



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA, DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

**Factores asociados con la mortalidad durante el primer año de tratamiento en niños con
Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI.**

PRESENTA

Dr. Benito Alejandro Bautista Martínez¹

Tutor:

Dr. Roberto Bernáldez Ríos²

Asesor Metodológico

Dr. Juan Manuel Mejía Aranguré³

México, D.F. Junio 2014

1. Médico Residente del Servicio de Hematología
2. Jefe de Servicio de Hematología
3. Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica



Universidad Nacional
Autónoma de México

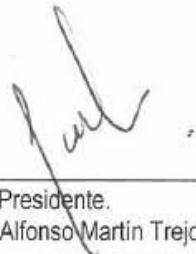


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



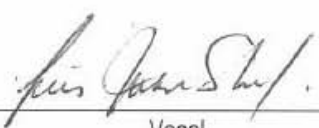
Presidente.
Dr. Jorge Alfonso Martín Trejo.



Secretario.
Dra. Julia Rocío Herrera Márquez.



Vocal.
Dra. Karina Anastacia Solís Labastida.



Vocal.
Dr. Luis Juan Shum,



Vocal.
Dr. Arturo Fajardo Gutiérrez.

ÍNDICE	3
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
JUSTIFICACIÓN	11
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	12
MATERIAL Y MÉTODOS	12
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	13
RESULTADOS	16
DISCUSION	25
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFIA	32
ANEXOS	39

RESUMEN ESTRUCTURADO

Factores asociados con la mortalidad durante el primer año de tratamiento en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI.

Bautista Martínez BA¹ Bernáldez Ríos R² Mejía Aranguré JM³

¹ Residente de Hematología Pediátrica ² Jefe de Servicio de Hematología ³ Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica

Introducción. En las últimas décadas en el estudio de la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en pediatría, se ha observado que la mejoría en los procesos para la agrupación por riesgo, tipo de tratamiento y la intensificación de quimioterapia, han mejorado la sobre vida y disminuido la tasa de recaída. A pesar de estas mejorías una proporción considerable de pacientes continúa muriendo. A diferencia de países económicamente desarrollados, en los países en vías de desarrollo continúa reportándose altas tasas de mortalidad. Si bien este incremento en la mortalidad es debido a la recurrencia de la misma enfermedad primaria, existen sugerencias que apuntan a otras causas diferentes de muerte que podrían estarse incrementando.

Objetivo. Determinar cuáles son las causas de la muerte durante el primer año de tratamiento, en niños diagnosticados con LLA atendidos en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI.

Pacientes, material y métodos. Se conformó una cohorte de pacientes atendidos en el servicio de Hematología del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, con diagnóstico de primera vez de LLA, durante un periodo de tiempo que abarco del 01 de enero de 2008 al 01 de enero del 2012. Se conformaron dos grupos de pacientes de los cuales el primero incluyo a los pacientes de riesgo habitual e intermedio y el segundo a los de alto riesgo. Se incluyó a pacientes de cualquier sexo con edades entre 0 y 16 años, con un tiempo mínimo de seguimiento de 12 meses o bien desde su diagnóstico hasta el momento en que ocurrió la muerte por cualquier causa.

Análisis estadístico Se realizó estadística descriptiva de acuerdo con la escala de medición de cada variable. Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias simples y porcentajes. Se empleó prueba de Ji cuadrada y prueba exacta de Fisher para evaluar las variables de interés entre pacientes vivos y muertos, además se utilizó curvas de sobre vida de Kaplan-Meier para el análisis de sobre vida.

Resultados. Se captó un total de 105 pacientes de los cuales solo 91 fueron elegibles, con una pérdida estimada en 13.3%. La mortalidad global encontrada durante el primer año de seguimiento fue del 13.1%. Por grupo 3.7 % para riesgo habitual/intermedio y 27% para alto riesgo. En relación a las causas de la muerte en este mismo periodo de tiempo, para riesgo habitual/intermedio murieron dos pacientes (3.7%) a causa de un proceso infeccioso asociado (choque séptico). Para el grupo de alto riesgo murieron 10 pacientes (27%), con respecto a las causas de muerte; las infecciones se encontraron como causa principal de la muerte en un 80% de los casos, seguido por las complicaciones por hemorragia y las debidas a toxicidad con 10% de los casos cada una. La probabilidad de sobrevida se estimó a 5 años con 62% para el grupo de riesgo habitual/intermedio y de 33% para el de alto riesgo.

Conclusiones. Todos excepto tres pacientes murieron estando en recaída y/o con progresión de la leucemia. Considerando que en un periodo de 4 años solo 3 de 32 murieron en fase de inducción a la remisión, podría ser el reflejo de que tanto las técnicas de atención como los tratamientos de soporte están siendo efectivos. No obstante es posible que los resultados presentados puedan cambiar, a medida que un mayor número de pacientes sean incluidos en análisis futuros.

ANTECEDENTES

La leucemia es el cáncer más común en la edad pediátrica, representa aproximadamente el 34% de todos los casos en menores de 15 años y el 27% en los de 20 años.^{1,2} A diferencia de los adultos, la leucemia en los niños sigue una evolución aguda en la gran mayoría de los casos. El subtipo más común en pediatría es la Leucemia Linfobástica Aguda (LLA), la cual representa entre el 74% a 80% de todos los casos.^{3,4}

La leucemia es una neoplasia maligna que se caracteriza por la proliferación y acumulación de células hematopoyéticas indiferenciadas denominadas blastos. Estas células muestran un origen clonal que se establece a través de la caracterización citogenética y molecular. A pesar de que las células leucémicas en general, no proliferan tan activamente como las células hematopoyéticas normales, tienden a acumularse en la médula ósea, siendo posible que su incapacidad para diferenciarse y su relativa resistencia a la apoptosis pueda explicar este fenómeno. En el momento del diagnóstico, las células leucémicas por lo general habrán sustituido a las células normales de la hematopoyesis en la médula ósea y se habrán diseminado a otros sitios extra medulares. Por tanto, las características típicas de la presentación de la leucemia reflejan el grado de sustitución de la médula ósea y la extensión extra medular a otros órganos como hígado, bazo, ganglios linfáticos, sistema nervioso central y testículos. Esta sustitución de la hematopoyesis normal produce como consecuencia neutropenia, anemia y trombocitopenia.^{4,5}

Existe una amplia variación en la incidencia de la leucemia aguda en pediatría según la región geográfica de que se trate. Las tasas de incidencia anual más altas se han reportado en Costa Rica, Ecuador, Hong Kong, Dinamarca y Singapur (51.0 a 57.9 casos por millón de habitantes), mientras que algunas de las más bajas se han reportado en Zimbabue, India, Israel y Argelia (23.1 a 26.0 casos por millón de habitantes).⁶ Esta observación muestra una tendencia a la baja en países socioeconómicamente menos favorecidos en comparación con los países desarrollados que son ricos en recursos de infraestructura. Algunas de estas diferencias han sido explicadas por la falta de un registro poblacional así como la falta de recursos médicos para realizar el diagnóstico. Otra observación que puede ayudar a explicar esta observación son situaciones, como el hecho de que en determinados países existe una alta tasa de linfoma de Burkitt con una baja tasa de incidencia de leucemia como en África. Situaciones como esta, reflejan que existe una amplia variación en la incidencia a nivel mundial.^{7,8} En México Pérez-Saldivar y colaboradores en un estudio realizado en el Distrito Federal durante el periodo 2006 – 2007, se reportaron las siguientes tasas de incidencia anual promedio y estandarizadas por millón de niños menores de 15 años: 57.6 para leucemia en general y específicamente de 49.5 para LLA con una frecuencia para LLA del 85.1%. La incidencia más alta por edad se presentó en el grupo de 1 a 4 años (77.7 casos por millón), con respecto al sexo, el masculino fue el más afectado con una tasa de incidencia de 87.1 en el grupo de edad 1-4 años. En este mismo estudio se reportaron también las frecuencias por inmunofenotipo para LLA: 73.2%, 12.4%, 8.2%, 2.1% y 0.5% para precursor de células B, células T, células B, bifenotípica y para la leucemia no especificada respectivamente.⁹

En la actualidad gracias al advenimiento de nuevas técnicas moleculares empleadas para el diagnóstico ha dado lugar a una separación más precisa en varios sub tipos, mismos que confieren implicaciones pronosticas y terapéuticas, condiciones que definitivamente impactan en la sobre vida de los niños con LLA. Un ejemplo de esto es el descubrimiento de la translocaciones con implicaciones pronósticas como *TEL-AML1* presente en el 20% de los casos de LLA en pediatría considerada un indicador pronóstico favorable o el cromosoma Filadelfia *t(9:22)* de estar presente es considerado un indicador de un pronóstico desfavorable.^{10,11} El hecho de disponer de una mayor precisión en el diagnóstico, hace posible la creación de grupos de riesgo para la asignación del mejor tratamiento en base a la probabilidad de recaída mismos que se definen tanto por características clínicas

como parámetros de laboratorio y biología molecular. La intensidad del tratamiento necesario para obtener un desenlace favorable varía de manera sustancial entre estos diferentes subgrupos de niños con LLA, en donde el objetivo principal debe centrarse en que los niños con características clínicas y biológicas favorables con probabilidades de tener un desenlace muy bueno con un tratamiento menos intenso, se puedan librar de un tratamiento más intensivo y tóxico; al mismo tiempo que se puede proporcionar un tratamiento más radical y potencialmente más tóxico a los pacientes que tienen probabilidades más bajas de sobre vivir a largo plazo. ¹²⁻

14

Durante los últimos 50 años, se ha producido una notable mejoría en el pronóstico de los niños con LLA ya que antes de 1947, en que se lograra la primera remisión completa en un caso de LLA en pediatría por Farber y colaboradores, ¹⁵ la mediana de duración de la sobre vida era de dos meses posterior al diagnóstico. ¹⁶ En la actualidad esto ha cambiado drásticamente ya que con los regímenes actuales de tratamiento para la LLA en pediatría más del 95% de los pacientes logran una remisión completa de su enfermedad y aproximadamente el 80% de los pacientes mantendrán una sobre vida libre de enfermedad a largo plazo. ¹⁷⁻¹⁹ Esta mejoría en la sobre vida durante los últimas décadas puede ser atribuido a varios factores; como el desarrollo de regímenes complejos de quimioterapia diseñados para lograr la erradicación de la clona leucémica, una mejor planeación en los cuidados de soporte, el reconocimiento de sitios anatómicos denominados santuario como testículos y sistema nervioso central así como la aplicación de terapias dirigidas en base al riesgo de recaída.

Un ejemplo de esta evolución puede ser observada a través de los últimos 20 años en los diferentes protocolos de tratamiento para LLA en niños realizados por el grupo Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) en donde ha habido una importante mejoría de los resultados del tratamiento de la LLA en pediatría. De acuerdo a los informes publicados por este grupo, la sobre vida libre de enfermedad (SLE) a 5 años en los protocolos LLA BFM 81, 83 y 86 fue de 43%, 50% y 73% respectivamente. ^{20, 21} De estos trabajos, destaca importantemente el estudio BFM 90 en el cual se utilizó un régimen de tratamiento de intensidad reducida, en el cual los pacientes fueron estratificados en grupos; riesgo estándar en intermedio definidos por una respuesta temprana y adecuada al tratamiento y un tercer grupo denominado de alto riesgo definido por una pobre respuesta a la pre inducción con prednisona, falla al tratamiento de inducción a la remisión, o presencia de la translocación (9:22). El resultado final informó una tasa global de SLE a 3 años del 78% y por grupos fue del 85% para el de riesgo estándar, 82% para el de riesgo intermedio y 34% para el grupo de alto riesgo.

Otros grupos han informado lo siguiente; NOPHO-ALL 92 (1992-1998) (*Nordic Society of Pediatric Haematology and Oncology*) SLE a 5 años de 78%; DFCI-91-01 (1991-1995) (*Dana Farber Cancer Institute*) SLE a 3 años del 83%; EORTC-58881 (1989-1998) (*European Organization for the Research and Treatment of Cancer*) SEL a 3 años 71%. ^{22, 23}

Una serie de características clínicas y biológicas, han sido identificadas con un valor pronóstico significativo en los niños con LLA. Como en cualquier exposición de factores pronósticos, el orden relativo de importancia y la interrelación de las variables dependen a menudo del tratamiento y es necesario un análisis multifactorial para determinar qué factores operan independientemente como variables pronosticas, ^{24, 25} entre estas se incluyen a la edad, la cuenta de leucocitos al momento del diagnóstico, el inmunofenotipo, las anomalías cromosómicas, la presencia de enfermedad en sistema nervioso central al diagnóstico y la respuesta inicial a la terapia de inducción a la remisión. ²⁶ Sin embargo el tipo de régimen de tratamiento continúa siendo la determinante más importante en la evolución, por lo tanto las variables clínicas y biológicas pueden perder su fuerza predictiva conforme se varía el tratamiento, sin embargo históricamente la edad y la cuenta de leucocitos han mantenido valor predictivo para la LLA de linaje B aunque no para la LLA de linaje T. ^{27, 28}

La evaluación estricta del riesgo de recaída es imprescindible al momento del diagnóstico inicial con la finalidad de dirigir la terapia, con la finalidad de que los pacientes no sean sobre ni sub tratados. A pesar de que la edad, la cuenta de leucocitos, el genotipo de células leucémicas, y la respuesta temprana a la terapia de inducción a la remisión son parámetros comúnmente empleados para la clasificación del riesgo, no hay un consenso sobre los criterios más útiles, y por lo tanto no existe un sistema universalmente aceptado para definir los grupos de riesgo. Por ejemplo existen clasificaciones en donde los pacientes han sido divididos en grupos de bajo, intermedio y alto riesgo por el Children's Cancer Group, riesgo estándar, riesgo intermedio y alto riesgo por el grupo Berlin-Frankfurt-Münster ó grupo favorable los casos de LLA de linaje B, grupo desfavorable casos de LLA de linaje T por el Pediatric Oncology Group y como riesgo estándar, alto riesgo o muy alto riesgo por el grupo St. Jude Children.²⁹ Como se ha mencionado previamente, al paso del tiempo la edad ha permanecido como factor predictor independiente de la evolución, esta variable ha marcado diferencia importante en la evolución clínica de los pacientes con leucemia. La edad en el momento del diagnóstico tiene una sólida importancia pronóstica que refleja las diferentes características biológicas subyacentes de la LLA en los diferentes grupos de edad.³⁰ El grupo de lactantes tiene un riesgo particular de fracaso terapéutico, el cual es más común en los menores de 6 meses, aquellos con cuentas de leucocitos extremadamente altas o aquellos sin respuesta a la preinducción con prednisona.³¹⁻³³ Aproximadamente el 80% de los lactantes con LLA tienen el reordenamiento *MLL*, la sobre vida en general es pobre oscilando entre un 10% a 30%.³⁴⁻³⁶

Con respecto a los niños con edades entre 1 a 9 años tiene la mejor evolución en comparación con niños y adolescentes entre 10 y 20 años quienes tiene un peor pronóstico, lo que probablemente este asociado con una mayor incidencia de leucemia de células T, así como una baja incidencia de anomalías genéticas favorables como la traslocación *TEL/AML1* o la hiperdiploidia.³⁷⁻³⁹

Otro de los predictores altamente sensibles sobre la evolución de los niños con LLA, es la cuenta periférica de leucocitos al momento del diagnóstico. Se ha establecido una cuenta celular de 50,000/mm³ como valor operativo de cohorte entre un mejor pronóstico y uno más pobre. Los niños con LLA de precursores B y un alto recuento en el número de leucocitos en el momento del diagnóstico, tienen un incremento en riesgo de fracaso del tratamiento en comparación con los pacientes con recuentos iniciales bajos.⁴⁰

