



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

Factores asociados a mortalidad temprana en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

TRABAJO FINAL QUE PRESENTA
DRA. DANIELA COVARRUBIAS ZAPATA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ONCOLOGIA PEDIATRICA

Directora de Tesis: Dra. Marta Zapata Tarrés
Médico Adscrito al Departamento de Oncología Pediátrica

Colaboradores:

Dr. Juan Garduño, Subdirector de Investigación.

Dra. Elisa Dorantes, Médico adscrito al Departamento de Oncología Pediátrica.

MÉXICO D.F., Febrero de 2012





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

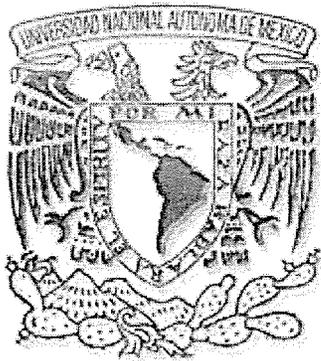


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
 SECRETARIA DE SALUD
 HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

Factores asociados a mortalidad temprana en niños con
 Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital Infantil de México
 Federico Gómez.

TRABAJO FINAL QUE PRESENTA
DRA. DANIELA COVARRUBIAS ZAPATA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ONCOLOGIA PEDIATRICA

[Firma]
 Dr. Jaime Nieto Zermeno
 Director de Enseñanza y Desarrollo Académico
 Hospital Infantil de México Federico Gómez

[Firma]
 Dra. Marta Zapata Tarrés
 Asesor de Tesis

Médico Adscrito al Departamento de Oncología Pediátrica
 Hospital Infantil de México Federico Gómez

MÉXICO D.F., Febrero de 2012



AGRADECIMIENTOS.

A mis madres amadas por su amor incondicional.

A toda mi familia. . . mi cimiento, mi fortaleza
espiritual

A mis asesores de tesis, partícipes con su
invaluable experiencia en la realización de este
trabajo, en especial...

Dra Marta Zapata, cuya guía constante ha
iluminado el empedrado camino recorrido
de la subespecialidad

A Gaby Estrada, amiga entrañable, y a Fernando Ortega
por su valiosa contribución en este trabajo, gracias.

A todos los niños del servicio de Oncología
“A menudo los héroes anónimos dejan las marcas más profundas”

Paulo Coelho



ÍNDICE

	Página.
1. RESUMEN.....	5
2. ANTECEDENTES.....	6
3. MARCO TEÓRICO.....	8
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
5. JUSTIFICACIÓN.....	13
6. OBJETIVOS.....	14
7. HIPÓTESIS.....	14
8. METODOLOGÍA.....	14
8.1. Diseño del estudio.....	14
8.2. Criterios de selección.....	15
8.3. Material y Métodos.....	15
8.4. Análisis Estadístico.....	16
9. RESULTADOS.....	17
10. DISCUSIÓN.....	23
11. CONCLUSIÓN.....	35
12. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	36
13. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	36
14. BIBLIOGRAFÍA.....	37
15. ANEXOS.....	39
15.1 Protocolo HIM 2003.....	39
15.2 Instrumento de evaluación de la calidad de atención de niños con LLA en inducción a la remisión a través del expediente clínico	49

1.-RESUMEN.

Factores asociados a mortalidad temprana en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Covarrubias-Zapata D, Dorantes-Acosta E, Garduño-Espinosa J, , Miranda-Lora A, Zapata-Tarrés M. Grupo de estudio del cáncer en el niño, Dirección de Investigación del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Antecedentes y planteamiento del problema: La Leucemia Linfoblástica aguda (LLA) constituye el 25% del cáncer pediátrico. Actualmente la supervivencia se ha elevado arriba del 80%. Sin embargo de las muertes reportadas, éstas ocurren en un 50% en inducción a la remisión (IR). Existen pacientes que mueren a pesar de no presentar factores de riesgo descritos para mortalidad temprana. No está descrito el impacto de la calidad de atención en estas muertes.

Justificación: El conocer el proceso de atención de los niños con LLA en IR en el HIMFG, permitirá detectar factores asociados y realizar acciones para mejorar la sobrevivencia en esta etapa del tratamiento donde se describe una mortalidad variable en la República Mexicana y más elevada que lo descrito en la literatura.

Objetivo e hipótesis: Conocer la calidad del proceso de atención de los pacientes con LLA en IR en el HIMFG con la elaboración de un instrumento de evaluación. Existen factores además de los descritos en la literatura que impactan en la mortalidad temprana de los niños con LLA.

Pacientes y Métodos: El estudio fue observacional, longitudinal, descriptivo, retrolectivo, retrospectivo y comparativo. Del total de pacientes apoyados por el Seguro Popular se incluyeron de forma aleatoria a 67 pacientes que lograron sobrevivir a la IR y 12 que no. Se utilizó estadística descriptiva y cálculo de riesgos relativos en el programa SPSS 15.

Resultados: El sexo femenino tiene un riesgo relativo (RR) de mortalidad temprana de 1.79. La edad media de mortalidad temprana fue de 104.75 meses. Las acciones durante la evaluación inicial pobremente realizadas son: determinación de amilasa sérica (3.79%), radiografía lateral de tórax (2.53%) y citológico de líquido cefalorraquídeo (18.9%) y durante el seguimiento determinaciones semanales de biometría hemática, amilasa y glucosa sérica. Tuvieron complicaciones hematológicas 60.75% de los pacientes. El choque séptico fue causa de mortalidad en el 58.3% del grupo.

Discusión: Los resultados coinciden con lo descrito en cuanto al sexo del paciente como factor asociado y en la causa de mortalidad temprana más frecuente. No se encontraron otros estudios que contrastaran las acciones realizadas durante la evaluación y seguimiento de los pacientes con LLA.

Conclusión: El sexo femenino tiene un mayor RR de mortalidad temprana. Dentro del proceso de atención, el mayor RR de realizar acciones como determinación de fosfatasa alcalina, pruebas de función hepática, tiempos de coagulación, citología de líquido cefalorraquídeo, citogenética y ecocardiograma parecen estar más en relación al estado de gravedad del paciente al diagnóstico que ser factores independientes de mortalidad.

2. ANTECEDENTES.

Las enfermedades crónicas afectan aproximadamente al 18% de los niños, siendo el cáncer el grupo más importante. Un 25% de éste grupo está representado por la Leucemia Linfoblástica aguda (LLA), que constituye el cáncer más frecuente en la edad pediátrica. En los Estado Unidos, casi 4,000 casos de LLA son diagnosticados anualmente.¹

En México, el porcentaje promedio de incidencia anual de LLA en menores de 15 años fue de 44.9 *per million* entre 1996 y 2000. En el HIMFG, la epidemiología es similar a la descrita en la literatura y de hecho se reciben entre 90 y 110 pacientes por año con diagnóstico de leucemia aguda. Por otra parte, la leucemia ocupa el séptimo lugar en cuanto a mortalidad en niños de 1 a 4 años, con una tasa de 2.4/100, 000 habitantes, y en los niños de 5 a 14 años ocupa la segunda causa de muerte, sólo después de los accidentes de tráfico de vehículo de motor, con una tasa de 2.7/100, 000 habitantes.^{3,4}

El tratamiento de las leucemias se basa en protocolos de quimioterapia diseñados por centros especializados, en el caso de la LLA, consta de 4 fases: inducción a la remisión, intensificación, consolidación y el mantenimiento. Los agentes quimioterapéuticos empleados en estos protocolos fueron desarrollados desde los años 50. Gracias al estudio de factores de riesgo se ha hecho posible mejorar la sobrevida de los pacientes a través de terapias adaptadas al riesgo de cada paciente así como disminuir la mortalidad asociada al tratamiento.¹

Actualmente, más del 95% de los niños con LLA logran remisión completa (RC) de la enfermedad, y aproximadamente 80% logra supervivencia a largo plazo con la terapia adaptada al riesgo.^{5,6,7} En general, en los protocolos clínicos más contemporáneos, 5% de los pacientes mueren durante la terapia de inducción o primera remisión completa.⁸

Se define como mortalidad temprana como cualquier muerte que ocurre durante la fase la inducción a la remisión y que ocurre antes de la remisión completa y debido a cualquier causa.

En un análisis de 10 protocolos llevado a cabo por el Grupo de Oncología del Suroeste entre 1958 a 1976 de casos de Leucemia aguda de recién diagnóstico, el porcentaje de mortalidad temprana fue de 5.5%, encontrando que la cuenta plaquetaria al diagnóstico fue el factor pronóstico más importante (<25,000/mm³ tuvieron porcentaje de mortalidad 3 veces mayor que aquellos con >75,000/mm³). La mayoría de las muertes tempranas observadas en estos estudios fueron resultado de infección, infección más hemorragia y, raramente, hemorragia sola.⁹

La Sociedad Nórdica de Hematología y Oncología Pediátrica (NOPHO) en su protocolo ALL92 incluyó 1652 pacientes, de los cuales hubo 56 muertes; 19 (1%) murieron durante la inducción. La mayor causa de mortalidad fueron las infecciosas. El sexo

femenino tuvo mayor riesgo de muerte relacionada al tratamiento, al igual que los niños con Síndrome de Down.¹⁰

En el Grupo Holandés de Oncología (DCOG), la mortalidad temprana fue de 1% en pacientes con LLA (9 de 875 pacientes). La principal causa de muerte temprana fue la hemorragia, con frecuencia asociada a hiperleucocitosis.¹¹

En el estudio multicéntrico del Medical Research Council (MRC UKALL X), la mortalidad relacionada al tratamiento fue de 2.3%, las principales causas fueron infecciosas en el 84% (31/38) de los casos, ya sea, viral o bacteriana. El análisis de riesgo demostró que el sexo femenino y los niños con síndrome de Down fueron los principales factores de riesgo para una muerte temprana. No obstante, la edad, la cuenta leucocitaria y el tratamiento usado para la inducción a la remisión no tenía influencia directa en la mortalidad temprana.¹²

El St. Jude Children Hospital estudió 1011 pacientes de recién diagnóstico de LLA entre 1984 y 1999, que se incluyeron en 5 protocolos consecutivos (Total Therapy Studies XI, XII, XIII A, XIII B y XIV). Catorce (1.4%) de ellos murieron durante la inducción a la remisión; 11 de infección y 3 de causas no infecciosas (edema cerebral, encefalopatía hipóxica, convulsiones).⁸

Dentro de los factores asociados a mortalidad temprana, concluyeron que la edad y leucocitos mayores a 50,000 cel/mm³ al diagnóstico fueron significativos. Los niños entre 1-9 años de edad tuvieron un porcentaje más bajo de mortalidad temprana que aquellos menores de 1 año o mayores a 10. Asimismo, cuentas leucocitarias mayores a 100,000/mm³ tuvieron un porcentaje más alto de mortalidad durante la inducción.⁸

Se ha considerado el factor nutricional como determinante de la mortalidad temprana, sin embargo, en un estudio realizado en la República Mexicana no hubo una diferencia significativa en la mortalidad temprana asociado al estado nutricional en el grupo de riesgo habitual con respecto al grupo de alto riesgo.¹³

En 2009, se realizó un estudio a nivel nacional donde se encontró una diferencia en la sobrevida de los pacientes con LLA en nuestro país. Con una variabilidad en la tasa de sobrevida a 5 años que comprendía desde el 20 hasta el 85%. Se observó que en más del 50% esta mortalidad ocurría en inducción a la remisión.

El protocolo de tratamiento utilizado en el HIMFG se llama protocolo HIM 2003, está basado en el protocolo Total XIII del Hospital St. Jude e incluye 4 fármacos: vincristina, daunorrubicina, L-asparaginasa y dexametasona.

En esta tesis se estudiaron a los niños que se encontraban en la fase de inducción a la remisión en nuestro Hospital en un afán de analizar los factores ya descritos y de describir nuevos factores asociados a la mortalidad temprana. El confirmar que los factores descritos ayudan a predecir la mortalidad así como la descripción de nuevos factores permitirá entender porque en pacientes sin factores de riesgo existe mortalidad temprana.

3. MARCO TEÓRICO.

Leucemia Linfoblástica Aguda.

Definición

Las leucemias agudas son un grupo de enfermedades heterogéneas que alteran la médula ósea y se caracterizan por proliferación desordenada y rápida de células linfoides inmaduras o linfoblastos que invaden diferentes órganos y tejidos.

Epidemiología

La LLA constituye el 25% de todos los tipos de cáncer pediátrico y abarca el 75% de los casos de leucemia aguda; se define como la alteración citogenética que ocasiona la proliferación anormal de células linfoides inmaduras que invaden más del 25% de la médula ósea.¹⁴

De acuerdo a los registros internacionales, se presenta con una incidencia anual de 3.5 casos nuevos por cada 100.000 niños menores de 15 años, con su más alta frecuencia en varones entre los 2 y 5 años.

Etiopatogenia

La causa que desencadena la LLA es aún desconocida. Se considera que su desarrollo, como otras neoplasias de origen hematológico, involucra un evento que causa la transformación en un progenitor celular que tiene la capacidad para expandirse clonalmente de manera indefinida.

Evidencia epidemiológica sugiere que la radiación ionizante, ciertos agentes químicos (como el benceno), virus (virus tipo I de síndrome de leucemia/linfoma de células T en humanos, virus de Epstein-Barr) y bacterias (*Helicobacter pylori*) se asocian al desarrollo de algunos tipos de leucemia en adultos y niños.¹⁴ Asimismo, se ha estimado que un gemelo tiene 20% de riesgo de desarrollar leucemia si el otro gemelo padece la enfermedad durante los primeros 5 años de vida.¹⁵

También se han asociado con la LLA anomalías cromosómicas estructurales como trisomía 21 (Síndrome de Down), Síndrome de Bloom, Anemia de Fanconi y Ataxia-telangiectasia. Otras condiciones genéticamente determinadas son: agamaglobulinemia, Síndrome de Shwachmann, Síndrome de Blackfan-Diamond, Síndrome familiar de monosomía 7, Síndrome de Li Fraumeni y Neurofibromatosis.

Sin embargo, estos síndromes sólo explican una pequeña fracción de los casos. La exposición a mutágenos en útero puede ser un evento inicial importante en algunos casos, pero se requieren alteraciones genéticas adicionales. Para la mayoría de las leucemias, se necesita de múltiples y sutiles polimorfismos genéticos de enzimas que

interactúen con el ambiente, la dieta, factores maternos y otros factores externos para el desarrollo de la leucemia.

