



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

**“MORTALIDAD TEMPRANA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN
PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA, ATENDIDOS EN
EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ”**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

P E D I A T R Í A

DRA. MARIANA HERNÁNDEZ ESQUIVEL

DIRECTOR DE TESIS: DR. MIGUEL ÁNGEL PALOMO COLLI



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2020





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.

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

AUTORIZACIONES

**DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**DR. MIGUEL ANGEL PALOMO COLLI
DIRECTOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ**



**M EN C. ALEJANDRA HERNÁNDEZ ROQUE
ASESOR METODOLÓGICO
PSICOLOGA ADSCRITA HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

DEDICATORIAS

A mi mamá por ser el apoyo incondicional en todo mi proyecto de vida, por alentarme todos los días y no dejarme caer; Por estar siempre dispuesta a escucharme y consentirme; por su inexplicable entrega como madre y mejor amiga. Gracias por los múltiples sacrificios que has realizado para hacerme feliz y por tu infinito amor con el que me enseñas día con día a confiar en mí y en ser mejor persona para el mundo.

A mi papá por su empeño por hacerme una mujer de bien, por enseñarme a quererme y a valorarme antes que a nada, por protegerme y ser mi guía en el camino y por todo su esfuerzo físico y emocional para otorgarme siempre lo mejor.

A Mariel, porque a pesar de ser mi hermana menor, nunca dejas de admirarme, porque generas motivación para emprender y porque con tu ejemplo enriqueces a las personas que te amamos; Gracias por comprenderme y apoyarme a pesar de mis ausencias y mi distancia.

A Eduardo por dar siempre lo mejor para hacerme feliz, por iluminar mi vida y dar un nuevo sentido a todas mis expectativas y sueños. Por hacerme vibrar con tu inteligencia, por alegrarme en mis días tristes; por impulsarme a ser mejor doctora y porque con tu magia haces que existan siempre nuevas posibilidades para conocernos y querernos.

A André mis infinitas gracias porque la especialidad no sería lo que es sino nos hubiéramos encontrado, porque a pesar de nuestras discusiones siempre encontramos la manera de entendernos y porque nunca hubo ni habrá discusiones tan fuertes que quebranten nuestra amistad. Porque eres y serás mi mejor amiga extranjera y mi hermana no de sangre pero si de vida.

A Andy porque con sus risas y su buen humor me recuerda siempre verle el lado bueno a las cosas, porque aprendo a no colapsar tanto y es mi relajación del día antes los problemas, porque te has convertido en parte de mi familia y porque nadie es tan única y tan transparente que me hacen sentir en casa.

A mis tíos y primos que no han dejado de apoyarme, que a pesar de la distancia cada que me ven me recuerdan lo orgullosos que están de mi y me hacen querer siempre dar más y no olvidar lo que me apasiona.

A mis tutores de tesis por enriquecer mi enseñanza, por su paciencia y dedicación para apoyarme. Por sus intervenciones y por ayudarme a no colapsar en los momentos de estrés.

A todos los niños que hacen que siga aprendiendo, que me enriquecen y que con sus sonrisas animan mis días, porque toda la dedicación y el cansancio vale la pena cuando los veo mejorar.

“Para sanar a un niño se necesita más corazón que ciencia”

INDICE

	TEMA	PAGINA
1.	Resumen	6
2.	Introducción	7
3.	Antecedentes	8
4.	Marco Teórico	11
5.	Planteamiento del Problema	22
6.	Pregunta de investigación	22
7.	Justificación	22
8.	Objetivos	23
9.	Hipótesis	23
10.	Material y métodos	24
11.	Variables	25
12.	Plan de análisis estadístico	27
13.	Consideraciones éticas	28
14.	Resultados	29
15.	Discusión	42
16.	Conclusión	48
17.	Limitaciones del estudio	50
18.	Referencia bibliográfica	51
19.	Anexos	54

RESUMEN

La leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad prevalente en la población infantil y a pesar de actualmente tener una sobrevida alta (hasta el 90%) se ha encontrado que la primera etapa del tratamiento con quimioterapia correspondiente al periodo de inducción a la remisión (primeros 42 días de tratamiento), presenta altas tasas de mortalidad con factores de riesgo que pudieran ser modificables y con esto generar menor número de defunciones en esta etapa de tratamiento.

El objetivo de este estudio fue calcular la tasa de mortalidad temprana en pacientes con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez e identificar los factores de riesgo asociados modificables y no modificables que la contribuyen así como describir algoritmos de manejo para prevenir complicaciones que derivan en el fallecimiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda en periodo de inducción a la remisión (primeros 42 días de tratamiento).

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, no comparativo, descriptivo, observacional con criterios de inclusión: Pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que fallecieron durante el periodo de inducción a la remisión, en el lapso de enero de 2012 a junio de 2018.

Los resultados encontrados fueron que se analizaron 102 expedientes de pacientes con leucemia linfoblástica aguda que fallecieron por esta enfermedad de los cuales 36 fallecieron en el periodo de inducción a la remisión, con una proporción de 22 niñas (61%) y 14 niños (39%), siendo la media de edad 10 años. Dentro del periodo de inducción se encontró una tasa de mortalidad global del 5.1 % en 7 años, 13.8% falleció durante los primeros 7 días de tratamiento (mortalidad muy temprana) y 86 % falleció entre los 7 y los 42 primeros días (mortalidad temprana). Dentro de los factores de riesgo asociados a mortalidad se encontró que la principal causa de defunción fueron infecciones en el 80.5% mientras que el 19.5% correspondió a mortalidad asociada a hemorragias. En este estudio no se encontraron defunciones asociadas a toxicidad por quimioterapia o a alteraciones metabólicas secundarias a síndrome de lisis tumoral.

Este estudio demostró que la mortalidad en nuestro hospital se asemeja a centros oncológicos internacionales y que las causas de mortalidad son las mismas, sin embargo se pudieron identificar diversos factores de riesgo que pudieran modificar el desenlace final y con esto proponer estrategias que al implementarse reduzcan la tasa de mortalidad para años subsecuentes.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el cáncer en la población pediátrica de 0 a 18 años de edad representa un problema de salud pública en la República Mexicana, ya que la tasa de incidencia y de mortalidad se ha disparado en forma desproporcional; de esta incidencia el cáncer hematopoyético es la principal causa de mortalidad en niños entre 2 a 6 años lo que implica grandes estragos en la salud infantil. Se ha estudiado mucho sobre la enfermedad y cada vez se diseñan mejores protocolos de diagnóstico y tratamiento quimioterapéutico que mejoran la sobrevida en la leucemia linfoblástica aguda, sin embargo a pesar de los esfuerzos gubernamentales y del apoyo del personal de salud aún existen factores de riesgo y condiciones propias del paciente y su entorno que no han podido ser cubiertos en su totalidad lo que genera muerte temprana en pacientes recién diagnósticos y con esto disminuyen la capacidad de integrar todos los avances en pro de la salud en el niño oncológico. (1)

Es por eso que el presente estudio pretende explicar aspectos epidemiológicos que sirvan como base para vislumbrar la tasa de mortalidad temprana en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en un centro oncológico y que permita ser un reflejo global de la situación oncológica en el país además de identificar los factores de riesgo modificables para que no sólo el oncólogo pediatra pueda dar un manejo integral y disminuir los efectos asociados sino para que cualquier personal de salud sea capaz de identificar a los niños con alto riesgo de presentar falla en su terapia de inicio a la quimioterapia y con esto mejorar las posibilidades de sobrevida, pues al sobrepasar el periodo de mayor inmunosupresión y mayor deterioro físico, inmunológico, social y personal, el paciente cuenta con mayores probabilidades de curación de su enfermedad.

Este estudio tiene por objetivo describir los factores de riesgo asociados a la mortalidad temprana en leucemia linfoblástica aguda, para propiciar la creación de estrategias hospitalarias que disminuyan complicaciones que lleven al paciente a la muerte temprana y que esto repercuta en un futuro no lejano en las estadísticas en cuanto a mortalidad oncológica en el Hospital Infantil de México sirviendo como pilar para nuevas investigaciones epidemiológicas en centros oncológicos similares dentro de la República Mexicana que enriquezcan la estadística y posiblemente puedan evidenciarse factores de riesgo comunes en la población mexicana que pudieran en conjunto modificar el curso de la enfermedad.

ANTECEDENTES

Los progresos obtenidos en la segunda mitad del siglo XX en el diagnóstico, tratamiento y curación del cáncer infantil es uno de los logros más significativos del campo Oncológico, ya que antes de la década de los 50 se lograba curación en un pequeño número de pacientes, especialmente aquellos tumores sólidos diagnosticados de forma precoz y por lo tanto extirpable quirúrgicamente; fue la quimioterapia lo que logró mejorar las posibilidades de curación al ejercer una acción generalizada en todo el organismo, por lo cual resultó eficaz en los cánceres hematológicos, que desde el inicio comprometen todo o gran parte del organismo, y también contribuyó a disminuir las recaídas que se producían por metástasis microscópicas a distancia (no evidenciables clínicamente) de los tumores sólidos tratados solo con cirugía. (2)

El Hospital Infantil de México fue el primer centro hospitalario en brindar atención especializada a niños con cáncer en México y uno de los primeros en América Latina. A finales de los años 40's se dieron tres eventos que marcaron un cambio en la Oncología, dentro del Hospital. Se creó el Servicio de Tumores dentro del área quirúrgica, inició el tratamiento de las leucemias agudas con antagonistas del ácido fólico, y se introdujo el uso de rayos X al manejo de los tumores sólidos. De hecho, nuestro Hospital fue uno de los primeros centros del mundo, en que se utilizaron antagonistas del ácido fólico para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda: Fue en 1954 cuando ya las leucemias linfoblásticas se trataban con una combinación de antifólatos, 6-mercaptopurina y esteroides, y se alcanzaban supervivencias en promedio de 5.3 meses y de más de 24 meses en algunos pacientes.

Los primeros años de la década actual han abierto una nueva página en la historia de nuestro Hospital con la creación de la nueva Unidad de Hemato-Oncología e Investigación, que materializa el sueño de contar con una unidad modelo para la atención integral del paciente pediátrico con cáncer, representando hasta ahora el centro más grande en su género en México. (3)

En la actualidad, algunas enfermedades alcanzan tasas de curación superiores al 85-90% (leucemias linfoblásticas, linfomas, enfermedad de Hodgkin, tumor de Wilms, etc.), esta sobrevida se debe a que actualmente se sabe que el objetivo de toda terapia quimioterapéutica debe ser limitar la toxicidad temprana y tardía, «adaptando la terapia al riesgo», haciéndolo más cómodo y tratando de que cada niño reciba el tratamiento en un lugar cercano a su lugar de residencia, priorizando el tratamiento ambulatorio y mejorando el cuidado de soporte (dolor, infecciones, toxicidad digestiva, toxicidad metabólica).

Se trata, no solamente de aumentar la tasa de supervivencia, sino de dar un salto cualitativo, mejorando la calidad de vida de los pacientes y de los supervivientes, disminuyendo las secuelas de la enfermedad y su tratamiento (4)

Dentro de los avances realizados es bien sabido que la mayor tasa de curación y sobrevida se presenta en la leucemia linfoblástica aguda por lo que se han realizado diversos estudios donde se estudian las causas de mortalidad asociadas que limitan esta sobrevida evidenciando que la mayor proporción de muertes se presenta en el periodo de inducción a la remisión. En el estudio retrospectivo realizado en “Khamun Memorial Cáncer Hospital” en Pakistán en el 2011, se analizaron las causas comunes de mortalidad en pacientes con leucemia linfoblástica aguda demostrando que el 24% de los pacientes falleció durante el tratamiento de quimioterapia de los cuales en el periodo de inducción a la remisión se encontró la mayor tasa de mortalidad en un 52.7%., así mismo las infecciones fueron la principal causa de muerte en un 85% seguida de muertes asociadas a hemorragias en el 10.8% y el 4% restante debido a toxicidad inducida por quimioterapia. (5)

De igual manera se ha demostrado que las principales causas de mortalidad por inmunosupresión se asocian a infecciones como lo menciona el artículo de los doctores D. R. Hargrave, M Hann y colaboradores donde las causas no infecciosas son menos prevalentes que las infecciosas. En este estudio se encontró que durante la inducción a la remisión la principal causa de muerte fue por sepsis bacteriana con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* seguido de infecciones fúngicas (*Cándida* y *Aspergillus* spp.), mientras que las causas no infecciosas fueron hemorragias principalmente cerebrales y complicaciones metabólicas por lisis tumoral.