En relación con el inmunofenotipo históricamente ha sido considerado un factor pronóstico, ya que en el pasado confiaba una evolución desfavorable en pacientes con LLA de linaje de células T y B maduras, sin embargo esto ha cambiado conforme la introducción de nuevos regimenes de tratamiento.⁴¹ En pediatría aproximadamente el 85% de los niños con LLA corresponderán a linaje de células B, principalmente el sub tipo pre B con una evolución esperada favorable. Existe un sub tipo muy inmaduro caracterizado por ausencia de la expresión del antígeno de superficie CD 10 (LLA pro B) el cual está asociado con una alta incidencia del rearreglo génico *MLL* así como una pobre evolución. La LLA de linaje de células B maduras se define por la presencia de inmunoglobulinas sobre la superficie celular, que se ha asociado con una evolución favorable solo cuando es tratado con protocolos de quimioterapia para linfoma no Hodgkin. Finalmente la LLA de linaje de células T es detectada en aproximadamente el 15% de los casos, misma que se caracteriza por una relativa resistencia diferentes clases de agentes quimioterapéuticos cuando es comparada con la LLA de precursores B, esta situación es debida a que los blastos acumulan una menor cantidad de poliglutamatos de metotrexate y menos trifosfato de citarabina que los de linaje B. Sin embargo en la actualidad gracias a los regimenes tratamiento con una mayor intensidad la evolución esperada es la misma que aquellos con LLA de precursores B.⁴²⁻⁴⁴

Con respecto a la respuesta inicial a la terapia de inducción a la remisión, se ha observado que aquellos pacientes que requieren dos o más ciclos de quimioterapia para lograr una remisión completa tienen un pronóstico mucho peor que aquellos que logran la remisión un mes posterior al diagnóstico.^{45, 46} En este sentido destaca una observación realizada por el grupo BFM en la que a los pacientes tratados con esteroide por 7 días como monoterapia previo al inicio del bloque quimioterapia de inducción, si se reporta una respuesta pobre en sangre periférica para disminuir la cuenta de blastos al final de los 7 días, se comporta como un predictor independiente de una pobre evolución. De igual manera la persistencia de leucemia en médula ósea entre en día 7 y 14 después de haber iniciado el bloque de quimioterapia de inducción a la remisión correlaciona fuertemente con una pobre evolución.⁴⁷

Otro de los factores a los que se les ha atribuido valor pronóstico, son las anomalías genéticas primarias de las células leucémicas, mismas que influyen sobre su agresividad y la respuesta al tratamiento pero que de igual manera no son 100% predictivos de la evolución. La hiperdiploidia con un índice de ADN > 1.16 o más de 50 cromosomas por célula leucémica es encontrado en aproximadamente en el 25% de los niños con LLA de precursores B. Esta característica se ha asociado con una evolución favorable especialmente cuando las trisomías de los cromosomas 4, 10 y 17 están presentes.⁴⁸ El rearrreglo génico *TEL/AML1 (ETV6/RUNX1) t(12:21)*, encontrado en el 25% de los casos, esta exclusivamente asociado a la hiperdiploidia y se asocia también con un pronóstico favorable. Esta anomalía se relaciona con una alta sensibilidad a la quimioterapia especialmente para L-Asparaginasa,^{49, 50} así como a los antraciclicos y el etoposido.⁵¹ La translocación *BCR/ABL1 t(9:22)* confiere un alto poder replicativo y disminución en la apoptosis en los blastos leucemicos. La incidencia de esta anomalía se incrementa con la edad, es observada en aproximadamente el 3% de los niños con LLA, mismos que tiene una pobre respuesta a la preinducción con prednisona y un pronóstico desfavorable.^{52, 53}

Existen otras anomalías genéticas que son menos frecuentes tal es el caso de la translocación (1:19) ligada a la fusión *E2A-PBX1*, detectada en aproximadamente el 5% de los casos de LLA de precursores B. En el pasado esta translocación había asociada con un pobre pronóstico, sin embargo esto ha cambiado con los protocolos actuales de tratamiento.⁵⁴

Factores asociados a la mortalidad en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda

A lo largo de las últimas décadas en el estudio de la LLA en pediatría se ha observado que tanto la mejoría de los procesos para la agrupación de acuerdo al riesgo de recaída de los pacientes, así como la administración de intensificación de la quimioterapia han mejorado la supervivencia y disminuido significativamente las tasa de recaída en la LLA.^{55, 56} Puede mencionarse en general que la incidencia de la LLA en pediatría ha permanecido sin cambios durante los últimos 30 años, mientras que las tasas de mortalidad infantil han declinado notablemente en los países económicamente desarrollados gracias a la mejoría en las técnicas de atención.^{57, 58} No así para los países en vías de desarrollo, ya que si bien la incidencia ha permanecido sin cambios, no es así en la mortalidad, dado que esta continua reportándose elevada.⁵⁹

Es necesario tomar en cuenta que a pesar de que más de 95% de los niños con LLA logran la remisión y 80% aproximadamente de los pacientes de 1 a 18 años de edad con LLA recién diagnosticada y tratada con los regímenes actuales sobrevivirán sin complicaciones a largo plazo,⁶⁰ una proporción considerable morirá por recaída de la leucemia, una segunda neoplasia o por complicaciones relacionadas con el tratamiento,^{61, 62} ya que los efectos adversos después del tratamiento de la LLA tienden a ocurrir dentro de la primera década después del diagnóstico.^{63, 64}

Los efectos tardíos también contribuyen a un exceso de riesgo de muerte prematura entre los sobrevivientes de cáncer infantil a largo plazo. Varios estudios de cohortes muy grandes de niños sobrevivientes de cáncer notificaron mortalidad temprana entre los individuos tratados al ser comparados con controles obtenidos de la población general ajustados por edad y sexo.⁶⁵⁻⁶⁷ El cáncer primario que recae o es resistente al tratamiento sigue siendo la causa más frecuente de defunción, seguido de una mortalidad excesiva por causa específica debido a segunda neoplasia y toxicidad relacionada con el tratamiento.⁶⁸⁻⁷¹

El reconocimiento tanto de la toxicidad aguda como tardía, dio lugar a que se realizaran investigaciones que evaluaran la fisiopatología y los factores pronósticos de los efectos relacionados con el tratamiento del cáncer. Los resultados de estos estudios desempeñaron una función importante en el cambio de enfoques terapéuticos para el cáncer infantil y en la reducción de la mortalidad relacionada con el tratamiento entre sobrevivientes tratados en décadas recientes.^{72, 73}

Mortalidad temprana

La mortalidad temprana puede definirse como la muerte ocurrida durante el primer año de tratamiento el cual incluye la fase de inducción a la remisión, profilaxis a sistema nervioso central y consolidación. En varias partes del mundo las tasas de mortalidad temprana para los países desarrollados son significativamente más bajas que las presentadas en países en vías de desarrollo. Las principales causas de mortalidad temprana, incluyen las complicaciones durante el inicio de tratamiento con quimioterapia tales como las infecciones, hemorragias o toxicidad, y que generalmente su presencia ocasionalmente representa una interrupción del tratamiento. En 1999 en un estudio realizado por Silverman y colaboradores, en el Instituto Dana Farber en Estados Unidos; se reportó una mortalidad de 2% en la primera etapa del tratamiento que fue principalmente por causas de tipo infeccioso.⁷⁴ Otro estudio realizado en el Reino Unido en 1997 reportó una mortalidad del 1.2% siendo las infecciones la principal causa de muerte; sin embargo las hemorragias de sistema nervioso central y el síndrome de lisis tumoral fueron también detectados.^{75, 76}

Algunos países que han reportado porcentajes bajos de mortalidad en las primeras fases del tratamiento como Alemania con una tasa de muertes del 1% entre 1984 y 1996; con muchos de los casos causados por hemorragia y síndrome de lisis tumoral. En el caso de México se ha reportado cifras de mortalidad temprana en niños con LLA hasta del 18%, siguiéndose una asociación de esta con factores nutricionales inadecuados y baja tolerancia a la quimioterapia.⁷⁷ No obstante esta mortalidad se ha reportado mucho más baja en la población atendida en el IMSS del DF, sólo del 6%.⁷⁸

En otros países como Honduras, El Salvador, Brasil y la India se han reportado tasas de mortalidad temprana del 20.8%, 12.5%, 14.5% y 17% respectivamente. En un estudio dirigido por Mejía Aranguré y colaboradores, se evaluó el estado nutricional con el peso para la talla como indicador. Se encontró que los niños con malnutrición en el momento del diagnóstico, fue al menos 2.6 veces más probable que murieran en comparación con los niños sin malnutrición. Concluyendo que la malnutrición es un factor que incrementa las tasas de mortalidad en los niños con LLA además de que ha sido posible encontrar una asociación directamente proporcional a la gravedad de la desnutrición.⁷⁸

Otra situación de riesgo para una mortalidad temprana ha sido observada en los pacientes con cuentas leucocitarias $\geq 200 \times 10^9/L$ al diagnóstico, lo que representa aproximadamente del 5-8% de todos los pacientes recién diagnosticados con LLA, además de que es conocido que su tasa de supervivencia es significativamente más baja.^{79, 80}

La hiperleucocitosis al diagnóstico en niños con LLA es una emergencia oncológica asociada a una mortalidad temprana, lo cual se relaciona directamente con leucostasis e hiperviscosidad en la microcirculación así como a complicaciones metabólicas graves y desbalance electrolítico por lisis tumoral.^{81, 82}

En un estudio realizado por Vaitkeviciene y colaboradores en 2013 en el cual analizó la morbilidad y mortalidad temprana en niños con LLA e hiperleucocitosis un mes después de su ingreso hospitalario. A partir de una población de 3985 se estudió a 221 (6%) niños con edades entre 0-14.9 años de edad los cuales tuvieron recuentos leucocitarios $\geq 200 \times 10^9/L$ al momento del diagnóstico. Las complicaciones encontradas fueron de tipo neurológico, falla respiratoria, sangrado y necesidad de diálisis por falla renal aguda. En general el riesgo absoluto de complicaciones presentó un incremento de 1.5 veces por cada incremento de $100 \times 10^9/L$ leucocitos. Diez pacientes (5%) murieron dentro del primer mes de tratamiento de los cuales ocho eran mayores de 1 año, siete correspondían a LLA de estirpe T. Cuatro pacientes murieron entre 13 y 27 días después de su admisión hospitalaria debido a complicaciones por sepsis y neutropenia, mientras que los seis pacientes restantes murieron dentro de los 14 días posteriores a su ingreso debido a hemorragia intracraneal (n = 5) o infiltrados intracraneales masivos secundarios a edema cerebral y herniación (n = 1). Problemas de coagulación no fueron reportados. En el análisis multivariado solo el recuento leucocitario y la presencia de síntomas neurológicos al momento de la admisión estuvo asociado significativamente de manera independiente con el riesgo de muerte temprana.⁸³

Otra condición relevante asociada a la mortalidad que se ha informado por los diferentes grupos para el estudio de la LLA es la muerte relacionada con el tratamiento.⁸⁴⁻⁸⁶ Se ha mencionado que con el uso de quimioterapia adaptada al riesgo, los niños con LLA han alcanzado altas tasas de sobre vida a largo plazo, sin embargo el mayor inconveniente en la historia de este suceso sobre el tratamiento para el cáncer, es el hecho de que en la mayoría de los ensayos multicéntricos de primera línea realizados en niños con LLA, se informa que un poco más del 5% continúan muriendo debido a complicaciones propiciadas en gran parte por los efectos secundarios tóxicos del tratamiento.⁸⁷⁻⁸⁹ La mayoría de estas muertes ocurren durante los periodos de neutropenia prolongada y linfopenia. Ambas condiciones causadas por el uso de drogas citotóxicas e inmunosupresoras ó bien por la leucemia misma, que actúa inhibiendo la recuperación de la médula ósea durante la terapia de inducción. En la actualidad los grupos cooperativos así como sus estudios, han demostrado que la edad, genero, cuenta de leucocitos y características constitucionales como trisomía 21, son factores de riesgo para muerte relacionada al tratamiento, confirmando que las infecciones son la principal causa de muerte relacionada a la toxicidad en niños con LLA que reciben tratamiento con quimioterapia.^{90, 91}

Pequeños cambios en la estructuración y programación del tratamiento quimioterapéutico han informado de manera repetida en varios estudios su impacto en las tasas de sobre vida, así como la disminución en la toxicidad relacionada al tratamiento y la mortalidad. Por ejemplo, la sustitución de prednisona por dexametasona durante la quimioterapia de inducción, así como su uso en la fase de mantenimiento aumentó significativamente la incidencia de infecciones letales según lo informado por Hurwitz et al. Otra observación importante se ha hecho con el uso de L-Asparaginasa derivada de *Escherichia coli* en lugar de la derivada de *Erwinia* la cual no sólo demostró ser más eficaz en el tratamiento de la leucemia sino que también fue asociada con una tasa de mortalidad inesperada según otros estudios. Estas observaciones son el mejor reflejo de la necesidad de mantener un equilibrio entre el riesgo de muerte por complicaciones relacionadas con el tratamiento y el beneficio de los ajustes al tratamiento que en conjunto conducirían al control de la enfermedad.^{92, 93}

JUSTIFICACION

A pesar de que más de 95% de los niños con LLA lograrán la remisión de su enfermedad y el 80% aproximadamente de los pacientes de 1 a 18 años de edad con LLA recién diagnosticada y tratada con los regímenes actuales sobrevivirán sin complicaciones a largo plazo,⁶⁰ una proporción considerable morirá por recaída de la leucemia o por complicaciones relacionadas con el tratamiento. Por lo que consideramos importante la realización de un estudio a través del cual se pueda identificar factores potencialmente capaces de influir en la evolución de la enfermedad, permitiendo así la planeación y creación de directrices que podrán ser incorporadas a los protocolos de atención y así disminuir la probabilidad de muerte en los niños con LLA tratados en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A lo largo de las últimas décadas en el estudio de la LLA en pediatría se ha observado que tanto la mejoría en los procesos para la agrupación de acuerdo al riesgo y el tipo de tratamiento, así como la administración de intensificación de la quimioterapia, han mejorado la sobre vida y disminuido significativamente la tasa de recaída, sin embargo una proporción considerable de pacientes continúa muriendo. Destaca de manera notable que a diferencia de lo informado en países económicamente desarrollados en países en vías de desarrollo como lo es el nuestro, se continúa reportando una alta tasa de mortalidad.⁵⁹ Si bien este incremento en la mortalidad es debido a la recurrencia de la misma enfermedad primaria, existen sugerencias que apuntan a otras causas diferentes de muerte que podrían estarse incrementando, ya que los niños sobre vivientes de cáncer, se encuentran en riesgo de sufrir efectos graves tempranos o tardíos que pueden terminar en la muerte del paciente.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

Es por lo anterior que en el presente trabajo la pregunta de investigación es: ¿Cuáles son las causas de la muerte durante el primer año de tratamiento en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI?

OBJETIVO GENERAL

- I. Determinar cuáles son las causas de la muerte durante el primer año de tratamiento, en niños diagnosticados con LLA atendidos en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- I. Medir la letalidad en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda durante su primer año de tratamiento.
- II. Identificar la fase de tratamiento con mayor número de muertes asociadas.
- III. Identificar las causas prevenibles y no evitables de muerte en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda.

HIPOTESIS GENERAL

Consideramos que determinadas condiciones clínicas como la edad del paciente, la neutropenia prolongada, las infecciones y hemorragias son factores que podrían estar asociados con un mayor riesgo de muerte en los pacientes.

HIPOTESIS SECUNDARIAS

- I. Las infecciones representan la mayor causa de muerte durante el primer año de tratamiento de la LLA.
- II. Durante la fase de inducción a la remisión se presentará el mayor número de defunciones durante el primer año de tratamiento de la LLA.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

I. CARACTERÍSTICAS DEL LUGAR DONDE SE REALIZO EL ESTUDIO:

Servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social que atiende a población infantil del Distrito Federal, recibe además pacientes derivados por los servicios de Pediatría y Hematología de los estados de Querétaro, Morelos y Chiapas.

II. DISEÑO

Estudio de cohorte.

III. PACIENTES

La cohorte fue conformada por pacientes con diagnóstico de LLA de primera vez en un periodo de tiempo que abarco del 01 de enero de 2008 al 01 de enero del 2012. Se conformaron dos grupos de pacientes de los cuales el primero incluyo a los pacientes de riesgo habitual e intermedio y el segundo a los de alto riesgo con un tiempo mínimo de seguimiento de 12 meses o antes en caso de fallecimiento.