La expansión monoclonal de una célula inmadura condicionará el cese y abatimiento de los elementos formes en la médula ósea así como la infiltración de las células leucémicas fuera de la médula ósea incluyendo las gónadas, sistema nervioso central y cualquier otro sitio del organismo. Por otro lado, el índice de proliferación y destrucción de las células malignas será elevado produciendo alteraciones tanto electrolíticas, metabólicas, hematológicas (anemia, neutropenia, trombocitopenia) e infecciosas.

Cuadro clínico

El cuadro clínico es heterogéneo. Los signos y síntomas de los niños con LLA reflejan la infiltración de la médula ósea por células leucémicas y la extensión de la enfermedad extramedular, llegando a ser del orden de 1×10^{12} células malignas al momento del diagnóstico.

Los principales son: fiebre (en 61% de los pacientes), sangrado (48%), dolor óseo (23%), linfadenopatía (50%), esplenomegalia (63%), hepatoesplenomegalia (68%), leucocitosis (47%), anemia (88%), trombocitopenia (75%). La duración de los síntomas en los niños con LLA, puede durar desde días hasta meses, y algunos otros síntomas pueden presentarse o continuar por el efecto de los agentes quimioterapéuticos.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece con la presencia al menos de 25% de linfoblastos en la médula ósea de acuerdo a los criterios de la *French-American-British (FAB)*.¹⁶ La infiltración al sistema nervioso central se establece si existen más de 5 células/microl en la muestra de líquido cefalorraquídeo, y en pacientes con signos neurológicos, con la presencia de infiltrados intracerebrales en la tomografía computada de cráneo.

Clasificaciones

Existen varios tipos de clasificaciones para las leucemias: morfológica, inmunológica, citogenética, bioquímica y de biología molecular.

La clasificación morfológica establecida por la FAB en 1976 define 3 subtipos de linfoblastos: L1 (blastos usualmente pequeños, con citoplasma escaso, cromatina homogénea, nucleolo regular y ocasionalmente indentado); L2 (más grandes, heterogéneas en cuanto a tamaño, con nucleolo prominente y citoplasma más abundante); y finalmente, L3 (son más grandes, basofilia intensa, vacuolados y morfológicamente idénticos a las células del linfoma de Burkitt).¹⁶ Aproximadamente el 85% de los niños con LLA tienen morfología L1, 14% tienen el tipo L2 y el 1% L3.

La clasificación inmunológica consiste en la identificación de antígenos de membrana o intracelulares que identifican el linaje de los blastos y estado de diferenciación mediante citometría de flujo (técnica de análisis celular que se basa en la expresión de

características de fluorescencia y absorción de la luz en una suspensión monodispersa de células). Teniendo de esta manera los siguientes inmunofenotipos: pre B, B temprana, pre B transicional, B madura y T.

El estudio citogenético determina la presencia de alteraciones cromosómicas que ocurren en los linfoblastos de la médula ósea en pacientes con LLA y que puede variar de acuerdo a las diversas series hasta 80%. Pueden dividirse en alteraciones numéricas y estructurales.

Las diferentes alteraciones citogenéticas observadas en niños con LLA proporcionan valiosa información pronóstica. Por ejemplo, las hiperdiploidías se asocian con pronóstico favorable, mientras que la translocación t (9;22) (q34;q11) y las hipodiploidías confieren un pronóstico desfavorable. Muchas de estas anomalías moleculares tienen importancia pronóstica independiente en el contexto de regímenes de tratamiento particulares.

En un estudio realizado en el HIMFG, se clasificaron 315 pacientes con LLA diagnosticados entre enero de 2003 y diciembre de 2007 encontrándose el subtipo morfológico L1 en 179 casos (56.8%) y L2 en 132 (43.2%). En cuanto al inmunofenotipo realizado a 282 (89.6%) de estos pacientes: 227 (72%) tuvieron LLA de precursores de células B, 44 (14%) de células T y 11 (3.5%) se clasificaron como bifenotípicas. El estudio citogenético de 141 de los 315 pacientes, detectó las siguientes alteraciones cromosómicas estructurales en 88 (62.4%): t (12; 21) en 34 (24%), t(1;19) en 28 (19.8%), t(4;11) en 19 (13.4%) y t(9;22) en 7 (4.9%).¹⁷

Factores pronósticos y definición de riesgo

Entre un 20-25% de los pacientes presentarán recaída de la enfermedad en algún momento de su evolución. Existen varios factores de riesgo para recaída relacionados al paciente (edad, cuenta leucocitaria al diagnóstico), a la enfermedad (inmunofenotipo, anomalías cromosómicas, enfermedad mínima residual) y los relacionados a la respuesta al tratamiento. La identificación de estos factores ha permitido la asignación de un riesgo (riesgo estándar o habitual y alto riesgo) y, con ello, un pronóstico y tratamiento más racional. (Ver tabla 1).

Los factores pronósticos independientes más importantes son la edad menor de 1 año y mayor de 10 años y la cuenta de leucocitos al diagnóstico mayor de 50,000mm³, que confieren un peor pronóstico.

En estudios previos, el sexo masculino había sido considerado un factor de peor pronóstico, esto en gran parte a la asociación con factores de mal pronóstico como mayor incidencia de inmunofenotipo de células T así como por la posibilidad de infiltración testicular.

Existe una marcada influencia de la edad en el pronóstico de ciertos subtipos de LLA. Por ejemplo, el cromosoma Philadelphia positivo–translocación conocida como t(9;22)- se asocia generalmente con un mal pronóstico en adolescentes pero los resultados en

niños de 1 a 9 años es relativamente favorable si la cuenta leucocitaria al diagnóstico es baja.¹⁸

Entre los pacientes con rearrreglos del gen MLL (en el cromosoma 11), los niños menores de 1 año se consideran de peor pronóstico de niños mayores. Otra consideración importante es que los rearrreglos del gen MLL ocurren no sólo en la leucemia del lactante sino también en aquellas inducidas por fármacos que inhiben la topoisomerasa II.¹⁹

Los pacientes con hiperploidia tienen un pronóstico favorable. Más del 97% de los blastos hiperdiploides tienen 3 o 4 copias del cromosoma 21, el cual contiene el gen que codifica el transportador de metotrexate dentro de las células, por lo que, responden bien a los regímenes basados en el uso de este antimetabolito.²⁰

En la tabla 1 se describen los factores para clasificar a las LLA en riesgos. En el protocolo HIM 2003 que es el que se utiliza en el HIMFG se describen dos riesgos: estándar y alto riesgo. En la literatura están descritos muy bajo riesgo, riesgo estándar, alto riesgo y muy alto riesgo. Para fines de este estudio utilizaremos la clasificación local.

Tabla 1.- Clasificación de la LLA por riesgo

Riesgo	Estándar	Alto
EDAD	> 1 AÑO < 10 AÑOS	< 1 AÑO > 10 AÑOS
RESPUESTA A PREDNISONA	NO BLASTOS EN SANGRE PERIFERICA EL DIA 7	PRESENCIA DE BLASTOS EN SANGRE PERIFERICA EL DIA 7
RESPUESTA A LA INDUCCION	RESPONDEDOR TEMPRANO	RESPONDEDOR LENTO
CUENTA DE LEUCOCITOS	< 50,000	> 50,000
INMUNOFENOTIPO	PRO B, PRE B Y PRE B TRANSICIONAL	
CITOGENETICA	HIPERDIPLOIDIA t 12;21	t 1;19 t 4;11 (> 1 AÑO) t 9;22 t 4;11 U OTRO REARREGLO MLL EN PAC. < 1 AÑO
SNC STATUS	SNC 1	SNC2, SNC3
ENFERMEDAD EXTRAMEDULAR	AUSENTE	SNC TESTICULAR MEDIASTINAL

Tratamiento

El tratamiento de las leucemias se basa en protocolos de quimioterapia diseñados por centros especializados, en el caso de la LLA, consta de 4 fases: la inducción a la remisión, la intensificación, la consolidación y el mantenimiento.

El protocolo de tratamiento de niños con LLA en el HIMFG se basa en el protocolo Total XIII del Hospital St Jude. Consta de un tratamiento común a todas las leucemias independientemente del riesgo que tengan; se administra una ventana de esteroide y la inducción a la remisión. En esta fase los pacientes reciben una semana con dexametasona a 6mgm2scd para evaluar la quimiosensibilidad *in vivo* (ventana de esteroide) y tiene como objetivo subdividir a los pacientes en “sensibles al esteroide y no sensibles”.

Posterior a la ventana de esteroide, continúa la inducción a la remisión, que constituye la primera fase del tratamiento y que tiene como objetivo disminuir la carga tumoral de 10^{12} a 10^9 células. En este periodo los pacientes empiezan a recuperar la función normal de la médula ósea con un requerimiento menor de productos hemáticos, mayor energía y de manera global mejor estado general.

Los pacientes que se encuentran en remisión se definen como aquellos que no tienen evidencia de leucemia cuando se evalúan de forma física o a través de pruebas hematológicas (aspirado de médula ósea y sangre periférica).

De esta manera, y de acuerdo al Manual de procedimientos del servicio de Oncología de nuestro hospital, al paciente que ingresa al HIMFG con sospecha de leucemia aguda se le solicitan una serie de estudios para descartar urgencias y controlarlas en caso de que existan. Tomando como base una historia clínica completa y una exploración física minuciosa (ver anexo 1).

Estos estudios comprenden: biometría hemática, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, pruebas de función renal, ácido úrico, deshidrogenasa láctica, tiempos de coagulación, amilasa sérica, fosfatasa alcalina. Asimismo, radiografía de tórax (en dos proyecciones posteroanterior y lateral), ecocardiograma. En caso de que el paciente presente sintomatología neurológica, se puede solicitar una tomografía de cráneo.

De acuerdo a un estudio realizado en 315 pacientes con LLA en el HIMFG en 2009, se encontraron cifras de leucocitos menores de $10,000\text{mm}^3$ en 105 (33.3%) casos; leucocitosis $>50,000\text{mm}^3$ en 54 (17%), hiperleucocitosis ($>100,000\text{mm}^3$) en 25 (8%). La hemoglobina fue menor de 7g/dl en 171 (54.3%) pacientes; entre 7.1 y 10 g/dl en 106 casos (33.7%) y mayor de 10 g/dl en 38 (12.2%). Las plaquetas fueron menores de $10,000\text{mm}^3$ en 68 casos (21.6%); entre 50,000 y $100,000\text{mm}^3$ en 97 casos (30.8%) y mayor de $100,000\text{mm}^3$ en 51 (16.2%).¹⁷

Se encontró elevación de ácido úrico en 54 casos (17%), creatinina > 1 mg/dl en 36 (11.4%), hipercalemia en 5 casos, hipercalcemia en 25 (7.9%), hiperfosfatemia en 12 (3.8%), deshidrogenasa elevada entre 500 y 1000 UI/ml en 52 casos (16.5%) y mayor de 1000 UI/ml en 72 pacientes (22.9%).¹⁷

Valorando que las condiciones del paciente sean estables, el diagnóstico se establece realizando un aspirado de médula ósea y punción lumbar con la finalidad de integrar de forma precisa el diagnóstico morfológico, inmunológico y citogenético de la leucemia.

Es importante mencionar que al momento del diagnóstico y durante la primera fase, los pacientes normalmente se hospitalizan. En este periodo en general, los pacientes se encuentran en malas condiciones generales debido a la sintomatología de la enfermedad y es el momento en el que se aprovecha para dar informes a los pacientes y a los familiares de los mismos.

En esta tesis se estudiaron a los niños que se encontraban en la fase de inducción a la remisión tomando en cuenta el abordaje diagnóstico y terapéutico que establece el manual de procedimientos que se utiliza en el HIMFG comparándolo con el estándar del Hospital de St Jude y los establecidos por el protocolo del BFM con la finalidad de analizar si el mayor o menor apego a éste contribuye de manera determinante en la mortalidad temprana de los pacientes durante esta fase.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Existen pacientes que mueren a pesar de no presentar los factores de riesgo descritos para mortalidad temprana. A pesar de que la mortalidad temprana en el HIMFG se encuentra en alrededor del 5%, existen probablemente factores que se relacionan a mortalidad temprana en los niños que se diagnostican con LLA en el HIMFG distintos a los descritos en la literatura y que se relacionan con la calidad de atención.

5. JUSTIFICACIÓN.

A pesar de que a nivel internacional ya están establecidos los protocolos de tratamiento de LLA con resultados en cuanto sobrevida libre de evento y sobrevida global superiores al 80% no es posible reproducir estos resultados en todos los países.

En México en el año 2009 se realizó un estudio donde se analizó la sobrevida de los pacientes con LLA apoyados por el Seguro Popular descubriendo que en la República Mexicana existe variabilidad en cuanto a la sobrevida con un intervalo muy amplio que iba de 20 hasta 80% de acuerdo a los centros hospitalarios. Además de detectó que más del 50% de estas muertes ocurría en la fase de inducción a la remisión.

Estos pacientes tienen la misma enfermedad, reciben los mismos medicamentos en la inducción a la remisión y son atendidos por oncólogos pediatras que son certificados con los mismos criterios. Por estas razones suponemos existen factores posiblemente relacionados a la calidad de atención que pudieran estar influyendo en estas diferencias.

Los estudios para evaluar la calidad de atención son difíciles de realizar ya que suponen un conocimiento muy preciso de las acciones, de la temporalidad de éstas y de la calidad de las mismas. El conocer el proceso de atención de los pacientes con LLA en inducción a la remisión, permitirá describir las acciones y sus características,

diagnosticar si existen omisiones o retrasos en éstas para posteriormente realizar acciones específicas encaminadas a mejorar el porcentaje de sobrevivencia de dichos pacientes.

El periodo de inducción a la remisión es un periodo donde los pacientes con LLA sean de riesgo estándar o alto riesgo reciben el mismo tratamiento además de que dura cuatro semanas por lo que es un periodo corto donde esperamos las acciones puedan ser descritas con detalle.

6. OBJETIVO.

Conocer la calidad del proceso de atención de los niños con LLA en inducción a la remisión en el HIMFG a través de la elaboración de un instrumento de evaluación y de la comparación de los factores asociados en pacientes que murieron en inducción y de los que sobrevivieron.

7. HIPÓTESIS.

Existen factores asociados a la calidad de atención además de los descritos en la literatura que impactan en la mortalidad temprana de los niños con LLA en el HIMFG.

Al tratarse de un estudio descriptivo no aplica la hipótesis nula ni alterna.

8. METODOLOGÍA.

8.1. Diseño del estudio.

El diseño del estudio fue de tipo observacional, longitudinal, descriptivo, retrolectivo, retrospectivo y comparativo.

