



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL BAJÍO

ANÁLISIS DE LAS CAUSAS DE MORTALIDAD EN NIÑOS CON LEUCEMIA;
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL
BAJÍO, MÉXICO

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA

DRA. MARÍA DEL CARMEN ESCALONA RODRÍGUEZ

TUTOR: DR. JUAN MANUEL DORANTES LOYA

MÉXICO, D.F.

NOVIEMBRE DE 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ANÁLISIS DE LAS CAUSAS DE MORTALIDAD EN NIÑOS CON LEUCEMIA;
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL
BAJÍO, MÉXICO.

INDICE

1. Antecedentes.....	1
2. Planteamiento del problema y justificación.....	3
3. Objetivos.....	4
4. Material y Métodos.....	5
5. Metodología.....	6
a) Criterios de inclusión y exclusión.....	6
b) Definición de variables.....	7
c) Análisis estadístico.....	8
6. Resultados.....	9
7. Conclusiones.....	10
8. Bibliografía.....	11
9. Agradecimientos.....	13

ANTECEDENTES

Leucemia es el término que se utiliza para definir a un grupo de enfermedades malignas de la sangre, las cuales se caracterizan por la proliferación y el crecimiento incontrolado de células linfoides o mieloides inmaduras (blastos) que han perdido su capacidad de diferenciarse en respuesta a estímulos fisiológicos normales y que poco a poco se vuelve una célula predominante en la médula ósea. Debido a la diversidad biológica que caracteriza a las leucemias, es muy poco probable que estas se deban a una sola causa. Greaves propone que más que hablar de una causa de leucemias se debe de hablar de un mecanismo causal, que como en otros tipos de neoplasias involucre la interacción de exposición (exógena o endógena), con una inherente susceptibilidad genética. (1,4)

Se incluyen en este grupo de enfermedades a la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), Leucemia mieloide aguda (LMA) y a la Leucemia Granulocítica Crónica (1)

En el año 2006 surgió en México el registro Nacional para el Cáncer en la infancia, en 2012 se publicó la incidencia según estos registros, encontrando a la Leucemia como la enfermedad más común (50.8%), seguida por linfoma (10.1%) y tumores del sistema nervioso central (9%). De las Leucemias se encontró: LLA en 83%, LMA 14.3%, LMC 1.7%. (6)

El desarrollo de terapia efectiva para niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) es uno de los más grandes avances en la oncología clínica, con una sobrevida a largo plazo de más del 80% y una sobrevida libre de enfermedad a 4 años de aproximadamente 92% en el mundo occidental. Este gran avance es atribuible a un mejor entendimiento de la enfermedad, identificación de factores predictores de una mala respuesta y la estatificación por riesgo del tratamiento en estos pacientes. Sin embargo más del 80% de los niños del mundo viven en países en desarrollo, como México, donde la tasa de sobrevida no sobrepasa el 35%. (3)

Al observarse tal diferencia se ha analizado que las unidades de oncología pediátrica de países en desarrollo enfrentan problemas específicos que hay que considerar, como la pobreza y los bajos niveles de educación de los padres. Esto puede condicionar la búsqueda de atención médica o el diagnóstico tardío. Además hay que tomar en cuenta que son pocos los centros especializados, y difícil el acceso a estos centros por localización o costos. (2)

La quimioterapia intensiva requiere de cuidados generales excelentes, que algunas veces no son posibles, esto aunado a la malnutrición y la alta prevalencia de enfermedades infecciosas, aumentan la vulnerabilidad de estos niños y los hace menos tolerantes a la quimioterapia. (2)

En el Hospital Dr. Sardjito en Indonesia se realizó un análisis de la influencia del estatus socioeconómico en el tratamiento de la LLA encontrando que la causa más común de falla terapéutica es el rechazo o el abandono de la quimioterapia en el 35%, de estos el 44% el abandono fue durante la inducción a la remisión, dando como principal razón dificultades económicas de la familia. La segunda causa (23%) fue defunción relacionada al tratamiento, de los cuales 65% fueron por infección y el 15% por hemorragia. La tercera causa (22%) fue por progresión o actividad de la enfermedad y solo el 20% tuvo sobrevida libre de enfermedad. (2)

En otro estudio que revisamos, realizado en Pakistán, en el Hospital Oncológico Shaukat Khanum, en la división de oncología pediátrica se realizó un análisis de la mortalidad entre mayo de 2001 y diciembre de 2005, reportando 24.3% de defunciones durante el tratamiento, de estos el 73% tenían entre 1-10 años, y el 55% eran niños. Encontraron como causas de muerte: infecciones (85%), hemorragia (10.8%) y por toxicidad inducida por quimioterapia (4%). (3)