IV. CRITERIOS

A) Inclusión

- I. Pacientes de cualquier sexo con edad entre 0 años y 16 años con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda y que recibieron tratamiento de acuerdo al protocolo LLA HP 09.
- II. Contar con un periodo mínimo de seguimiento de 12 meses o antes en caso de haber fallecido.
- III. Contar con registros completos en el expediente clínico de acuerdo al instrumento de recolección de este estudio (anexo 1)

B) No inclusión

- I. Pacientes que recibieron quimioterapia previamente a su ingreso a Hematología

C) De eliminación

- II. Pacientes que tuvieron un periodo de tiempo prolongado de diferimiento para la administración de quimioterapia, tomando como referencia los días señalados por el protocolo HP 09 para la administración de cada uno de los medicamentos de quimioterapia (ver anexo 2).

VARIABLES					
Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa	Escala de medición	Categoría	Tipo de variable
Leucemia linfoblástica aguda	Neoplasia maligna derivada de las células hematopoyéticas de línea linfoide, caracterizada por una proliferación y acumulación de células inmaduras denominadas blastos.	Entidad clínica que subyace en el organismo de un paciente que ha sido catalogado por el servicio de Hematología con el diagnóstico de la enfermedad que incluya aspirado de médula ósea e inmunofenotipo.	Presente o ausente	Cualitativa nominal	Independiente
Edad	Término empleado para hacer mención al tiempo que ha vivido un ser vivo.	Tiempo que ha vivido un individuo expresado en años, obtenido a través del expediente clínico.	Años	Cuantitativa continua de razón	Universal
Sexo	Expresión de la identidad de género de una persona, con criterios como: características anatómicas y cromosómicas.	Fenotipo de las características sexuales así como de los órganos genitales externos.	1.- Hombre 2.- mujer	Cualitativa nominal dicotómica	Universal
Cuenta inicial de leucocitos	Cuenta de leucocitos (globulos blancos) en sangre periférica, realizado por un contador Coulter.	Cuenta de leucocitos (xmm3) al momento del diagnóstico de LLA.	1.- < 20 000/mm3 2.- ≥20 000/mm2 a < 50 000/mm3 3.- ≥ 50 000/mm3	Cualitativa ordinal	Independiente
Inmunofenotipo	Tipo inmunológico de leucemia que se caracteriza por la detección de antígenos en los blastos leucémicos, mediante el uso de un panel de anticuerpos monoclonales o por sus siglas en inglés (CD) "cluster of differentiation".	Subtipo inmunológico de la LLA que se caracteriza por la detección de antígenos en los blastos leucémicos, mediante el uso de un panel de anticuerpos monoclonales; CD19, CD10, CD20, CD22.	1.- Precursores de células B 2.- Células T	Cualitativa nominal	Independiente
Infiltración a Sistema Nervioso Central por LLA al diagnóstico	Se refiere al grado de afectación del SNC por LLA al momento del diagnóstico.	Infiltración es la presencia de blastos en el cito centrifugado de LCR obtenido de la primera punción lumbar al paciente en el momento del diagnóstico.	Presente o ausente	Cualitativa nominal dicotómica	Independiente
Tipo de riesgo	Se define el tipo de riesgo en base a la probabilidad que tiene un individuo de presentar recaída de la leucemia, ya sea durante el tratamiento o al término de este. La asignación del riesgo se basa en una serie de características clínicas, de laboratorio y biología molecular. De acuerdo a estas características, el riesgo puede ser bajo, intermedio o alto.	1.-Bajo.- a). Buena respuesta a prednisona definida por una cuenta de menos de 1000/mm3 blastos leucémicos en sangre periférica después de 7 días de prednisona, b). Edad de 1 a 6 años, c). Cuenta de leucocitos < a 20,000/mm3, d). Estirpe no "T" o B, e). Ningún criterio de alto riesgo. 2.-Intermedio a). Edad ≥ 6 a < 10 años, b). Cuenta de leucocitos de ≥ 20,000/mm3 a < 50000/mm3, c). Buena respuesta a prednisona definida por una cuenta de menos de 1000/mm3 blastos leucémicos en sangre periférica después de 7 días de prednisona, d). Estirpe "T", e). Ningún criterio de alto riesgo. 3.-Alto a). Edad > de 10 años al momento del diagnóstico inicial, b). Mala respuesta a prednisona definida por una cuenta de más de 1000/mm3 blastos leucémicos en sangre periférica	1.-Bajo 2.- Intermedio 3.- Alto	Cualitativa ordinal	Independiente

		después de 7 días de prednisona, c). Cuenta de leucocitos \geq a 50,000/mm ³ , c).4.- Falta de respuesta al tratamiento de inducción el día 33 del ciclo, d). Translocación (9.22).			
Recaída de la leucemia	Retorno de los síntomas y signos de la leucemia después de un período de mejoría clínica con remisión completa documentada a través de aspirado de médula ósea.	Presencia de un aspirado de médula ósea con \geq 25% de blastos leucémicos o presencia de leucemia en cualquier otro sitio en un paciente en quien previamente se documentó la remisión de la leucemia.	Presente o ausente	Cualitativa nominal dicotómica	Independiente
Infecciones	Invasión y multiplicación de los gérmenes como bacterias, virus, hongos, etc., en el cuerpo que haya presentado fiebre y requerido tratamiento.	Presencia de fiebre que ameritó tratamiento antimicrobiano.	1.- Con infección 2.- Sin Infección	Categórica	Independiente
Neutropenia	Cuenta de neutrófilos ubicada por debajo de 1500 células por milímetro cubico, misma que se establecerá en el momento que ocurrió la infección.	1.- Leve neutrófilos \leq 1500/mm ³ a $>$ 1000/mm ³ 2.- Moderada neutrófilos \leq 1000/mm ³ a $>$ 500/mm ³ 3.- Grave neutrófilos \leq 500 a $>$ 200/mm ³ 4.- Muy grave neutrófilos $<$ 200/mm ³	1.- Leve 2.- Moderada 3.- Grave 4.- Muy grave	Cualitativa ordinal	Independiente
Muerte durante el primer año de tratamiento	Termino de la vida de un individuo.	Término de la vida del paciente, dentro de un periodo de tiempo que abarca desde la fecha en que se estableció el diagnóstico de la leucemia hasta 12 meses después.	Presente o ausente	Cualitativa nominal	Dependiente
Muerte durante la fase de inducción a la remisión	Termino de la vida de un individuo.	Se incluirá a todo paciente que haya presentado el evento de interés (muerte) dentro del periodo de tiempo correspondiente a la fase de tratamiento de inducción a la remisión de la leucemia.	Presente o ausente	Cualitativa nominal	Dependiente
Muerte durante la fase de consolidación.	Termino de la vida de un individuo.	Se incluirá a todo paciente que haya presentado el evento de interés (muerte) dentro del periodo de tiempo correspondiente en esta fase del tratamiento de consolidación.	Presente o ausente	Cualitativa nominal	Dependiente
Muerte durante la fase de mantenimiento.	Termino de la vida de un individuo.	Se incluirá a todo paciente que haya presentado el evento de interés (muerte) dentro del periodo de tiempo correspondiente en esta fase del tratamiento de mantenimiento.	Presente o ausente	Cualitativa nominal dicotómica	Dependiente
Muerte antes del tratamiento	Termino de la vida de un individuo.	Termino de la vida antes del inicio del tratamiento con quimioterapia.	Presente o ausente	Cualitativa nominal dicotómica	Dependiente
Causa de la muerte	Termino de la vida de un individuo.	Condición clínica que determina la muerte del paciente	1.- Recaída 2.- Hemorragia cerebral 3.- Hemorragia pulmonar 4.- Trombosis 5.- Infecciones	Cualitativa nominal	Dependiente

Descripción general del estudio.

Previa autorización del protocolo por el Comité Local de Investigación en Salud de la UMAE Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, se procedió a la revisión de los registros en el servicio de Hematología para la búsqueda de pacientes con diagnóstico de primera vez de LLA en el periodo de tiempo del 01 de enero de 2008 al 01 de enero del 2012, cuya finalidad fue crear un listado de pacientes con lo que pudo solicitarse la revisión física de los expedientes.

Del periodo de tiempo que abarco el estudio, se encontró captados en los registros un total de 105 pacientes con lo que se creó un listado con el nombre y número de afiliación mismos que se identificaron con un número progresivo. Posteriormente se realizó la revisión de los expedientes en el área del archivo clínico designada para esta labor, y se procedió a la captura de la información misma que fue transferida a una base de datos electrónica para llevar a cabo el análisis correspondiente.

Análisis estadístico.

Se realizó estadística descriptiva de acuerdo con la escala de medición de cada variable. Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias simples y porcentajes. Ji cuadrada y prueba exacta de Fisher y curvas de sobre vida de Kaplan Meier para el análisis de sobre vida.

Tamaño de la muestra

Fue de tipo no probabilístico y por conveniencia. Se realizó un estudio en pacientes pediátricos con diagnóstico de primera vez de LLA; la cohorte se conformó por los pacientes que fueron diagnosticados en el periodo de tiempo del 01 de enero de 2008 al 01 de enero del 2012 y que cumplieron con los criterios de selección.

Aspectos Éticos.

Este trabajo de investigación se realizó en apego a los lineamientos del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la cual ha establecido la forma para realizar investigación científica y tecnológica destinada a la salud en México. De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento, por las características de este estudio se consideró sin riesgo dado que únicamente se realizó la revisión de expedientes clínicos y no se realizaron entrevistas, toma de muestras de fluidos corporales o componentes sanguíneos adicionales a los que fueron realizados a los pacientes como parte de su protocolo de estudio y tratamiento. En cuanto a las contribuciones y beneficios del estudio, el objetivo fue explorar los factores asociados con la muerte durante el primer año de tratamiento. Esta acción ha permitido identificar situaciones clínicas que permitirán la creación de estrategias de apoyo que ayudaran a disminuir el riesgo de muerte por LLA. Antes del inicio del estudio, se solicitó la autorización para su realización al Comité Local de Investigación en Salud de la UMAE Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI. **Número de registro R-2013-3603-50.**

Resultados

Durante el periodo de tiempo comprendido del 01 de enero de 2008 al 01 de enero del 2012, se captaron un total de $n = 105$ pacientes, procedentes de 8 estados de la República Mexicana, siendo la mayoría (78%), originarios del Distrito Federal. Un total de 14 pacientes (13.1%), no fueron elegibles debido a situaciones particulares de cada uno, como haber sido referidos de otros hospitales con tratamiento iniciado sin los parámetros completos para su clasificación, el hecho de haber excedido el tiempo permitido en la continuidad del tratamiento con quimioterapia entre una fase y otra debido a toxicidad por quimioterapia o infecciones graves. Un paciente abandono el tratamiento en la segunda fase de la consolidación, otro fue dado de alta definitiva a Chiapas al terminar el segundo bloque de quimioterapia extracompartamental y otro abandono el tratamiento antes de documentar la remisión de la leucemia. Tres expedientes de pacientes de alto riesgo, no se encontraron físicamente, sin embargo en dos de ellos fue posible completar la información extraída de los registros del expediente electrónico y del servicio de Hematología, solo uno de ello no fue posible conocer solo la causa precisa de la muerte. De los pacientes elegibles se conformaron dos grupos; el primero incluyo a los pacientes clasificados según su riesgo de recaída habitual e intermedio ($n=54$), y el segundo incluyo a los pacientes con alto riesgo de recaer ($n=37$).

Tabla 1a Características de la población Riesgo habitual/intermedio

	No de pacientes (%)
Total de pacientes	54
Sexo	
Mujeres	31 (57.4)
Hombres	23 (42.5)
Edad (años)	
≥1 a < 10	54 (100)
Leucocitos (x10⁹/l)	
< 20.0	40 (72.2)
20.0 a < 50.0	12 (22.2)
≥ 50	2 (3.7)
Inmunofenotipo	
precursores B	51 (92.5)
células T	3 (5.5)
Síndrome de Down	
Si	3 (5.5)
No	51 (94.4)

*Prueba exacta de Fisher

Tabla 1b Características de la población Alto riesgo

	No de pacientes (%)	P
Total de pacientes	37	
Sexo		0.028
Mujeres	17 (45.9)	
Hombres	20 (54) $p=.028$	
Edad (años)		
< 1	1 (2.7)	
≥1 a < 10	18 (48.6)	
≥ 10	18 (48.6)	
Leucocitos (x10⁹/l)		0.009
< 20.0	16 (43.2)	
20.0 a < 50.0	8 (21.6)	
≥ 50	13 (35.1)	
Inmunofenotipo		0.15*
precursores B	31 (83.7)	
células T	6 (16.2)	
Síndrome de Down		1*
Si	2 (5.4)	
No	35 (95.5)	

Las características generales de la población, se presentan en las tablas 1a y 1b que corresponden a los grupos; riesgo habitual/intermedio y alto riesgo. En el primero se encontró mayor afección para el sexo femenino con el 57.4%, a diferencia del grupo de alto riesgo en donde hubo mayor afección en el sexo masculino con el 54%. En relación a la edad en el grupo riesgo habitual/intermedio al separarlos por etapa pediátrica, hubo mayor afección sobre la edad preescolar con 68.5% de los casos, en el grupo de alto riesgo no hubo predominio por ninguna edad. Sobre la cuenta de leucocitos, en ambos grupos la mayor proporción de pacientes se ubicó en el rango de $< 20\ 000/\text{mm}^3$ con 72.2% riesgo habitual/intermedio y 43.2% alto riesgo, una menor proporción de pacientes se encontró en el rango de $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ a $< 50\ 000/\text{mm}^3$ para riesgo habitual/intermedio 22.2% y alto riesgo 21.6%. En el rango de $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ el grupo de alto riesgo con 35.1% de los casos, no obstante se encontró un 3.7% de los casos del grupo de riesgo habitual/intermedio debido mismos que estuvieron mal clasificados. El inmunofenotipo encontrado con mayor frecuencia para ambos grupos fue el de precursores de células B con 92.5% en el grupo de riesgo habitual intermedio y 83.7% en el de alto riesgo. Los pacientes con síndrome de Down se encontraron en una proporción equilibrada en ambos grupos; riesgo habitual/intermedio 5.5% y 5.4% para alto riesgo. No obstante de manera global en base al análisis realizado las principales diferencias entre los dos grupos fueron para el sexo y la cuenta de leucocitos con $P = 0.020$ y $P = 0.009$ respectivamente. De lo que podemos mencionar que la cuenta de leucocitos al actuar como un criterio de clasificación para uno u otro grupo de riesgo es esperado que se haya presentado esta diferencia. No así para el sexo en donde hubo una mayor afección sobre el sexo femenino en el grupo de riesgo habitual/intermedio.

La tabla 2a muestra para el grupo riesgo habitual/intermedio la relación entre los pacientes muertos y el resto de las variables. Debido a que durante el primer año de seguimiento en este grupo, solo murieron dos pacientes (3.7%), fue necesario extender el periodo de seguimiento hasta 4 años. De tal manera que se encontró un total de 12 pacientes muertos (22.2%), de los cuales el sexo femenino fue el más afectado con 66.6% de los casos, el grupo de edad por etapa pediátrica más afectado fue la preescolar con 58.3% de los casos, la cuenta leucocitaria ubicada en el rango de $< 20\ 000/\text{mm}^3$ fue en donde se encontró la mayor cantidad de pacientes muertos con 75% de los casos, el inmunofenotipo encontrado con una mayor proporción fue el de precursores de células B con 90.4%, la infiltración a SNC y otros sitios se encontró solo en un paciente (8.3%). No obstante al observar el resultado del análisis las variables entre los pacientes vivos y muertos, no mostro diferencia.