Del total de pacientes considerados en la evaluación inicial de pacientes del HIMFG apoyados por el Seguro Popular se incluyeron de manera aleatoria a 67 pacientes que lograron sobrevivir a la inducción y 12 pacientes que no lo lograron. En total se analizaron 79 casos. Se consideraron a éstos pacientes ya que eran los pacientes de la base de datos del Grupo de Estudio de cáncer en el niño. Estos pacientes fueron considerados a partir del inicio del Seguro Popular para LLA el 6 de enero del 2006.

Este estudio local en el HIMFG se considera un estudio piloto para evaluar la aplicabilidad del instrumento para posteriormente en base a los resultados que se obtengan generalizar el análisis a una base de datos nacional y de esta manera comparar de acuerdo a unidades hospitalarias.

8.2. Criterios de selección.

Población objetivo: Pacientes pediátricos con diagnóstico de primera vez de LLA.

Población elegible: Pacientes del HIMFG que hayan ingresado a partir del 6 de enero del 2006.

▪ **Criterios de inclusión:**

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, menores de 18 años, con diagnóstico de primera vez de LLA en el HIMFG en base a los criterios referidos en los antecedentes y sin tratamiento previo y que hayan iniciado la inducción a la remisión.

▪ **Criterios de exclusión:**

Que tuvieran presencia de alguna inmunodeficiencia, que el expediente no contenga la información necesaria (por ejemplo, que no se cuente con alguno de los tomos del expediente, etc) pacientes de recién diagnóstico que hayan sido trasladados a otra institución durante la fase de inducción a la remisión.

▪ **Criterios de eliminación:**

Al tratarse de un estudio retrospectivo y retrolectivo no aplica.

8.3 Metodología del estudio

Se realizó la revisión en el Archivo Clínico del HIMFG tomando los registros de los pacientes incluidos y se revisaron las variables expuestas en la tabla 2:

Tabla 2.- Instrumento de evaluación de la calidad de atención de niños con LLA en inducción a la remisión a través del expediente clínico.

No	Nombre de la variable	Tipo de variable
1	Edad	Cuantitativa continua
2	Sexo	Cualitativa dicotómica
3	Fecha y hora de ingreso a Fecha Clasificación/urgencias	
4	Fecha de valoración por oncología	Fecha
5	Día de la semana de la valoración	Numérica
6	Número de consultas previas a la valoración por Urgencias	Cuantitativa discreta
7	Número de consultas previas a la valoración por Oncología	Cuantitativa discreta
8	Fecha del fallecimiento	Fecha
9	Causa del fallecimiento	Cualitativa
10	Historia clínica	Cualitativa dicotómica
11	Exploración física	Cualitativa dicotómica

12	Biometría hemática	Cualitativa dicotómica
13	Electrolitos séricos	Cualitativa dicotómica
14	Deshidrogenasa láctica	Cualitativa dicotómica
15	Amilasa sérica	Cualitativa dicotómica
16	Fosfatasa alcalina	Cualitativa dicotómica
17	Pruebas de función hepática	Cualitativa dicotómica
18	Tiempos de coagulación	Cualitativa dicotómica
19	Ácido úrico	Cualitativa dicotómica
20	Radiografía de tórax posteroanterior	Cualitativa dicotómica
21	Radiografía de tórax lateral	Cualitativa dicotómica
22	Aspirado de médula ósea	Cualitativa dicotómica
23	Punción lumbar citoquímico	Cualitativa dicotómica
24	Punción lumbar centrífuga	Cualitativa dicotómica
25	Inmunofenotipo	Cualitativa dicotómica
26	Citogenética	Cualitativa dicotómica
27	Ecocardiograma para medición de fracción de eyección	Cualitativa dicotómica
28	Ventana de esteroide	Cualitativa dicotómica
29	Inducción a la remisión	Cualitativa dicotómica
30	Complicaciones durante la ventana de esteroide	Cualitativa dicotómica
31	Complicaciones durante inducción a la remisión	Cualitativa dicotómica
32	Causas de mortalidad temprana	Cualitativa

Este se considera el instrumento mencionado en el objetivo principal del estudio y que en un futuro trabajo permitirá evaluar a los pacientes de otras unidades hospitalarias. Se considera un instrumento sencillo, fácil de contestar por personal no médico capacitado en la revisión detallada de expedientes médicos (ver anexo 2).

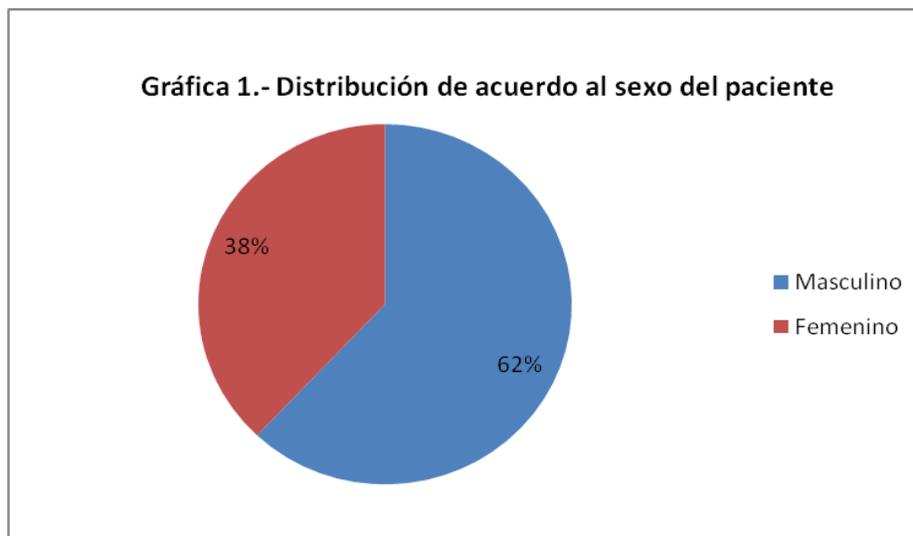
8.4. Análisis Estadístico

Se capturó la información en el programa SPSS 15. Analizamos las variables numéricas con estadística descriptiva. Considerando que es una muestra no normal, se utilizaron pruebas no paramétricas.

9. RESULTADOS.

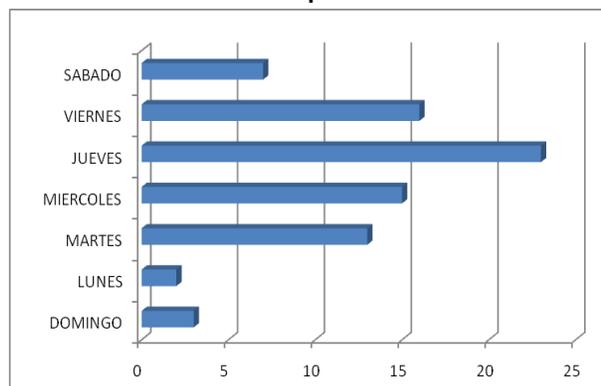
Se analizaron un total de 79 pacientes con diagnóstico de LLA, de los cuales 67 (84.81%) terminaron la fase de inducción a la remisión (primer grupo) mientras que 12 (15.18%) pacientes no terminaron esta fase porque murieron (segundo grupo).

El primer grupo de pacientes estuvo conformado por 43 niños (64.17%) y 24 niñas (35.82%) con edad media de 71.14 meses. Mientras que en el segundo grupo no hubo predominancia del sexo (6 niños y 6 niñas) con edad media de 104.75 meses (ver gráfica 1). No obstante, el riesgo relativo con respecto al sexo fue de 1.79.



Considerando que en los hospitales el personal varía de acuerdo a los días de la semana y de los turnos a lo largo del día evaluamos el día de llegada de los pacientes como una variable de estudio. El ingreso al servicio de Urgencias se llevó a cabo en día jueves en el 29.11% de los casos, seguido en orden descendente del día viernes (20.25%), miércoles (18.98%), martes (16.45%), sábado (8.86%), domingo (3.79%) y lunes (2.53%). (Gráfica 2)

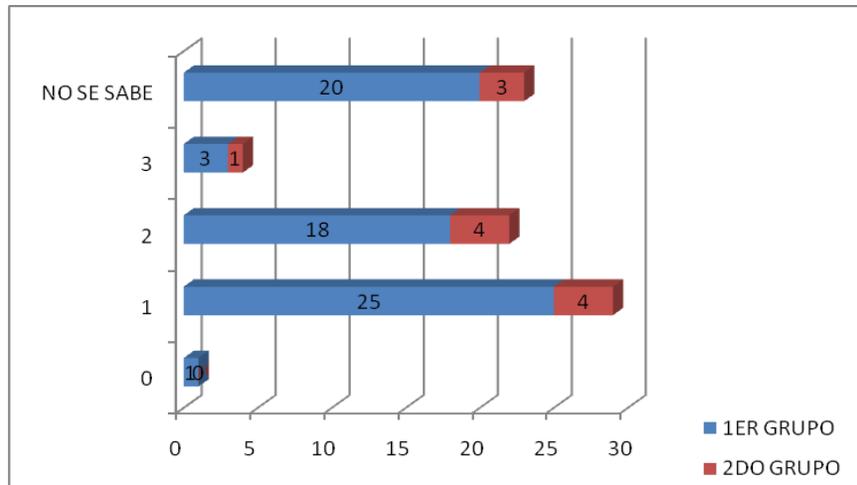
Gráfica 2.- Número de niños con LLA de acuerdo al día de la semana que llegaron por primera vez al HIMFG-2004-2011



Se consideró el número de personal médico que había valorado al niño previo a su llegada al servicio de Clasificación y/o Urgencias, que es el primer servicio de contacto de los pacientes que llegan al hospital, considerando que a mayor número de médicos pudiera existir un retraso en la atención del niño.

Del total de niños que finalmente tuvieron diagnóstico de LLA, 55 pacientes (69.6%) que acudieron al servicio de Clasificación y/o Urgencias del HIMFG habían sido valorados por al menos por un médico. Sin embargo, en el expediente de veintitres pacientes (29.1%) no se hace mención de las valoraciones previas; sólo un paciente (1.26%) del grupo no había tenido valoración previa. En la gráfica 3 se muestra la distribución mencionada, el primer grupo corresponde a los pacientes con remisión satisfactoria y el segundo grupo a los que fallecieron durante la remisión.

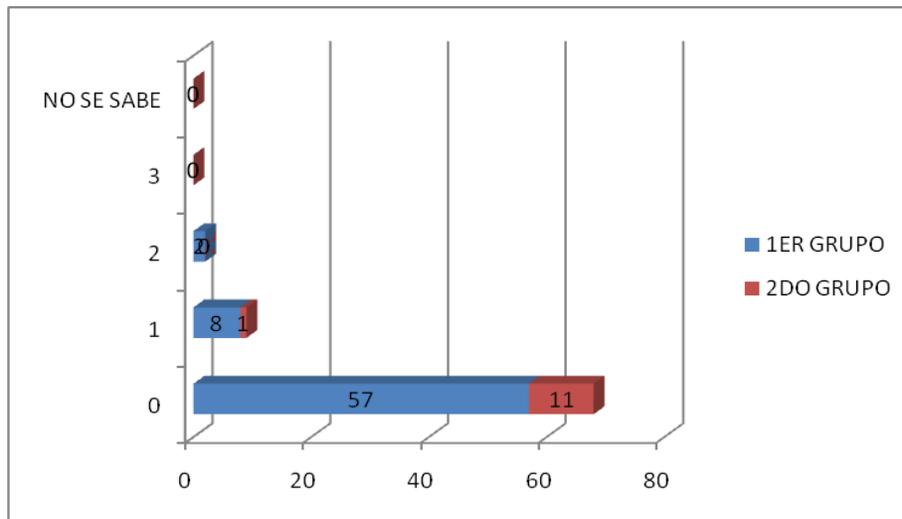
Gráfica 3.- Número de médicos visitados antes de la llegada de los niños con LLA al HIMFG 2004-2011



Otro factor que consideramos pudiera estar asociado fue el número de servicios que fueron interconsultados antes de que el paciente fuera valorado por el servicio de Oncología estando aquí en el HIMFG. Este factor pensamos pudiera estar asociado a un diagnóstico diferencial equivocado debido a la inespecificidad de los síntomas de estos pacientes.

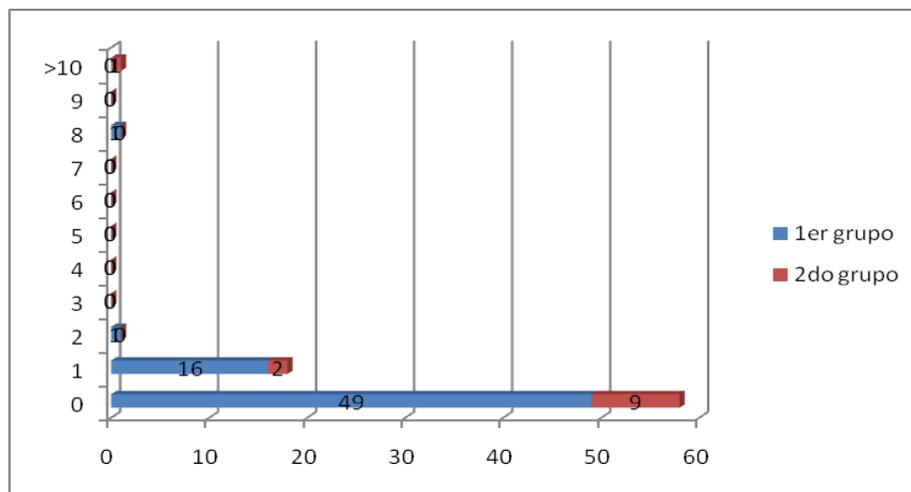
Es interesante observar que en la mayor parte de los pacientes (86.07%) en ambos grupos el servicio interconsultado de primera instancia fue el de Oncología. Sólo en el 2.53% de los casos hubo 2 servicios interconsultados antes que el de Oncología. En el siguiente gráfico se muestra la distribución de pacientes de acuerdo a los servicios interconsultados.

Gráfica 4. Número de servicios interconsultados antes de la valoración por Oncología.