De los que estaban relacionados a infección, el 58.7% estaban microbiológicamente documentadas y el 41.3% solo clínicamente sospechadas. Las bacterias Gram negativas fueron aisladas 48.6%, Gram positivos en el 27% y hongos en el 24.3%. Las defunciones causadas por hemorragia fueron intracraneales 62.5%, pulmonar 25% y gastrointestinal 12.5%. De las 3 muertes relacionadas a toxicidad por quimioterapia, 2 fueron por cardiotoxicidad inducida por antraciclicos y una por encefalopatía aguda secundaria a metotrexate. (3)

Dentro de la mortalidad relacionada al tratamiento, la fase de Inducción a la remisión representa hasta el 50% de los casos, se realizó un estudio de cohorte en Estados Unidos revisando la base de datos del Sistema de Información de salud Pediátrica, encontrando una mortalidad en la inducción de 1.12%, con una mediana de tiempo de 21 días, no hubo diferencia en la mortalidad por género, raza, ingresos o tipo de seguro médico. (5)

Los escenarios clínicos en donde los pacientes requirieron atención en la Unidad de Terapia Intensiva frecuentemente progresaron a la muerte. Específicamente, 20% de los niños con insuficiencia respiratoria que requirieron ventilación mecánica, 5% de los pacientes con insuficiencia cardiovascular con manejo con vasopresores y cerca del 50% de los pacientes con insuficiencia cardiorespiratoria que requirieron ambos manejos (vasopresores y ventilación mecánica) murieron. (5)

Basándose en lo anterior, resalta la importancia e interés de realizar un análisis de las causas de mortalidad en niños con leucemia en nuestros centros de trabajo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

El Hospital Regional de Alta de Especialidad del Bajío (HRAEB) no cuenta con la información sobre mortalidad y sus causas de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia en los años comprendidos de 2008- 2013.

La información que se obtenga puede servir para compararla con otros centros de atención a pacientes oncológicos.

- ¿Cuáles son las causas de mortalidad de los niños con leucemia que son atendidos en el HRAEB?

OBJETIVOS

- Analizar las causas mortalidad en niños con leucemia atendidos en el hospital de alta especialidad.
- Describir las características de los pacientes pediátricos finados con diagnóstico de leucemia atendidos en el HRAEB

MATERIAL Y METODOS

POBLACIÓN DE ESTUDIO: Pacientes pediátricos con los diagnósticos:

- Leucemia linfoblástica aguda
- Leucemia mieloblástica aguda
- Leucemia granulocítica crónica

SITIO: El presente análisis se realizó en el Servicio de Hemato-Oncología del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Investigación clínica, observacional, retrospectivo.

PERIODO DE ANALISIS: Enero 2008 a diciembre de 2013.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Expedientes de niños de 1 mes a 17 años 11 meses, hombres y mujeres
- Expedientes en los que la edad, sexo, fecha del diagnóstico, tratamientos, estado actual del tratamiento y/o fecha de defunción y causa de la defunción fueran datos conocidos en el expediente.
- Pacientes con diagnóstico de Leucemia linfoblástica en el HRAEB.
- Pacientes que recibieron tratamiento únicamente en el HRAEB
- Periodo de enero 2008 a diciembre de 2013

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Mayores de 18 años
- Pacientes que iniciaron tratamiento quimioterapia en otro centro hospitalario
- Pacientes que llevaron tratamiento de forma intermitente en otro centro hospitalario
- Expedientes que no cuenten con el dato de edad, diagnóstico, la causa y fecha de defunción.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	Definición operacional		Tipo de variable
LEUCEMIA AGUDA	Neoplasia caracterizada por la proliferación y el crecimiento incontrolado de células linfoides o mieloides inmaduras (blastos) que han perdido su capacidad de diferenciarse en respuesta a estímulos fisiológicos normales y que poco a poco se vuelve una célula predominante en la médula ósea.		MIELOIDE LINFOIDE	cualitativa
DIAGNOSTICO	CITOGÉNÉTICO cambios estructurales de los cromosomas, los mecanismos de la meiosis y la mitosis		CARIOTIPO	Cualitativa nominal
DIAGNOSTICO	INMUNOFENOTIPO células T maduras, las células nulas, (I.e., las células no T, células B, o expresión del antígeno de superficie NK)		B o T	
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico de la enfermedad	meses	1 mes a 192 meses	Cuantitativa discreta
	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la muerte del paciente	meses		Cuantitativa discreta
Género		Femenino y masculino		F/M
Fase de tratamiento en el momento de la defunción	Inducción a la remisión.		Es la erradicación de más del 99% de la masa leucémica inicial, restaurar la hematopoyesis normal y alcanzar un estado funcional normal	S/N
Fase de tratamiento en el momento de la defunción	Consolidación (Intensificación).		Es la erradicación de las células leucémicas	S/N