La tabla 2b muestra para el grupo de alto riesgo la relación entre los pacientes muertos y el resto de las variables. No obstante mencionaremos que durante el primer año se encontró un total de 10 pacientes muertos (27%) de los cuales en punto más adelante, se tratara la relación entre la fase de tratamiento en la que ocurrió la muerte así como las causas relacionadas. Al igual que en el grupo anterior la tabla muestra el comportamiento a 4 años de seguimiento, en donde se observa que ocurrió un total de 20 muertes (54%), en donde el sexo masculino fue el más afectado con 55%, observando que los > 10 de años fue el grupo más afectado con el 50%, así como aquellos con cuentas de leucocitos de $> 50\ 000/\text{mm}^3$ con 50% de los casos. El inmunofenotipo encontrado con mayor frecuencia correspondió a precursores de células B con 85% de los casos, el de células T se encontró solo en el 15% de los casos. Solo un paciente (5%) se encontró con infiltración. En este grupo en base al análisis de las variables que se realizó, tampoco se encontró ninguna diferencia entre los pacientes que murieron con respecto de los que vivieron.

Tabla 2a Relación entre la muerte y el resto de variables, riesgo habitual/intermedio.

Muerte n = número de pacientes (%)	Si (n=12)	No (n=42)	P
Sexo			P = 0.46
Mujeres	8 (66.6)	23 (54.7)	
Hombres	4 (33.3)	19 (45)	
Edad (años)			
< 1	0	0	
≥1 a < 10	12 (100)	42 (100)	
≥ 10	0	0	
Leucocitos (x10⁹/l)			P = 0.62
< 20.0	9 (75)	34 (80.9)	
20.0 a < 50.0	2 (16.6)	6 (14.2)	
≥ 50	1 (8.3)	1 (2.3)	
Inmunofenotipo			P = 1*
precursores B	12 (100)	38 (90.4)	
células T	0	3 (7.1)	
Infiltración			P = 0.90
Negativo	11(91.6)	38 (90.4)	
SNC	0	4 (9.5)	
Otro**	1(8.4)	0	

*Prueba exacta de Fisher, ** Renal bilateral

Tabla 2b Relación entre Muerte y el resto de las Variables Riesgo Alto

Muerte n = número de pacientes (%)	Si (n=20)	No (n=17)	P
Sexo			P = 0.90
Mujeres	9 (45)	8 (47)	
Hombres	11 (55)	9 (52.9)	
Edad (años)			P = 0.61
< 1	1 (5)	0	
≥1 a < 10	9 (45)	9 (52.9)	
≥ 10	10 (50)	8 (47.1)	
Leucocitos (x10⁹/l)			P = 0.17
< 20.0	6 (30)	10 (58.8)	
20.0 a < 50.0	4 (20)	3 (17.6)	
≥ 50	10 (50)	4 (23.5)	
Inmunofenotipo			P* = 1
precursores B	17 (85)	14 (82.3)	
células T	3 (15)	3 (17.6)	
Infiltración			P = 0.39
Negativo	19 (95)	14 (82.4)	
SNC	0	1 (5.9)	
Otro sitio	1** (5)	2***(11.7)	

*Prueba exacta de Fisher **Retina, ***Renal, Nervios ópticos

Tabla 3a Mortalidad en el primer año de tratamiento y fase de quimioterapia

Fase de quimioterapia	Riesgo habitual/intermedio n = 2 (3.7%)	Alto riesgo n = 10 (27%)
Inducción a la remisión	1	2
Consolidación		
Intensificación		
Mantenimiento		
Reinducción a la remisión *LLA REC		1
Consolidación *LLA REC		1
Intensificación con ** MTX y ARA C		2
Mantenimiento del programa de recaídas		
Paliativa	1	4

*Programa de quimioterapia para recaídas ** Metotrexate y citarabina

En la tabla 3a se muestra la mortalidad durante el primer año de tratamiento para ambos grupos; en el grupo riesgo habitual/intermedio murieron dos pacientes (3.7%), de los cuales uno se encontraba en inducción a la remisión y murió antes de documentar la remisión, el segundo estaba en recaída con progresión de la leucemia en quimioterapia paliativa; ambos pacientes murieron a causa de un proceso infeccioso asociado (choque séptico). Para este mismo grupo hacia el cuarto año, un total de 12 pacientes habían muerto incrementando la mortalidad a 22.2%, cuyas causas de muerte se analizan posteriormente. Para el grupo de alto riesgo, durante el primer año murieron 10 pacientes (27%); dos fallecieron en fase de inducción a la remisión antes de documentar la remisión, cuatro más se encontraban en recaída de la leucemia de los cuales uno murió en reinducción a la remisión y otro en consolidación de recaídas y 2 más durante la fase de intensificación, los cuatro restantes, se encontraban en recaída y con progresión de la leucemia, mismos que murieron durante la fase de quimioterapia paliativa. Con respecto a las causas de muerte encontradas durante el primer año, las infecciones se encontraron como causa principal en un 80% de los casos, en segundo lugar ocupado por las complicaciones por hemorragia y toxicidad con el 10% en cada una. Para el cuarto año de seguimiento un total de 20 pacientes había fallecido incrementando la mortalidad a 54%, cuyas causas de muerte se analizarán posteriormente. Es importante mencionar que ninguno de los pacientes que murieron, se encontraban en remisión de la leucemia.

Tabla 4a Causas de muerte y fase de quimioterapia riesgo habitual e intermedio

	N = 12 (%)	IR ^a	IR LLA REC ^b	Consolidación LLA REC ^c	QT Paliativa ^d
Infecciones	8 (66.6)	1	2		5
Hemorragia	2 (16.6)		1		1
Mixta	1 (8.3)				1
Toxicidad	0				
Otra	1 (8.3)			1*	
Total		1 (8.3)	3 (25)	1 (8.3)	7 (58)

*Insuficiencia respiratoria

^aFase de inducción a la remisión

^bFase de inducción a la remisión del programa de recaídas

^cFase de consolidación del programa de recaídas

^dFase de quimioterapia paliativa

En la tabla 4a, para el grupo de riesgo habitual/intermedio se presenta la relación entre la causa de la muerte y la fase de quimioterapia a 4 años de seguimiento. Destaca notablemente entre las causas de muerte, las de tipo infeccioso siendo las que ocuparon el primer lugar con 66.6% de los casos, seguidas de las complicaciones por hemorragia y trombosis con 16.6% de los casos, en tercer lugar la de etiología mixta con el 8.3% y un caso de insuficiencia respiratoria. En relación a la fase de quimioterapia con el mayor número de muertes, se encontró que fue la quimioterapia paliativa con 58% de los casos.

Tabla 4b Causas de muerte y fase de quimioterapia riesgo alto

	N = 20 (%)	IR ^a	IR LLA REC ^b	Consolidación LLA REC ^c	QT intensificación ^d	QT Paliativa ^e
Infecciones	11 (55)	1	1		1	8
Hemorragia	4 (20)					4
Mixta	1 (5)					1
Toxicidad	2* (10)	1			1	
Otra	2** (10)		1	1		
		2 (10)	2 (10)	1 (5)	2 (10)	13 (65)

* Insuficiencia renal aguda con desequilibrio electrolítico y síndrome de lisis tumoral, fiebre y neutropenia

**insuficiencia respiratoria

^aFase de inducción a la remisión

^bFase de inducción del programa de recaídas

^cFase de consolidación del programa de recaídas

^dFase de intensificación con dosis altas de metotrexate y citarabina

^eFase de quimioterapia paliativa

En la tabla 4b se presenta para el grupo de alto riesgo la relación entre la causa de la muerte y fase de quimioterapia a 4 años de seguimiento; en donde las causas de origen infeccioso fueron las que ocuparon el primer lugar con 55% de los casos, seguida de las complicaciones por hemorragia con el 20% de los casos (n = 4), de los cuales dos murieron por hemorragia intracraneal y dos por hemorragia pulmonar. Destaca una condición asociada presente solo en este grupo que correspondió a toxicidad relacionada al tratamiento con 10% de los casos; de estos pacientes uno se encontraba en quimioterapia de intensificación con metotrexate y citarabina a altas dosis y otro en inducción a la remisión. Con respecto a la fase en la que se registró el mayor número de muertes, fue durante la quimioterapia paliativa con 65% de los casos. Debido a la importante relación que se observó entre las causas de muerte y los procesos infecciosos, se presenta para los dos grupos en las tablas 5a y 5b, el comportamiento de los procesos infecciosos de acuerdo al tipo y sitio de infección, fase de quimioterapia durante la cual se presentó la muerte del niño, así como el estado de neutropenia en base a la cuenta total de neutrófilos y el microorganismo implicado.

La tabla 5a corresponde al grupo riesgo habitual/intermedio. La primera columna corresponde al sitio primario en el cual se presentó la infección, en donde cuatro pacientes debutaron con sepsis grave, cuatro con bacteriemia y uno con afección del tracto respiratorio bajo. En tipo de infección se muestra la evolución de estos pacientes de los cuales cinco evolucionaron a un estado de máxima gravedad (Choque séptico), tres hacia fiebre y neutropenia y uno hacia a neumonía de focos múltiples. En fase de quimioterapia puede notarse que continúa siendo la fase de quimioterapia paliativa en donde ocurrió el mayor número de infecciones relacionadas con la muerte de cinco pacientes, seguida por la fase de quimioterapia de reintroducción del programa de recaídas con dos muertes. Con respecto a la cuenta de neutrófilos ocho se encontraban en un estado de neutropenia muy grave y uno sin neutropenia mismo que falleció durante la fase de consolidación del programa de recaídas. De los microorganismos aislados seis de nueve pacientes se tuvo aislamiento microbiológico con predominio de bacilos gram negativo.

Tabla 5a Características de la muerte por infección Riesgo habitual e intermedio

Sitio de la infección	Tipo de infección		Fase de la Quimioterapia		Neutrófilos		Germen aislado		
Sepsis grave	4	Choque séptico	5	QT inducción a la remisión ^a	1	Neutropenia muy grave	8	<i>Serratia marcescens</i>	1
Bacteriemia	4	Fiebre y Neutropenia	3	IR LLA REC ^b	2	Sin neutropenia	1	<i>Pseudomonas aeuroginosa</i>	1
Tracto respiratorio bajo	1	Neumonía de focos múltiples polimicrobiana	1	Consolidación LLA REC ^c	1			<i>Pseudomonas putida</i>	1
				QT paliativa ^d	5			<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
								<i>Aspergillus sp</i>	1
								<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
								Sin aislamiento	3

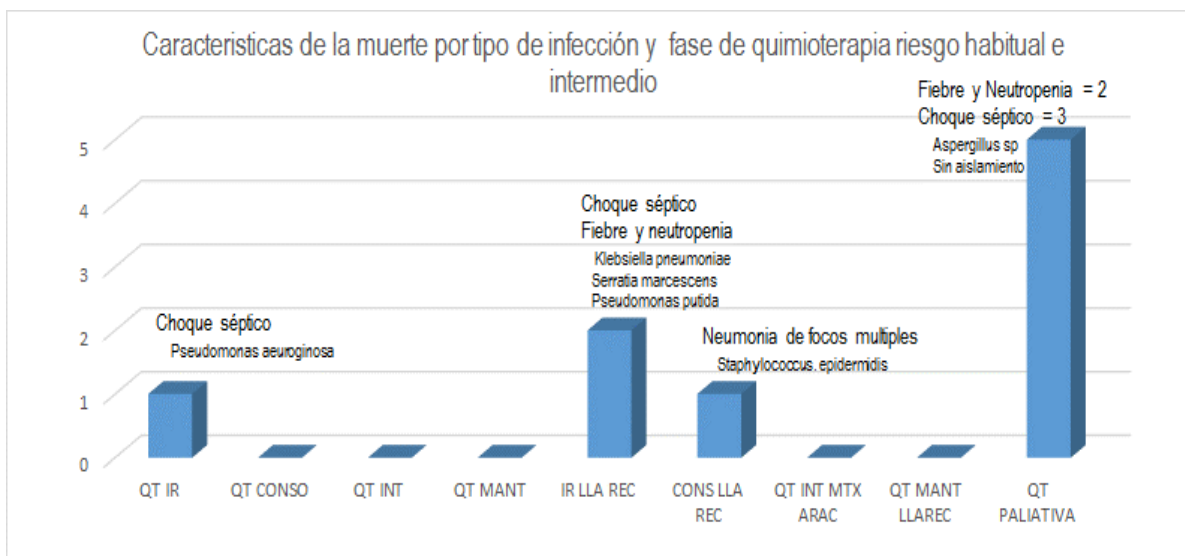
^aFase de inducción a la remisión

^bFase de inducción a la remisión del programa de recaídas

^cFase de consolidación del programa de recaídas

^dFase de quimioterapia paliativa

Figura 1a Características de la muerte por infección riesgo habitual e intermedio



La figura 1a muestra de manera gráfica para el grupo de riesgo habitual/intermedio, las diferentes fases de quimioterapia y específicamente las relacionadas con el mayor número de muertes así como el tipo de infección que directamente fue la causa de la muerte. Se presente además al microorganismo implicado en dicha infección según el reporte microbiológico encontrado en el expediente clínico.

La tabla 5b corresponde al grupo de alto riesgo. La primera columna corresponde al sitio donde se presentó la infección inicialmente, puede observarse siete pacientes con un cuadro de bacteriemia, tres con un estado de sepsis grave y dos con una infección de tejidos blandos. En tipo de infección se muestra la evolución de estos pacientes de los cuales en siete de ellos se estableció un cuadro de fiebre y neutropenia, tres evolucionaron a un estado de máxima gravedad (choque séptico) y dos con progresión a celulitis grave.

Tabla 5b Características de la muerte por infección Riesgo alto

Sitio de la infección	Tipo de infección		Fase de la Quimioterapia		Neutrófilos		Germen aislado		
Bacteriemia	7	Fiebre y Neutropenia	7	QT inducción a la remisión	1	Neutropenia muy grave	10	Pseudomonas aeruginosa	2
Sepsis grave	3	Choque séptico	3	IR LLA REC	1	Neutropenia grave	2	Escherichia coli	1
Infección de tejidos blandos	2*	Celulitis	2	QT intensificación	1			Klebsiella pneumoniae	1
				QT paliativa	9			Aeromonas Hydrophila	1
								Serratia marcescens	1
								Sin aislamiento	6

*Celulitis, fascitis necrotizante de miembro torácico derecho e izquierdo

ªFase de inducción a la remisión

ºFase de inducción del programa de recaídas

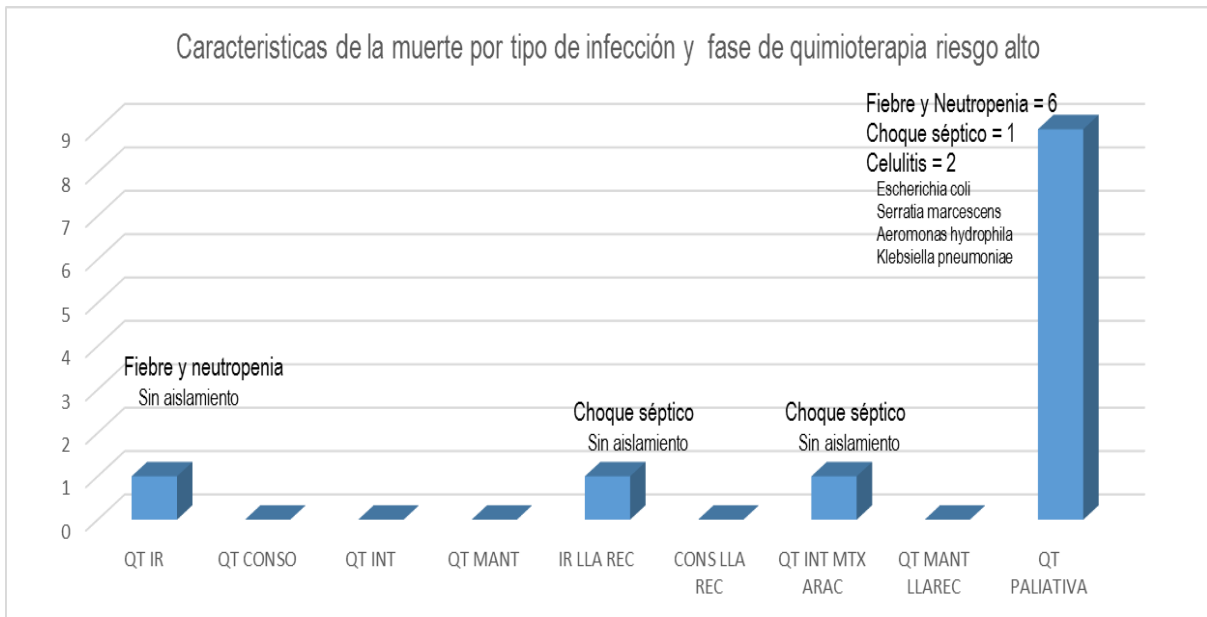
ºFase de consolidación del programa de recaídas

ºFase de intensificación con dosis altas de metotrexate y citarabina

ºFase de quimioterapia paliativa

En fase de quimioterapia puede notarse que continúa siendo la fase de quimioterapia paliativa en donde ocurrió el mayor número de infecciones relacionadas con la muerte de 9 pacientes. Con respecto a la cuenta de neutrófilos diez pacientes se encontraban en un estado de neutropenia muy grave y dos con neutropenia grave. De los microorganismos aislados solo fue posible en seis pacientes predominando de igual manera los bacilos gram negativo.