Tomando en cuenta el momento en que se hizo la valoración por el servicio de Oncología una vez ingresado el paciente con sospecha de LLA, se observó que el 74.41% de los casos (49 del primer grupo y 9 del segundo), fueron valorados el mismo día por el servicio de Oncología; sólo un caso dentro del grupo que no logró la remisión demoró 104 días la valoración. (Gráfica 5)

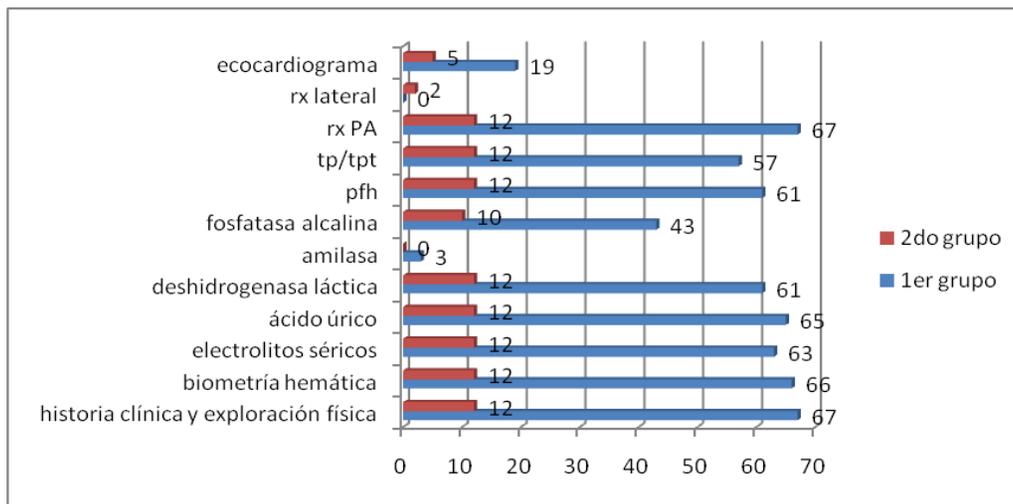
Gráfica 5. Número de días entre el ingreso del paciente y la valoración por el servicio de Oncología.



De acuerdo al protocolo HIM 2003 en lo referente a la evaluación inicial del paciente con sospecha de LLA, en la gráfica 6 se enlistan las acciones que se deben efectuar durante la evaluación inicial (no se incluye toma de aspirado, punción lumbar, inmunofenotipo ni citogenética que se analizarán posteriormente).

Todos los pacientes de ambos grupos contaron con una historia clínica completa que incluía exploración física. Así mismo, a todos se les realizó una radiografía de tórax postero-anterior con la finalidad de descartar masa mediastinal. En ambos grupos la determinación de amilasa sérica al diagnóstico y la radiografía lateral de tórax fueron las acciones de la evaluación inicial que se realizaron con menor frecuencia (4.47% vs 0% y 0% vs 16.66%, respectivamente).

Gráfica 6. Acciones a realizar durante la evaluación inicial en pacientes con sospecha de LLA.



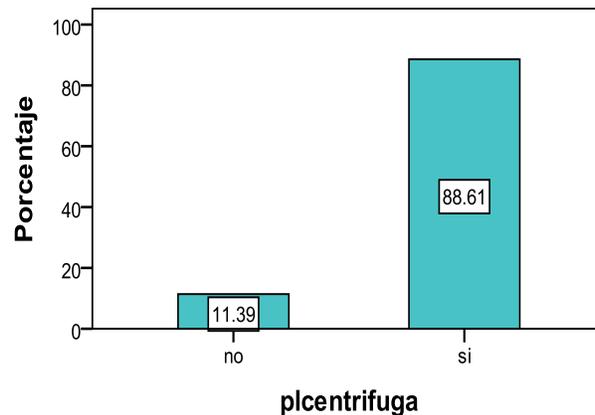
En la Tabla 3 se determinó el riesgo relativo de la ejecución de las acciones previamente enlistadas.

Tabla 3. Riesgo relativo de las acciones durante la evaluación inicial

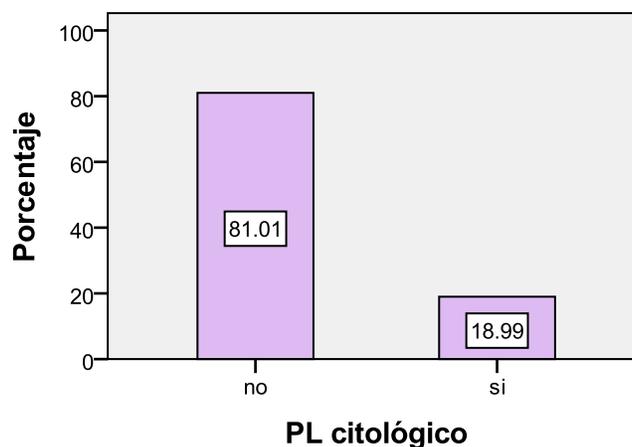
Parámetro	RR
Biometría hemática	0.18
Electrolitos séricos	0.76
Ácido úrico	0.36
Deshidrogenasa láctica	1.18
Amilasa sérica	NA
Fosfatasa alcalina	2.79
Pruebas de función hepática	1.18
Tiempos de coagulación	2.1
Radiografía de tórax posterolateral	NA
Radiografía de tórax lateral	NA
Ecocardiograma	1.8

La punción lumbar se realizó en 70 pacientes (88.61%) y se procesó centrifugado; sólo en 15 pacientes (18.98%) se realizó citológico. Si analizamos por grupos, el de pacientes con remisión satisfactoria alcanzó el 98.5% de los casos con centrifugado realizado y 16.41% con citológico efectuado; en contraste, en el segundo grupo sólo en el 33.33% se hizo centrifugado y citológico del líquido cefalorraquídeo. (Gráfica 7 y 8)

Gráfica 7.- Líquido cefalorraquídeo procesado por centrifugado en pacientes con LLA.

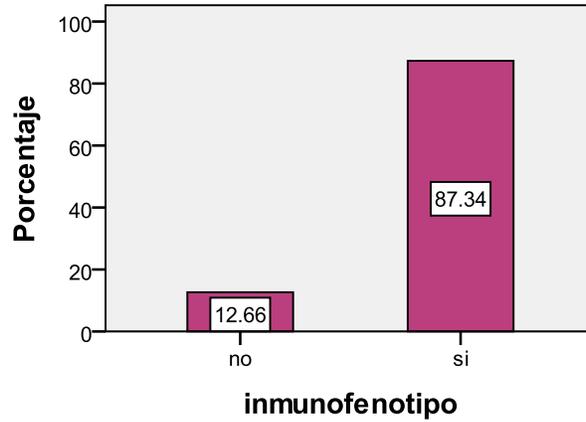


Gráfica 8.- Citologías de líquido cefalorraquídeo realizadas en pacientes con LLA.

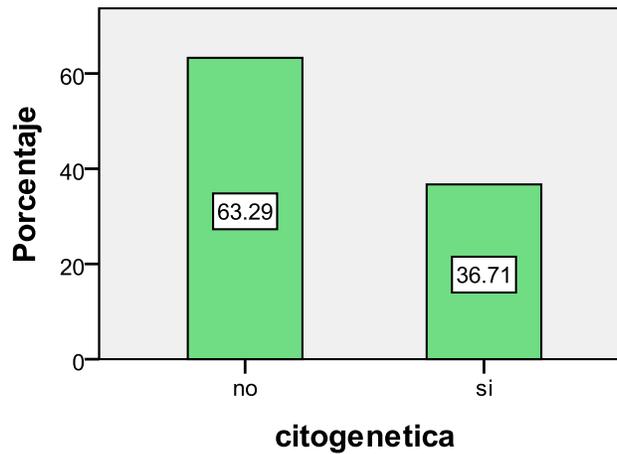


El inmunofenotipo se realizó en 69 pacientes (87.34%) que incluyeron 60 (89.55%) del grupo de remisión satisfactoria y 9 (75%) del grupo de mortalidad temprana. En cuanto a la citogenética, sólo en 29 pacientes (36.7%) se llevó a cabo, sin embargo, hubo diferencia en uno y otro grupo, ya que, 21 pacientes del primer grupo tenían citogenética (31.34%) y 8 (66.66%) del otro.

Gráfica 9.- Pacientes con LLA de acuerdo al reporte de inmunofenotipo



Gráfica 10.- Pacientes con LLA de acuerdo al reporte de citogenética



Se analizaron los riesgos relativos relacionados con la toma de líquido cefalorraquídeo mediante punción lumbar y el reporte de inmunofenotipo y citogenética. (Tabla 4)

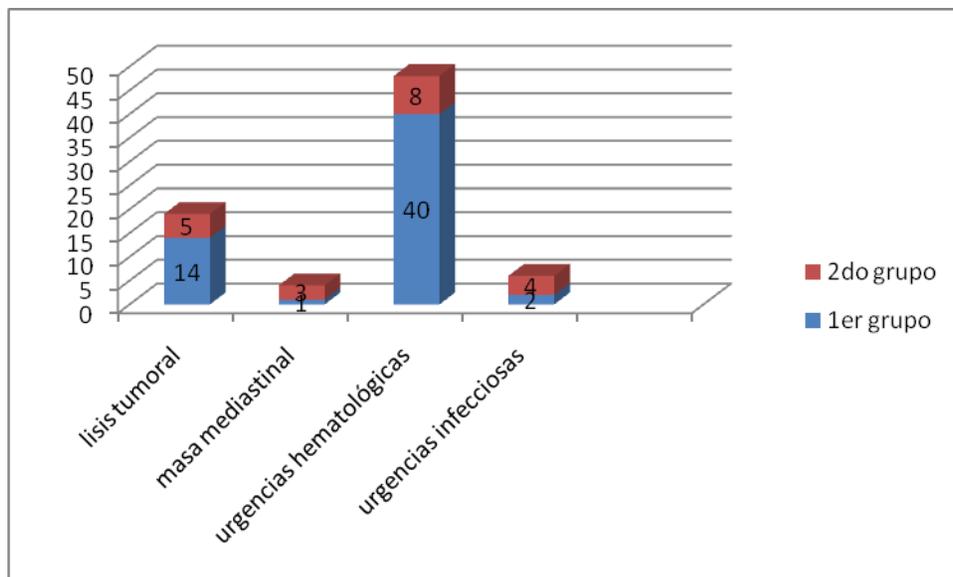
Tabla 4. Riesgo relativo relacionado a la toma de líquido cefalorraquídeo, inmunofenotipo y citogenética en pacientes con LLA

Parámetro	RR
PL centrifugado	0.0075
PL citológico	2.54
Inmunofenotipo	0.35
Citogenética	4.38

Al diagnóstico, y acorde a los estudios solicitados se descartaron y corroboraron urgencias oncológicas. La principal urgencia oncológica presentada por ambos grupos fueron las hematológicas en 48 pacientes (60.75% de los casos), entre las que se encontraban: anemia severa, trombocitopenia e hiperleucocitosis.

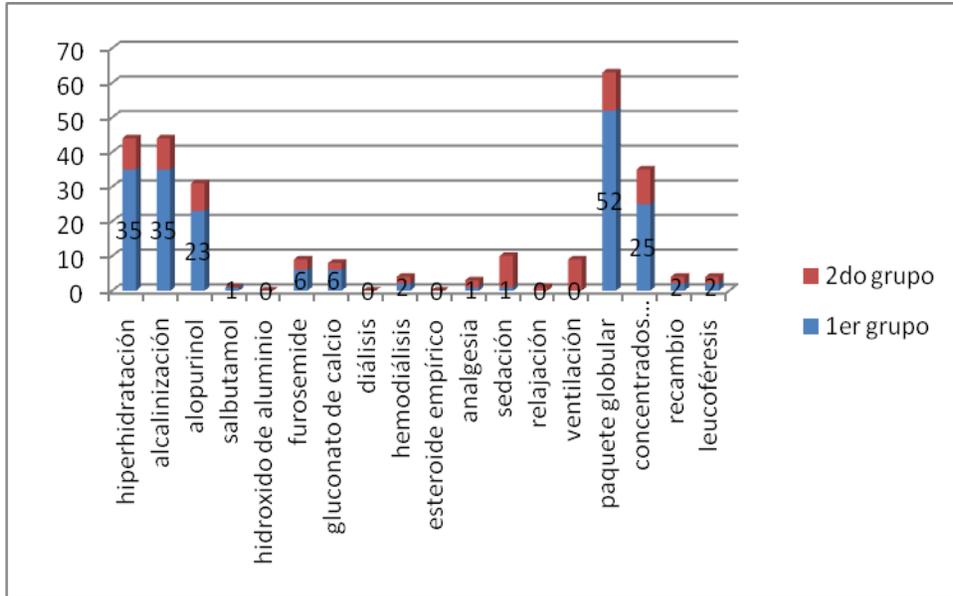
Las otras urgencias que se presentaron en orden descendente incluyeron: lisis tumoral en 19 pacientes (24%), urgencias infecciosas en 6 (7.59%) y masa mediastinal en 4 (5.06%). (Ver gráfica 11).

Gráfica 11. Distribución de los pacientes con LLA de acuerdo a las urgencias oncológicas presentadas al ingreso.



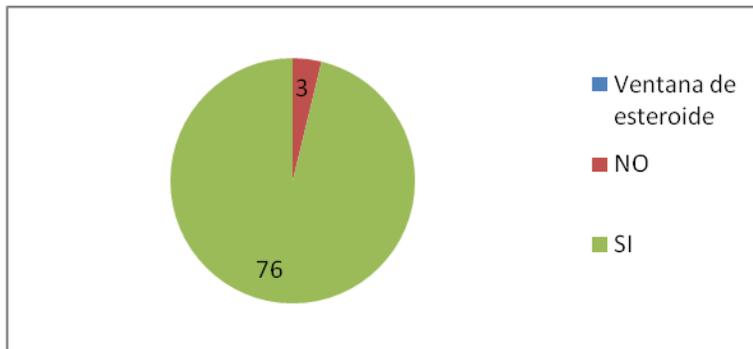
Las medidas realizadas como parte del manejo de estas urgencias oncológicas comprendieron las que se enumeran abajo. Partiendo del hecho de que las urgencias hematológicas fueron las más frecuentes, las transfusiones de hemoderivados (concentrados eritrocitarios y plaquetarios) se realizaron en un 79.74% y 44.3% de los casos, respectivamente, siendo la medida terapéutica que más pacientes requirió en ambos grupos. (Gráfica 12)

Gráfica 12.-Distribución de pacientes con LLA de acuerdo a las medidas terapéuticas empleadas en las urgencias oncológicas.

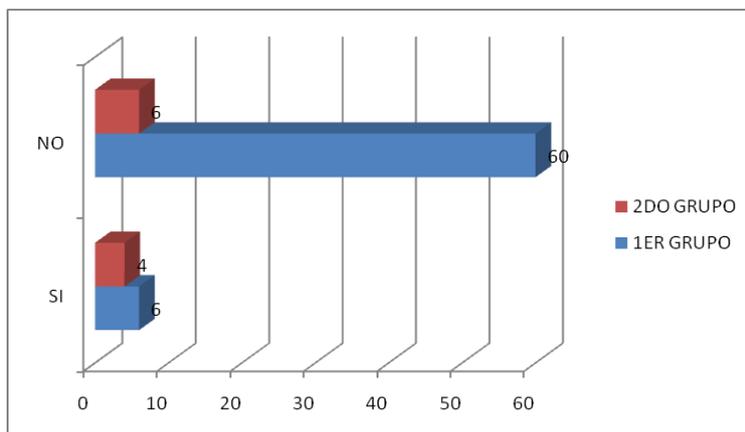


Del total de pacientes, 76 (96.2%) iniciaron ventana de esteroide (66 del grupo de remisión satisfactoria vs 10 del grupo de mortalidad temprana). Las complicaciones se presentaron en 6 (9.09%) pacientes del primer grupo y en 4 (40%) del segundo. (Gráfica 13 y 14).