			residuales y disminuir la resistencia de drogas y evitar la recaída	
	Mantenimiento.		Es la fase final del tratamiento que dura de 2 a 2.5 años y evitar las recaídas	S/N
Muerte en inducción.	Fallecimiento antes de poder evaluar la respuesta, implica haber recibido el ciclo completo de quimioterapia, mas, al menos 2 semanas de observación.			Si/No
Respuesta al tratamiento	<p>Remisión completa:</p> <p>Clínicamente asintomático y asignológico. Médula ósea con presencia de celularidad normal, relación mieloide eritroide 2:1 y menor de 5% de blastos. Biometría hemática con >10g/dl, > 1000 neutrófilos totales y > 100 000 plaquetas.</p> <p>Remisión parcial: Clínicamente asintomático y asignológico, con una medula ósea entre el 5-10% de blastos.</p> <p>Sin remisión: cuando hay >10% blastos.</p>			Si/No
DEFUNCIÓN.-	Desaparición permanente de todo signo de vida, cualquiera sea el tiempo transcurrido desde el nacimiento con vida (cesación posterior al nacimiento con vida de las funciones vitales sin posibilidades de resucitar) (O.M.S.).			SI/NO

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia de entre 1 mes y 17 años 11 meses de edad, atendidos en el Hospital de Alta Especialidad del Bajío en el periodo comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2013.

Se recopilaron el diagnóstico de Leucemia morfológico, inmunofenotipo y cariotipo.

Los registros médicos de los pacientes que murieron durante este periodo fueron analizados como propósito del estudio.

Los datos se analizaron de acuerdo a la edad, sexo, cuenta inicial de leucocitos, inmunofenotipo, cariotipo, fecha de defunción, causa de muerte, relación de la muerte con la fase de tratamiento.

Se registraron las Causas de muerte de la siguiente forma:

- 1) Infecciones: estas a su vez fueron clasificadas en
 - a. infecciones microbiológicamente documentadas: definidas como infecciones con germen aislado.
 - b. Infecciones clínicamente documentadas: definidas como infecciones con síntomas y signos, sin un germen aislado.
- 2) Complicaciones hemorrágicas.
- 3) Toxicidad inducida por quimioterapia.
- 4) Otras causas

Se registró también si la muerte estaba relacionada con Actividad de la enfermedad.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio (enero de 2008 y diciembre de 2013), un total de 84 casos de leucemia fueron registrados. De estos 30 fallecieron (35.7%) durante el mismo periodo de tiempo, se excluyeron 3 expedientes ya que no se registraba la fecha de defunción, ni la causa inmediata, ya que se enviaron a casa por máximo beneficio, sin embargo cursaban con actividad de la enfermedad por recaída y en 1 de ellos con proceso infeccioso relacionado (aspergilosis pulmonar).

Eran diez entre 1-10 años y 17 (63%) eran mayores de 10 años. Dieciocho eran hombres (57%) y 12 (43%) mujeres.

En las leucemias linfoides aguda, 15 (71%) fueron con inmunofenotipo B y seis (28%) tenían inmunofenotipo T.

Solo un paciente murió antes de iniciar tratamiento. Al momento de la defunción 13 estaban en remisión mientras que 8 no la alcanzaron, de los cuales 6 fueron durante la fase de inducción a la remisión y 2 refractarias a tratamiento. (tabla 1).

Once (44%) muertes relacionadas a infección fueron microbiológicamente documentadas (IMD) y 14 (56%) fueron infecciones clínicamente documentadas. Doce (48%) fueron neumonías, 5 (20%) septicemia, 4 (16%) colon neutropenico y el resto solo un caso de endocarditis, artritis séptica, absceso perianal y fungomas cerebrales. De las once muertes por infección microbiológicamente documentadas, 7 (64%) fueron por gram negativos, 2 (18%) por gram positivos y 3 casos por hongos (27%). (tabla 2).



Tabla 2. Gérmenes aislados.

Gram negativos	
P. Aeruginosa	3
E. Coli	2
K. Pneumoniae	1
A. Hydrophila	1
Gram positivos	
S. Epidermidis	1
S. Pneumoniae	1
Hongos	
Candida albicans	2
Aspergilosis	1

CONCLUSIONES

En estudios hechos en países en vías de desarrollo como el nuestro, como el realizado en Pakistán, en el Hospital Oncológico Shaukat Khanum encontraron como causa principal de muerte las infecciones (85%), hemorragia (10.8%) y por toxicidad inducida por quimioterapia (4%), lo cual se relaciona con lo que nosotros encontramos 78%, 15% y 7% respectivamente.