Un aspecto importante a resaltar en este estudio fue que las causas infecciosas cambian entre el periodo de inducción y el resto de las fases del tratamiento, siendo las infecciones virales y neumonías por *Pneumocystis carinni* lo más prevalente en la fase de mantenimiento. Los factores de riesgo asociados a muertes relacionadas por tratamiento que se estudiaron en este protocolo fueron la edad mayor a 10 años, cuenta leucocitaria mayor a $50 \times 10^9/L$, pacientes con síndrome de Down e Inmunofenotipo (6)

Para determinar las causas de muerte en leucemia linfoblástica aguda, “The American Cancer Society” realizó el estudio *Death during Induction Therapy and First Remission of Acute Leukemia in Childhood*,(2004) en el cual estudió la incidencia acumulada de mortalidad en el Hospital St. Jude en Memphis Tennessee;

Encontrando que menos del 5% fallecen durante el periodo de inducción y determinaron como único predictor no relacionado con la enfermedad con significancia de muerte es la edad, ya que los niños entre 1-9 años tuvieron menor riesgo de muerte que el resto de pacientes. La cuenta leucocitaria mayor a $100 \times 10^9/L$ también es predictor de muerte, pero éste es un factor propio de la enfermedad.

Las evidencias en este artículo consideran que los cambios mínimos en la quimioterapia pueden incrementar notablemente la mortalidad citando como ejemplo la sustitución de Dexametasona por Prednisona que contribuyó a un mayor porcentaje de sepsis (6.5%). Algo que resaltar en este artículo fue que la mayoría de las muertes asociadas a infección fueron de tipo fúngico, lo que no es común en relación con otras publicaciones. (7)

En contraparte con lo anteriormente publicado en el protocolo de la sociedad Nórdica de Hematología y Oncología Pediátrica donde también se estudió la mortalidad, se encontró un 3% de muertes de los cuales el 1% fue durante la inducción a la remisión mientras que el 2% fue en el resto del tratamiento de quimioterapia, siendo esta una de las publicaciones donde el periodo de inducción a la remisión no es donde se encuentra la mayor tasa de mortalidad. Dentro de los factores relevantes del estudio fue que las niñas tuvieron mayor riesgo de mortalidad, con un riesgo relativo mayor de 2.2 comparado con el resto de los pacientes, que podría deberse a respuesta inmunológica diferente asociada al género. (8)

MARCO TEÓRICO

Una de las enfermedades de mayor incidencia en la población mundial es el cáncer. Este padecimiento se da a raíz del crecimiento descontrolado de las células al alterarse los mecanismos de división y muerte celular, lo que genera el desarrollo de tumores o masas anormales, las cuales se pueden presentar en cualquier parte del organismo, dando lugar a más de 100 tipos de cáncer que se denominan según la zona de desarrollo. Es una alteración en ciertos genes, con múltiples mutaciones en el ADN. Los principales genes implicados en el cáncer son los oncogenes, tumores supresores de genes, y genes reparadores de ADN, los cuales son los responsables de generar toda la respuesta celular, ya sea por activación o sobreexpresión de los mismos o por limitación de función. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad maligna que se caracteriza por una proliferación descontrolada de células linfoides inmaduras, que invaden la médula ósea bloqueando la hematopoyesis normal. (9)

INCIDENCIA, MORBILIDAD Y MORTALIDAD DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

A nivel mundial, la incidencia anual del cáncer en población de 0 a 14 años es de 12.45 casos por cada 100 000 personas de ese grupo de edad. Destaca que el cáncer en la población infantil tiene su origen principalmente en las predisposiciones hereditarias y las mutaciones genéticas resultantes de la exposición a radiación ionizante y sustancias químicas y medicamentos a los que la madre estuvo expuesta durante la gestación. (10)

Las leucemias son el cáncer de mayor frecuencia en esta población. Se trata de un tipo de neoplasia maligna de los órganos hematopoyéticos, en la cual los glóbulos blancos aumentan de forma incontrolable al tiempo que se presenta una disminución en la producción de glóbulos rojos y plaquetas. Aunque esta condición puede ser potencialmente mortal por la alteración en los componentes sanguíneos y la generación de hemorragias, en los últimos 30 años los avances tanto en su detección temprana como en su tratamiento oportuno han logrado que 90% de los casos tengan curación. (11)

En México tomando en cuenta los datos de morbilidad hospitalaria por tumores malignos (egresos hospitalarios) se observa que, durante 2014, el cáncer en órganos hematopoyéticos es el de mayor presencia en hombres (59.2%) y mujeres (61.1%) que tienen menos de 20 años de edad.

De acuerdo con lo anterior en 2014 se observa que tanto en hombres como en mujeres hay una tendencia en las tasas de morbilidad por tumores malignos de los órganos hematopoyéticos, de forma que la tasa máxima se encuentra en el grupo de 5 a 9 años (79.00 en hombres y 80.58 en mujeres, por cada 100 mil habitantes para cada grupo quinquenal de edad) y a partir de los 10 años las tasas disminuyen, sin dejar de ser las más altas para cada sexo en comparación con otros tipos de cáncer. (12)

Según el tipo de neoplasia, en México del 2008 al 2014 se estudió la prevalencia, siendo la leucemia el cáncer más común en el 63.6%, posteriormente los linfomas y cáncer reticuloendotelial, tumores del sistema nervioso central e intraespinales en el 9%, tumores germinales, gonadales en el 6.2%, sarcoma de tejidos blandos en el 4.9%, tumores óseos 4.7%, tumores renales en el 3.7%, retinoblastoma en el 2.8%, neuroblastoma 2.5%; hepáticos en el 1.6%, y carcinomas y melanomas en el 1%. (13)

Los avances en el tratamiento de la enfermedad han permitido que el pronóstico de curación para esta la población pediátrica haya mejorado considerablemente, en particular para la leucemia linfoblástica aguda, lo que ha incrementado los índices de supervivencia del cáncer a nivel mundial. En México el promedio anual de muertes por cáncer infantil en el país es de 2 150 defunciones. (Tres defunciones por cada 100 mil habitantes). Por sexo, los hombres superan ligeramente a las mujeres (tres contra dos defunciones por cada 100 mil habitantes para cada sexo). (14) (15)

CITOGÉNÉTICA EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

En cuanto a su genética, la leucemia linfoblástica aguda es una entidad compleja y heterogénea. Las aneuploidías (hiperdiploidía alta > 50 cromosomas e hipodiploidía < 44 cromosomas) y las translocaciones cromosómicas son las alteraciones genéticas más comúnmente encontradas en este padecimiento.

En leucemias pediátricas de linaje de células B, las translocaciones t(12;21), t(1;19) y t(9;22) (BCR-ABL) y las fusiones que involucran al gen *MLL* (principalmente *MLL-AF4*) son las anomalías genéticas mejor caracterizadas y de mayor frecuencia.

En pacientes mexicanos, las primeras tres alteraciones son las más comunes y constituyen alrededor del 17.7 al 28.8% de las anomalías genéticas. (16)

CUADRO CLINICO DE LEUCEMIA

Las leucemias en niños se presentan con síntomas inespecíficos que no difieren de los encontrados en enfermedades comunes infantiles, por lo que es habitual que el diagnóstico se demore desde el inicio de la sintomatología. A diferencia del adulto, es difícil encontrar signos o síntomas que por sí mismos sugieran cáncer.

El índice de sospecha de cáncer es mayor para el oncohematólogo pediatra que para el pediatra de atención primaria. El cuadro clínico de la leucemia depende por un lado de la infiltración medular por blastos, que impide la hematopoyesis normal y por otro lado, de la extensión extramedular de la enfermedad. Es habitual que la presentación siga un curso insidioso, subagudo, aunque en ocasiones se diagnostique a raíz de una complicación urgente. El cuadro tóxico con astenia y anorexia es relativamente frecuente, no así la pérdida significativa de peso. (17)

Tablas: Síntomas relacionados con cáncer y sus asociaciones

Síntomas	Tipo de cáncer	Síntomas	Tipo de cáncer
Fiebre, malestar general, adenopatías (ganglios linfáticos de tamaño anormal)	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia • Linfoma • Neuroblastoma 	Abdomen: diarrea, vómito, hepatoesplenomegalia (recrecimiento del hígado y bazo), tumor palpable	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatoblastoma • Neuroblastoma • Linfomas • Tumor de Wilms • Leucemia • Tumor neuroectodérmico primitivo
Nausea, vómito, dolor de cabeza, crisis convulsivas, leucocoria (reflejo blanco dentro del ojo)	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor sistema nervioso central • Leucemia • Retinoblastoma 	Genitourinario: hematuria (sangre en la orina), vaginitis (proceso inflamatorio de la mucosa vaginal que por lo general suele acompañarse de un aumento en la secreción vaginal), masa testicular, masa paratesticular	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor de Wilms • Sarcoma de tejidos blandos • Tumor de células germinales
Rinitis, sinusitis, otorrea (salida de líquido a través del conducto auditivo externo)	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoma de tejidos blandos 	Musculo esquelético: dolor, masa, palpable, aumento de volumen	<ul style="list-style-type: none"> • Rabdomioma • Sarcoma de Ewing • Osteosarcoma • Linfoma • Leucemia • neuroblastoma
Tórax, aumento de tejidos blandos, aumento de volumen de la parrilla costal, adenopatías (ganglios linfáticos de tamaño anormal)	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoma de tejidos blandos • Tumor neuroectodérmico primitivo • Sarcoma Ewing • Neuroblastoma • Linfoma • Leucemia 		

La anemia sintomática se manifestará en general como palidez, astenia y taquicardia. La fiebre es el motivo de consulta más frecuente en pediatría, y está presente en alrededor de una tercera parte de los casos de leucemia infantil. Un cuadro febril de más de 2 semanas de duración asociado a la presencia de adenopatías, hepatomegalia y/o esplenomegalia, astenia, anorexia y dolores óseos debe aumentar en el pediatra la sospecha de leucemia.

El hallazgo de fiebre en la leucemia puede deberse al propio tumor por la liberación de sustancias pirógenas de los blastos, pero nos obliga siempre a descartar la presencia concomitante de infecciones asociadas. La presencia de hemorragias en forma de petequias, hematomas, epistaxis u otros sangrados menos frecuentes suele traducir un cierto grado de trombocitopenia o de alteraciones de la coagulación, estas últimas más frecuentes en determinados tipos de LMA (promielocítica o LMA-M3). La afectación cutánea, aparte de las hemorragias cutáneas secundarias a trombocitopenia, es característica de la leucemia presentándose como nódulos cutáneos indoloros diseminados, en ocasiones de coloración verdosa o azulada, que desaparecen al iniciarse el tratamiento que recibe el nombre de "blueberry muffin baby" (ilustración 1); esta afectación cutánea es más frecuente en la leucemia del lactante y en la leucemia mieloide aguda M5 o monocítica, pero puede presentarse asimismo en la leucemia linfoblástica aguda. (18)



Ilustración 1: blueberry muffin baby

El dolor óseo y/o articular es un síntoma más característico de los tumores óseos (sarcoma de Ewing y osteosarcoma) pero también está presente en un 27-33% de las leucemias en pediatría. Habitualmente se asocia a elevación de los reactantes de fase aguda (deshidrogenasa láctica [LDH], velocidad de sedimentación globular [VSG], proteína C reactiva [PCR]) y fiebre, por lo que plantea el diagnóstico diferencial con artritis idiopática juvenil y otras conectivopatías. La asociación con leucopenia o trombocitopenia, así como la presencia de un dolor osteoarticular que despierta al paciente por la noche son más indicativos de leucemia. El origen del dolor radicaría en la propia infiltración de la médula ósea y del periostio, la insuflación perióstica por lesión cortical subyacente o la presencia de infartos óseos. (19)

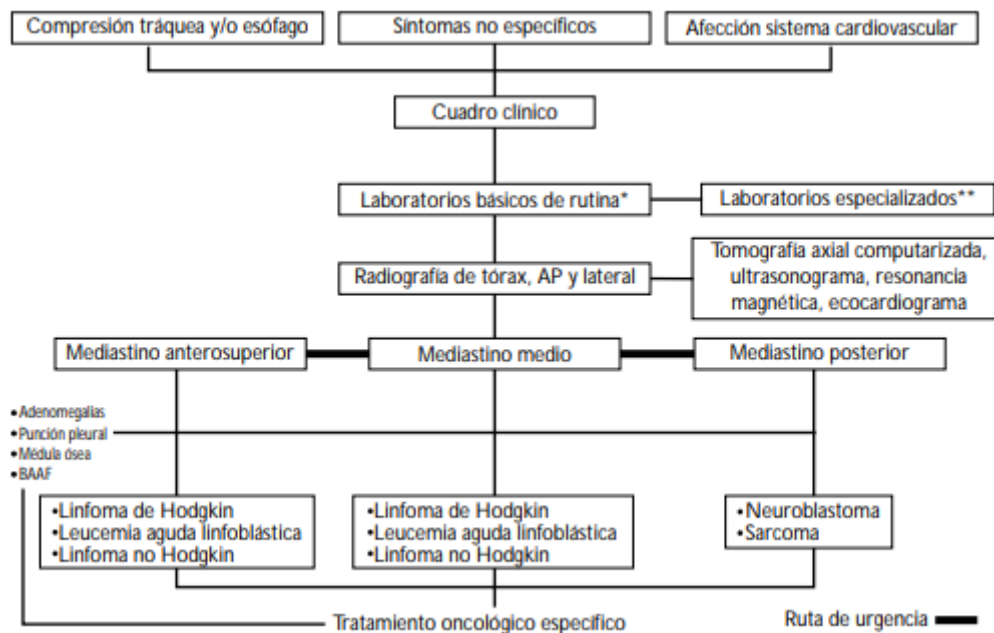
La hepatomegalia y/o esplenomegalia está presente al diagnóstico entre una y dos terceras partes de los pacientes y puede ser masiva, en cuyo caso puede causar distensión, molestias abdominales y estreñimiento.