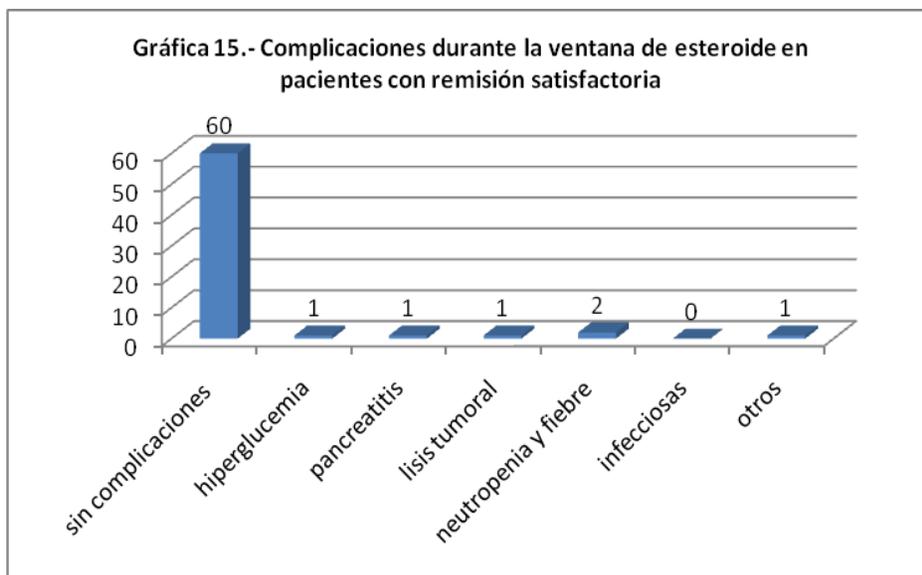
Gráfica 13.- Distribución de pacientes con LLA de acuerdo al inicio de ventana de esteroide

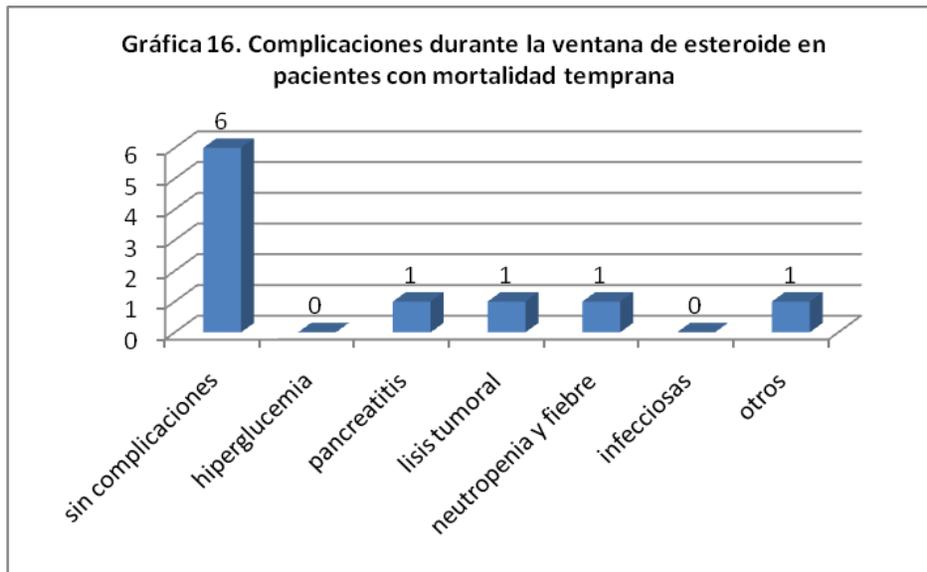


Gráfica 14. Distribución de pacientes de acuerdo a la presencia de complicaciones durante la ventana de esteroide.



Las complicaciones que se presentaron durante la fase de inducción a la remisión incluyeron: hiperglucemia, pancreatitis, lisis tumoral, neutropenia y fiebre, entre otras. En las gráficas 15 y 16 se observa la distribución de pacientes en relación a las complicaciones presentadas separándolas en dos grupos: los de remisión satisfactoria y los que fallecieron durante la inducción.

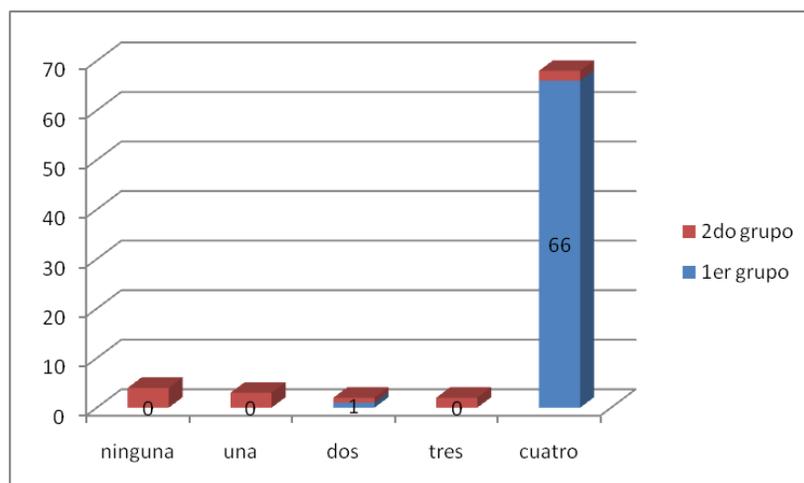




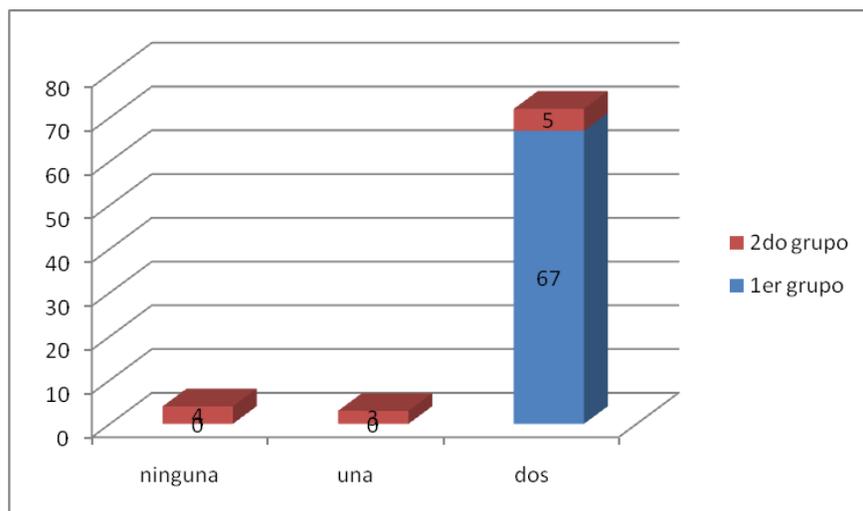
Tomando en cuenta, la fase de inducción a la remisión que incluye la aplicación de 4 dosis de vincristina de manera semanal, 2 de daunorrubicina semanalmente y 9 dosis de L-asparaginasa, se documentó en ambos grupos el tratamiento recibido. Del total de la población analizada, el 86% de los pacientes completó las dosis de vincristina, 91.13% las de daunorrubicina y el 82.27% las de L-asparaginasa. (Gráficas 17, 18 y 19).

En el grupo de remisión satisfactoria 66 pacientes (98.5%) recibieron completas las dosis de vincristina, los 67 (100%) las de daunorrubicina y 63 (94%) las de L-asparaginasa. En contraste, en el grupo con mortalidad temprana sólo 2 pacientes (16.66%) recibieron las 4 dosis de vincristina y 9 de L-asparaginasa y 5 pacientes (41.66%) las 2 dosis de daunorrubicina.

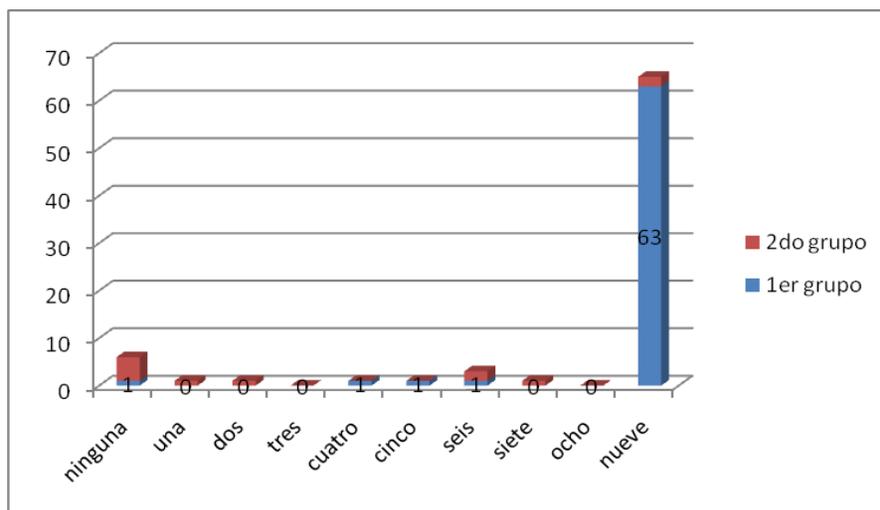
Gráfica 17. Distribución de los pacientes con LLA de acuerdo con las dosis de vincristina recibidas.



Gráfica 18. Distribución de pacientes con LLA de acuerdo con las dosis de daunorrubicina recibidas.



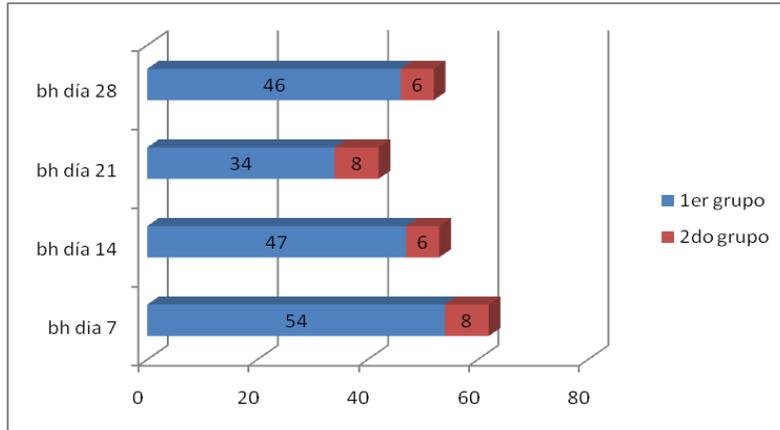
Gráfica 19. Distribución de pacientes con LLA de acuerdo a las dosis de L-asparaginasa administradas.



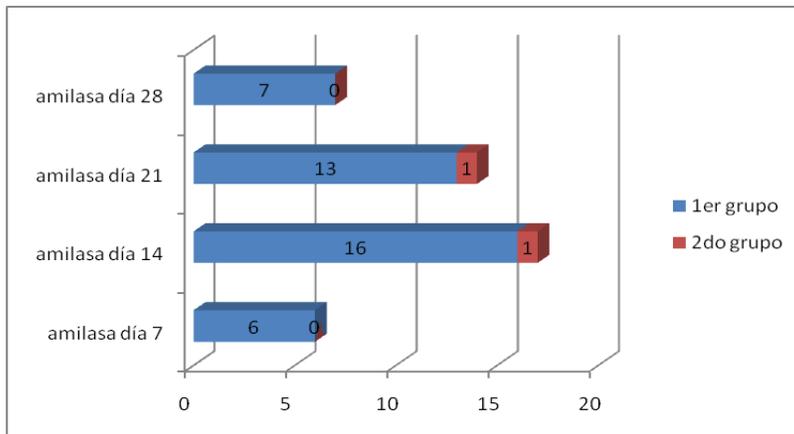
Se valoró también el seguimiento de los pacientes que se encuentran en fase de inducción a la remisión en cada uno de los grupos. De acuerdo a lo establecido en nuestro protocolo, durante las 4 semanas de esta fase se deben realizar determinaciones semanales de biometría hemática, amilasa y glucosa sérica, así como aspirado de médula ósea y punción lumbar (para aplicación de quimioterapia intratecal y haciendo centrifugado del LCR de cada muestra).

Sesenta y dos pacientes (78.48%) tuvieron biometría hemática del día 7, constituyendo la muestra que se tomó con más frecuencia. La determinación de amilasa sérica y de glucosa se realizó con menor frecuencia oscilando entre el 7.59% al 21.51% y de 5.06% al 12.65% de los pacientes, respectivamente. (Ver gráfica 20, 21 y 22)

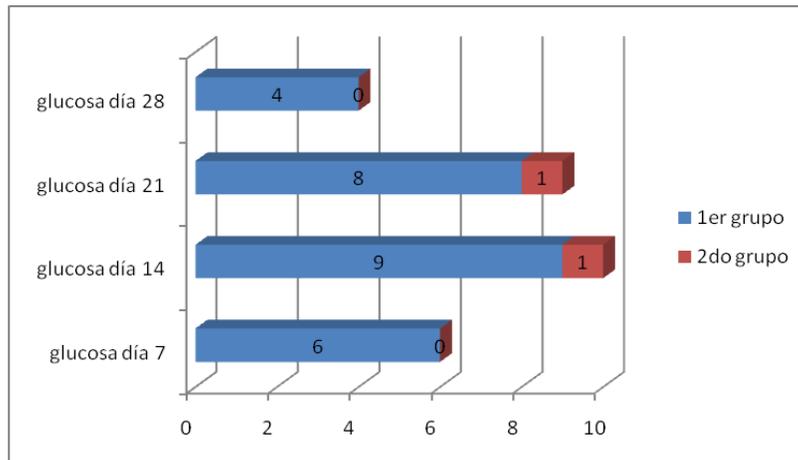
Gráfica 20. Distribución de pacientes con LLA de acuerdo a la biometría hemática



Gráfica 21. Distribución de pacientes con LLA de acuerdo a la determinación semanal de amilasa sérica.



