treatment not including anthracyclines for childhood cancer*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd006647

26. Gafter-Gvili, A., Fraser, A., Paul, M., Vidal, L., Lawrie, T. A., van de Wetering, M. D., ... Leibovici, L. (2012). *Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd004386.pub3

27. Maloney, K. W., Devidas, M., Wang, C., Mattano, L. A., Friedmann, A. M., Buckley, P., ... Winick, N. J. (2020). Outcome in Children With Standard-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0331. *Journal of Clinical Oncology*, 38(6), 602–612. doi:10.1200/jco.19.01086

28. Marta Zapata-Tarrés,¹ Miguel Klünder-Klünder,² Carlo Cicero-Oneto,¹ Roberto Rivera-Luna,³ Fernando Ortega-Ríos Velasco,⁴ Gabriel Cortés Gallo,⁵ Elisa Dorantes-Acosta, 2012. Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. *Boletín Medico Hospital Infantil de México*, 69(3): 218-225

29. Aguilar-Hernández, Máximo; Fernández-Castillo, Gabriela; Núñez-Villegas, Nora Nancy; Pérez-Casillas, Ruy Xavier; Núñez-Enríquez, Juan Carlos, 2017. Principales causas de mortalidad durante la fase de inducción a la remisión en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda*. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 55 (3): 285-296

Cronograma de Actividades

Actividades	May 2020	Ago	Oct	Nov	Dic	Ene 2021	Feb	Mar-Nov 2021	Dic-Ene 2022
Búsqueda bibliográfica	x	X							
MARCO TEORICO Antecedentes Planteamiento del Problema			X	X					
Justificación, Objetivos /General y Específicos)				X					
MATERIAL Y METODOS					X				
Plan de análisis							x		
Recolección de la información								x	
Procesamiento de la información									x
Análisis de la información	X								
Redacción de la Tesis		X							
Presentación de tesis		X							