Una masa mediastínica demostrable en la radiografía de tórax suele estar presente en un 10% de la leucemia linfoblástica aguda, sobre todo en las de inmunofenotipo T(Ver Ilustración 2). En ocasiones, es difícil distinguir entre una leucemia de células T con afectación mediastínica y un linfoma mediastínico que ha diseminado a médula ósea. En estos casos, el aspirado de médula ósea nos dará la respuesta. (20)



Ilustración 2: Radiografía de tórax con presencia de masa mediastinal

Algoritmo: Diagnóstico de cáncer en pacientes con masas mediastinales.



De igual forma las adenopatías suponen asimismo un motivo de preocupación común para los padres y de consulta al pediatra de atención primaria. Pueden hallarse en el 10-20% de las leucemias infantiles, son de consistencia firme y no suelen asociarse a dolor ni otros signos inflamatorios como calor o rubor.

En la práctica clínica pediátrica, las adenopatías cervicales, inguinales o axilares son frecuentes y están presentes en numerosas infecciones virales. Una adenopatía debe hacernos sospechar malignidad si:

— Tiene un diámetro superior a 2,5 cm.

— No responde al tratamiento antiinflamatorio y antibiótico durante > 2 semanas.

Está situada en una localización menos frecuente: supraclavicular, retroauricular o epitrocLEAR. —

Se asocia a síndrome tóxico y/o a pérdida de más de un 10% del peso inicial.

La afectación del sistema nervioso central (SNC) está presente en menos de un 5% de los casos, aunque pocas veces es evidente la sintomatología. Cuando lo es, puede manifestarse como cefalea, náuseas y vómitos, irritabilidad, rigidez de nuca, papiledema, afectación de pares craneales (sobre todo III, IV, VI y VII). Otras manifestaciones menos frecuentes son las convulsiones, el síndrome hipotalámico, obesidad por afectación del centro de saciedad, la infiltración de la médula espinal o la paraparesia secundaria a la afectación de las raíces nerviosas de la cola de caballo. En general, la afectación del SNC es más frecuente en la LMA mielomonocítica o monocítica (LMA-M4 y LMA-M5). (21)

DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Cimentar el proceso diagnóstico junto con tres puntos clave: tener elevado índice de sospecha, reconocer los grupos de riesgo e identificar de forma adecuada las “banderas rojas” que sugieran una neoplasia infantil. En la mayoría de los casos no es posible llevar a cabo una prevención primaria ni secundaria del cáncer infantil por lo que los esfuerzos deben recaer en el diagnóstico precoz y solo en los pocos casos donde se encuentran factores de riesgo como en algunos síndromes hay que realizar una vigilancia especial. (22)

El diagnóstico diferencial de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) se establece con base en las propiedades de tinción citoquímica (negativas a mieloperoxidasas, Sudán negro B, alfa-naftil acetato esterasa) y al inmunofenotipo de las células leucémicas. Hasta hace algunos años, el Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) clasificaba a la LLA con base en la morfología de las células leucémicas (subtipo L1, L2 y L3); sin embargo, la clasificación actual se basa en el inmunofenotipo.

La LLA pre-B se caracteriza principalmente por la expresión de inmunoglobulinas citoplasmáticas (cIg) y marcadores como CD79a, CD19, HLA-DR y CD10; la LLA células B por expresión de inmunoglobulinas de superficie (sIg) y cadenas pesadas μ ; finalmente, la LLA células T se caracteriza por la expresión de CD3 citoplasmático, CD7, CD5 o CD2. Además, existe un subgrupo de LLA denominada pre-B transicional, que se caracteriza por la expresión citoplasmática de cadenas pesadas μ en las inmunoglobulinas y una débil expresión de estas cadenas en superficie, sin presencia de cadenas ligeras λ o κ . Un pequeño grupo (<5%) de casos de LLA son de linaje ambiguo, es decir, expresan marcadores linfoides y mieloides (bifenotípica) o presentan dos poblaciones celulares (bilineal). (23)

ESTRATIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

Las estrategias utilizadas para mejorar el pronóstico han sido el uso de esquemas de quimioterapia más intensivos y con múltiples fármacos, así como una mejor clasificación de los pacientes para definir su riesgo de recaída. En este último aspecto, la estratificación de los pacientes (en bajo o alto riesgo) inicialmente se hacía con base en la edad, el sexo y la cuenta leucocitaria. Posteriormente, la citogenética marcó un gran avance para definir el pronóstico. De esta forma, la clasificación de los pacientes de acuerdo con sus características ha permitido brindar terapias dirigidas, acordes con el pronóstico de cada paciente, para mejorar su efectividad y disminuir la toxicidad.

RIESGO	BAJO	ALTO	MUY ALTO
EDAD	> 1 AÑO < 10 AÑOS	< 1 AÑO > 10 AÑOS	
RESPUESTA A PREDNISONA	AUSENCIA DE BLASTOS EN SANGRE PERIFERICA EL DIA 7	PESENCIA DE BLASTOS EN SANGRE PERIFERICA EL DIA 7	
RESPUESTA A LA INDUCCION	RESPONDEDOR TEMPRANO		RESPONDEDOR LENTO
CUENTA DE LEUCOCITOS	< 50,000	> 50,000	
INMUNOFENOTIPO	PRO B, PRE B Y PRE B TRANSICIONAL		
CITOGENETICA	HIPERDIPLOIDIA t 12;21	t 1;19 t 4;11 (> 1 AÑO)	t 9;22 t 4;11 U OTRO REARREGLO MLL EN (< 1 AÑO)
SNC STATUS	SNC 1	SNC2, SNC3	
ENFERMEDAD EXTRAMEDULAR	AUSENTE	SNC TESTICULAR MEDIASTINAL	

Ilustración 3: Estadificación de riesgo

Actualmente, la estadificación de los pacientes de acuerdo con su pronóstico permite que aquellos pacientes catalogados como de bajo riesgo logren una supervivencia por arriba de 90%. En contraste, los pacientes en los grupos de alto riesgo, sobre todo los de muy alto riesgo (particularmente el grupo de adolescentes), aún permanecen con tasas de supervivencia bajas alrededor de 60%, razón por la cual los estudios actuales se enfocan en mejorar los tratamientos para este grupo de pacientes. (24)

La estadificación de riesgo se realiza al momento del diagnóstico, y la identificación de estos factores, afecta el pronóstico de la enfermedad. Aquellos pacientes que cuentan con factores favorables pueden ser tratados con quimioterapéuticos menos agresivos y se reservan los citotóxicos más agresivos para aquellos que tengan mayor riesgo.

Dentro de estos factores la edad entre 1 a 10 años habla de riesgo estándar, mientras que otro rango de edad se considera enfermedad más agresiva y esto en parte a la citogenética encontrada en cada grupo de edad. Otro factor importante es la cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico; cuentas leucocitarias por arriba de 50,000mm³ se consideran de alto riesgo. El hallazgo de infiltración en sitios extramedulares se considera de alto riesgo ya que la penetrancia de la quimioterapia sistémica no es buena a este nivel. El 3% de los pacientes presenta infiltración a sistema nervioso central definida como la presencia de blastos en punción lumbar al momento del primer aspirado de médula ósea lo que determina otro factor de alto riesgo.

A si mismo las características celulares también se usan para determinar a los pacientes de alto riesgo. El inmunofenotipo describe la expresión de proteínas expresadas lo que determina si esas células serán de linfocitos B o T. Los inmunofenotipos pre T se relacionan con menor tasa de curación. (25)

TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LIFOBLÁSTICA AGUDA

Los avances en cuanto al tratamiento de las complicaciones permitieron que los efectos adversos disminuyeran o tuvieran un mejor control, como ocurrió con las infecciones. Dos décadas después, la supervivencia reportada por grupos multicéntricos de países desarrollados, como el Pediatric Oncology Group 32 y el BFM (Berlin-Frankfurt-Münster), entre otros, incrementó hasta alrededor de 80%. Esto se atribuyó al uso de esquemas más intensivos de quimioterapia, a la aparición de nuevos medicamentos y al mejor tratamiento de soporte, como la prevención y tratamiento eficaz de las infecciones, así como el apoyo transfusional. (26)

En el tratamiento quimioterapéutico de la leucemia linfoblástica aguda de células B se emplean combinaciones de medicamentos en el consorcio BFM (Berlin Frankfurt-Münster) con ciclofosfamida, altas dosis de metotrexate, etopósido y citarabina. El tratamiento eficaz para el sistema nervioso central es un componente importante para el de la LLA-B, que consiste en administración de altas dosis de metotrexato y citarabina por vía sistémica e intratecal, además de arabinósido-C y corticoesteroide. (27)

El tratamiento de las leucemias que afectan a las precursoras de las células B y T consiste en tres fases:

A. Inducción de la remisión. En esta fase se pretende destruir la mayor parte de las células leucémicas y recuperar la hematopoyesis normal. Se prescriben medicamentos sin efectos mayores a la síntesis de ADN, como vincristina, prednisona y L-asparaginasa, sobre todo en niños, o antracíclicos como la daunorrubicina o mitoxantrona para adultos, éstos no producen daño a la médula ósea normal y actúan pronto; sin embargo, no son útiles para el tratamiento a largo plazo. Con tratamiento adecuado y cuidado de soporte efectivo, el grado de remisión actual es mayor del 90%.

Tratamiento de consolidación o postremisión: Con la recuperación de la hematopoyesis se inicia el tratamiento de consolidación, que debe iniciarse después de la fase previa. En esta fase el objetivo es destruir las células residuales que han superado la etapa previa; se pueden emplear medicamentos que afectan la síntesis de ADN y que pueden destruir las células en reposo o fuera del ciclo G0 del ciclo celular.

Aquí se administran altas dosis de metotrexato, con o sin 6-mercaptopurina, L-asparaginasa y citarabina, o bien combinación de dexametasona, vincristina, L-asparaginasa, doxorubicina y tioguanina, con o sin ciclofosfamida.

Tratamiento de mantenimiento. Conocido como mantenimiento o continuación de la remisión, tiene como objetivo destruir las últimas células residuales leucémicas. Por razones aún no entendidas debe darse tratamiento a largo plazo; quizá por la necesidad de eliminar las células leucémicas o la enfermedad mínima residual o detener su crecimiento hasta que suceda su apoptosis celular.

La inducción a la remisión es la fase que tiene como objetivo reducir 100 a 1000 veces (2 a 3 log) la carga leucémica, eliminando en lo posible las células con resistencia primaria.

La remisión se ve reflejada en la desaparición clínica de enfermedad detectable, en la recuperación hematológica, en la disminución de los blastos en médula ósea a menos de 5%, ausencia de blastos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y un nivel de enfermedad mínima residual detectable por PCR o citometría de flujo menor a 10^{-5} . Lo anterior puede ser logrado en 98% de los casos empleando una combinación de 4 a 6 medicamentos en un programa intensivo durante las primeras 4-6 semanas e incluye el uso de quimioterapia intratecal. En este protocolo la primera semana incluye una ventana terapéutica con esteroide (prednisona) que se emplea con el fin de evaluar la respuesta al medicamento como factor pronóstico, además de reducir las complicaciones metabólicas relacionadas con la carga leucémica que se presentan al iniciar quimioterapia.

La fase de consolidación es la que sigue a la inducción y uno de sus principales objetivos es intensificar de manera temprana el tratamiento a sitios santuarios (principalmente sistema nervioso central y testículo), empleando altas dosis de antimetabolitos con intervalos de 1 a 2 semanas por 3 a 4 dosis.

En la fase de mantenimiento el objetivo de esta fase es eliminar la enfermedad residual que persiste al final de la inducción y erradicar la clona leucémica. Esta fase debe contemplar el uso de tratamiento presintomático al sistema nervioso central. (28)

Se considera remisión cuando se identifica menos del 5% de blastos al final del periodo de inducción a la remisión. Del 3 al 5 % de los pacientes presenta falla en la inducción lo que significa pobre pronóstico de sobrevivencia, principalmente relacionado a inmunofenotipo T, cuenta leucocitaria alta, cromosoma Philadelphia y edad mayor de 10 años. (29)

MORTALIDAD EN PERIODO DE INDUCCIÓN

Existe poca experiencia y escasos datos epidemiológicos sobre la situación actual de la mortalidad en leucemia linfoblástica aguda en Pediatría y las complicaciones que se presentan al iniciar esquemas intensivos de quimioterapia, sin embargo, Zapata-Tarrés, Klünder M., Cicero O, et al. realizaron un análisis mediante casos y controles en 9 Hospitales asociados al Seguro Popular en México que atienden pacientes oncológicos para conocer características clínicas que contribuyen a la mortalidad y qué procesos de atención se realizan con base en las guías del *Children's Oncology Group*, demostrando que el retraso en la administración pronta de antibióticos en pacientes con sepsis o choque séptico así como la falta de apego a las guías clínicas influyen significativamente en la mortalidad.