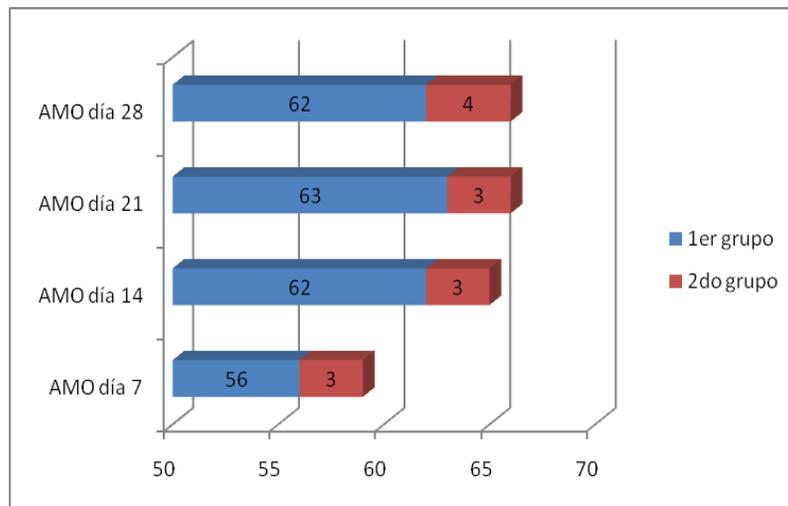
Gráfica 22. Distribución de pacientes de LLA de acuerdo a la determinación semanal de glucosa sérica



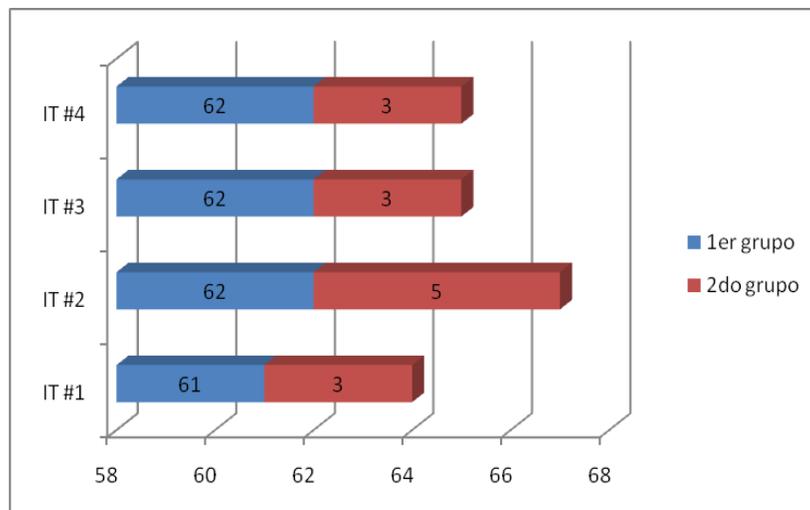
Los aspirados de médula ósea de seguimiento semanal durante la inducción a la remisión se efectuaron como se comenta a continuación: el del día 7 en un 74.68%, el del 14 un 82.27%, el del 21 y el del 28 en un 83.54% cada uno.

Por otro lado, la punción lumbar semanal con muestra centrifugada de LCR de acuerdo se llevó a cabo de la siguiente manera: 81% de los pacientes recibieron sólo 1 dosis, 84.81% recibieron 2, a 82.27% se les aplicaron 3 dosis y finalmente otro 82.27% completó las 4 dosis.

Gráfica 23. Distribución de pacientes con LLA de acuerdo a la toma de aspirado de médula ósea semanal.



Gráfica 24. Distribución de pacientes con LLA de acuerdo a la toma de LCR centrifugado semanal.



En la tabla 5 se describen los riesgos relativos derivados de los parámetros de laboratorio a realizar durante la fase de inducción a la remisión como parte del seguimiento del paciente con LLA.

Tabla 5. Riesgo relativo de los pacientes con LLA de acuerdo al seguimiento durante la inducción a la remisión

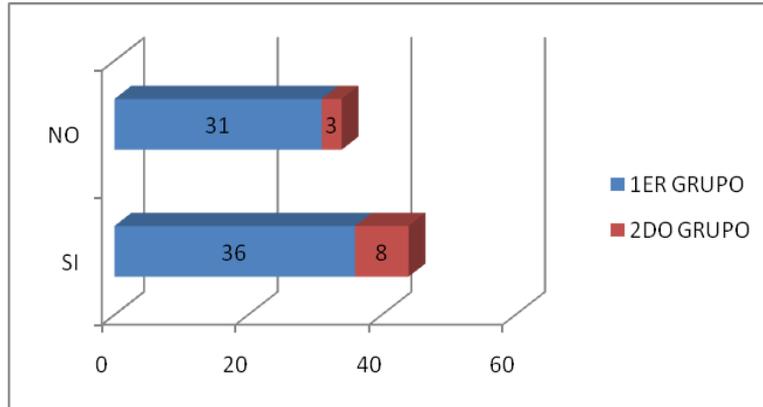
Parámetro	RR
BH día 7	0.48
BH día 14	0.42
BH día 21	1.94
BH día 28	0.45
Amilasa día 7	NA
Amilasa día 14	0.28
Amilasa día 21	0.37
Amilasa día 28	NA
Glucosa día 7	NA
Glucosa día 14	0.58
Glucosa día 21	0.67
Glucosa día 28	NA
AMO día 7	0.06
AMO día 14	0.02
AMO día 21	0.02
PL día 7	0.03
PL día 14	0.05
PL día 21	0.02
PL día 28	0.02

BH= biometría hemática, AMO= aspirado de médula ósea, PL= punción lumbar

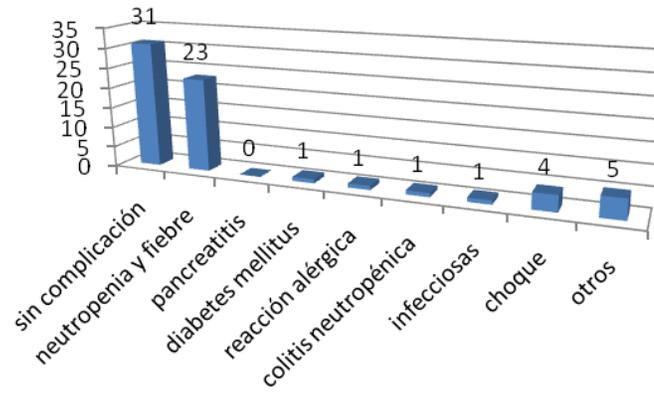
De los 78 pacientes que iniciaron inducción a la remisión, 31 (46.26%) del grupo de remisión satisfactoria cursaron dicha fase sin complicaciones, mientras que sólo 3 (27.27%) del segundo grupo. (Gráfica 25)

La complicación más frecuente del grupo de remisión satisfactoria fue la neutropenia y fiebre documentada en 2 pacientes (34.32%); por otro lado, los pacientes con mortalidad temprana presentaron como complicación más frecuente colitis neutropenia en 5 (45.45%). Otras complicaciones presentadas en ambos grupos incluyeron: diabetes mellitus, reacciones alérgicas e infecciones como varicela. (Gráfica 26 y 27)

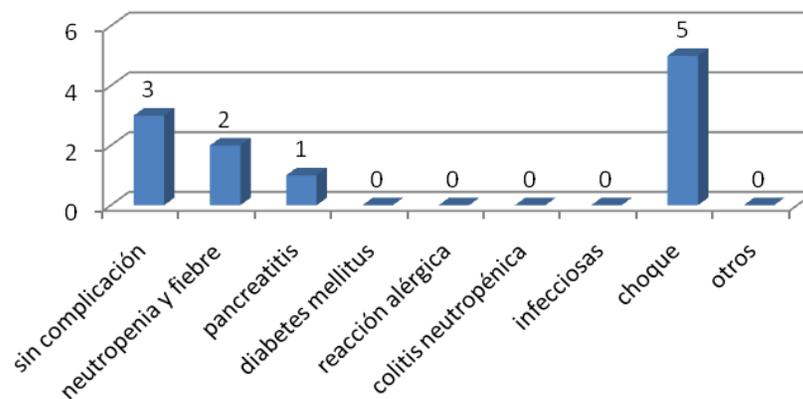
Gráfica 5. Distribución de los pacientes de acuerdo a la presencia de complicaciones durante la fase de inducción a la remisión.



Gráfica 26. Complicaciones durante la inducción a la remisión en pacientes con remisión satisfactoria

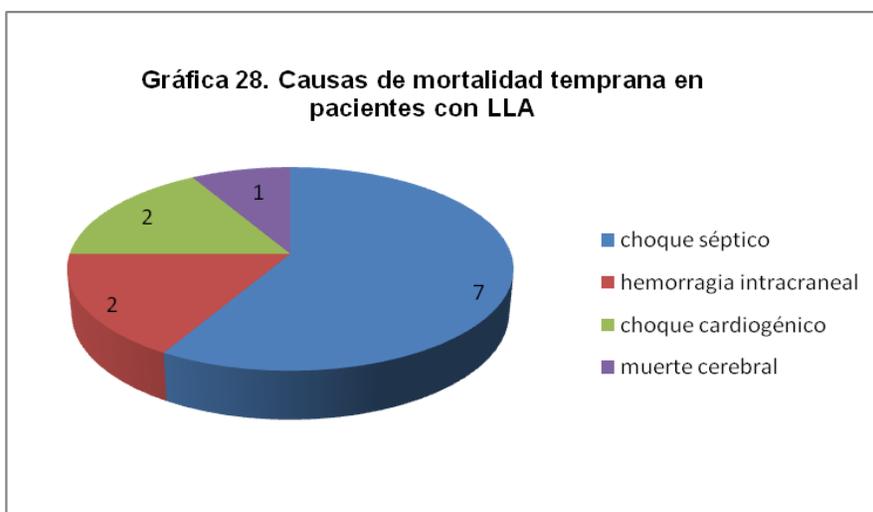


Gráfica 27. Complicaciones durante la inducción a la remisión en pacientes con mortalidad temprana



De los 79 expedientes revisados, 12 (15.18%) fallecieron durante la fase de inducción a la remisión constituyendo el grupo de mortalidad temprana. Las causas de dicha mortalidad se desglosan en el siguiente cuadro, constituyendo las infecciones complicadas que derivaron en choque séptico la principal causa de mortalidad en el 58.3% del grupo estudiado. (Gráfica 28)

Añadimos más abajo, la distribución de pacientes de acuerdo al número de días entre el diagnóstico de LLA y la fecha del fallecimiento. La primera semana que corresponde a la ventana de esteroide donde el 33.3% de los pacientes fallecieron, mientras que el 41.6% lo hicieron después de los 28 días. (Gráfica 29)



10. DISCUSIÓN.

La sobrevida actual a 5 años de los pacientes con LLA bajo tratamiento en nuestra institución oscila alrededor del 80% incluyendo a los niños de alto riesgo y riesgo estándar, lo cual se apega a los registros de la literatura internacional. Se ha descrito que más del 50% de la mortalidad en México ocurre dentro de la primera fase de tratamiento (inducción a la remisión) lo cual es un parámetro que puede hablar de problemas en la calidad de atención ya que lo que se describe en hospitales de países desarrollados es menor al 5%.

La mortalidad temprana encontrada en el grupo de pacientes analizados en este trabajo fue del 15.18%, lo cual contrasta con los reportes de la mayor parte de los protocolos contemporáneos que se encuentran alrededor del 5% aunque no es el diseño del estudio para evaluar la epidemiología. Anotamos esta información como sustento para la evaluación de los casos que serían los que murieron en la inducción y los que lograron remitir después de la inducción.

No obstante, las causas de mortalidad durante la inducción son similares a lo reportado por diversos estudios donde las infecciones encabezan la lista. En nuestro caso, el 58.3% de los pacientes que fallecieron fue debido a choque séptico. Las causas restantes incluyeron: hemorragia intracraneal (16.66%) y choque cardiogénico (16.66%).

En algunos estudios se ha asociado al sexo femenino con un mayor riesgo de mortalidad en esta etapa del tratamiento, en nuestro estudio el sexo femenino demostró un mayor riesgo que los del sexo masculino, con un riesgo relativo de 1.79. En tanto, la edad no constituyó un factor asociado, ya que, los niños del grupo de mortalidad temprana tuvieron una edad media de 104.75 meses, es decir, menores de 10 años.

Se analizó el impacto que tiene el hecho de tomar los estudios establecidos en los protocolos del HIMFG, de St Jude y del BFM. Encontramos que el hecho de realizar algunos estudios como la biometría hemática, por ejemplo, no tienen ningún impacto ya que en general son estudios que se les realizan de manera rutinaria a todos estos pacientes sin embargo hay otros en los que si encontramos una influencia.

La influencia que tiene el hecho de tomar un estudio sobre el mayor riesgo de mortalidad debe estudiarse con mayor precisión, ya que, no existe lógica biológica por la cual el realizar un estudio influyera en la mortalidad, lo que probablemente sucede es que cuando los pacientes presentan algún cuadro clínico específico los médicos solicitan el estudio que pensamos pudiera estar relacionado a la mortalidad. Estas conclusiones solamente podemos sustentarlas con la temporalidad de los hechos así como un dictámen multidisciplinario de la evolución de cada paciente. Este objetivo será motivo de un trabajo siguiente.

Es importante señalar que las variables estudiadas en este trabajo se orientan a analizar el proceso de atención del paciente con sospecha de LLA que llega a nuestra institución en la búsqueda de otros factores diferentes a los ya ampliamente estudiados que pudieran influir en la mortalidad que tienen estos pacientes.

Basándonos en nuestro protocolo de tratamiento que es una modificación del protocolo TOTAL XIII de St Jude, cuando analizamos las acciones correspondientes a la evaluación inicial del paciente con sospecha de LLA, se encontró que gran parte de estas se llevaban a cabo arriba de un 80% que es lo aceptable y habla de buena calidad de atención. Sólo la determinación de amilasa sérica y radiografía de tórax con proyección lateral estuvieron muy por debajo de lo esperado (4.47% vs 0% y 0% vs 16.66%, respectivamente).

Otras de las acciones que se realizaron pobremente fue el análisis del estudio citológico del líquido cefalorraquídeo y el estudio de citogenética; con respecto al primero si bien en términos generales al 88.6% de los pacientes se les realizó punción lumbar, sólo se reportó resultado de citológico en el 18.98%. En cuanto al segundo, se realizó sólo en alrededor de la tercera parte de los niños estudiados.

Es importante mencionar que las acciones mencionadas previamente están anotadas como necesarias en el protocolo institucional así como en el protocolo de St Jude y en el protocolo del BFM en cuanto al abordaje inicial de los pacientes.

