



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE PEDIATRÍA "SILVESTRE FRENK FREUND" CENTRO MÉDICO NACIONAL
SIGLO XXI



TÍTULO:

**ANÁLISIS DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD TEMPRANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS CON EL PROTOCOLO ST. JUDE TOTAL XV
EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dra. Isabel de María Benítez Tejera Matricula 97380744
Residente de Segundo año de Oncología Pediátrica
Tel: 22 99 04 46 34 Correo e-: isabelbtz_1907@hotmail.com

TUTOR DE TESIS:

Dra. María de Lourdes Gutiérrez Rivera. Matrícula 98150529
Médico oncólogo peditra. Servicio de Oncología Pediátrica
Tel: 5627-6900 Ext. 22499. Correo-e: lourdes.gutierrez@imss.gob.mx

ASESOR METODOLÓGICO

D. en C. Horacio Márquez González
Servicio de Cardiopatías Congénitas
Correo-e: horaciomarquez84@hotmail.com

Ciudad Universitaria, CDMX. Octubre 2021.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Índice

RESUMEN	3
ANTECEDENTES	4
JUSTIFICACIÓN	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
HIPÓTESIS	12
OBJETIVOS	12
DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	14
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	15
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	15
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	15
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	16
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	17
ASPECTOS ÉTICOS	20
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES	32
REFERENCIAS	33
ANEXOS	36
TABLA 1: ASIGNACIÓN DE RIESGOS PARA EL TRATAMIENTO CON TOTAL XV	36
TABLA 2 – MANTENIMIENTO SEMANAS 1 A 20	36
TABLA 3 - REINDUCCIÓN I RIESGO ESTÁNDAR/ALTO	37
TABLA 4 - REINDUCCIÓN II RIESGO ESTÁNDAR/ALTO	37
TABLA 5 - REINDUCCIÓN I Y II BAJO RIESGO	37
TABLA 6 - SEMANAS 21 A 120	37
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	38
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	43

RESUMEN

La Leucemia Aguda se define como la proliferación clonal anormal de precursores hematopoyéticos linfoides o mieloides por arresto en la diferenciación celular durante la hematopoyesis. Es el cáncer más frecuente en la infancia, representa el 30% de las neoplasias en pediatría. En México, la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en niños menores de 15 años. La supervivencia de los pacientes con LLA ha aumentado hasta 90% en países desarrollados. En la población mexicana, representa la segunda causa de muerte en niños entre 5 y 14 años, con una sobrevivida reportada entre el 50 y 60%. Las causas más frecuentes de morbimortalidad descritas son complicaciones infecciosas, metabólicas, coagulopatías. **Objetivo:** Describir las principales causas de morbimortalidad en el primer año de tratamiento de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda con el protocolo St Jude Total XV en el servicio de Oncología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. **Material y métodos:** Estudio de cohorte retrospectiva con expedientes de pacientes que fueron diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda, tratados con el protocolo St Jude Total XV en el servicio de Oncología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, registrándose el número y características de las complicaciones presentadas durante las diversas fases de tratamiento. Se analizaron los datos con el programa estadístico SPSS versión 21 para Windows. Se realizó un análisis descriptivo de acuerdo con la escala de medición de las variables: las variables cualitativas se expresaron como frecuencias simples y porcentajes; las variables cuantitativas fueron analizadas y fueron expresadas en medidas de tendencia central o de dispersión. Se realizó un análisis de mortalidad con curvas de Kaplan Meier. **Resultados:** Se encontró una proporción hombres a mujeres de 3.1:1, con predominio de leucemias de linaje B (80%), involucro de sistema nervioso central en 16%. Según la clasificación por riesgos, predomina el grupo de riesgo estándar con 76% del total de casos. La tasa de supervivencia reportada a un año del diagnóstico fue de 84%. La fase del tratamiento en la que se registró mayor mortalidad fue el mantenimiento, con un total de 4 defunciones. La causa de morbilidad más importante durante todo el primer año de tratamiento fueron las causas infecciosas, reportándose un total de 95 eventos (62.5% del total de eventos evaluados). **Conclusiones:** Algunas de las características epidemiológicas de la leucemia en nuestra población difieren de las reportadas a nivel mundial. La morbilidad

más frecuentemente encontrada en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda son las complicaciones infecciosas. La fase del tratamiento con mayor morbimortalidad fue el mantenimiento.