De igual forma las complicaciones hematológicas y metabólicas se presentaron 3.4 y 10 veces más en la fase de inducción a la remisión en comparación con la fase de mantenimiento no así con la trombocitopenia que no representó aumento de la mortalidad. El 50 % de las muertes ocurrieron antes de que terminará la inducción a la remisión a pesar de ser centros con la infraestructura para atención adecuada. (30)

En el estudio publicado en el Hospital del Cairo en el año 2016, se realizó un estudio retrospectivo con 370 pacientes con leucemia linfoblástica y mieloide aguda para describir la mortalidad durante los primeros 42 días de iniciado el tratamiento de quimioterapia y los factores de riesgo asociados, presentando una mortalidad del 17.4%, de las cuales 64.7% son asociadas a infecciones y 18.3% a eventos vasculares cerebrales de tipo hemorrágico. Esto genera alto impacto en la mortalidad y la necesidad de seguir evaluando los factores que pueden modificarse, así mismo, señalan que las medidas específicas para controlar infecciones y el uso apropiado de guías antibióticas, así como la disponibilidad de unidad de cuidados intensivos para manejar a los pacientes ha reducido la mortalidad temprana, por lo que deberían ser medidas adaptables a todos los hospitales encargados del seguimiento quimioterapéutico. (31)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia linfoblástica aguda es la neoplasia hematológica más común en la edad pediátrica, con alta tasa de supervivencia sin embargo aún se reporta una tasa de mortalidad elevada sobre todo en el periodo de inducción a la remisión por lo que el objetivo del estudio es evaluar la tasa de mortalidad temprana en el Hospital Infantil de México ya que no se cuenta con datos epidemiológicos que permitan comparar con otros centros oncológicos tanto nacionales como extranjeros así como evaluar los factores de riesgo modificables y no modificables asociados a mortalidad temprana.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la tasa de mortalidad temprana en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital Infantil de México, Federico Gómez y cuáles son las principales causas de la misma en el periodo de inducción a la remisión?

JUSTIFICACIÓN

A pesar de ser un centro Oncológico se desconocen los datos epidemiológicos en cuanto a la mortalidad de leucemia linfoblástica aguda en periodo de inducción a la remisión en pacientes pediátricos.

Se ha evidenciado que el periodo de inducción a la remisión es una fase de tratamiento muy intensiva donde muchos de los pacientes presentan los primeros eventos de respuesta generalizada del cuerpo ante la inmunosupresión, que va desde infecciones graves, alteraciones de la función renal, falla hepática, fallo de bomba cardíaca y sangrados masivos que de no manejarse oportunamente presentan falla orgánica múltiple y muerte.

Es por esto que se ha intentado en diversos estudios investigar si existen factores de riesgo que pudieran categorizar a los pacientes con mayor posibilidad de presentar complicaciones para así tener una vigilancia más estrecha y favorecer tratamientos profilácticos que disminuyan la mortalidad, por lo que este estudio pretende describir los factores de riesgo tanto modificables como no modificables que presentan los niños atendidos en este hospital y generar propuestas para que se incorporen protocolos de prevención e identificación temprana de dichos factores que comprometen la vida de los pacientes y con esto reducir la mortalidad temprana y mejoren la supervivencia de los pacientes.

OBJETIVO

GENERAL

Calcular la tasa de mortalidad temprana en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

ESPECÍFICOS

1. Identificar las principales causas de muerte y factores asociados en niños con leucemia linfoblástica aguda tratados en el Hospital Infantil de México durante la fase de inducción a la remisión

HIPÓTESIS

H1: La tasa de mortalidad en Leucemia Linfoblástica Aguda en niños en el periodo de inducción atendidos en el Hospital Infantil de México, será del 3-5% similar a las investigaciones realizadas a nivel internacional siendo como principales causas de muerte las relacionadas a infecciones y hemorragia.

H0: La tasa de mortalidad en Leucemia Linfoblástica Aguda en niños en el periodo de inducción atendidos en el Hospital Infantil de México, será diferente (mayor o menor) del 3-5% similar a las investigaciones realizadas a nivel internacional siendo como principales causas de muerte las relacionadas a infecciones y hemorragia.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

- A. Según el proceso de causalidad o tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información: **RETROSPECTIVO**.
- B. Según el número de una misma variable o el periodo y secuencia del estudio: **TRANSVERSAL**.
- C. Según la intención comparativa de los resultados de los grupos estudiados: **NO COMPARATIVO**.
- D. Según el control de las variables o el análisis y alcance de los resultados: **DESCRIPTIVO**
- E. De acuerdo con la inferencia del investigador en el fenómeno que se analiza: **OBSERVACIONAL**.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que fallecieron durante los primeros 42 días de tratamiento quimioterapéutico (Periodo de inducción a la remisión), durante el periodo de enero del 2012 a junio del 2018.
- Expedientes de pacientes que tengan información completa con especificación de la fase en la que se encontraban al momento de la defunción, así como causas de muerte.

Criterios de exclusión:

- Pacientes fallecidos por otro tipo de neoplasia.
- Pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que fallecieron posterior a los primeros 42 días de tratamiento quimioterapéutico (Periodo de inducción a la remisión).

Criterios de eliminación:

- Pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que fallecieron durante los primeros 42 días de tratamiento quimioterapéutico (Periodo de inducción a la remisión) y que el expediente no tuviera la información necesaria para el análisis de este estudio.

POBLACIÓN

La investigación se efectuará en expedientes de pacientes con leucemia linfoblástica aguda de novo y sin tratamiento previo, que se diagnosticaron y atendieron durante el periodo de inducción a la remisión (primeros 42 días de tratamiento) atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero de 2012 a junio de 2018.

VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	1. 1 a 5 años 2. 6 a 10 años 3. 11 a 15 años 4. 16 a 18 años	Cuantitativa	Discreta
Sexo	Es el conjunto de las peculiaridades que caracterizan a los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos.	1. Masculino 2. Femenino	Cualitativa	Nominal
Estado nutricional	Situación en la que se encuentra una persona en relación a la ingesta y las adaptaciones fisiológicas.	1. Con desnutrición 2. Eutrófico 3. Sobrepeso 4. Obesidad	Cualitativa	Nominal
Estadificación de riesgo	Sistema de clasificación que se utiliza para estimar la posibilidad de que suceda o se produzca algún contratiempo o perjuicio.	1. Riesgo habitual 2. Alto riesgo	Cualitativa	Nominal
Tasa de Mortalidad	Proporción de personas que fallecen respecto al total de una población en un periodo de tiempo	1. Muy temprana: Primeros 7 días 2. Temprana: 8-42 días.	Cualitativa	Nominal
Cuenta leucocitaria	Análisis de sangre que mide el porcentaje de glóbulos blancos en sangre periférica.	1. $<50 \times 10^9/L$ 2. $>50 \times 10^9/L$	Cualitativa	Nominal

Imunofenotipo	Determinación inmunológica mediante anticuerpos monoclonales para caracterizar linaje celular y su diferenciación.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Células B 2. Células T 	Cualitativa	Nominal
Infección	Término clínico para la invasión del organismo por gérmenes o microorganismos patógenos.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bacteriana 2. Fúngica 3. Viral 4. Sin aislamiento 5. Polimicrobiano 	Cualitativa	Nominal
Hemorragia	Pérdida de sangre que puede ocurrir de forma interna o externa al cuerpo.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sangrado de tubo digestivo 2. Sangrado de Sistema Nervioso Central 3. Sangrado pulmonar 	Cualitativa	Nominal
Sitio de infección	Lugar de invasión de microorganismo patógeno con capacidad de multiplicación	<ol style="list-style-type: none"> 1. Intestinal 2. Pulmonar 3. Tejidos blandos 4. Infección asociada a catéter 5. Mucormicosis 6. Indefinido 7. Infección de Sistema Nervioso Central 	Cualitativa	Nominal
Año de defunción	Año en que ocurrió el fallecimiento del paciente	<ol style="list-style-type: none"> 1. 2012 2. 2013 3. 2014 4. 2015 5. 2016 6. 2017 7. 2018 	Cualitativa	Nominal

PROCEDIMIENTO

Se realizó una revisión de los expedientes de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Hospital Infantil de México, que fallecieron, durante el periodo de tiempo especificado (2012-2018), se identificaron los expedientes de los pacientes que fallecieron y se procedió a identificar a aquellos que murieron durante los primeros 42 días de tratamiento. Se identificaron las variables sociodemográficas (edad, sexo) y las variables relacionadas con la leucemia aguda linfoblástica (edad al diagnóstico, cifra de leucocitos al diagnóstico, clasificación inmunológica y citogenética de la leucemia, riesgo asignado de acuerdo al protocolo de tratamiento institucional (Leucemia Aguda Linfoblástica HIMFG 2007), los datos relacionados con la muerte fueron obtenidos del acta de defunción.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se recabaron las variables en hoja de recolección de datos de Excel y el análisis estadístico se llevó a cabo a través del programa Statical Package for Social Science (SPSS) 22.

Para el análisis de los resultados se utilizaron medidas de tendencia central (media, mediana, moda).

RECURSOS

RECURSOS HUMANOS:

- Un Investigador (Dra. Mariana Hernández Esquivel)
- Un recolector de datos (Dra. Mariana Hernández Esquivel)
- Un asesor clínico (Dr. Miguel Palomo)
- Un asesor metodológico (M en C. Alejandra Hernández Roque)

RECURSOS FISICOS Y MATERIALES

- Instalaciones del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Expedientes clínicos ubicados en el Archivo Clínico de la Unidad de Documentación en Salud del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Papelería (material impreso), equipo de cómputo, calculadora manual.

RECURSOS FINANCIEROS

Los gastos en general (papelería, equipo de recolección de datos y de cómputo con paquete estadístico) se absorberán por parte del Médico Residente de Pediatría Dra. Mariana Hernández Esquivel

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio de investigación obedeció a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud en México.

De igual manera se apegó fielmente a la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. La investigación se apegó a las normas dictadas por el Hospital Infantil de México Federico Gómez en materia de investigación para la salud.

El presente estudio no requirió de carta de consentimiento informado ya que se trata de un estudio retrospectivo en expedientes de pacientes fallecidos donde sólo se realizará revisión de expedientes, sin riesgo para paciente.

Se respetó la confidencialidad de la información obtenido en esta investigación.

RESULTADOS

Se evidencio que la media de edad fue de 10 años y la mediana de días de tratamiento al momento de la defunción fueron 28 días

Se analizó la tasa de mortalidad en periodo de inducción a la remisión en un periodo de 7 años, el número de casos nuevos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el periodo de selección de pacientes fue de 698, con una población total de 102 pacientes que fallecieron por leucemia linfoblástica aguda, de los cuales 36 pacientes fallecieron en el periodo de inducción a la remisión generando una mortalidad de 5.1%.

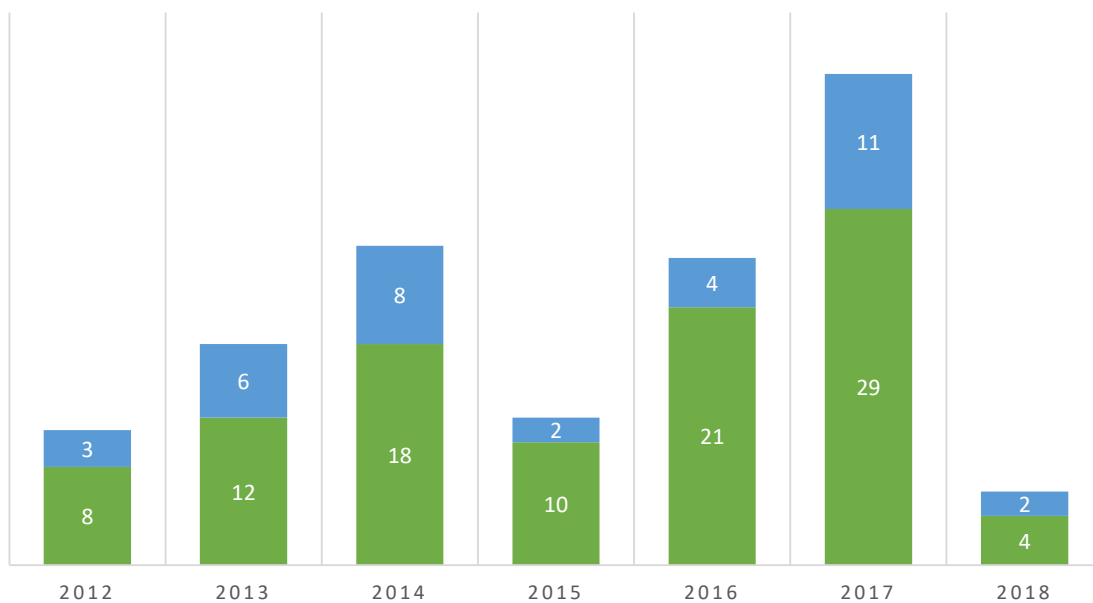
Anualmente se demostró la tasa de mortalidad anual siendo en el 2017 la mayor tasa en un 11.8%, y la menor tasa en 2012 en el 2.2%.