Más de la mitad de los pacientes presentaron al diagnóstico por lo menos una urgencia oncológica siendo, las hematológicas (anemia severa, trombocitopenia, hiperleucocitosis) las más recurrentes. Además, fue en el grupo con mortalidad temprana donde se observó porcentualmente que predominaban dichas urgencias, no limitándose a las hematológicas sino también lisis tumoral (41.6% vs 20.89%), infecciosas (33.33% vs 2.98%) y presencia de masa mediastinal (25% vs 1.49%).

Respecto a la ventana de esteroide, las complicaciones reportadas durante este periodo fueron mayores para los pacientes que fallecieron durante la inducción a la remisión (40% vs 9.09%). De hecho, la tercera parte de estos pacientes llegaron a fallecer en este período.

El seguimiento realizado durante la fase de inducción a la remisión considerando las acciones descritas en el protocolo de esta Institución no alcanza los porcentajes aceptables tomando en cuenta la determinación de biometría hemática, amilasa sérica y glucosa de manera semanal y esta falta de apego a lo que dicta el protocolo se observa en ambos grupos.

Las otras 2 acciones del seguimiento de estos pacientes la constituyen la toma de aspirados y líquido cefalorraquídeo (previo a la aplicación de quimioterapia intratecal) de manera semanal para documentar remisión. Ambas acciones se realizaron mejor en el grupo de pacientes con remisión satisfactoria, estando arriba del 80%.

En los pacientes que fallecieron durante la remisión, se reportaron con más frecuencia complicaciones comparados con los del grupo de remisión satisfactoria (72.72% vs 53.73%). Las causas de dichas complicaciones también fueron diferentes en uno y otro grupo : la neutropenia y fiebre para el primer grupo (34.32%) y la colitis neutropénica en el segundo (45.45%). Sabiendo que ambas pueden evolucionar hacia un choque séptico el cual fue el motivo de mayor mortalidad durante la fase de inducción en nuestro estudio.

11. CONCLUSIÓN.

- Las causas de mortalidad temprana se asemejan a las descritas en la mayoría de los estudios, las cuales fueron: choque séptico, hemorragia intracraneal, choque cardiogénico.
- Más de la mitad de los fallecimientos que se reportaron fueron debido a choque séptico consecuencia de complicaciones de índole infecciosa.
- Existe un mayor riesgo relativo de mortalidad temprana para el sexo femenino; la edad no se asoció a una mayor mortalidad temprana.
- Las acciones descritas dentro de la evaluación inicial del paciente con sospecha de LLA en nuestro Hospital no son completadas al 100%, siendo la determinación de amilasa sérica, la toma de una radiografía en proyección lateral y el estudio del citológico de LCR las que se realizan con menor frecuencia en ambos grupos.
- El grupo con mortalidad temprana cursó con mayores complicaciones tanto durante la ventana de esteroide derivada como durante la fase de inducción a la remisión.
- Las complicaciones hematológicas fueron las urgencias que se presentaron con mas frecuencia tanto en el grupo con remisión satisfactoria como en el de mortalidad temprana.
- El seguimiento del paciente con diagnóstico de LLA no apega a lo que guía el Manual de procedimientos del Hospital, existiendo omisiones en cuanto a las acciones que se deben de seguir en ambos grupos.

12. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Al tratarse de un estudio retrospectivo no se tomaron consideraciones éticas. Únicamente se estableció que de encontrarse factores no descritos asociados a mortalidad se informará al Departamento de Oncología para la toma de medidas así. Se mantendrá el anonimato de los pacientes.

12.1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

No aplica al tratarse de un estudio retrolectivo.

13. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Al tratarse de un estudio retrospectivo con datos aportados de diferentes fuentes que pudieran condicionar un sesgo en la información recolectada. Existe un cierto sesgo de selección ya que se realizó el estudio en una sola unidad hospitalaria por lo que se evaluó un solo proceso de diagnóstico y tratamiento.

Así mismo existen otros factores que pudieron influir en la mortalidad y que no tomamos en cuenta como es el grado de desnutrición. Pocos pacientes tienen una evaluación nutricia completa que incluya medición de albúmina, pesos secuenciales en básculas calibradas y por personal capacitado.

BIBLIOGRAFIA

1. Pui C-H, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998; 339: 605-15.
2. Mejía-Aranguré JM, Bonilla M, Lorenzana R, et al. *Incidence of leukemias in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: Population-based data.* *BMC Cancer* 2005, 5:33
3. *Principales causas de mortalidad en edad preescolar (de 1 a 4 años).* SINAIS, 2008.
4. *Principales causas de mortalidad en edad escolar (de 5 a 14 años).* SINAIS, 2008.
5. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, et al. *Results of therapy for acute lymphoblastic leukemia in black and white children.* *JAMA.* 2003; 290: 2001–2007.
6. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al. *Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group.* *Blood.* 2000; 95: 3310–3322.
7. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, et al. *Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01.* *Blood.* 2001; 97:1211–1218.
8. Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, et al. *Death during Induction Therapy and First Remission of Acute Leukemia in Childhood, the St. Jude Experience.* *Cancer* 2004; 101; 1677-1684.
9. George SL, Fernbac DJ, Lee ET. *Early Deaths in newly diagnosed cases of pediatric acute leukemia, A Southwest Oncology Group Study* *Cancer* 1978; 42; 781-786.
10. Christensen MS, Heyman M, Bernward M, et al. *Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992–2001.* *British Journal of Haematology*, 2005; 131; 50–58
11. Slats AM, Egeler RM, Van der Does-van A, Korbijn C, et al. *Causes of death – other than progressive leukemia – in childhood acute lymphoblastic (ALL) and myeloid leukemia (AML): the Dutch Childhood Oncology Group experience.* *Leukemia* (2005) 19, 537–544.
12. Wheeler K, Chessells JM, Bailey CC, Richards SM. *Treatment related deaths during induction and in first remission in acute lymphoblastic leukaemia: MRC UKALL X.* *Arch Dis Child.* 1996; 74:101–107.
13. Rivera-Luna R, Olaya-Vargas A, Velázquez-Aviña M, et al. *Early death in children with acute lymphoblastic leukemia: does malnutrición play a role?* *Ped Hem and Onc*, 2008; 25; 17–26.
14. Greaves M. *Childhood leukaemia.* *BMJ* 2002; 324:283-7.
15. Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, Ford AM. *Leukemia in twins: lessons in natural history.* *Blood* 2003; 102:2321-33.
16. Bennett JM, Catovski D, Daniel MT, et al. *Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) cooperative group.* *Br J Haematol.* 1976; 33:451

17. Dávalos-Hernández FE, Medina-Sansón A; *Características al diagnóstico de 315 pacientes con Leucemia aguda tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez*, México, DF, 2009:1-30.
18. Aricò M, Valsecchi MG, Camitta B, et al. *Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia*. N Engl J Med 2000; 342:998-1006.
19. Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM, et al. *Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region*. Lancet 2002; 359:1909-15.
20. Belkov VM, Krynetski EY, Schuetz JD, et al. *Reduced folate carrier expression in acute lymphoblastic leukemia: a mechanism for ploidy but not lineage differences in methotrexate accumulation*. Blood 1999; 93:1643-1657

15.1. ANEXO 1.- PROTOCOLO HIM 2003

EVALUACION INICIAL (29)

Exámenes de laboratorio

A todos los pacientes con sospecha de LLA se les deberá realizar:

- Biometría Hemática completa con revisión del frotis de sangre periférica que deberá ser archivado en el laboratorio de oncología.
- Química Sanguínea: urea, creatinina, ácido úrico,
- Electrolitos séricos: sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio
- Función hepática: transaminasas (TGO, TGP), bilirrubinas, proteínas séricas
- Pruebas de coagulación: TP, TTP
- Otros: deshidrogenasa láctica, amilasa sérica, fosfatasa alcalina

Estudios de gabinete:

- Radiografía de tórax en proyecciones PA y lateral
- Ecocardiograma con determinación de fracción de eyección ventricular y fracción de acortamiento
- TC de cráneo cuando exista sospecha de Hipertensión o hemorragia intracraneanas o cuando se presenten crisis convulsivas

Toma y procesamiento de las muestras de Médula ósea

La punción de médula ósea deberá realizarse de acuerdo a la edad

- tuberosidad anterior de la tibia en menores de 3 meses
- cresta iliaca posterior: sitio de elección en la mayoría de los casos (la cresta iliaca posterior es alternativa en los casos de difícil toma)

Tomar tres muestras con diferentes jeringas

- La primera muestra debe ser de 0.2 a 0.3 ml. En todos los casos deberá teñirse con Wright, PAS.
- La segunda muestra se hará con jeringa de 10 ó 20 mL que contenga 1 mL de heparina y deberán aspirarse 5 mL. Esta muestra se empleará para anticuerpos monoclonales. El panel mínimo deberá incluir CD10, CD19, CD22, CD3, CD5, CD7, CD13, CD14, CD15, CD33.
- La obtención de tercera muestra se hará con heparina de la misma forma que la anterior para estudio citogenético y molecular.

Punción Lumbar

- Deberá realizarse en todos los casos en que se tenga la sospecha diagnóstica de LLA.

- Cuando se tenga certeza en el diagnóstico de LLA, podrá administrarse quimioterapia intratecal de acuerdo al esquema recomendado por edad (ver mas adelante)

El líquido obtenido de la punción lumbar diagnóstica deberá procesarse para citológico y citocentrífuga (para definir el Status SNC); en punciones subsecuentes podrá procesarse únicamente para citocentrífuga, a menos que se demuestre la presencia de blastos.

TRATAMIENTO

El tratamiento se divide en fases que tienen objetivos precisos:

Inducción a la Remisión: es la fase inicial del tratamiento que tiene como objetivo reducir 100 a 1000 veces (2 a 3 log) la carga leucémica, eliminando en lo posible las células con resistencia primaria. La remisión se ve reflejada en la desaparición clínica de enfermedad detectable, en la recuperación hematológica, en la disminución de los blastos en MO a menos de 5%, ausencia de blastos en el LCR y un nivel de enfermedad mínima residual detectable por PCR 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 4-6 semanas e incluye el uso de quimioterapia intratecal.

En este protocolo esta fase de tratamiento dura seis semanas. La primera semana incluye una ventana con esteroide que se emplea con el fin de evaluar la respuesta al medicamento como factor pronóstico, además de reducir las complicaciones metabólicas relacionadas con la carga leucémica que se presentan al iniciar quimioterapia. Las siguientes 3 semanas consisten en la combinación de Vincristina, Daunorrubicina, L-Asparaginasa y Prednisona y las últimas dos semanas de Intensificación de la Remisión incluyen Etoposido y Arabinosido de Citosina. En esta fase debe iniciarse el tratamiento presintomático al SNC.

Consolidación: esta fase sigue a la inducción y uno de sus principales objetivos es intensificar de manera temprana el tratamiento a sitios santuarios (principalmente sistema nervioso central y testículo), empleando altas dosis de antimetabolitos con intervalos de 1 a 2 semanas por 3 a 4 dosis. En este protocolo se emplearán altas dosis de Metotrexate a 2 ó 5 g/m² dependiendo del grupo de riesgo, inmunofenotipo y características citogenéticas, por tres dosis con intervalos de una semana.

Mantenimiento: el objetivo de esta fase es eliminar la enfermedad residual que persiste al final de la inducción y erradicar la clona leucémica. Esta fase debe contemplar el uso de tratamiento presintomático al SNC, una fase de reintensificación y esquemas de continuación dirigidos al grupo de riesgo.

Tratamiento presintomático al SNC. Tiene el objetivo de reducir el número de recaídas a este sitio empleando diferentes estrategias que en este protocolo incluyen la

administración regional de quimioterapia (por vía intratecal) y el empleo de altas dosis de metotrexate.

MEDICAMENTOS

Prednisona (PDN): inicia una vez establecido el diagnóstico (día 0) a dosis de 60 mg/m² por vía oral dividida en 3 dosis/día.

Vincristina (VCR): Se administra a dosis de 2 mg/m² (con tope de 2 mg) en mayores de 10 Kg ó de 0.05 mg/m² en menores de 10 Kg. Por vía intravenosa, en bolo. Su aplicación será los días 7, 14, 21 y 28 del tratamiento en todos los casos.

Daunorrubicina (DNR): se dará a dosis de 30 mg/m².

L-Asparaginasa (L-Asp): se administra a dosis de 10,000 U/m² (sin dosis tope) por vía intramuscular en días alternos por no mas de tres dosis semanales evitando su aplicación los días en que se administre VCR.

Seguimiento del paciente durante la inducción

- Revisión en consulta externa cada semana (de ser posible los días 7, 14, 21 y 28)
- Biometría Hemática los días 0, 7, 14, 21 y 28 con revisión del frotis de sangre periférica y determinación del porcentaje de blastos en el laboratorio de oncología
- Amilasa sérica y glucemia durante las tres semanas en que se emplea L-Asparaginasa con glucosuria (labstix) antes de cada aplicación
- Aspirado de Médula ósea los días 0, 7, 14, 21 y 28
- Toma de LCR y procesamiento para citoquímico (sólo al Diagnóstico) y citocentrífuga (en todas las tomas)

EVALUACION DE LA RESPUESTA

Durante esta fase de tratamiento se realizará MO cada semana (días 0, 7, 14, 21, 28) y en los casos en que no se obtenga remisión al día 28 se hará una MO más en el día 35. En los días 0 a 7 el paciente recibirá una ventana de esteroide, al término de la cual se determinará la respuesta al medicamento mediante BH y aspirado de MO, considerándose buena respuesta cuando haya menos de 1000 blastos absolutos en sangre periférica.

Respondedor temprano rápido: MO en M1 el día 14 (tomando como día 1 el día de inicio del esteroide)

Respondedor temprano: MO en M1 hasta el día 21

Respondedor Lento: MO en M1 hasta el día 35

FALLA A LA INDUCCION.

La MO del día 21 (14 de quimioterapia + 7 de esteroide) evalúa la falla en esta fase de tratamiento

MO en M2 o M3: agregar ciclofosfamida 300 mg/m² dosis/6 dosis.

RETRASOS EN LA INDUCCION

Los pacientes en quienes se hayan presentado complicaciones infecciosas, la continuación del tratamiento dependerá de la condición del paciente y de la duración del retraso menor o igual a 2 semanas: continuar esquema en la semana en que se haya interrumpido la inducción retraso mayor de 2 semanas: tomar BH, MO, LCR para determinar continuación o reinicio del esquema.

LEUCEMIA EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Es necesario definir el status de la enfermedad en Sistema Nervioso Central (SNC) al diagnóstico

SNC1: ausencia de blastos

SNC2: < 5 leucocitos/ μ L con evidencia de blastos en el examen de citocentrífuga

SNC3: > 5 leucocitos/ μ L con evidencia de blastos en el examen de citocentrífuga o pares craneales afectados

Quimioterapia Intratecal (QT IT).