Figura 1b Características de la muerte por infección alto riesgo



En la figura 1b muestra de manera gráfica para el grupo de alto riesgo las diferentes fases de quimioterapia, específicamente las relacionadas con el mayor número de muertes así como el tipo de infección que directamente fue la causa que originó la muerte. Se presente además al microorganismo implicado en dicha infección según el reporte microbiológico encontrado en el expediente clínico.

Figura 2a curvas de sobre vida Kaplan-Meier grupo riesgo habitual/intermedio.

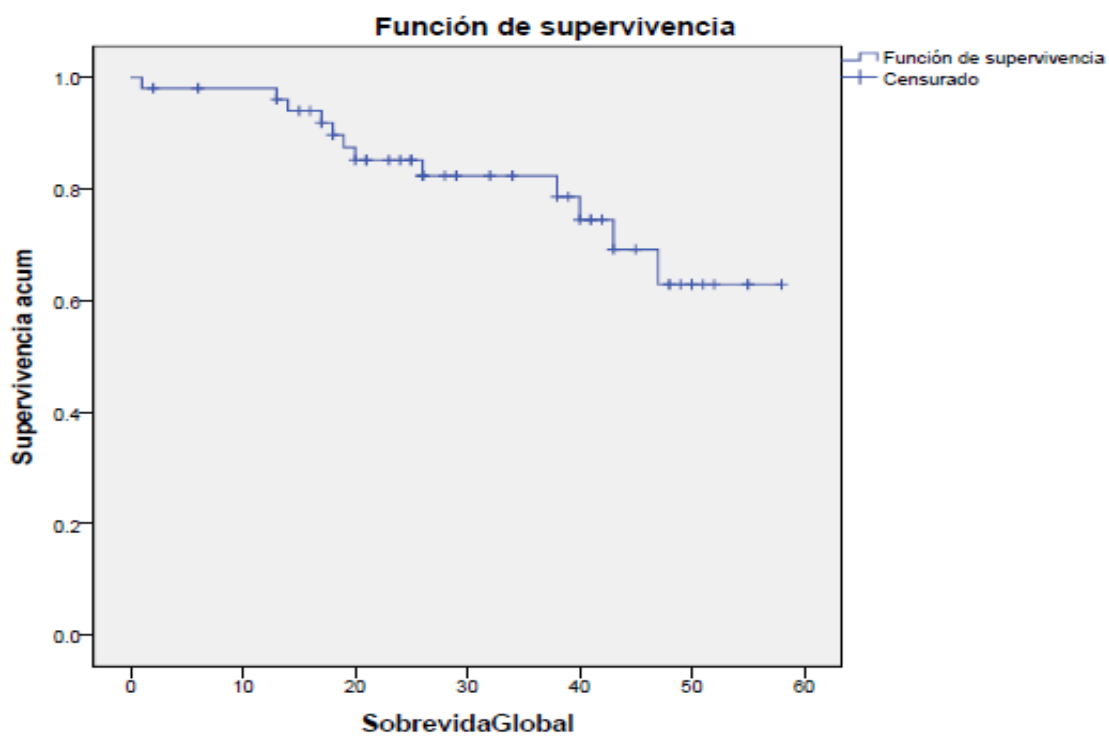
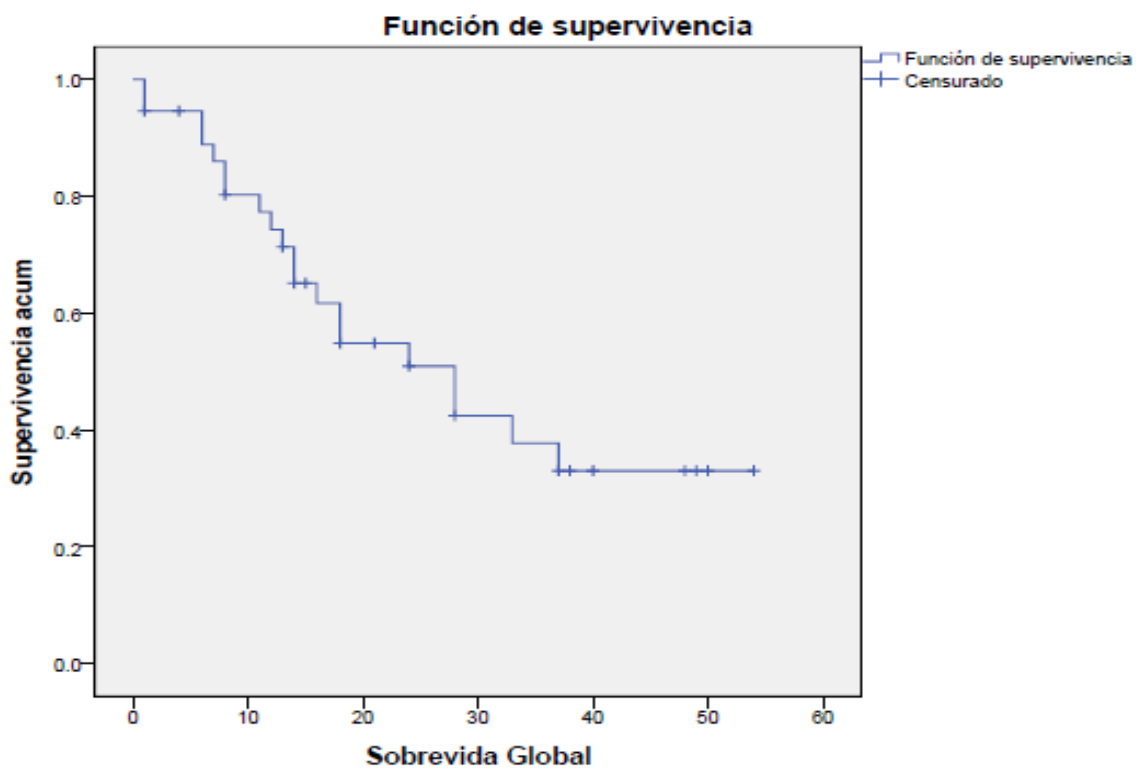


Figura 2b curvas de sobre vida Kaplan-Meier grupo de alto riesgo.



La figura 2a muestra la probabilidad de sobre vida global a 5 años de seguimiento para el grupo riesgo habitual/intermedio. Puede observarse un logro notable durante el primer año del seguimiento en el cual se alcanzó una sobre vida del 85%. Si bien para el segundo año se muestra un decremento de tres puntos a 82%, puede considerarse que la sobre vida alcanzada, se mantiene aun dentro de los parámetros de referencia informados por otros grupos. No obstante esto cambia durante el tercero y cuarto año mostrando un descenso a 74% y 62% respectivamente, para posteriormente mantenerse así hacia el 5 año.

La figura 2b muestra la probabilidad de sobre vida global a 5 años de seguimiento para el grupo de alto riesgo. Encontrando durante el primer año una sobre vida del 74%. Posteriormente se observa un mayor decremento en la curva, de tal manera que la sobre vida alcanzada para segundo y tercer años fue del 50% y 33%, para posteriormente mantenerse así durante la cuarto y quinto año.

Discusión

Se captó un total de 105 pacientes de los cuales solo 91 fueron elegibles de acuerdo a los criterios de selección de este trabajo. Se analizó la mortalidad así como las causas de la muerte y su relación con la fase de quimioterapia en la que ocurrieron. La mortalidad encontrada durante el primer año de seguimiento fue de 3.7% para el grupo de riesgo habitual/intermedio y 27% para el de alto riesgo, misma que se vio incrementada hacia el cuarto año de seguimiento en ambos grupos; 22.2% riesgo habitual/intermedio y 54% alto riesgo. En ambos grupos, la causa de la muerte relacionada a infecciones, ocupó el primer lugar con 66.6% para el grupo riesgo habitual/intermedio y 55% para alto riesgo. Es segundo lugar para ambos grupos la condición relacionada fue debido a complicaciones por hemorragia o trombosis con 16.6% para riesgo habitual/intermedio y 20% para alto riesgo. Solo en el grupo de alto riesgo se encontró un 10% de las muertes, relacionadas a toxicidad. A pesar de una continua intensificación en los regímenes de quimioterapia para el tratamiento de la LLA en pediatría, se ha reportado que las tasas de muerte durante la fase de inducción así como las debidas a complicaciones relacionadas al tratamiento y en general la mortalidad durante la primera remisión, han presentado una tendencia a disminuir al mismo tiempo que se han realizado estas modificaciones en los esquemas de tratamiento actuales. Este hecho adquiere relevancia si se tiene en cuenta que hasta hace dos décadas el objetivo principal de los tratamientos se centraba en reducir el número de recaídas. Este objetivo en la actualidad ha cambiado ya que con el aumento en las tasas de sobre vida global a más de 80%, la prevención de la muerte por otras causas diferentes de la progresión de la enfermedad, es un primer objetivo para el manejo óptimo de la LLA en pediatría. Por lo que debe evitarse que un número de pacientes que de otra manera estarían curados, mueran por causas relacionadas con el tratamiento y otras complicaciones. De tal manera que estudios encaminados a la revisión de esta condición puedan en un momento determinado, hacer notar situaciones particulares sobre las cuales incidir para disminuir la probabilidad de muerte temprana en los pacientes con LLA tratados en este hospital, además de que la implementación estrategias encaminadas a reducir el riesgo de muerte temprana pueda acercar las tasas de sobrevida global a lo reportado en protocolos de tratamiento por países de primer mundo.

De manera general puede decirse en relación a las características generales de la población de estudio de este trabajo, que al igual que en otros estudios epidemiológicos realizados en nuestro país sobre leucemia en niños, el grupo de edad más afectado fue el de 1 a 4 años con el 46.1% del total de los casos. Esta misma observación fue realizada en un estudio realizado por Pérez-Saldivar y colaboradores en 2011, en donde se reporta una incidencia de hasta 70 casos por millón de habitantes para este rango de edad. En ese mismo trabajo, se reporta para el sexo masculino una tasa de incidencia de 87.1 por millón de habitantes vs el sexo femenino con 67.8 por millón de habitantes.⁹ Diferente de lo encontrado en este trabajo en donde si bien es mínima, se encontró una mayor afección hacia el sexo femenino con el 52.7% de los casos vs el sexo masculino con 47.3%. A este respecto es probable que la explicación se deba a la diferencia entre el tamaño de la muestra

entre los estudios a los que se ha hecho referencia y el presente estudio. Ya que en dichos estudios incluyó un mayor número de muestra con la participaron varios centros hospitalarios en el Distrito Federal. Posiblemente a medida que prolonguemos el tiempo de extensión del estudio y más pacientes sean incluidos observaremos el mismo grado de afectación para el sexo masculino. El inmunofenotipo encontrado con mayor frecuencia fue para la LLA de precursores de células B en 89% de los casos vs el de células T con 9.8%. Desde el punto de vista epidemiológico, esta misma frecuencia esta descrita tanto en estudios realizados en nuestro país como en estudios a nivel internacional. Un ejemplo de este hecho se realizó en 2008 por Bernáldez Ríos y colaboradores en un estudio titulado la edad de incidencia de LLA de precursores B en la ciudad de México, informando una frecuencia de 76.1% para inmunofenotipo de precursores de células B y el 23.6% para células T⁹⁴ y previamente por Pui en 2004 en el informe de los resultados del protocolo XIII B reportó una frecuencia de 82.4% para LLA de precursores de células B y 17.6% para LLA de células T.⁹⁵ En relación al síndrome de Down y su asociación con la leucemia, se sabe que los niños portadores de esta anomalía tienen un incremento en el riesgo de 10 a 24 veces más de desarrollar LLA que el resto de la población pediátrica. En general la mayoría de los trabajos realizados sobre LLA y Síndrome de Down se describe pequeñas cohortes de pacientes con esta anomalía y su evolución así como complicaciones relacionadas con el tratamiento. No obstante Ros y colaboradores en 2005 en un estudio titulado Síndrome de Down y Leucemia: nuevas perspectivas en relación a la epidemiología, patogénesis y tratamiento, describen la frecuencia para Síndrome de Down con respecto de la población total con leucemia, informando una frecuencia del 3% para LLA y de entre 5% a 8% para LMA.⁹⁶ Lo cual concuerda con la frecuencia encontrada en este trabajo, que corresponde al 5.49% del total de la población de estudio, de los cuales tres estuvieron incluidos en el grupo de riesgo habitual/intermedio y dos en el de alto riesgo, mismos que continuaron vivos a 4 años de seguimiento.

En relación a la mortalidad se ha mostrado para cada grupo a uno y cuatro años de seguimiento; de tal manera que para el primer año las cifras si bien no son similares a lo informado en países de Europa y Estados Unidos en sus estudios de seguimiento, no se encuentran tan alejadas; es decir un 13.8% de mortalidad global, con 3.7% para riesgo habitual y 27% para alto riesgo. Sin embargo esto no es así hacia el cuarto año, en donde se observa un incremento sobre la mortalidad global a 35.5%, y por grupo a 22.2% para riesgo habitual/intermedio y 54% para alto riesgo. En donde por ejemplo el grupo BFM refiere un decremento significativo en la mortalidad entre $6\pm 1\%$ en los estudios 81 y 84 a $2\pm 1\%$ en los estudios 86, 90 y 95,⁹⁷ o el Reino Unido a través del el *Medical Research Council*, en donde se informa una importante disminución en el porcentaje de las tasas de mortalidad; de 9% en ensayo MRC UKALL VIII al 2% en el ensayo MRC UKALL XI, claro que tal logro refleja un marco de tiempo de casi 20 años (1980-1997) y en gran parte atribuido a un decremento significativo en la infección por P. carini y sarampion.⁹⁸ El grupo holandés *Childhood Oncology Group*, menciona una disminución en la muerte temprana y las tasas de mortalidad relacionada al tratamiento en primera remisión; en el ensayo LLA -96 muerte temprana 1.1% y mortalidad relacionada a quimioterapia

1.6%, comparado con el ensayo LLA -98 muerte temprana 0.4%, mortalidad relacionada a quimioterapia 0.7%.⁹¹ La Sociedad Nórdica de Hematología y Oncología Pediátrica (NOPHO) en el ensayo LLA-92 que se llevó a cabo entre 1992 y 2001 e incluyó 1652 pacientes, encontró una tasa de mortalidad del 3% durante la terapia de inducción (1%) y en primera remisión (2%).⁹⁹ No obstante existen estudios que si bien se encuentran constituidos por la cooperación de grupos para el estudio y tratamiento del cáncer en niños dirigido por países desarrollados, fueron realizados en países en vías de desarrollo y que de manera indirecta pueden servir como un parámetro de comparación. Por ejemplo en 2011 un trabajo realizado por Gupta y colaboradores; *Treatment-Related Mortality in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia in Central America*, cuyo objetivo fue describir la incidencia y los predictores de la mortalidad relacionada al tratamiento en niños de los países de El Salvador, Guatemala y Honduras, durante el periodo de tiempo de 2 000 a 2 008 con tratamiento basado en los protocolos del grupo St. Jude Total XIII y XV, con un total de 1670 pacientes; informó una mortalidad relacionada al tratamiento de 9.3%. Otro estudio publicado en 2013 por Stary y colaboradores; *Intensive Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Intercontinental Trial ALL IC-BFM 2002*,¹⁰⁰ en el cual participaron 30 países en vías de desarrollo de tres continentes diferentes con un total de 5 060 niños seguidos durante 5 años; se informó la mortalidad global del 5% en remisión completa, oscilando de un 3% en el grupo de riesgo estándar a un 13% en el grupo de alto riesgo.