. Tabla 1: tasa de mortalidad

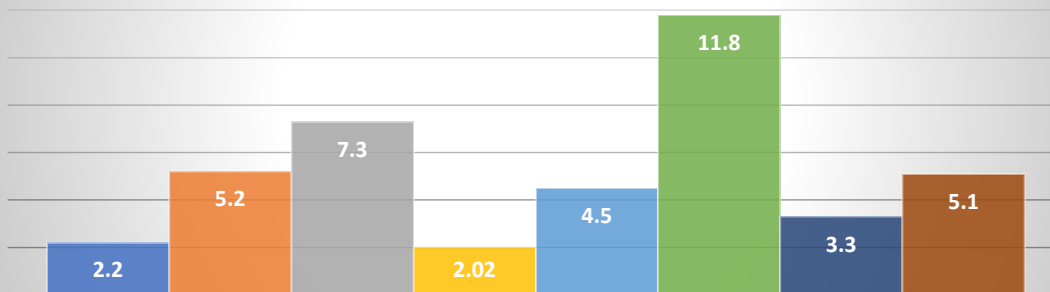
AÑO DE DEFUNCION	INCIDENCIA DE LEUCEMIA	DEFUNCION GLOBAL POR LEUCEMIA	DEFUNCION EN PERIODO DE INDUCCION	TASA DE MORTALIDAD EN INDUCCION A LA REMISION (%)
2012	136	8	3	2.2
2013	114	12	6	5.2
2014	109	18	8	7.3
2015	99	10	2	2.02
2016	88	21	4	4.5
2017	93	29	11	11.8
2018	59	4	2	3.3
TOTAL	698	102	36	5.1

GRÁFICA 1: MORTALIDAD GLOBAL

■ DEFUNCION GLOBAL POR LEUCEMIA ■ DEFUNCION EN PERIODO DE INDUCCION



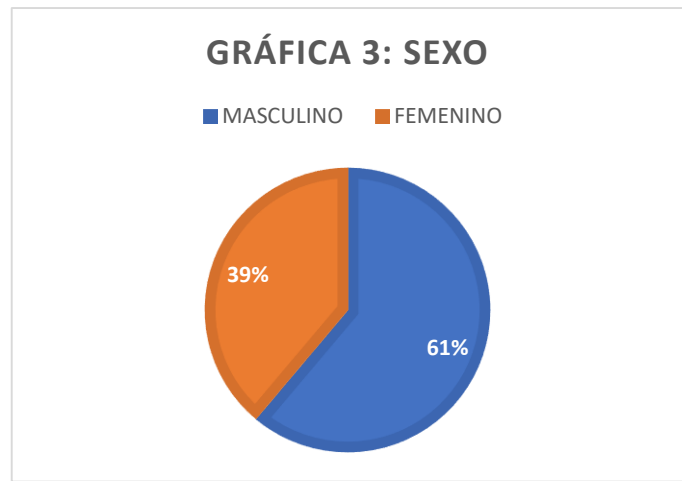
Gráfica 2: Tasa de mortalidad en inducción a la remisión



En cuanto a proporción según el género fallecieron más hombres que mujeres en un 61.1% contra 38.9%, respectivamente.

Tabla 2: Sexo de los pacientes

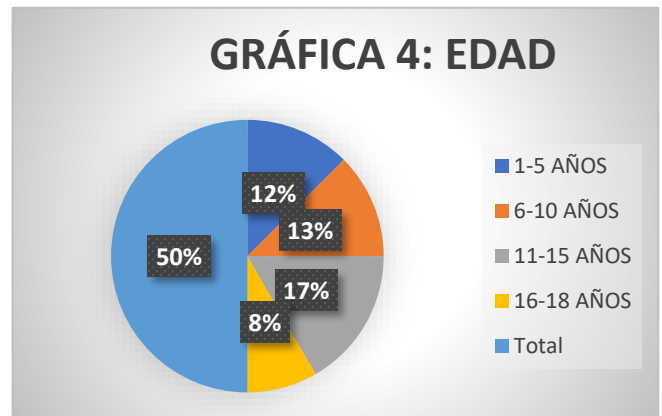
Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	22	61.1
Femenino	14	38.9
Total	36	100



Según la edad el grupo con mayor mortalidad fue en la etapa de adolescencia (11 a 15 años) correspondiente al 33%, mientras que los grupos de 1 a 5 años y de 6 a 10 años tuvieron la misma mortalidad en un 25%.

Tabla 3: Edad de los pacientes

Edad (años)	Frecuencia	Porcentaje
1-5	9	25
6-10	9	25
11-15	12	33.3
16-18	6	16.7
Total	36	100



En nuestro estudio se demostró que el estado nutricional que más prevaleció al momento del ingreso a hospitalización fue la desnutrición en un 38.8%, sin embargo este porcentaje es muy similar en relación a los pacientes eutróficos (36.1%), mientras que la obesidad y el sobrepeso fueron el estado nutricional menos evidente en un 5.6% y 19.4% respectivamente.

Dentro de los pacientes desnutridos se estadificó según el grado encontrando que la desnutrición crónica moderada fue del 39% al igual que la desnutrición aguda leve. No se presentaron pacientes con desnutrición crónica severa.

Tabla 4: Estado nutricional

Estado nutricional	Frecuencia	Porcentaje
Desnutrición	14	38.8
Eutrófico	13	36.1
Sobrepeso	7	19.4
Obesidad	2	5.6
Total	36	100

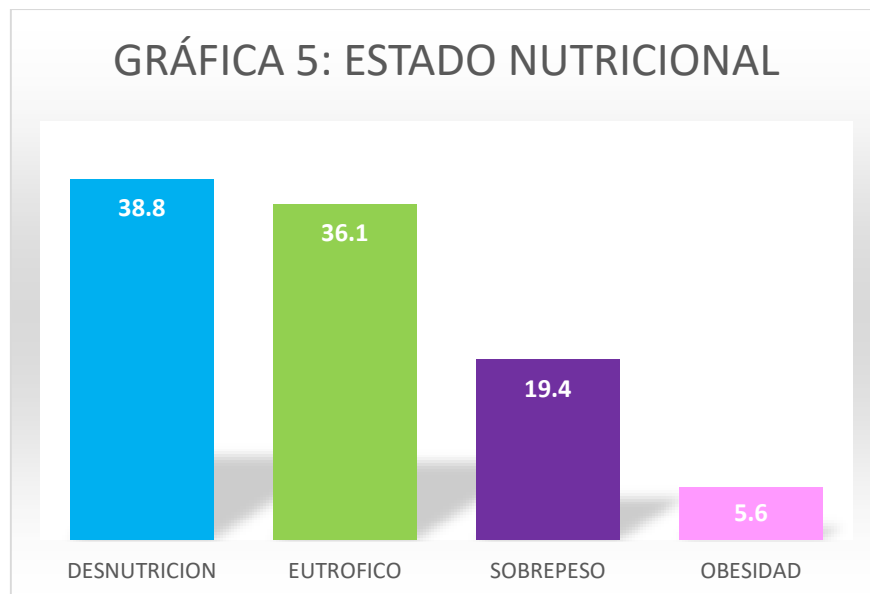
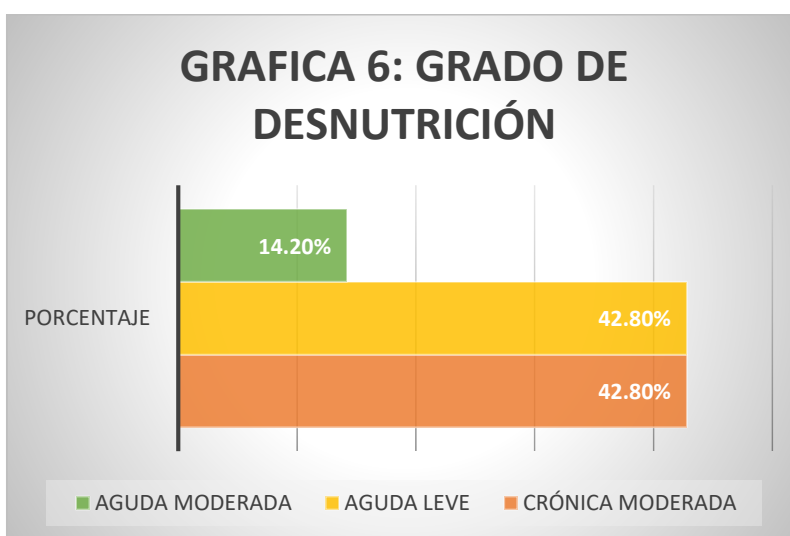


Tabla 5: Grado de desnutrición

Grado de desnutrición	Frecuencia	Porcentaje
Crónica moderada	6	42.80
Aguda leve	6	42.80
Aguda moderada	2	14.20
Total	14	100

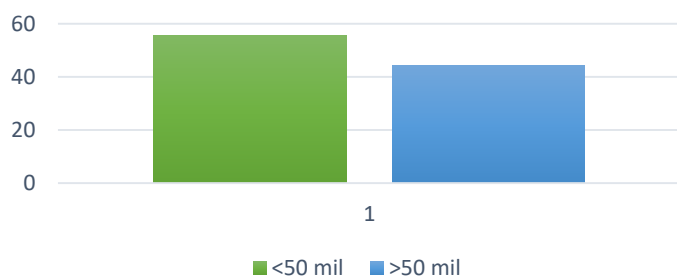


En cuanto a las características clínicas de la leucemia se observó que el 91% de los pacientes que fallecieron presentaron una estadificación al diagnóstico de alto riesgo (91.7%) y que solo 3 pacientes se estadificaron como riesgo habitual (8.3%). En relación a la cuenta leucocitaria la proporción fue casi similar siendo más prevalente la cuenta leucocitaria menor a 50 mil leucocitos; otra característica identificable fue el inmunofenotipo con 30 pacientes (83.3%) de células B y 6 pacientes (16.7%) con inmunofenotipo de células T.

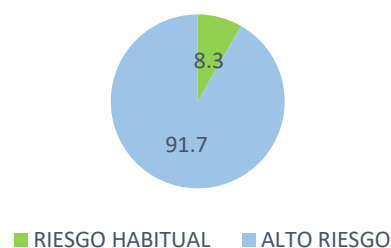
Tabla 6: Características clínicas e inmunofenotipo

Características	No. de pacientes	Porcentaje (%)
Estadificación de riesgo		
Riesgo habitual	3	8.3
Alto riesgo	33	91.7
Cuenta leucocitaria		
<50 mil	20	55.6
>50 mil	16	44.4
Hiperleucocitosis (>100,000 mm³)		
	11	68%
Inmunofenotipo		
Células B	30	83.3
Células T	6	16.7

GRÁFICA 7: CUENTA LEUCOCITARIA



GRÁFICA 8: ESTADIFICACIÓN DE RIESGO



GRÁFICA 9: INMUNOFENOTIPO

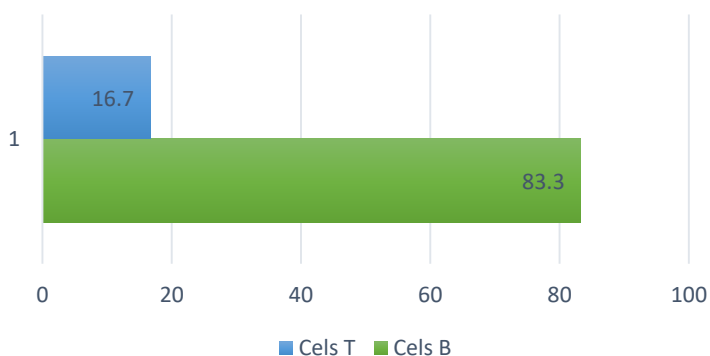


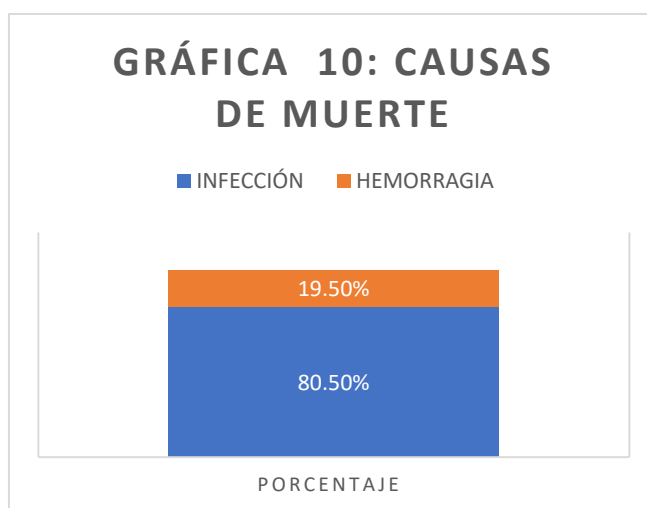
Tabla 7: Comparación de edad con inmunofenotipo y cuenta leucocitaria

EDAD	INMUNOFENOTIPO		LEUCOCITOS mm3	
	Células B	Células T	< 50 mil	>50 mil
1-5 años	9	0	4	5
6 -10 años	6	3	5	4
11- 15 años	10	2	7	5
16 -18 años	5	1	4	2
TOTAL	30	6	20	16

De los 36 pacientes que fallecieron en la inducción a la remisión 29 pacientes (80.5%) fallecieron por causas infecciosas, mientras que 7 pacientes (19.5%) presentaron como causa directa de muerte hemorragia severa, no se encontraron defunciones asociadas a complicaciones metabólicas o toxicidad de quimioterapéuticos.