Methotrexate (MTX), Dexametasona y Arabinósido de Citosina (Ara-C) en un programa de dosis de acuerdo a edad

Edad	MTX	Dexametasona	Ara-C
< 1 a	6	0.6	20
1 - 2 a	8	0.8	25
2 a 3 a	10	0.8	25
3 - 9 a	12	1.0	30
> 9 a	15	1.0	30

- Siempre deberán tomarse las precauciones señaladas para el procedimiento de punción lumbar.
- Si no existe contraindicación para su uso, deberá aplicarse los días 0, 7, 14 y 21 en los pacientes con LCR negativo al diagnóstico y dos veces por semana hasta negativizar + 2 dosis adicionales, en aquellos pacientes con enfermedad en SNC al diagnóstico

QT IT en mantenimiento

Riesgo Habitual: cada 6 semanas por 10 dosis (14 dosis totales)

Riesgo alto y muy alto: cada 4 semanas por 12 dosis (16 dosis totales)

RADIOTERAPIA AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Se empleará únicamente en los casos en que se demuestre enfermedad en SNC al diagnóstico*, en cuyo caso iniciará al cumplirse un año de mantenimiento (semana 52), siempre y cuando el paciente se mantenga en remisión completa.

Dosis Craneal: 24 Gy

Dosis a Medula Espinal: 18 Gy

Durante las 4 semanas de Radioterapia el paciente recibirá el siguiente esquema de quimioterapia

Semana 1: 6MP + MTX

Semana 2: VCR + Dexametasona

Semana 3: 6MP + MTX

Semana 4: VCR + Dexametasona

* Las recaídas deberán manejarse con el protocolo para recaídas

INFILTRACION TESTICULAR AL DIAGNOSTICO

Cuando se sospeche infiltración testicular deberán realizarse ultrasonido testicular y biopsia de ambos testículos.

Una vez comprobado el diagnóstico, el paciente recibirá el mismo esquema de inducción a la remisión descrito para pacientes de alto riesgo.

La radioterapia testicular deberá iniciar el día 8 de la inducción a la remisión (una vez concluida la ventana de esteroide). La dosis será de 24 Gy a ambos testículos.

INTENSIFICACION

Etopósido (VP-16): se administra a dosis de 300 mg/m² en infusión de 2 horas el día 28, iniciando con la 4a dosis de VCR) posteriormente cada 5 días por dos dosis mas, días 33 y 38.

Arabinósido de Citosina (Ara-C): se administra a dosis de 300 mg/m² en infusión de 4 horas el día 28, iniciando con la 4a dosis de VCR, posteriormente cada 5 días por dos dosis mas, días 33 y 38.

CONSOLIDACION

Inicia 10 días después de la 3a dosis de VP16+ Ara-C si el paciente se encuentra en condiciones.

Dosis de Metotrexate

2 gramos/m²: recibirán esta dosis todos los pacientes de bajo riesgo y 5 gramos/m²: está dosis será empleada sólo en esta fase de tratamiento en los siguientes casos:

- Respondedor tardío
- Leucemia meníngea al diagnóstico
- Infiltración primaria a testículos
- Leucemia de Células T
- Traslocación 9;22
- Traslocación 1;19
- Traslocación 4;11

**TERAPIA DE MANTENIMIENTO
RIESGO ALTO Y MUY ALTO***

Semana	Medicamentos
1	MTX + 6MP IT
2	MTX +AraC 300
3	VCR + ASP+Dexa
4	CF + Ara-C 300
5	MTX + 6MP IT
6	VCR + DNR
7	ADMTX
8	Reinducción I DNR + VCR + ASP(3)+Dexa
9	Reinducción I DNR + VCR + ASP(3)+Dexa
10	Reinducción I VCR + ASP(3)+Dexa
11	Reinducción I IT VCR +Dexa
12	ADMTX
13	ADMTX
14	ADMTX
15	6MP + MTX IT
16	Reinducción II DNR + VCR + ASP(3)+Dexa
17	Reinducción II DNR + VCR + ASP(3)+Dexa
18	Reinducción II VCR + ASP(3)+Dexa
19	Reinducción II VCR +Dexa IT
20	VP 16 + Ara-C300
21	VP 16 + Ara-C300
22	VP 16 + Ara-C300
23	MTX + 6MP IT
24	MTX +AraC600
25	VCR + ASP+Dexa
26	CF + Ara-C300
27	MTX + 6MP IT
28	VCR + DNR
29	ADMTX
30	MTX + 6MP
31	MTX +AraC600 IT
32	VCR + ASP+Dexa
33	CF + Ara-C300
34	MTX + 6MP
35	VCR + DNR IT
36	ADMTX

- Los pacientes de muy Alto Riesgo que requieren Transplante de Médula Ósea, ingresarán al protocolo en tanto se disponga del trasplante.

Semana	Medicamentos
37	MTX + 6MP
38	MTX +AraC600
39	VCR+ ASP+Dexa IT
40	CF + Ara-C300
41	MTX + 6MP
42	VCR + DNR
43	ADMTX
44	MTX + 6MP IT
45	MTX +AraC600

46	VCR + ASP+Dexa	
47	CF + Ara-C300	
48	MTX + 6MP	IT
49	VCR + DNR	
50	ADMTX	
51	MTX + 6MP	
52	MTX +AraC600	
53	VCR + ASP+Dexa	
54	CF + Ara-C300	
55	MTX + 6MP	
56	VCR + Dexa	
57	ADMTX	
58	MTX + 6MP	
59	MTX +AraC600	
60	VCR + ASP+Dexa	
61	CF + Ara-C300	
62	MTX + 6MP	
63	VCR + Dexa	
64	ADMTX	
65	MTX + 6MP	
66	MTX +AraC600	
67	VCR + ASP+Dexa	
68	CF + Ara-C300	
69	MTX + 6MP	
70	VCR + Dexa	
71	ADMTX	
72	MTX + 6MP	
73	MTX +AraC600	
74	VCR + ASP+Dexa	
75	CF + Ara-C300	
76	MTX + 6MP	
77	VCR + Dexa	
78	ADMTX	
79	MTX + 6MP	
80	MTX +AraC600	
81	6MP + MTX	
82	6MP + MTX	
83	6MP + MTX	
84	VCR + Dexa	

Semana	Medicamentos
85	6MP + MTX
86	6MP + MTX
87	6MP + MTX
88	VCR + Dexa
89	6MP + MTX
90	6MP + MTX
91	6MP + MTX
92	VCR + Dexa
93	6MP + MTX
94	6MP + MTX
95	6MP + MTX
96	VCR + Dexa

97	6MP + MTX
98	6MP + MTX
99	6MP + MTX
100	VCR + Dexa
101	6MP + MTX
102	6MP + MTX
103	6MP + MTX
104	VCR + Dexa
105	6MP + MTX
106	6MP + MTX
107	6MP + MTX
108	VCR + Dexa
109	6MP + MTX
110	6MP + MTX
111	6MP + MTX
112	VCR + Dexa
113	6MP + MTX
114	6MP + MTX
115	6MP + MTX
116	VCR + Dexa
117	6MP + MTX
118	6MP + MTX
119	6MP + MTX
120	6MP + MTX

**TERAPIA DE MANTENIMIENTO
RIESGO ESTANDAR**

Semana	Medicamentos
1	VCR+Dexa
2	6MP + MTX
3	6MP + MTX
4	6MP + MTX
5	VCR+Dexa
6	6MP + MTX
7	ADMTX (1)
8	Reinduction I DNR + VCR + ASP(3)+Dexa
9	Reinduction I DNR + VCR + ASP(3)+Dexa
10	Reinduction I VCR + ASP(3)+Dexa
11	Reinduction I IT VCR +Dexa
12	ADMTX (2)
13	ADMTX (3)
14	ADMTX (4)
15	6MP + MTX IT
16	Reinduction II DNR + VCR + ASP(3)+Dexa
17	Reinduction I DNR + VCR + ASP(3)+Dexa
18	Reinduction II VCR + ASP(3)+Dexa
19	Reinduction II VCR +Dexa IT
20	VP 16 + Ara-C300
21	VP 16 + Ara-C300
22	VP 16 + Ara-C300
23	6MP + MTX

24	ADMTX (5)
25	VCR+Dexa
26	6MP + MTX
27	6MP + MTX
28	6MP + MTX
29	VCR+Dexa
30	6MP + MTX
31	6MP + MTX
32	ADMTX (6)
33	VCR+Dexa
34	6MP + MTX
35	6MP + MTX
36	6MP + MTX
37	VCR+Dexa

Semana	Medicamentos
38	6MP + MTX
39	6MP + MTX
40	ADMTX (7)
41	VCR+Dexa
42	6MP + MTX
43	6MP + MTX
44	6MP + MTX
45	VCR+Dexa
46	6MP + MTX
47	6MP + MTX
48	ADMTX (8)
49	VCR+Dexa
50	6MP + MTX
51	6MP + MTX
52	6MP + MTX
53	VCR+Dexa
54	6MP + MTX
55	6MP + MTX
56	6MP + MTX
57	VCR+Dexa
58	6MP + MTX
59	6MP + MTX
60	6MP + MTX
61	VCR+Dexa
62	6MP + MTX
63	6MP + MTX
64	6MP + MTX
65	VCR+Dexa
66	6MP + MTX
67	6MP + MTX
68	6MP + MTX
69	VCR+Dexa
70	6MP + MTX
71	6MP + MTX
72	6MP + MTX
73	VCR+Dexa

74	6MP + MTX
75	6MP + MTX
76	6MP + MTX
77	VCR+Dexa
78	6MP + MTX
79	6MP + MTX
80	6MP + MTX
81	VCR+Dexa
82	6MP + MTX
83	6MP + MTX
84	6MP + MTX
85	VCR+Dexa

Semana	Medicamentos
86	6MP + MTX
87	6MP + MTX
88	6MP + MTX
89	VCR+Dexa
90	6MP + MTX
91	6MP + MTX
92	6MP + MTX
93	VCR+Dexa
94	6MP + MTX
95	6MP + MTX
96	6MP + MTX
97	VCR+Dexa
98	6MP + MTX
99	6MP + MTX
100	6MP + MTX
101	VCR+Dexa
102	6MP + MTX
103	6MP + MTX
104	6MP + MTX
105	VCR+Dexa
106	6MP + MTX
107	6MP + MTX
108	6MP + MTX
109	VCR+Dexa
110	6MP + MTX
111	6MP + MTX
112	6MP + MTX
113	VCR+Dexa
114	6MP + MTX
115	6MP + MTX
116	6MP + MTX
117	VCR+Dexa
118	6MP + MTX
119	6MP + MTX
120	6MP + MTX

15.2. ANEXO 2.- INSTRUMENTO DE EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE ATENCIÓN DE NIÑOS CON LLA EN INDUCCIÓN A LA REMISIÓN A TRAVÉS DEL EXPEDIENTE CLÍNICO

GENERALIDADES

NOMBRE DEL PACIENTE

EDAD

SEXO

REGISTRO

FECHA Y HORA DE ATENCION EN CLASIFICACION/URGENCIAS

FECHA Y HORA DE VALORACION POR ONCOLOGIA

DIA DE LA SEMANA QUE LLEGO A VALORACION INICIAL EN HIM

NUMERO DE CONSULTAS PREVIAS A LA VALORACION POR CLASIFICACION/URG HIM

NUMERO DE CONSULTAS PREVIAS A LA VALORACION POR ONCOLOGIA HIM

FECHA Y HORA DEL FALLECIMIENTO

CAUSA DE FALLECIMIENTO

ACCIONES NECESARIAS EN EL DIAGNOSTICO DE LAL

HISTORIA CLINICA

EXPLORACION FISICA

BIOMETRIA HEMATICA

ELECTROLITOS SERICOS

ACIDO URICO

DESHIDROGENASA LACTICA

RADIOGRAFIA DE TORAX AP

RADIOGRAFIA DE TORAX LATERAL

ASPIRADO DE MEDULA OSEA

PUNCION LUMBAR CITOCENTRIFUGA

PUNCION LUMBAR CITOLOGICO

INMUNOFENOTIPO

CD22

CD13

CD20

CD14

CD19

CD15

CD2

CD33

CD3

MPOX

CD5

CD7

CITOGENETICA

t(12;21)

t(1;19)

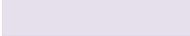
t(4;11)

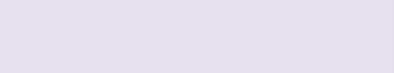
t(9;22)

ECOCARDIOGRAMA

ACCIONES NECESARIAS DURANTE LA INDUCCION A LA REMISION

VENTANA DE ESTEROIDE

INICIO 

COMPLICACIONES DURANTE
VENTANA 

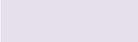
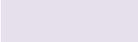
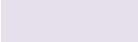
INICIO DE LA INDUCCION A LA REMISION

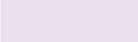
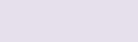
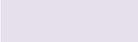
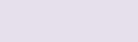
#1 #2 #3 #4

VINCRISTINA
DAUNORRUBICINA
L-ASPARAGINASA 

DEXAMETASONA
COMPLICACIONES DURANTE LA INDUCCION 

SEGUIMIENTO DURANTE LA INDUCCION

	FECHA		FECHA		FECHA
BH DIA 7		AMILASA		GLUCOSA	
BH DIA 14		AMILASA		GLUCOSA	
BH DIA 21		AMILASA		GLUCOSA	
BH DIA 28		AMILASA		GLUCOSA	

	FECHA		FECHA
AMO DIA 7		IT #1	
AMO DIA 14		IT #2	
AMO DIA 21		IT #3	
AMO DIA 28		IT #4	

**ACCIONES NECESARIAS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS URGENCIAS ONCOLOGICAS
SINDROME DE LISIS TUMORAL**

- HIPERHIDRATACION
 - ALCALIZACION DE SOLUCIONES
 - ALOPURINOL
 - HIDROXIDO DE ALUMINIO Y MAGNESIO
 - FUROSEMIDE
 - GLUCONATO DE CALCIO
 - DIALISIS
 - HEMODIALISIS
- 

MASA MEDIASTINAL

INICIO DE ESTEROIDE EMPIRICO

SEDACION

RELAJACION

ANALGESIA

REQUIRIO ASISTENCIA VENTLATORIA

O2

VENTILACION

MECANICA

URGENCIAS HEMATOLOGICAS

TRANFUSIÓN DE CONCENTRADO ERITROCITARIO

TRANFUSION DE CONCENTRADOS PLAQUETARIOS

TRANSFUSION POR RECAMBIO

LEUCOFERESIS

URGENCIAS INFECCIOSAS

ANTIMICROBIANOS