En relación a las causas de muerte, consideramos necesario realizar la primera observación a partir del evento de interés, que para fines prácticos es la muerte de paciente y desde esta posición continuar hacia las causas asociadas que la propiciaron. En las tablas 3a y 3b se presentan las causas de muerte para riesgo habitual/intermedio y alto riesgo, en donde se observa que en los dos grupos a las infecciones ocuparon el primer lugar como causa de muerte; 66.6% para riesgo habitual/intermedio y 55% para alto riesgo, seguido por las complicaciones debidas a hemorragia y trombosis 16.6% riesgo habitual/intermedio y 20% alto riesgo, y solo en el grupo de alto riesgo se encontró un 10% de las causas de muerte, relacionadas a toxicidad. Se presenta además en las tablas 5a y 5b las características específicas de los procesos infecciosos en donde la mayoría de los pacientes (93%) se encontraron con neutropenia muy grave además de que si bien no hubo predominio específico de ningún agente microbiológico, todos excepto uno fueron bacilos gram negativo.

En relación a la fase de quimioterapia en donde se suscitó el mayor número de muertes es necesario mencionar que ninguno de los participantes se encontraba en remisión de la leucemia, ya que de todos los que murieron por cualquier causa se encontraban en recaída de la leucemia, excepto tres (uno de riesgo habitual/intermedio y dos de alto riesgo) los cuales murieron en fase de inducción a la remisión antes de poder documentar la remisión de la leucemia. Es por esta situación, que el mayor número de muertes se refleja durante la fase de quimioterapia paliativa (ver anexo 2). En donde más bien las infecciones representan una condición asociada y no un determinante en la evolución de paciente que finalmente morirá por causa de la enfermedad misma.

No obstante, los resultados de este estudio coinciden con lo reportado por otros trabajos como se menciona a continuación; en 2009 en un estudio realizado Prucker y colaboradores; *Induction death and treatment-related mortality in first remission of children with acute lymphoblastic leukemia: A population-based analysis of the Austrian Berlin-Frankfurt-Munster study group*, se realizó un análisis sobre mortalidad, en donde incluyó un total de 896 pacientes, mismos que estuvieron incluidos en los estudios BFM (81, 84, 86, 90 y 95),¹⁰¹ en donde informan la muerte de solo 31 pacientes (3.3%), de los cuales aproximadamente dos tercios de las muertes 21/31 (68%) fueron causadas por procesos infecciosos, 10/31 (32%) estuvieron asociadas a causas de tipo no infeccioso como; toxicidad 6/10; dos con cardiomiopatía aguda, uno con cardiomiopatía crónica, y tres con encefalopatía (solo en uno se comprobó su asociación a metotrexate), un caso de trombosis mesentérica, uno de falla multiorgánica asociada a complicaciones metabólicas, uno por anorexia nerviosa y otro por hemorragia en SNC. Es interesante mencionar la observación realizada por este grupo en donde informan que los patógenos fúngicos fueron responsables de hasta una quinta parte de todas las muertes de causa infecciosas en los niños incluidos en el estudio BFM 95, una proporción que según esto ha mostrado un incremento a lo largo del tiempo, situación que se debe tomar en cuenta al momento del empleo de herramientas diagnósticas. Otro estudio que muestra similitud con los hallazgos de este estudio en relación a la frecuencia de las causas de muerte fue publicado en 2011 por la Sociedad de Países Nórdicos para la Hematología y Oncología Pediátrica (NOPHO) dirigido por Lund et al además de destacar que en este trabajo el número de participantes fue mayor que en estudio del grupo BFM en el 2009.¹⁰² En este trabajo se incluyó a 2 735 pacientes, de los cuales 88 (3,2%) 51 mujeres y 37 varones con una mediana de edad de 4 años al momento del diagnóstico, experimentaron muerte relacionada al tratamiento. En relación al momento del tratamiento en que ocurrieron las muertes; cinco (0,2%) ocurrieron antes de iniciar el tratamiento, 34 (1,2%) se produjeron durante la inducción de la remisión y 49 (1,8%) ocurrieron después terminar la inducción estando en remisión completa. De los 88 eventos de muerte 63 (72%) murieron a causa de infecciones, 8 (9%) por hemorragia o trombosis, 7 (8%) debido a toxicidad de órganos y 7 (8%) murieron por complicaciones asociadas a lisis tumoral. Nuevamente en este estudio se informa 9 muertes (17%), fueron debidas a participación micótica. Finalmente en relación a la sobrevida las figura 2a y 2b muestran la probabilidad de sobre vida global a 5 años que de acuerdo a la tendencia observada; para el grupo riesgo habitual/intermedio se estimó en 62%, y en 33% para alto riesgo. Sin embargo es necesario mencionar que el seguimiento de los niños del presente estudio no está completo, ya que varios niños tienen menos de dos años de seguimiento y en un análisis de sobrevida aparecen como un dato censurado para los años posteriores, no obstante el paciente aún sigue vivo, por lo que el análisis de sobrevida de los niños incluidos en este estudio aún no puede ser interpretado ya que aún no se completan los 5 años de seguimiento. Si bien el análisis de sobre vida aun no es evaluable, las cifras mencionadas previamente contrastan notablemente con lo informado por otros autores. Por ejemplo en 2013 Sary y colaboradores en *Intensive Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results*

of the Randomized Intercontinental Trial ALL IC-BFM 2002,¹⁰¹ estudio realizado en 30 países en vías de desarrollo; con un total de 5 060 niños a 5 años de seguimiento se informó probabilidad de sobre vida global de 82% y por grupo de riesgo 90% para riesgo estándar, 83% para riesgo intermedio y 62% para alto riesgo. En donde como en nuestro estudio hay un bajo número de muertes en remisión de la leucemia reportando solo un una tasa del 5% de muertes en remisión completa. Existe un estudio reciente publicado en 2014 por González Otero y colaboradores; *Resultados del tratamiento de la Leucemia Linfocítica Aguda del niño en Cuba*,¹⁰³ basado en el protocolo de tratamiento del grupo ALL-IC (*Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental*) En el que se informa una sobre vida global a 4 años del 78 % y por grupo; 85 % para riesgo estándar, 77 % riesgo intermedio y 59 % alto riesgo, concluyendo que si bien sus resultados son susceptibles de ser mejorados, muestran un nivel adecuado de atención, teniendo en cuenta que se trata de un país en vías de desarrollo.

Si bien es muy evidente la reducción del riesgo de mortalidad a más de la mitad en varios de los estudios mencionados, es considerable tomar en cuenta que esto se ha realizado a través de un periodo de tiempo de aproximadamente 20 años tanto en los estudios realizados como los dirigidos por los países de primer mundo. Tiempo durante el cual les ha sido posible la adquisición de una mayor experiencia en el cuidado de pacientes sometidos a quimioterapia intensa y complicaciones graves relacionadas al tratamiento así como la mejoría en los tratamientos de soporte.

Recientemente se ha dado una mayor relevancia a esta diferencia observada en las tasas de sobre vida entre los países con altos ingresos económicos y aquellos en vías de desarrollo, en la que se propone que existen otros factores que pueden estar contribuyendo a esta diferencia tan marcada; como una mayor susceptibilidad para desarrollar toxicidad relacionada al tratamiento, una mayor tasa de recaída de la leucemia o incluso en países con muy bajos recursos un elevado índice de abandono de tratamiento.¹⁰⁴ Sin embargo en años recientes se ha dirigido la atención hacia otras causas que expliquen estas variaciones en la evolución. En un estudio dirigido por Pollock y colaboradores en el año 2000 que la presentación clínica, la biología del tumor o las variantes de la quimioterapia administrada, no explican las diferencias observadas en las tasas de sobre vida, sino más bien es una falta de respuesta al tratamiento administrado.¹⁰⁵ A este respecto el estudio de esta situación ha continuado, ya que en 2010 en un trabajo realizado por Siddiqui y colaboradores con proyección internacional cuyo objetivo fue identificar fusiones anormales de genes, que con frecuencia se describen en LLA (*ETV6-RUNX1*, *MLL-AF4*, *TCF-PBX1* y *BCR-ABL1*) en cuatro países en vías de desarrollo, en donde se buscaron estas secuencias a través de reacción en cadena de polimerasa en 181 niños con diagnóstico de primera vez de LLA, en donde se encontró la fusión *ETV6-RUNX1* presente solo en el 7.4% de los niños entre 1 y 10 años; una cifra mucho muy por debajo de los informado en estudios realizados en países europeos y de América del Norte. Se menciona además una frecuencia del 17% para la fusión *MLL-AF4* y 22% para *BCR-ABL1*. Teniendo en cuenta que *ETV6-RUNX1* se ha asociado con una alta tasa sobre el periodo libre de eventos a 80% en países desarrollados, la baja prevalencia encontrada en este estudio confiere

importantes implicaciones pronosticas. Concluyendo que este resultado muestra que el espectro de la enfermedad por mucho basado en características genéticas y moleculares difiere de lo informado por países en vías de desarrollo. Sugiriendo que la realización de estudios de carácter internacional encaminados al estudio de la epidemiología molecular, aunado a factores étnicos y socioeconómicos, podrían proporcionar conocimiento adicional sobre el entendimiento de la leucemia.¹⁰⁶

Con respecto a las debilidades de este estudio, al momento de comparar los resultados, destaca de manera notable el número de pacientes incluidos que es por mucho inferior a estudios como los del grupo NOPHO, BFM, el grupo de Oncología Americano o incluso con algunos estudios realizados en México que incluyen un número mayor de participantes gracias a la participación de varias ciudades, países u hospitales en el caso de México. Otra situación que no fue posible controlar en el momento de la clasificación del riesgo en base a los arreglos moleculares fue que no estuvo disponible la determinación del rearrreglo génico MLL dentro del panel que se realizó a los pacientes. Otro punto desfavorable en este trabajo se observa al considerar el estado de la enfermedad de los pacientes al momento de su muerte ya que no se realizó una clasificación para aquellos que murieron en primera remisión completa porque no hubo ningún paciente que cumpliera esta condición, ya que de haber sido así, estaríamos en condiciones de haber realizado los ajustes necesarios a nuestro estudio como el incluir solo a pacientes que murieron encontrándose en primera remisión completa y excluir a aquellos pacientes que experimentaron otros acontecimientos como resistencia a tratamiento o progresión de la enfermedad.

Finalmente las recomendaciones que se proponen están encaminadas a disminuir el riesgo de infección. En donde el objetivo principal será la educación dirigida hacia médicos, enfermeras y padres de familia encargados del cuidado de la salud de los pacientes con cáncer, informando ampliamente sobre el riesgo potencial en que se encuentran los pacientes de contraer una infección letal capaz de terminar con su vida. Haciendo énfasis en los padres de familia, en donde además de acudir de manera oportuna en busca de atención médica, se deberá promover la creación de conductas dirigidas a la cultura de prevención. Estas recomendaciones deben incluir la higiene rigurosa del niño, la protección de las barreras naturales del cuerpo como piel y mucosas, mantener la integridad y limpieza de boca, órganos dentarios, encías, ano y genitales. Además de evitar conductas de riesgo como la ingestión de alimentos que con sospecha de contaminación bacteriana, evitar el contacto con animales y sus excretas. Además para los pacientes manejados en quimioterapia ambulatoria recomendar que durante los periodos de mayor mielosupresión se deben extremar precauciones, además de evitar la actividad física rigurosa con la finalidad de prevenir eventos de sangrado. Por último reforzar la importancia en los padres sobre el apego a los tratamientos para no adicionar un riesgo extra para la recaída de la enfermedad.

Conclusiones

1. Se encontró una mortalidad global a un año de seguimiento del 13.8% y a los 4 años del 35.5%, con una estimación en la supervivencia a 5 años del 62% para el grupo de riesgo habitual e intermedio y del 33% para los de alto riesgo.
2. Todos excepto tres pacientes de los que murieron, se encontraban en recaída y/o con progresión de la leucemia.
3. Solo 3 de 32 pacientes murieron en fase de inducción a la remisión, situación que consideramos que de alguna manera, podría reflejar que tanto las técnicas de atención como los tratamientos de soporte están siendo efectivos.
4. Es posible que los resultados presentados puedan cambiar, a medida que un mayor número de pacientes sean incluidos en análisis futuros. Para lo cual sería posible la creación de una iniciativa, que permita extender los protocolos de tratamiento para LLA empleados en este hospital, hacia los hospitales que refieren pacientes a este servicio y que cuentan con el servicio de Hematología.

Bibliografía

1. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev* 2010;36:277-285.
2. Bhatia S, Robinson L. Epidemiology of Leukemia in Childhood. En: Orkin S, Fisher D, Look A, Lux S, Ginsburg D, Nathan D, eds: *Oncology of Infancy and Childhood*. Philadelphia: Elsevier; 2009. p. 3-25.
3. Pui CH, Campana D, Evans WE. Childhood acute lymphoblastic leukemia current status and future perspectives. *Lancet Oncol* 2001;2:597-607.
4. Rubnitz JE, Pui CH. Recent advances in the treatment and understanding of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Cancer Treat Rev* 2003;29:31-44.
5. Campana D, Janossy G. Proliferation of normal and malignant human immature lymphoid cells. *Blood* 1988;71:1201-1210.
6. Howard SC, Metzger ML, Wilimas JA, Quintana Y, Pui CH, Robinson LL. Childhood cancer epidemiology in low-income countries. *Cancer* 2008;112:461-472.
7. Linet MS, Devesa SS. Descriptive epidemiology of childhood leukaemia. *Br J Cancer* 1991;63:424-429.
8. Steliarova-Foucher E, Coebergh JW, Kaatsch P, Pritchard-Jones K, Stiller C. Cancer in children and adolescents in Europe. *Eur J Cancer* 2006;42:1913-1919.
9. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Avalos A, Medina-Sansón A, Espinosa-Hernández L, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer* 2011;11:355
10. Snyder DS, Nademanee AP, O'Donnell MR, Parker PM, Stein AS, Margolin K, et al. Long-term follow-up of 23 patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with allogeneic bone marrow transplant in first complete remission. *Leukemia* 1999;13:2053-2058.
11. Golub TR, Barker GF, Bohlander SK, Hiebert SW, Ward DC, Bray-Ward P, et al. Fusion of the TEL gene on 12p13 to the AML1 gene on 21q22 in acute lymphoblastic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:4917-4921.
12. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14: 18-24.
13. Carroll WL, Bhojwani D, Min DJ, Raetz E, Relling M, Davies S, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003;92:102-131
14. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, Shuster JJ, Devidas M, Borowitz MJ, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group and Children's Cancer Group. *Blood* 2007;109:926-935.
15. Farber S, Diamond LK. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med* 1948;238:787-793.
16. Frei E. Acute leukemia in children. Model for the development of scientific methodology for clinical therapeutic research in cancer. *Cancer* 1984;53:2013-2025.
17. Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, Barr R, Clavell L, Hurwitz C, et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007;109:896-904.
18. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 2008;111:4477-4489.

19. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Campana D, Rivera GK, Ribeiro RC, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St. Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2004;104:2690-2696.
20. Kamps WA, Bökkerink JP, Hähnen K, Hermans J, Gadner H, Schrappe M, et al. Intensive Treatment of Children With Acute Lymphoblastic Leukemia According to ALL-BFM-86 Without Cranial Radiotherapy: Results of Dutch Childhood Leukemia Study Group Protocol ALL-7 (1988-1991). *Blood* 1999;94:1226-1236.
21. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Lampert F, Harbott J, Henze G, et al. Favorable outcome of B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: A report of three consecutive studies of the BFM Group. *Blood* 1992;80:2471-2478.
22. Silverman LB, Declerck L, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, et al. Results of Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1981–1995). *Leukemia* 2000;14:2247-2256.
23. Gustafsson G, Schmiegelow K, Forestier E, Clausen N, Glomstein A, Jonmundsson G, et al. Improving outcome through two decades in childhood ALL in the Nordic countries: the impact of high-dose methotrexate in the reduction of CNS irradiation. *Nordic Society of Pediatric Haematology and Oncology (NOPHO)*. *Leukemia* 2000;14:2267-2275.
24. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006;354:166-178.
25. Pullen J, Shuster JJ, Link M, Borowitz M, Amylon M, Carroll AJ, et al. Significance of commonly used prognostic factors differs for children with T cell acute lymphocytic leukemia (ALL), as compared to those with B-precursor ALL. A Pediatric Oncology Group (POG) study. *Leukemia* 1999;13:1696-1707.
26. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *Clin Oncol* 1996;14:18-24.
27. Maloney KW, Shuster JJ, Murphy S, Pullen J, Camitta BA. Long-term results of treatment studies for childhood acute lymphoblastic leukemia: Pediatric Oncology Group studies from 1986–1994. *Leukemia* 2000;14:2276-2285.
28. Pui CH, Boyett JM, Rivera GK, Hancock ML, Sandlund JT, Ribeiro RC, et al. Long-term results of Total Therapy studies 11, 12 and 13A for childhood acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. *Leukemia* 2000;14:2286-2294.
29. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Campana D, Rivera GK, Ribeiro RC, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2004;104:2690-2696.
30. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Gadner H, Odenwald E, Harbott J, et al. Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: data from the trials ALL-BFM 86, 90, and 95. *Klin Padiatr* 2005;217:310-320.
31. Reaman GH, Sposto R, Sensel MG, Lange BJ, Feusner JH, Heerema NA, et al. Treatment outcome and prognostic factors for infants with acute lymphoblastic leukemia treated on two consecutive trials of the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1999;17:445-455
32. Kosaka Y, Koh K, Kinukawa N, Wakazono Y, Isoyama K, Oda T, et al. Infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene rearrangements: outcome following intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004;104:3527-3534

33. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, Hann I, De Rossi G, Felice M, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007;370:240-250.
34. Hilden JM, Dinndorf PA, Meerbaum SO, Sather H, Villaluna D, Heerema NA, et al. Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. *Blood* 2006;108:441-451.
35. Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM, Chessells JM, Baruchel A, Kamps W, et al. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet* 2002;359:1909-1915.
36. Chessells JM1, Harrison CJ, Watson SL, Vora AJ, Richards SM. Treatment of infants with lymphoblastic leukaemia: results of the UK Infant Protocols 1987-1999. *Br J Haematol* 2002;117:306-314.
37. Pieters R, den Boer ML, Durian M, Janka G, Schmiegelow K, Kaspers GJ, et al. Relation between age, immunophenotype and in vitro drug resistance in 395 children with acute lymphoblastic leukemia—implications for treatment of infants. *Leukemia* 1998;12:1344-1348.
38. Ramakers-van Woerden NL, Pieters R, Hoelzer D, Slater RM, den Boer ML, Loonen AH, et al. In vitro drug resistance profile of Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia is heterogeneous and related to age: a report of the Dutch and German Leukemia Study Groups. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:379-386.
39. Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui Ch. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood* 2000;96:24-33.
40. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14:18-24.
41. Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, Dalton VK, Gelber RD, Lehmann L, et al. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol* 2003;21:3616-3622.
42. Pieters R, den Boer ML, Durian M, Janka G, Schmiegelow K, Kaspers GJ, et al. Relation between age, immunophenotype and in vitro drug resistance in 395 children with acute lymphoblastic leukemia—implications for treatment of infants. *Leukemia* 1998;12:1344-138.
43. Ramakers-van Woerden NL, Pieters R, Hoelzer D, Slater RM, den Boer ML, Loonen AH, et al. In vitro drug resistance profile of Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia is heterogeneous and related to age: a report of the Dutch and German Leukemia Study Groups. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:379-386.
44. Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui CH, et al. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood* 2000;96:24-33.
45. Aricò M, Valsecchi MG, Camitta B, Schrappe M, Chessells J, Baruchel A, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2000;342:998-1006.
46. Oudot C, Auclerc MF, Levy V, Porcher R, Piguët C, Perel Y, et al. Prognostic factors for leukemic induction failure in children with acute lymphoblastic leukemia and outcome after salvage therapy: the FRALLE 93 study. *J Clin Oncol* 2008;26:1496-503.
47. Gaynon PS, Desai AA, Bostrom BC, Hutchinson RJ, Lange BJ, Nachman JB, et al. Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a review. *Cancer* 1997;80:1717-1726.

48. Heerema NA, Sather HN, Sensel MG, Zhang T, Hutchinson RJ, Nachman JB, et al. Prognostic impact of trisomies of chromosomes 10, 17, and 5 among children with acute lymphoblastic leukemia and high hyperdiploidy (>50 chromosomes). *J Clin Oncol* 2000;18:1876-1887.
49. Stams WA, den Boer ML, Holleman A, Appel IM, Beverloo HB, van Wering ER, et al. Asparagine synthetase expression is linked with L-asparaginase resistance in TEL-AML1-negative but not TEL-AML1-positive pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005;105:4223-4225.
50. Stams WA, den Boer ML, Beverloo HB, Meijerink JP, Stigter RL, van Wering ER, et al. Sensitivity to L-asparaginase is not associated with expression levels of asparagine synthetase in t(12;21)1 pediatric ALL. *Blood* 2003;101:2743-2747.
51. Frost BM, Forestier E, Gustafsson G, Nygren P, Hellebostad M, Jonsson OG, et al. Translocation t(12;21) is related to in vitro cellular drug sensitivity to doxorubicin and etoposide in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2004;104:2452-2457.
52. Dördelmann M, Reiter A, Borkhardt A, Ludwig WD, Götz N, Viehmann S, et al. Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999;94:1209-1217.
53. Schrappe M, Aricò M, Harbott J, Biondi A, Zimmermann M, Conter V, et al. Philadelphia chromosome-positive (Ph1) childhood acute lymphoblastic leukemia: good initial steroid response allows early prediction of a favorable treatment outcome. *Blood* 1998;92:2730-2741.
54. Moorman AV, Richards SM, Robinson HM, Strefford JC, Gibson BE, Kinsey SE, et al. Prognosis of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21). *Blood* 2007;109:2327-2330.
55. Gustafsson G, Schmiegelow K, Forestier E, Clausen N, Glomstein A, Jonmundsson G, et al. Improving outcome through two decades in childhood ALL in the Nordic countries: The impact of high-dose methotrexate in the reduction of CNS irradiation. *Nordic Society of Pediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Leukemia* 2000;14:2267-2275
56. Stanulla M, Schrappe M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2009;46:52-63
57. La Vecchia C, Levi F, Lucchini F, Lagiou P, Trichopoulos D, Negri E. Trends in childhood cancer mortality as indicators of the quality of medical care in the developed world. *Cancer* 1998;83:2223-2227.
58. Linet MS, Ries LAG, Smith MA, Tarone RE, Devesa SS. Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1051-1058.
59. Couto AC, Ferreira JD, Koifman RJ, Monteiro GT, Pombode-Oliveira MS, Koifman S. Trends in childhood leukemia mortality over a 25-year period. *J Pediatr Rio* 2010;86:405-410.
60. Möricke A1, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 2008;111:4477-4489.
61. Hudson MM, Jones D, Boyett J, Sharp GB, Pui CH. Late mortality of long-term survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2205-2213.
62. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit ME Jr, Ruccione K, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2001;19:3163-3172.

63. Hudson MM, Jones D, Boyett J, Sharp GB, Pui CH. Late mortality of long-term survivors of childhood cancer. *Late mortality of long-term survivors of childhood cancer. J Clin Oncol* 1997;15:2205-2213.
64. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit ME Jr, Ruccione K, Smithson WA, Robison LL, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2001;19:3163-3172.
65. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Neglia JP, Leisenring W, Robison LL, Mertens AC, et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2009;27:2328-2338.
66. Dama E, Pastore G, Mosso ML, Ferrante D, Maule MM, Magnani C, Merletti F., et al. Late deaths among five-year survivors of childhood cancer. A population-based study in Piedmont Region, Italy. *Haematologica* 2006;91:1084-1091.
67. Lawless SC, Verma P, Green DM, Mahoney MC. Mortality experiences among 15+ year survivors of childhood and adolescent cancers. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:333-338.
68. MacArthur AC, Spinelli JJ, Rogers PC, Goddard KJ, Abanto ZU, McBride ML, et al. Mortality among 5-year survivors of cancer diagnosed during childhood or adolescence in British Columbia, Canada. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:460-467.
69. Möller TR, Garwicz S, Perfekt R, Barlow L, Winther JF, Glattre E, et al. Late mortality among five-year survivors of cancer in childhood and adolescence. *Acta Oncol* 2004;43:711-718.
70. Tukenova M, Guibout C, Hawkins M, Quiniou E, Mousannif A, Pacquement H, et al. Radiation therapy and late mortality from second sarcoma, carcinoma, and hematological malignancies after a solid cancer in childhood. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:339-346.
71. Reulen RC, Winter DL, Frobisher C, Lancashire ER, Stiller CA, Jenney ME, et al. Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer. *JAMA* 2010;304:172-179.
72. Armstrong GT, Pan Z, Ness KK, Srivastava D, Robison LL. Temporal trends in cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1224-1231.
73. Yeh JM, Nekhlyudov L, Goldie SJ, Mertens AC, Diller L. A model-based estimate of cumulative excess mortality in survivors of childhood cancer. *Ann Intern Med* 2010;152:409-417.
74. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, et al. Improved outcome for children acute lymphoblastic leukemia: results of Dana Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* 2001;97:1211-1218.
75. Hargrave DR, Hann II, Richards SM, Hill FG, Lilleyman JS, Kinsey S, et al. Progressive reduction in treatment-related deaths in Medical Research Council childhood lymphoblastic leukaemia trials from 1980 to 1997 (UKALL VIII, X and XI). *Br J Haematol* 2001;112:293-299.
76. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Ponce-de-León S. Nutritional status and socioeconomic conditions as prognostic factors in the outcome of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer Suppl* 1998;11:52-55.
77. Mejía-Arangure JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Rodríguez-Zepeda MC, Espinoza-Hernández L, Martínez-García MC. Nutritional state alterations in children with acute lymphoblastic leukemia during induction and consolidation of chemotherapy. *Arch Med Res* 1997;28:273-279.
78. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Reyes-Ruiz NI, Bernáldez-Ríos R, Mejía-Domínguez AM, Navarrete-Navarro S, et al. Malnutrition in childhood lymphoblastic leukemia: a predictor of early mortality during the induction-to-remission phase of the treatment. *Arch Med Res* 1999;30:150-153.

79. Lange BJ, Bostrom BC, Cherlow JM, Sensel MG, La MK, Rackoff W, et al. Double-delayed intensification improves event-free survival for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 2002;99:825-833.
80. Vaitkeviciene G, Forestier E, Hellebostad M, Heyman M, Jonsson OG, Lähteenmaki PM et al. High white blood cell count at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukaemia: biological background and prognostic impact. Results from the NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies. *Eur J Haematol* 2011;86:38-46.
81. Lund B, Asberg A, Heyman M, Kanerva J, Harila-Saari A, Hasle H et al. Risk factors for treatment related mortality in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:551-559.
82. Lowe EJ, Pui CH, Hancock ML, Geiger TL, Khan RB, Sandlund JT. Early complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:10-5.
83. Vaitkeviciene G, Heyman M, Jonsson O, Lausen B, Harila-Saari A, Stenmarker M, et al. Early morbidity and mortality in childhood acute lymphoblastic leukemia with very high white blood cell count. *Leukemia* 2013;27:2259-2262.
84. Atra A, Richards SM, Chessells JM. Remission death in acute lymphoblastic leukaemia: a changing pattern. *Arch Dis Child* 1993;69:550-554.
85. Chessells JM, Harrison G, Richards SM, Gibson BE, Bailey CC, Hill FG, et al. Failure of a new protocol to improve treatment results in paediatric lymphoblastic leukaemia: lessons from the UK Medical Research Council trials UKALL X and UKALL XI. *Br J Haematol* 2002;118:445-455.
86. Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, Sandlund JT, Razzouk BI, Ribeiro RC et al. Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood: the St. Jude experience. *Cancer* 2004;101:1677-1684.
87. 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.
88. Hurwitz CA, Silverman LB, Schorin MA, Clavell LA, Dalton VK, Glick KM et al. Substituting dexamethasone for prednisone complicates remission induction in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2000;88:1964-1969.
89. Liang DC, Hung IJ, Yang CP, Lin KH, Chen JS, Hsiao TC, et al. Unexpected mortality from the use of *E. coli* L-asparaginase during remission induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Taiwan Pediatric Oncology Group. *Leukemia* 1999;13:155-160.
90. Christensen MS, Heyman M, Mottonen M, Zeller B, Jonmundsson G, Hasle H. Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992–2001. *Br J Haematol* 2005;131:50-58.
91. Slats AM, Egeler RM, van der Does-van den Berg A, Korbijn C, Hahlen K, Kamps WA et al. Causes of death other than progressive leukemia in childhood acute lymphoblastic (ALL) and myeloid leukemia (AML): the Dutch Childhood Oncology Group experience. *Leukemia* 2005;19:537-544.
92. Pui CH, Boyett JM, Rivera GK, Hancock ML, Sandlund JT, Ribeiro RC et al. Long-term results of Total Therapy Studies 11, 12 and 13A for childhood acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. *Leukemia* 2000;14:2286-2294.
93. Schrappe M. Risk-adapted stratification and treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Radiat Prot Dosimetry* 2008;132:130-133.
94. Bernaldez-Rios R, Ortega-Alvarez MC, Perez-Saldivar ML, Alatoma-Medina NE, Del Campo-Martinez M de L, Rodriguez-Zepeda M del C, et al. The age incidence of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in Mexico City. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:199-203.

95. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Campana D, Rivera GK, Ribeiro RC, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2004;104:2690-2696.
96. Ross A, Spector LG, Robison LL, Olshan AF. Epidemiology of leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:8-12.
97. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Harbott J, Ludwig WD, Henze G et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Munster. *Leukemia* 2000; 14: 2205–2222.
98. Hargrave DR, Hann II, Richards SM, Hill FG, Lilleyman JS, Kinsey S et al. Progressive reduction in treatment-related deaths in Medical Research Council childhood lymphoblastic leukaemia trials from 1980 to 1997 (UKALL VIII, X and XI). *Br J Haematol* 2001;112:293-299.
99. Christensen MS, Heyman M, Mottonen M, Zeller B, Jonmundsson G, Hasle H, et al. Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992–2001. *Br J Haematol* 2005;131:50-58.
100. Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial LLA IC-BFM 2002 *J Clin Oncol* 2014;32:174-184.
101. Prucker C, Attarbaschi A, Peters C, Dworzak MN, Pötschger U, Urban C, et al. Induction death and treatment-related mortality in first remission of children with acute lymphoblastic leukemia: A population-based analysis of the Austrian Berlin-Frankfurt-Munster study group. *Leukemia* 2009;23:1264-1269.
102. Lund B, Åsberg A, Heyman M, Kanerva J, Harila-Saari A, Hasle H et al. Risk factor for treatment related mortality in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:551-559.
103. González-Otero A, Menéndez-Veitia A, Machín-García S, Svarch E, Campo-Díaz M, Fernández-Nodarse R, et al. Resultados del tratamiento de la Leucemia Linfocítica Aguda del niño en Cuba. Resultados del tratamiento de la Leucemia Linfocítica Aguda del niño en Cuba. *Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter* 2014;30:36-46.
104. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, Shuster JJ, Devidas M, Borowitz MJ, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood* 2007;109:926-935.
105. Pollock BH, DeBaun MR, Camitta BM, Shuster JJ, Ravindranath Y, Pullen DJ, Racial differences in the survival of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000;18:813-823.
106. Siddiqui R, Nancy N, Naing WP, Ali S, Dar L, Khan BK, Padua RA, Carr R. Distribution of common genetic subgroups in childhood acute lymphoblastic leukemia in four developing countries. *Cancer Genet Cytogenet* 2010;200:149-153.