ANTECEDENTES

La Leucemia Aguda se define como la proliferación clonal anormal de precursores hematopoyéticos linfoides o mieloides por arresto en la diferenciación celular durante la hematopoyesis. Es el cáncer más frecuente en la infancia, representa aproximadamente el 30% de las neoplasias en pacientes pediátricos ⁽¹⁾ y de estas, la leucemia linfoblástica aguda representa aproximadamente el 80%. En México, la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en los pacientes menores de 15 años de edad, con aproximadamente 2000 casos nuevos por año. La supervivencia de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda ha aumentado hasta 90% en países desarrollados gracias a una estrategia de terapia dirigidas por riesgos, mejor uso de agentes antineoplásicos y cuidados de soporte ⁽²⁾. En la población mexicana, representa la segunda causa de muerte en niños entre 5 y 14 años, con una sobrevida reportada entre el 50 y 60% ⁽³⁾.

El tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda inició desde el año 1950, cuando se comienza a investigar en busca de una "Terapia Total" en el Hospital St Jude en Memphis Tennessee, EE.UU., siendo Sidney Farber el primero en administrar quimioterapia en niños, inicialmente con ácido fólico y posteriormente con aminopterina. Posteriormente, en los años 60, se demuestra el efecto de los esteroides sobre el conteo linfocitario, sin embargo, se reporta una mortalidad del 100% en los pacientes en los que se usó como monoterapia. Entre 1958 y 1962 se realizan los primeros estudios con quimioterapia combinada. En 1962 Hitchings y Elion sintetizan la 6-mercaptopurina. En el año 1960 se funda en la Ciudad de Memphis el Hospital St. Jude bajo la dirección del Dr. Donald Pinkel y fue entre los años 1962 y 1979 que se llevaron a cabo los primeros 9 estudios Totales, en los que se estableció la importancia del uso de quimioterapia combinada a dosis completas y uso de terapia dirigida a sistema nervioso central. El Protocolo Total X fue el primero en establecer terapia dirigida por riesgos, además de mostrar la eficacia de altas dosis de metotrexato y planteó la posibilidad de disminuir el uso de radioterapia dirigida a sistema nervioso central. En el estudio XI, se mostró mejoría en el desenlace de pacientes en los que se usó reintensificación temprana, además de demostrarse los efectos leucemogénicos de las

epipodofilotoxinas. En el estudio Total XII se analizó el beneficio de la terapia individualizada por farmacocinética. En el estudio XIII, se documentó que la intensificación temprana de la terapia intratecal redujo sustancialmente el riesgo de recaída a sistema nervioso central, lo que permitió reducir aun más el uso de radioterapia, situación que se confirmó en el estudio XIII B, con lo que se planteó la posibilidad de la eliminación total de la radiación profiláctica a sistema nervioso central en los estudios subsecuentes, además de demostrarse que la farmacogenética del paciente influye en la toxicidad del tratamiento así como en el desenlace del mismo. Además, fue el primer estudio de tratamiento para leucemia en donde se aplicó la farmacogenética a la terapia, individualizando la dosis de mercaptopurina en el tratamiento de mantenimiento según el polimorfismo del gen que codifica la tiopurina metiltransferasa, buscando reducir la toxicidad hematológica y el riesgo de cáncer secundario. En el estudio XIV, se buscó ajustar la dosis de methotrexate para cada subtipo específico de Leucemia Linfoblástica Aguda ⁽⁴⁾. El protocolo St Jude Total XV contempla una ventana de exposición a metotrexato (para estudio farmacocinético) seguido de 3 fases de tratamiento: Inducción a la Remisión (42 días), Consolidación (8 semanas) y mantenimiento (120 semanas en mujeres y 146 semanas en hombre, incluyendo en esta fase 2 reinducciones ajustadas a riesgo). La fase de Inducción a la Remisión se basa en las 4 drogas que se han considerado históricamente la piedra angular en el manejo de la Leucemia Linfoblástica Aguda (prednisona 40mg/m²/día TD, Vincristina 1.5mg/m²/dosis semanal x 4, Daunorrubicina 25mg/m²/dosis semanal x 2 y L-asparaginasa 10,000 Ui/m² cada 48 hrs por 6 a 9 dosis); posteriormente, se inicia la fase B de la Inducción con 3 drogas (ciclofosfamida 1g/m²/dosis única, citarabina 75mg/m²/día por 8 dosis y 6 mercaptopurina 60mg/m²/día x 14 dosis), con lo que se ha reportado una frecuencia de morbilidad por proceso infeccioso de aproximadamente 20%, en comparación con protocolos Totales previos (XIII y XIV) de hasta 50 a 60% . La Fase de Consolidación consiste en altas dosis de metotrexato ajustadas según el riesgo al que se asigne al paciente [ver Anexos, tabla 1] (2.5 g/m² en pacientes de riesgo bajo y 5 g/m² en pacientes de riesgo estándar y alto riesgo), administradas cada 14 días por 4 dosis, con intensificación a Sistema Nervioso Central mediante quimioterapia intratecal por 4 dosis y 6-mercaptoputina 50mg/m²/día. La fase de mantenimiento contempla 120 semanas con terapia combinada multidroga [ver Anexos, tablas 2 a 6] que incluyen 2 reinducciones adaptadas a riesgo en las semanas 7 a 9 y 17 a 19, respectivamente ⁽⁵⁾.