Tabla 8: Causas de muerte

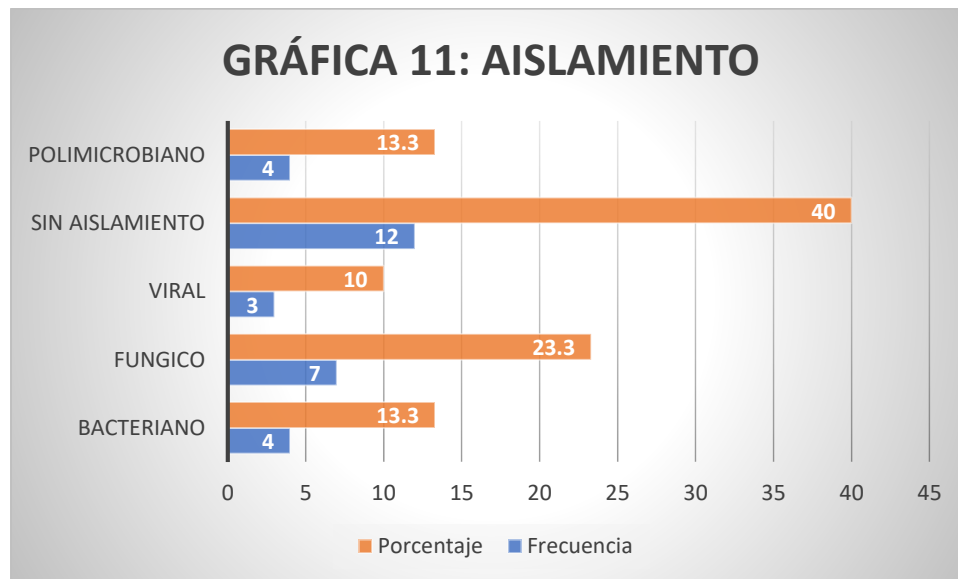
Causa directa de muerte	Frecuencia	Porcentaje
Infección	29	80.5%
Hemorragia	7	19.5%



De las 29 defunciones por complicaciones infecciosas se logró aislamiento mediante cultivos en 18 pacientes siendo más prevalente las infecciones fúngicas (23.3%), seguidas de las infecciones bacterianas (13.3%) y por último infecciones víricas fatales (10%), así mismo en el 13.3% hubo aislamiento polimicrobiano.

Tabla 9: Microorganismos aislados

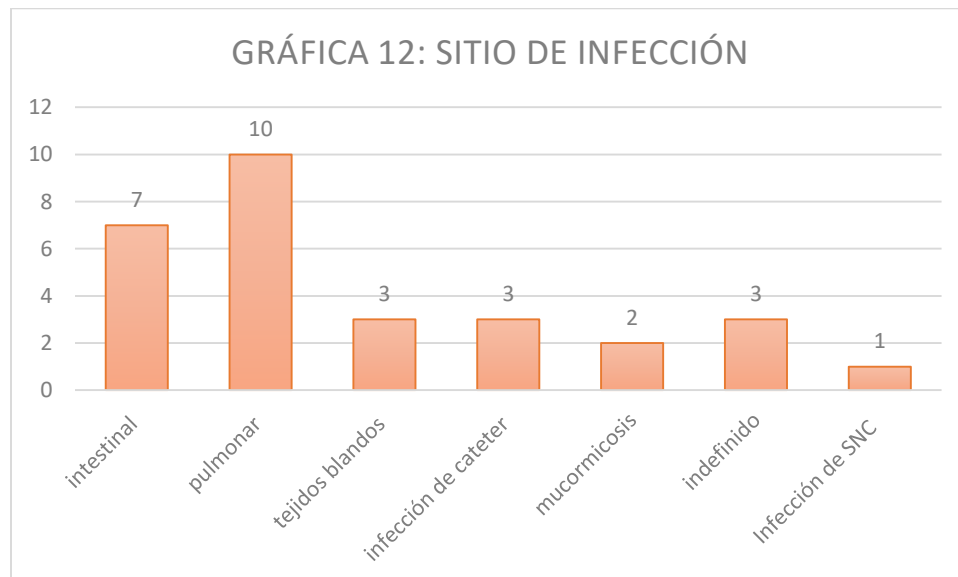
Aislamiento	Frecuencia	Porcentaje
Bacteriano	4	13.3
Fúngico	7	23.3
Viral	3	10
Sin aislamiento	12	40
Polimicrobiano	4	13.3
Total	30	100



Según el sitio de infección evidenciada las infecciones pulmonares(neumonía) fueron lo más común presentándose en 10 pacientes, seguido de infecciones a nivel intestinal ya sea por colitis neutropénica o perforación intestinal en 7 pacientes; 3 pacientes presentaron infección de tejidos blandos y 2 casos especiales por infección específica en mucosa nasal (mucormicosis), sólo se identificó un caso de meningitis.

Tabla 10: Sitio de infección

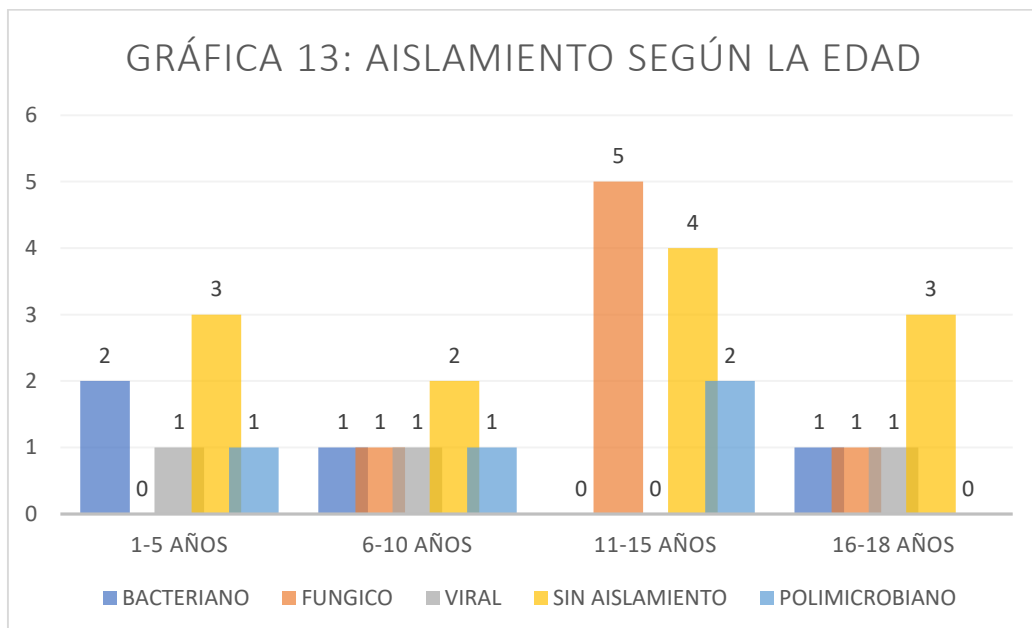
Sitio de infección	No. pacientes
Intestinal	7
Pulmonar	10
Tejidos blandos	3
Infección de catéter	3
Mucormicosis	2
Indefinido	3
Infección de SNC	1
Total de pacientes	29



Los pacientes en el rango de 11 a 15 años fueron los que tuvieron mayor aislamiento de hongos (5 pacientes/ total de 7); el grupo de 1 a 5 años fueron mayormente identificadas las bacterias (2 pacientes/ total de 4) mientras que en el grupo de adolescentes de 16 a 18 años no se logró aislamiento específico.

Tabla 11: Aislamiento microbiológico según la edad

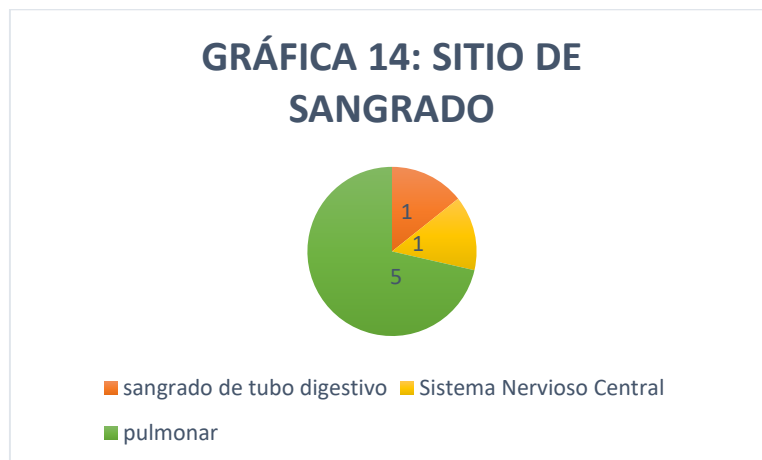
Edad	BACTERIANO	FUNGICO	VIRAL	SIN AISLAMIENTO	POLIMICROBIANO
1-5 AÑOS	2	0	1	3	1
6-10 AÑOS	1	1	1	2	1
11-15 AÑOS	0	5	0	4	2
16-18 AÑOS	1	1	1	3	0



En cambio la relación de defunciones asociada a hemorragias masivas, éstas solo se presentaron en 7 pacientes, siendo la hemorragia pulmonar el sitio de sangrado más frecuente (5 pacientes / 71.4%).

Tabla 12: Sitio de hemorragia

Sitio de sangrado	Pacientes
Sangrado de tubo digestivo	1
Sistema nervioso central	1
Pulmonar	5



Se observó que 18 pacientes (62%) si presentaron fiebre pero en 11 pacientes (38%) no se demostró pico febril.

En relación a la administración de antibióticos sólo se administraron a 19 pacientes (65.5%) y se encontró que 10 pacientes (34.5%) no recibieron antibiótico en la primera hora de detectarse datos de respuesta inflamatoria sistémica.

Tabla 13: Presencia de fiebre

FIEBRE	NO. PACIENTES
SI	18 (62%)
NO	11 (38%)

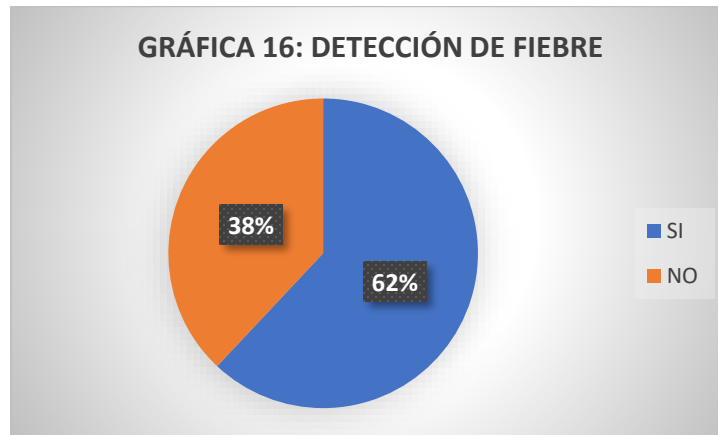
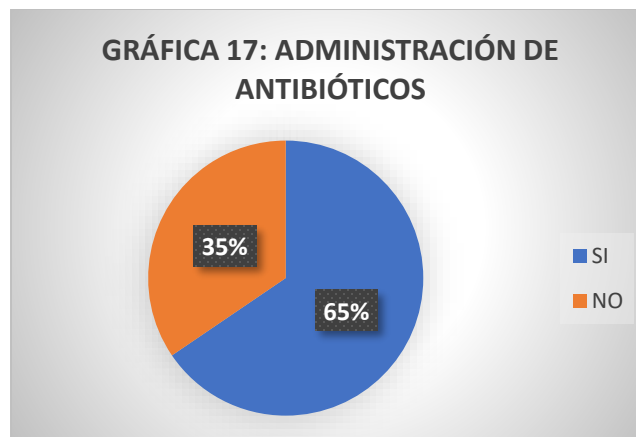


Tabla 14: Administración de antibiótico

ANTIBIÓTICO	
SI	19 (65.5%)
NO	10 (34.5%)



Se documentó mayor cantidad de pacientes con sangrado a nivel pulmonar (5 pacientes) contra 1 paciente con sangrado de sistema nervioso central y 1 paciente con sangrado de tubo digestivo.