Las infecciones representan la mayor causa de mortalidad en los pacientes con leucemia. La quimioterapia intensiva usada en los pacientes con alto riesgo ha aumentado la sobrevida en pacientes como el nuestro, sin embargo también depende de aspectos socioeconómicos que es importante mejorar para prevenir las causas sobretodo infecciosas.

Habría que mejorar en la toma de cultivos para la demostración bacteriológica de los gérmenes, así como implementar programas la prevención de los principales sitios de infección que encontramos (pulmonar y septicemia), lo cual sería motivo de otros estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hurtado R, Solano B, Vargas P. Leucemia para el médico general. Rev Fac Med UNAM. 2012; 55(2): 11- 25.
2. Mostert S, Sitaesmi M, Gundy C, Veerman A. Influence of socioeconomic status on childhood acute lymphoblastic leukemia treatment in indonesia. Pediatrics. 2006; 118 (6): e1600-e1606.
3. Asim M, Zaidi A, Ghafoor T, Qureshi Y. Death analysis of childhood Acute Lymphoblastic leukemia; experience at Shaukat Khanum Memorial Cancer Hospital and Research Centre, Pakistan. J Pak Med Assoc. 2011; 61 (7): 666-670.
4. Mejía JM, Ortega MC, Fajardo A. Epidemiología de las leucemias agudas en niños, parte 2. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2005; 43(5): 401-409.
5. Seif A, Fisher B, Li Y, Torp K, Rheam D et al. Patient and hospital factors associated with induction mortality in acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2014; 61:846-852.
6. Rivera-Luna R, Correa C, Altamirano E, Sánchez F, Cárdenas R. Incidence of childhood cáncer among Mexican children registered under a public medical insurance program. Int J Cancer. 2012; 132: 1646-1650.
7. Chatenoud L, Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Negri E, La Vecchia C. Childhood cancer mortality in America, Asia, and Oceania, 1970 through 2007. Cancer 2010; 116(21):5063-5074.
8. Borugian M, Spinelli J, Mezei, Wilkins R, Abanto Z, et al. Childhood Leukemia and socioeconomic status in Canada. Epidemiology 2005; 16 (4) 526-531.
9. Seibel N. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: peaks and pitfalls. Hematology 2008: 374-380.
10. Zapata M, Klünder M, Cicero C, Rivera R, Ortega F et al. Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. Bol Med Hosp Infant Mex 2012; 69 (3): 218-225.
11. Escamilla-Santiago RA, Narro-Robles J, et al. Tendencia de la mortalidad por cáncer en niños y adolescentes según grado de marginación en México (1990-2009). Salud Publica Mex 2012;54:587-594.
12. Gloecler, L. Childhood cáncer mortality. National Cancer Institute.National Center for Health Statistics. Centers for Disease Control and Prevention, 2009.
13. Pérez-Rico, R. Gastos Catastróficos por motivos de salud en México: Estudio comparativo por grado de marginación. Salud pública de México. Vol.47, suplemento 1 de 2005
14. Vergara, B, et al. Supervivencia y Calidad de Vida de Pacientes con Leucemia Linfoide Aguda. Resultados del Hospital Pediátrico “José Luis Miranda” (1969 – 2003) Revista Cubana de Pediatría Julio- Diciembre 2005, 77,vol. 3.
15. Levi F. Patterns of childhood cancer mortality: América, Asia and Oceania. Eur J Cancer 1995;31A:771–782

16. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). *Cancer*. Jan 15 2008; 112(2):416-432.
17. Linabery AM, Ross JA. Childhood and adolescent cancer survival in the US by race and ethnicity for the diagnostic period 1975-1999. *Cancer*. Nov 1 2008; 113(9):2575-2596.
18. Chatenoud L, Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Negri E, La Vecchia C. Childhood cancer mortality in America, Asia, and Oceania, 1970 through 2007 [Internet]. *Cancer* 2010;116(21):5063-5074. D
19. Bleyer WA. The US pediatric cancer clinical trials programmes: international implications and the way forward [Internet]. *Eur J Cancer* 1997;33(9):1439-1447.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por darme la oportunidad de estudiar esta noble profesión.

Gracias a mis padres sin quienes nunca habría logrado llegar tan lejos.

Gracias Gus, Carlos, Denisse y Lunita por darle soporte a mi carrera y siempre darme ánimos.

Gracias a mi familia por elección, amigos que siempre han estado a mi lado, en especial a ti Blanca.

Gracias a mis profesores que desde hace años se han encargado de enseñarme medicina, pero doblemente gracias a aquellos que me enseñaron de la vida.

Y gracias a todos aquellos que facilitaron mi estancia en León, por su cariño, comprensión y palabras de aliento, en verdad me hicieron sentir en casa.