Anexo 1 Instrumento de recolección

Fecha de revisión del expediente		día	mes	año			
A1	Ficha de identificación general						
01	Nombre del niño(a)	Apellido paterno		Apellido materno		Nombre (s)	
02	No de afiliación				Sexo	1) Masculino	2) Femenino
03	Fecha de Nacimiento	Día	Mes	Año			
04	Lugar de nacimiento						

A2	Al diagnóstico de Leucemia Linfobástica Aguda						
A2.1	Estado Nutricional al diagnóstico						
	Fecha de la evaluación por hematología	día	mes	año			
	Indicador	Percentil		Diagnóstico			
	IMC						
	Peso/talla						
	Talla/edad						
	Albumina mg/dL						

A2.2	Exámenes de laboratorio al diagnóstico						
	Fuente de datos de laboratorio 1) envío 2) admisión continua 3) ingreso a hematología						
	Fecha del examen	día	mes	año			
	Leucocitos	(cél/mm3)		Blastos en sangre periférica	día	mes	año
	Neutrófilos	(cél/mm3)			(cél/mm3)		%
	Monocitos	(cél/mm3)		Fecha del examen	día	mes	año
	Linfocitos	(cél/mm3)		Albumina	g/dL		
	Hemoglobina	(g/dL)		Potasio	mEq/L		
	Plaquetas	(cél/mm3)		Calcio	mg/dL		
	Fecha del examen	día	mes	año	Fósforo	mEq/L	
	TP	Seg		Ácido úrico	mg/dL		
	TTPa	Seg		Creatinina	mg/dL		
	INR			BUN	mg/dL		
				DHL	U/L		

A2.3	Signos clínicos al diagnóstico			Fecha	Día	Mes	Año
	1) Si 2) No		Tamaño DRC cm				
	Hepatomegalia						
	Esplenomegalia						
	Masa mediastinal						
	Adenomegalias		cm	Regiones:			

A2.4	Aspirado de Médula Ósea al diagnóstico						
	Fecha del diagnóstico por AMO	día	mes	año			
	Clasificación FAB	1) L1		2) L2	3) L3		

	% de blastos en MO	
	Clasificación por inmunofenotipo	1) pre B 2) células B 3) células T 4) sin clasificar
	Clasificación del riesgo	1) Riesgo habitual 2) Riesgo intermedio 3) Alto riesgo
A2.5	Infiltración a órganos al diagnóstico de LLA	
	¿Se describe en las notas si el paciente presentó infiltración al momento de su diagnóstico? 1)si 2)no	
	En caso de SI, anotar el sitio en el que se presentó la infiltración:	a) SNC b) Testículo/Ovario c) Ojo d) Mediastino e) Otro ¿Cuál?
	a) En caso de que haya ocurrido Infiltración al SNC: 1) LCR con blastos 2) Parálisis Facial 3) Tomografía ó RMN 4) Otro. Nota: En caso de que se haya realizado Tomografía (TAC) o Resonancia Magnética (RMN) para determinar la infiltración a SNC, anotar los hallazgos y fecha del estudio:	b) En caso de que haya ocurrido Infiltración al Testículo/Ovario; Ojo; Mediastino y Otro Fuente de hallazgos: 1) USG 2) Notas médicas de hemato 3) Hoja de inicio de QT 4) Reporte de Tomografía ó RMN 5) Valoración por Oftalmólogo 6) Hoja de Rx 7) Reporte de Biopsia
A2.6	Biología Molecular (Re-arreglos/translocaciones)	1) si 2) no
	Cual:	

A3	Inicio del tratamiento de Quimioterapia					
A3.1	¿Recibió ventana esteroidea?	Fecha	Día	mes	Año	
	Medicamento	Dosis				
	Cuenta final de blastos al día 8		Fecha	Día	mes	Año
A3.2	Riesgo habitual e Intermedio					
	Inducción a la remisión fase A	Fecha de inicio	Día	mes	Año	
	Fase de consolidación fase B	Fecha de inicio	Día	mes	Año	
	Fase de consolidación fase C	Fecha de inicio	Día	mes	Año	
	Fase de Re inducción	Fecha de inicio	Día	mes	Año	
A3.3	Riesgo alto					
	Inducción a la remisión	Fecha de inicio	Día	mes	Año	
	Fase de consolidación	Fecha de inicio	Día	mes	Año	
	Fase de Re inducción	Fecha de inicio	Día	mes	Año	
A3.4	Radioterapia 1) si 2) no	Fecha de inicio	Día	mes	Año	
	Sitio de administración de la RT:	1) SNC 2) otro cual:				

A4	Infecciones					
	Fase de tratamiento durante el cual se presentó la infección	1) Inducción a la remisión 2) Consolidación 3) Re inducción 4) Mantenimiento				
	Numero de infección					
	Fecha de la infección	Fecha	Día	mes	Año	
	Sitio de la infección					
	Tipo de infección					
	Fuente de la información del diagnóstico de la infección	1) Nota de pediatría 2) Nota de hematología 3) Nota de infectología				
	Temperatura del diagnóstico de la infección		°C			
	Biometría hemática de la infección					
	Fecha del examen	Día	mes	Año		
	Leucocitos	(cél/mm ³)	PCR		mg/dL	
	Neutrófilos	(cél/mm ³)				
	Monocitos	(cél/mm ³)				

	Linfocitos	(cél/mm3)				
	Hemoglobina	(g/dL)				
	Plaquetas	(cél/mm3)				
	Valoración por infectología	Fecha	Día	mes	Año	
	El paciente recibió valoración por infectología				1)si	2)no
	Se realizaron cultivos de la infección				1)si	2)no
	Tipo de cultivo que se realizó	a)Hemocultivo c)Respiratorio e)Influenza	b)Coprocultivo d)Urocultivo			
	Resultado del cultivo (microorganismo aislado):					
Tratamiento de la infección						
	Nombre del medicamento	Dosis			Fecha de inicio	Fecha de termino
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
	Desenlace de la infección					
	La infección del paciente:	1)Se curó	2)Se complicó	3)Fue causa de la muerte		
	Fecha en que se determinó el desenlace de la infección		Día	mes	Año	

A5	Recaída					
	Presento recaída	1) si	2) no	Numero de recaída: 1)primera 2)segunda 3)tercera		
	Fecha de la recaída	día	mes	año		
	En qué sitio ocurrió: a) SNC b) Hematológica ó MO c) Testículo u Ovario d) Ojo d) Otro ¿Cuál?					
	LABORATORIOS DE LA RECAIDA Fuente: 1)Envío 2)Urgencias (admisión continua) 3) Ingreso a Hematología					
	Fecha del examen	Día	Mes	Año		
	Leucocitos			(cél/mm3)	Fecha del examen	Día Mes Año
	Neutrofilos			(cél/mm3)	Blastos en sangre periférica	
	Monocitos			(cél/mm3)	Albumina	g/dL
	Linfocitos			(cél/mm3)	Potasio	mEq/L
	Hemoglobina			(g/dL)	Calcio	mg/dL
	Plaquetas			(cél/mm3)	Fosforo	mEq/dL
	Fecha del examen	Día	Mes	Año	Ac urico	mg/dL
	TP	seg			Creatinina	mg/dL
	TTP	seg			BUN	mg/dL
	INR				DHL	U/L
	Fecha del examen				Día	Mes Año
	Signos al diagnostico					
		1)si 2)no	Tamaño por DRC cm	Fuente	Fecha	
	Hepatomegalia					

	Esplenomegalia			
	Masa mediastinal		cm	
	Adenomegalias			

A6	Defunción							
	Fecha de la defunción	Día	Mes	Año				
	Fuente de donde se obtuvo la información de la defunción del paciente 1) nota defunción 2) nota de alta del hospital 3) certificado de defunción 4) llamada telefónica							
	Causa (as) de la Defunción (Anotar los principales diagnósticos de la nota o Certificado de Defunción)							
	Causa		Causa					
	1	4						
	2	5						
	3	6						

A7	Hemorragia								
	Número de la hemorragia								
	Fecha de inicio del sangrado	Día	Mes	Año					
	Sitio de sangrado a) nariz b) piel c) tubo digestivo d) vías urinarias e) mucosas f) otro _____								
	Biometría hemática del sangrado								
	Fecha del examen	Día	Mes	Año	Fecha	Día	Mes	Año	
	Hemoglobina				g/dL	TP	Seg		
	Plaquetas				(Célsxmm ³)	TTP	Seg		
						INR			
	¿El paciente recibió transfusión por la hemorragia?				1) si	2) no			
	La transfusión que recibió fue de: a) CE o PG b) Plaquetas c) Plasma d) Crioprecipitados								
	Desenlace de la hemorragia								
	La hemorragia en el paciente: a) curó b) se complicó c) murió								
	Fecha en que se determinó el desenlace de la hemorragia	Día	Mes	Año					

Anexo 2 Protocolo de tratamiento HP09

RIESGO HABITUAL

Induccion a la remisión (Fase A).

Prednisona a dosis de 60 mg/m²/Sc de el día 1 al 28.
Vincristina a dosis de 1.5 mg/m²/Sc semanal 4 dosis.
Daunorrubicina a dosis de 30 mg/m²/Sc los días 8 y 15 del ciclo.
L-asparginasa a dosis de 5,000 UI/m²/Sc dosis, los días: 12,15,18, 21,24,27,30,33
Metotrexate intratecal de acuerdo a edad los días 1,12 y 33 del ciclo.
Aspirado de médula ósea al 33 del ciclo.

Consolidación (Fase B).

Seis mercaptopurina a dosis de 60 mg/m²/Sc dias 36 al 63 (por 28 días)
Ciclofosfamida a dosis de 1000 mg/m²/dosis (infusion de una hora) dias 36 y 64 del ciclo.
ARA-C a dosis de 75 mg/m²/Sc los días 38 a 41, 45 a 48, 52 a 55 y 59 a 62 del ciclo.
Metotrexate intratecal los días 45 y 59 del ciclo.

Consolidación (Fase C).

Metotrexate a dosis de 1,500 mg/m²/Sc los días 8, 22, 36 y 50 del ciclo.
Seis mercaptopurina a dosis de 25 ms/m²/Sc dias 1-56 del ciclo.
Metotrexate intratecal de acuerdo a edad, los días 8, 22, 36 y 50 del ciclo.

Reinduccion (Fase D).

Prednisona a dosis de 60 mg/m²/Sc de el día 1 al 28.
Vincristina a dosis de 1.5 mg/m²/Sc semanal 4 dosis.
Daunorrubicina a dosis de 30 mg/m²/Sc los días 8 y 15 del ciclo.
L-asparginasa a dosis de 5,000 UI/m²/Sc dosis, los días: 12,15,18, 21,24,27,30,33
Metotrexate intratecal de acuerdo a edad los días 1,12 y 33 del ciclo.

Mantenimiento.

Seis mercaptopurina..... a dosis de 60 mg/m²/Sc cada 24 horas
Metotrexate semanal a dosis de 20 mg/m²/Sc.

RIESGO INTERMEDIO

Induccion a la remisión (Fase A).

Prednisona a dosis de 60 mg/m²/Sc de el día 1 al 28.
Vincristina a dosis de 1.5 mg/m²/Sc semanal 4 dosis.
Daunorrubicina a dosis de 30 mg/m²/Sc los días 8, 15 y 22 del ciclo.
L-asparginasa a dosis de 5,000 UI/m²/Sc dosis, los días: 12,15,18, 21,24,27,30,33
Metotrexate intratecal de acuerdo a edad los días 1,12 y 33 del ciclo.
Aspirado de médula ósea al 33 del ciclo.

Consolidación (Fase B).

Seis mercaptopurina a dosis de 60 mg/m²/Sc dias 36 al 63 (por 28 días)
Ciclofosfamida a dosis de 1000 mg/m²/dosis (infusion de una hora) dias 36 y 64 del ciclo.
ARA-C a dosis de 75 mg/m²/Sc los días 38 a 41, 45 a 48, 52 a 55 y 59 a 62 del ciclo.
Metotrexate intratecal los días 45 y 59 del ciclo.

Consolidación (Fase C).

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

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

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

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

Reinducción (Fase D).

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

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

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

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

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

Mantenimiento.

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

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

RIESGO ALTO

Inducción a la remisión

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

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

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

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

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

Aspirado de médula ósea al día 33 del ciclo.

Consolidación.

Bloque 1

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

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

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

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

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

Metotrexate intratecal de acuerdo a edad día 1 del ciclo.

Apoyo con factor estimulante de colonias al término del ciclo.

Bloque 2

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

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

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

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

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

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

Apoyo con factor estimulante de colonias al terminar el ciclo.

Bloque 3

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

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

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

L-asparginasa a dosis de 25,000 UI/m²/Sc el día 6 del ciclo.
Metotrexate intratecal de acuerdo a edad al día 5 del ciclo.
Apoyo con factor estimulante de colonias al término del ciclo.

Bloque 4

Dexametasona..... a dosis de 20 mg/m²/Sc días 1 a 5 del ciclo.
Metotrexate..... a dosis de 1500 m²/Sc infusión para 24h hrs dividido en dos dosis
Ciclofosfamida..... a dosis de 200 mg/m²/Sc los días 2 al 4 del ciclo cada 12h.
Ara – C..... a dosis de 1500 mg/m²/Sc día 5 e infusión de 3h cada 12h.
L asparginasa..... a dosis de 25,000 UI/m²/Sc IM el día 6 del ciclo.
Metotrexate intratecal de acuerdo a edad día 1 del ciclo.
Apoyo con factor estimulante de colonias al término del ciclo.

Bloque 5

Dexametasona. a dosis de 30 mg/m²/Sc días 1 a 5 del ciclo.
Vincristina. a dosis de 1.5 mg/m²/Sc días 1 y 6 del ciclo.
Daunorrubicina. a dosis de 30 mg/m²/Sc el día 5 del ciclo.
Ifosfamida..... a dosis de 500 mg/m²/Sc por dosis, los días 2 al 4 del ciclo cada 12h.
L asparginasa. a dosis de 25,000 UI/m²/Sc IM por dosis al día 6 del ciclo.
Metotrexate intratecal de acuerdo a edad al día 5 del ciclo.
Apoyo con factor estimulante de colonias al terminar el ciclo.

Bloque 6

Dexametasona..... a dosis de 30 mg/m²/Sc días 1 al 5 del ciclo.
ARA-C a dosis de 1,500 mg/m²/Sc en infusión de 3h.
Etoposido (VP 16) a dosis de 100 mg/m²/Sc los días 3 al 5 del ciclo.
L-asparginasa. a dosis de 25,000 UI/m²/Sc el día 6 del ciclo.
Metotrexate intratecal de acuerdo a edad al día 5 del ciclo.
Apoyo con factor estimulante de colonias al término del ciclo.

Reinducción.

Prednisona a dosis de 60 mg/m²/Sc de el día 1 al 28.
Vincristina a dosis de 1.5 mg/m²/Sc semanal 4 dosis.
Daunorrubicina a dosis de 30 mg/m²/Sc los días 8, 15, 22 y 29 del ciclo.
L-asparginasa a dosis de 10,000 UI/m²/Sc dosis, los días: 12,15,18, 21,24,27,30,33
Metotrexate intratecal de acuerdo a edad los días 1,12 y 33 del ciclo.

Mantenimiento

Seis mercaptopurina..... a dosis de 50 mg/m²/Sc diario
Metotrexate..... a dosis de 20 mg/m²/Sc oral semanal.

Quimioterapia paliativa.

Representa una fase en la evolución de la leucemia, durante la cual se ha perdido el control de la enfermedad, debido a una falta de respuesta al tratamiento con quimioterapia a dosis terapéuticas. Por lo que el objetivo de la administración de quimioterapia en esta etapa de la enfermedad será aminorar la sintomatología, para lo cual el tipo de fármaco a emplear, dosis y frecuencia de administración estarán en función de la intensidad de los síntomas. Además de mejorar la calidad de vida del paciente en la medida de lo posible, siempre con un apoyo interdisciplinario.