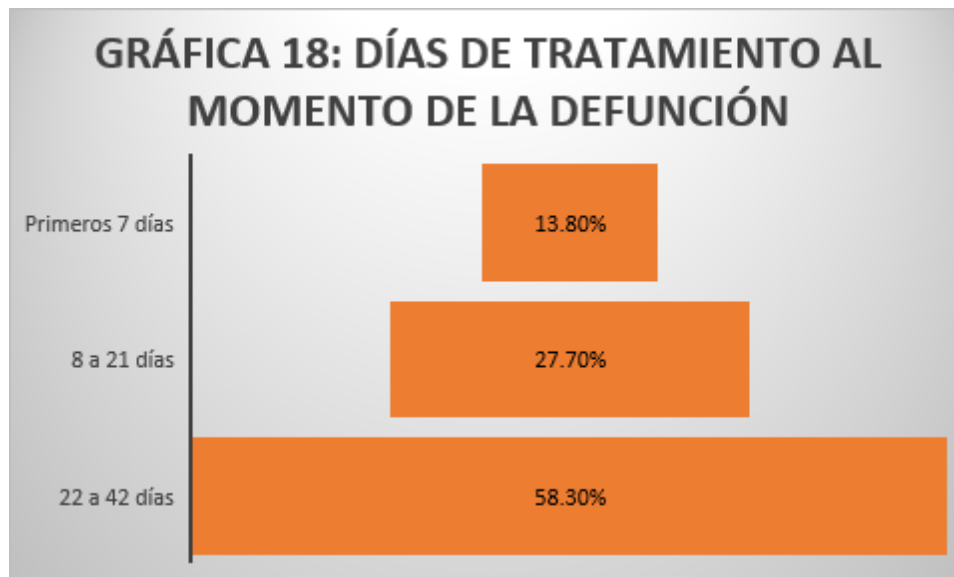
En todos los pacientes con sangrado de tubo digestivo si se realizó hemotransfusión de concentrado eritrocitario y/o plaquetario.

Tabla 15: Sitio de sangrado

Sitio de sangrado	No. pacientes	Estudio de imagen	Transfusión
Tracto gastrointestinal	1	No aplica	si
Sistema nervioso central	1	Si	no
Pulmonar	5	Si	no

Tabla 16: Frecuencia de defunción relacionada a días de tratamiento

DIAS DE TRATAMIENTO	DEFUNCION
Primeros 7 días	13.80%
8 a 21 días	27.70%
22 a 42 días	58.30%



Él estudio evidenció que la mayor mortalidad se presentó posterior a los 22 días de tratamiento en el 58% contra una menor mortalidad durante los primeros 7 días de tratamiento.

DISCUSIÓN

Dentro de los aspectos importantes a evaluar en este proyecto era conocer la tasa de mortalidad en paciente atendidos en el Hospital Infantil de México, lo cual no se había identificado anteriormente y con esto poder comparar ésta mortalidad en relación con otra literatura; Estudios realizados en Austria (Berlin-Frankfurt Münster study group) demostraron que la mortalidad en periodo de inducción a la remisión era del 5%, sin embargo la mortalidad en este grupo ha ido en disminución a lo largo del tiempo, en gran parte por las modificaciones realizadas en la quimioterapia y a la mayor experiencia adquirida para tratar ésta enfermedad. En nuestro hospital se determinó una mortalidad global a 7 años de 5.1% lo cual es similar a las publicaciones internacionales realizadas.

A pesar de estar dentro de estadísticas internacionales similares al separar mortalidad por año se evidenció que se alcanzaron tasas de mortalidad entre el 7 y el 11% lo que es mucho más alarmante.

Las principales causas de muerte en nuestro estudio son debidas a infecciones y posteriormente a hemorragias lo cual en todas las publicaciones realizadas previamente se reportan de esta forma y no se encontraron complicaciones metabólicas como causa directa de muerte algo que se pensaba encontrar en el estudio debido a la alta incidencia de hiperleucocitosis, que supone ser el principal factor de riesgo para presentar síndrome de lisis tumoral.

En nuestro hospital se cuenta con una Unidad Hemato-Oncológica con el recurso humano, físico y material necesario para la atención de los pacientes donde el personal médico y de enfermería están calificados para el manejo, por lo que esto no es un factor que determine fallas en cuanto a los procesos de atención en el paciente oncológico.

En el artículo "*Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Revisión de las últimas cuatro décadas*" (Bol. Med Hosp Infant Mex, 2012) se identificó que la mortalidad en fase de inducción a la remisión en países desarrollados es de alrededor de 3%, mientras que en países en vías de desarrollo es de hasta 25%. La diferencia radica en la dificultad para ofrecer el apoyo de soporte que requiere este tipo de pacientes y no en el esquema de tratamiento establecido ya que los protocolos se basan en grupos multicéntricos internacionales.

A pesar de esto, actualmente no se ha logrado dilucidar si además de los aspectos ya identificados en cuanto a las deficiencias de recursos existen riesgos particulares asociados a la etnia, genética propia de un país o estado nutricional, por lo que este estudio podría servir de base para determinar si la población mexicana infantil tiene características específicas que los predispone a mayor mortalidad.

En comparación con otras publicaciones donde el grupo predominante fue el género femenino en nuestro estudio fue lo contrario, demostrando que el género no es un factor de riesgo identificable de mortalidad.

El estudio “ *The Inferior prognosis of adolescents with acute lymphoblastic leukaemia is caused by higher rate of treatment- related mortality and not an increased relapse rate- a population based analysis of 25 years of the Austrian ALL-BFM(Berlin Frankfurt- Münster) study group (2013)*”, demostró una mayor incidencia de inmunofenotipo T en los pacientes mayores de 15 años sin embargo nuestro estudio no demostró la misma incidencia por lo que el inmunofenotipo pudiera no tener relación en este grupo de edad; Comparando dentro de nuestro mismo estudio si se evidenció que la cantidad de pacientes con inmunofenotipo T correspondían al rango de edad de 1 a 5 años y que este rango fue uno de los que mayor mortalidad tuvo, coincidiendo con presentar mayores factores de riesgo de mortalidad ante la menor edad y el inmunofenotipo encontrado.

Aun no se determina si existen mecanismos biológicos relacionados con la edad que generan mayor riesgo de mortalidad, pero pudieran existir diferencias inmunológicas responsables de mayor adquisición de infecciones y pobre respuesta ante las mismas dentro de un estado de inmunosupresión constante; Este estudio abre las puertas para determinar si existen características inmunológicas o asociación con enfermedades infecciosas previas que pudieran generar alteraciones genéticas que predispongán a menor respuesta ante la inmunosupresión según la edad.

En el estudio publicado en St. Jude “*Death during Induction Therapy and first remission of acute Leukemia in childhood (2004)*” evidenciaron que los pacientes entre 1 y 9 años tenían menor riesgo de muerte que los pacientes de mayor edad, algo que coincide con nuestro estudio pues se demostró que la mayoría de muertes se asociaron a los grupos de 11 a 15 años y más. De estos grupos de edad (11 a 15 años) también es notable remarcar que las infecciones encontradas fueron de etiología fúngica infiriendo la gravedad de invasión por estos microorganismos.

En relación a los microorganismos aislados, se demostró que las infecciones fúngicas juegan un papel muy importante y que estas cifras coinciden con diversas literaturas publicadas lo que podría alertar para pensar en este tipo de infecciones de manera más temprana durante esta etapa de tratamiento.

En las guías de la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) del 2016 sobre el manejo de infecciones fúngicas señalan como alta recomendación la terapia empírica en pacientes neutropénicos con factores de riesgo para candidiasis invasivas y en pacientes con fiebre sin foco identificado, lo cual ha demostrado disminución de las infecciones fúngicas invasivas. En este estudio se encontró que dentro de los microorganismos aislados los hongos son lo más prevalente y que sí se estableció terapia antifúngica sin embargo no se cuentan con métodos de detección temprana de este tipo de infecciones por lo que el momento de inicio de la terapia pudiera haber sido tardío y eso conllevar a muertes por este tipo de aislamiento.

Diversos estudios han intentado comprobar si el uso de profilaxis antifúngica disminuye el riesgo de infecciones invasivas, demostrando en diversas cohortes que su uso es eficiente sobre todo en pacientes con neutropenia prolongada; En el estudio “ *Evidence- based assesment of primary antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies (2003)*” se recopiló información concluyente sobre la administración de Itraconazol profiláctico y su uso efectivo cuando se logran niveles séricos mayores a 500 ng/ml los cuales se alcanzaron hasta en 14 días.

Es por esta razón que dentro de las medidas que pudieran ser útiles en nuestro hospital sería la implementación temprana de esta profilaxis, valorando su administración desde la ventana esteroidea para con esto lograr que durante la terapia de quimioterapia se tengan niveles adecuados y con esto favorecer que cuando el paciente se encuentre con neutropenia no presente infecciones fúngicas.

Se valoro el estado nutricional, ya que condiciona mayor riesgo de infecciones asociado a hipoproteinemia mostrando que en el estudio no fue posible determinar el grado de nutrición previo a la defunción sino que fue solo al momento de la hospitalización sin poder determinar si conforme fue progresando el deterioro clínico también fue decayendo el estado nutricio pudiendo esto generar menor tolerancia de la quimioterapia y alteraciones en la farmacocinética y el metabolismo de los fármacos usados.

Uno de los aspectos relevantes que se evidenció es que no se cuenta con una medición estandarizada que permita determinar el estado nutricional del paciente. Se considera que la mejor medición sobre la nutrición del paciente es la medición de pliegue del antebrazo, medidas que pudieran ser instituidas en nuestro hospital desde que se realiza el diagnóstico e ir evaluando subsecuentemente este parámetro para instaurar medidas de recuperación del estado nutricional en caso de necesitarse y con esto disminuir riesgos asociados a este estado clínico; Otro factor que generalmente se subestima es la pérdida de masa esquelética y muscular que suele verse afectada con la administración de esteroides y la hipotrofia asociada a pobre actividad física que se sufre desde las etapas tempranas del tratamiento por lo que el uso de bioimpedancia también puede ser de utilidad para completar el diagnóstico nutricional de los pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda.

En el estudio publicado en *Pediatric Blood Cancer Journal* en 2009 titulado “*The use of a protein and Energy Dense Eicosapentaenoic Acid containing Supplement for malignancy-related Weight loss in children*” demostraron que síntomas como anorexia, cambios en el sentido del gusto, náusea, vómitos, disfagia y diarrea pueden reducir la ingesta dietética de los pacientes y favorecer estado de caquexia, por lo que sugieren que los pacientes que se encuentren bajo tratamiento de quimioterapia deben recibir suplementación con omega 3 y/o EPA(ácido eicosanoico) pues se ha visto que estos tienen efecto regulador disminuyendo citocinas proinflamatorias (IL6, IL1, TNF) que inducen pérdida de peso así como otros mecanismos como son la regulación en la expresión proteosómica que son factores de inhibición de crecimiento tumoral.

Estas evidencias permiten valorar la adquisición de estrategias nutricionales aplicables a nuestro hospital que modifiquen los factores de riesgo que propician mortalidad temprana en pacientes con leucemia linfoblástica y favorecer que el manejo sea más integral, logrando mejoría y/o disminución en los procesos infecciosos asociados a esta determinante.

Otro estudio realizado en Guatemala y posteriormente en Norteamérica afirmaron que la corrección de la desnutrición en los primeros 6 meses posteriores a realizarse el diagnóstico de Leucemia aumenta la tasa de supervivencia casi igual que aquellos pacientes que no se encuentran desnutridos lo que significa que la tarea de mejorar las condiciones nutricionales de nuestros pacientes son un gran parteaguas para disminuir mortalidad por desnutrición y poder implementar regímenes alimenticios más balanceados y con mayor aporte calórico tanto en hospitalización como la implementación de dietas intradomiciliarias.

En nuestro estudio no se estadificó el estado socioeconómico de los pacientes, lo cual probablemente hubiera sido de utilidad para determinar si este factor es un determinante sobre la mortalidad y si toma importancia en las medidas de tratamiento así como en la orientación médica que pudiera repercutir en el actuar de los pacientes y sus familiares sobre la enfermedad. A pesar de esta limitación; el artículo publicado en 2014 "*Patient and hospital factors associated with induction mortality in acute lymphoblastic leukemia*" no demostraron asociación significativa entre el estado socioeconómico y la mortalidad por lo que este factor pareciera no tener relevancia estadísticamente significativa como riesgo modificable de mortalidad.

Se sabe que la cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico mayor a 50 mil, implica estadificación de riesgo alto pero el tener cifras leucocitarias mayores a 100 mil (hiperleucocitosis) genera mayores riesgos de hemorragia de sistema nervioso central además de complicaciones metabólicas secundarias a lisis tumoral, esto debido a la rápida destrucción de células blásticas, generando liberación de potasio y fosfato intracelular que llevan a disfunción renal con necesidad de terapia sustitutiva. A pesar de evidenciar en nuestro estudio que dentro de los pacientes con cuentas leucocitarias mayores a 50 mil leucocitos el 68% presentaban hiperleucocitosis nuestro estudio no reveló complicaciones asociadas a alteraciones metabólicas y no se encontraron terapias de leucoaféresis en los expedientes como parte del manejo inicial lo que supone que a pesar de ser situaciones que comprometen muchos órganos imprescindibles, no tiene impacto directo sobre la mortalidad.

De las infecciones donde se encontró el foco específico, las neumonías fueron lo más prevalente pero no se determinó si estas neumonías eran adquiridas en la comunidad, asociadas a la ventilación mecánica o neumonías asociadas a cuidados de la salud lo que hubiera sido relevante para poder valorar si existen medidas de prevención específicas para la disminución de estas infecciones.

Dentro de los factores que pudieran modificarse para disminuir la mortalidad son los procesos de acción que se llevaron a cabo al momento de detectar inestabilidad del paciente donde la fiebre juega un amplio papel al ser un signo vital que suele presentarse de forma casi inmediata en conjunto con otros datos de respuesta inflamatoria sistémica y con esto comenzar a hacer sospechas clínicas de infección; es por esto que el reconocimiento temprano del estado de sepsis es de vital importancia para la toma de decisiones para la selección del antibiótico adecuado y su pronta administración.

En todos los pacientes se encontraron por lo menos dos características clínicas que englobaban síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, que dentro del contexto del paciente con inmunosupresión con pobre integridad del sistema de defensa, la primera medida terapéutica es el inicio temprano de antibióticos sobre todo dentro de la primera hora de detectadas las alteraciones. En nuestro estudio fue evidente la administración del antibiótico en una gran parte de los pacientes sin embargo 11 pacientes no recibieron dicha terapia en este lapso de tiempo lo que ha demostrado mayor riesgo de choque séptico y deterioro gradual del paciente.

En cuanto a los procesos de acción evidenciados en los pacientes con hemorragia, en todos los pacientes con sospecha de sangrado a nivel pulmonar se documentó realización de radiografía de tórax durante las primeras 12 horas de detección de algún deterioro clínico a este nivel, sin embargo no fue posible evidenciar si estos pacientes recibieron hemotransfusión como parte del manejo.

De igual forma, el paciente con sangrado a nivel de sistema nervioso central si presentó estudio de tomografía simple computada de cráneo a las 2 horas de detectarse disminución en el estado de Coma de Glasgow (único dato de alteración neurológica, encontrado en el expediente como sospecha de hemorragia a este nivel) más no la hemotransfusión; sin embargo en el único paciente donde sí se realizó transfusión de hemoderivados fue en el que presentó sangrado de tubo digestivo tanto de concentrado eritrocitario como de plaquetas.

El estudio no contempló el análisis de la cuenta plaquetaria de cada uno de estos pacientes con sangrado lo que pudiera haber generado datos de importancia sobre indicaciones absolutas y relativas de transfusión que se demostraran previo a presentar el deterioro clínico y con esto disminuir el riesgo de sangrado y el fatal desenlace evidenciado.

No hubo información suficiente para determinar el tiempo entre la solicitud del producto de transfusión y la administración del mismo, pero la literatura comenta que la administración segura y eficiente de hemocomponentes deberá instaurarse en las primera dos horas posteriores a la solicitud por lo que el identificar estos factores y trabajar en conjunto con Banco de sangre pudiera significar menor probabilidad de muerte relacionada con el proceso de administración de hemoderivados.

CONCLUSIÓN

Este estudio permitió dilucidar la estadística con la que cuenta nuestro hospital en relación a la mortalidad en el periodo de inducción a la remisión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, el cual es el primer estado de inmunosupresión por quimioterapéuticos que presentan los pacientes posterior al diagnóstico y que conlleva diversos riesgos tanto metabólicos, inmunológicos y de aplasia celular con el fin de erradicar la mayor cantidad de células blásticas encontradas.

Es sabido por diversas literaturas de grupos oncológicos que tratan esta enfermedad que la inmunosupresión genera estados infecciosos severos con alto riesgo de mortalidad al ser infecciones invasivas, por lo que las medidas que se buscan implementar en todos los centros oncológicos es garantizar la menor cantidad de incidencia de las mismas para con esto disminuir el retraso del tratamiento de quimioterapia y como mayor propósito ampliar la sobrevivencia de estos pacientes.

Se han encontrado diversos factores de riesgo que desde el momento del diagnóstico condicionan menor sobrevivencia y que estos factores pronósticos no son modificables, sin embargo se ha propuesto identificar aquellos factores que pudieran impactar y cambiar el riesgo de muerte del paciente; mismos factores modificables derivan de los procesos de atención brindados a los pacientes, infraestructura para su atención, manejo del paciente oncológico con médicos especializados, apego del paciente a su tratamiento y entendimiento y concientización de las posibles complicaciones derivadas de este tratamiento.

Nuestro estudio permitió conocer las principales causas de muerte las cuales fueron infecciones lo que coincide con estadísticas internacionales y con esto poder proponer estrategias que disminuyan la incidencia de las mismas, identificación temprana del estado de inmunocompromiso, administración oportuna de antibióticos y manejo intensivo de las complicaciones de la misma.

Se sabe que nuestro hospital al ser un centro de referencia nacional cuenta con las características médicas, tecnológicas, infraestructura y personal de la salud capacitados para dar manejo integral de estos pacientes, por lo que es importante seguir generando propuestas que sirvan de base no solo con aplicabilidad en nuestro hospital sino para diversos centros oncológicos y con esto disminuir la mortalidad global de muerte infantil por leucemia linfoblástica aguda.

El ser una enfermedad con alta sobrevida obliga a duplicar esfuerzos que generen protocolos diagnóstico-terapéuticos, profilaxis de infecciones y manejo integral nutricional y psicológico que permita disminuir la mortalidad en el primer periodo de tratamiento para con esto lograr que el paciente continúe el tratamiento en las siguientes etapas y alcanzar la sobrevida estimada.

Este estudio pretende ser una guía para nuevas investigaciones donde se especifiquen de forma precisa los procesos de acción llevados a cabo en cada uno de los pacientes, valoración del estado nutricional continuo, identificación oportuna de factores de riesgo modificables y con esto mostrar áreas de mejora en cada uno de los aspectos que integran la enfermedad del paciente que permitan una mejor atención del mismo y disminuyan riesgo de muerte.

Dentro de las estrategias que pudieran empezar a implementarse son la identificación del estado de sepsis, choque séptico, choque hipovolémico y establecer manejo oportuno con antibióticos, valorar ampliar la detección por hemocultivos no solo de microorganismos bacterianos sino fúngicos, actualización constante de guías internacionales infecciosas en paciente inmunocomprometidos con aplicación a nuestro hospital y apego a guías de manejo de pacientes oncológicos, para con esto disminuir riesgo de mortalidad asociada a tratamiento e infecciones invasivas.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Dentro de las limitaciones del estudio se encontró que existen factores que desde el momento del diagnóstico confieren alto riesgo para el paciente siendo en muchas ocasiones los principales causantes de defunción por lo que esto podría ser un determinante que disminuye la posibilidad de que los factores de riesgo modificables encontrados en el estudio alteraran la tasa de mortalidad.

El ser un estudio observacional no permitió que se especificaran de forma precisa las causas de muerte, siendo éstos diagnósticos muy generales, tanto que pudieran no ser las causas reales del fallecimiento; alterando con esto los resultados.

No se contempló dentro de las variables el analizar si el tratamiento administrado había sido el mismo para todos los pacientes lo que puede generar sesgos en relación a la toxicidad farmacológica.

Se observó que muchos de los expedientes no cuentan con información precisa sobre el estado nutricional basal de los pacientes, por lo que en el estudio se evidencia el último dato nutricional encontrado, el cual pudiera haber cambiado durante el proceso de hospitalización sesgando este factor de riesgo, mismo que comparado con otra literatura si se contempla y al ser este un factor modificable podría ser de vital importancia en nuestra revisión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Msefer AF. Manual de formación para los médicos del primer nivel de atención: Diagnósticos precoz del cáncer del niño. Asociación L'Avenir. 2010 febrero; 1(170).
2. Le FJ. Curing childhood cancer. The rise and Fall of Modern Medicine. Brown and Co.. 2009; 57(138).
3. Medina. Setenta años de Oncología Pediátrica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Gaceta Mexicana de Oncología. 2012; 3(12).
4. Fernández C. La oncología pediátrica: pasado, presente y futuro. Anal de Pediatría. 2016; 85(60).
5. Muhammad , Alia , Tariq G, Yasir Q. Death analysis of childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia: experience at Shaukat Khanum. J Pak Med Assoc. 2011; 61(7).
6. Hargrave F. Progressive reduction in treatment related deaths in Medical Research Council childhood lymphoblastic leukaemia trials from 1980 to 1997. British Journal of Haematology. 2011; 112.
7. Rubinitz S, Yinmei MS. Death during induction Therapy and first remission of ACUTE LEUKAEMIA IN CHILDHOOD. The St. Jude Experience, American Cancer Society. 2004; 101(7).
8. Christensen MS. Treatment-related Mortality in Childhood ALL. British Journal of Haematology. 2001; 112.
9. NCI National Institute of Cancer. What Is Cancer?: Understanding cancer, statistics and cancer disparities. 2015.
10. Organización Mundial de la Salud. OMS. [Online].; 2017 [cited 2017 enero 5. Available from: <http://www.who.int/cancer/about/facts/es>.
11. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. [Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer (4 de febrero)"] Datos Nacionales]; 2017 [cited 2017 Febrero 1. Available from: <http://estadistica/about/facts/cancer/Aguascalientes/es>.
12. Secretaría de Salud Pública. Base de egresos Hospitalarios. Proyecciones de la Población 2010-2050. Boletín Secretaria de Salud Publica. 2016.
13. Dirección General ajunta de Epidemiología. Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes. 2014..
14. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia. CENSIA. [Online].; 2015 [cited 2017 enero 6. Available from: http://censia.salud.gob.mx/contenidos/cancer/cancer_infantil.html].

15. Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales y Hospitales de Alta Especialidad. Registro de superviviente de cáncer. [Online].; 2016 [cited 2017 enero 5. Available from: <https://www.gob.mx/insalud/articulos/registro-desupervivientes-de-cancer>.
16. Perez VP, Montero RS, Frías R, Cárdenas CR. Detection of ETV6 and RUNX1 gene rearrangements using fluorescence in situ hybridization in Mexican patients with acute lymphoblastic leukemia: experience at a single institution.. *Cáncer Genet Cytogenet.* 2005; 162(140).
17. Secretaría de Salud Veracruz. Cáncer en la infancia y la adolescencia. [Online].; 2014 [cited 2018 febrero 16. Available from: <https://www.ssaver.gob.mx/saludpublica/files/2014/02/mensajero-Calnf.pdf>.
18. Hödl S, Auböck L, Reintner F, Sover HP, Müller WD. Blueberry muffin baby: the pathogenesis of cutaneous extramedullary hematopoiesis. *Hautartz.* 2011; 52(11).
19. Jones OY, Spencer CH, Bowyer SL, Dent PB, Gottlieb BS, Rabinovich EE. Multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics.* 2016; 117(80).
20. Rendón H. Mediastinum masses in children with cancer: Causes and clinical issues. *Revista Mexicana de Pediatría.* 2004; 71(4).
21. García M, Badell SA. Actualización Leucemia en la infancia: signos de alerta. *Pediatría Continua.* 2012; 10(1).
22. Huerta , J; Hospital General niversitario Gregorio Marañón. Oncología para el pediatra de Atención Primaria: signos y síntomas sugerentes de patología neoplásica. *Acta Pediátrica Primaria.* 2014; 7(1).
23. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North America.* 2009; 23.
24. Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, Winick N, Pullen J, Hunger SP. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984- 2001: a report from the children's oncology group. *Leukaemia paediatrics.* 2010; 24.
25. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M. Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: data from the trials ALL-BFM 86, 90, and 95. *Klin Paediatrics.* 2005; 217(6).
26. Möricke A, Zimmermann M, Gadner , Stanulla M, Dördelmann M. 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. *Journal of Blood.* 2008; 11(44).
27. Silverman B. *Oncology of Infancy and Childhood. Acute lymphoblastic leukaemia.* 1st ed. editors LSND, editor. Philadelphia: Saunders; 2009.

28. Salter WL, Devidas M, Carroll WL, Winick N, Pullen J, Hunger SP. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984- 2001: a report from the children's oncology group. *Leukaemia*. 2010; 24(35).
29. Schrappe M, Hunger SP, Pui CH. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal Med*. 2012; 366(15).
30. Zapata TM, Klünder M, Cicéro , Rivera R, Ortega R, Córtes G, et al. Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. *Boletín Medico Hospital Infantil Mex*. 2012 mayo ; 69(225).
31. Hafez H, Soliman R. Early Deaths in Pediatric Acute Leukemia: A Challenge in Developing Countries. *Blood Journal*. 2016; 128(22).

ANEXOS

Tabla: Recolección de datos

The image shows a screenshot of an Excel spreadsheet with the following structure:

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	paciente	sexo	edad	inmunofenotipo	cuenta leucocitaria	estadificación de riesgo	estado nutricional	causa directa de muerte	Causa indirecta de muerte	año de defunción	días de tx al momento de defunción
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											
11											

"Aquellos que tienen el privilegio de saber, tienen la obligación de actuar" **Albert Einstein**