En la actualidad, se reporta una tasa de mortalidad de 1-2% en la fase de Inducción en países desarrollados, en contraste con un promedio de alrededor de 20% en los países en

desarrollo, la mayoría de los casos asociados a eventos infecciosos ⁽¹⁾. Los períodos que se asocian a mayor morbilidad son aquellos en donde se utilizan estrategias con incremento en dosis de medicamentos de quimioterapia y disminución del intervalo de administración (inducción a la remisión, reinducciones I y II y reintensificación) ⁽⁶⁾.

A nivel mundial, se reporta una tasa de curación global de 70 a 80%, alcanzando 90% en países desarrollados. En México, los resultados del tratamiento han mejorado en los últimos 30 a 40 años, alcanzando tasas de remisión a largo plazo que oscilan entre 55 a más de 80% dependiendo de la localización geográfica, estructura y nivel de especialización de los centros de tratamiento; sin embargo, con reportes de incidencia de muertes tempranas asociadas a tratamiento tan altas como 15% en comparación con 1 a 3% que se presenta en países desarrollados, definiéndose la muerte temprana como las muertes que ocurren durante los primeros 60 días de tratamiento ⁽⁷⁾.

En nuestro país, se han llevado a cabo estudios multicéntricos en hospitales pediátricos de tercer nivel que se encargan de tratar pacientes con esta patología, independientemente del protocolo de tratamiento utilizado. Nuñez-Enriquez reporta una mortalidad global de 36.1% en pacientes tratados con el protocolo Dana-Farber, describiendo las principales causas de muerte con la siguiente frecuencia: sepsis (21.5%), hemorragia (8.7%), neumonía (6.7%) y tiflitis (3.8%). El 12.5% de los pacientes fallecieron como consecuencia directa de la actividad leucémica ⁽⁸⁾

La causa más común de falla al tratamiento es la muerte por complicaciones relacionadas a la leucemia o a su tratamiento. En 1970 se describe una tasa de muerte por complicaciones agudas de hasta 10% que ha disminuido hasta menos de 1% en años recientes en países desarrollados. En países en desarrollo, la muerte por toxicidad relacionada al tratamiento (MRT) representa mayor porcentaje de falla a tratamiento de lo que representan las recaídas, tanto en leucemias linfoblásticas agudas como en Leucemias Mieloides. Las complicaciones agudas se pueden dividir en *complicaciones tempranas*, denominándose así a aquellas que ocurren en las primeras dos semanas de inicio de terapia y generalmente se relacionan con la enfermedad. Las complicaciones tempranas más frecuentes son: alteraciones metabólicas, compresión de vía aérea, coagulopatía, hiperviscosidad / leucoestasis y alteraciones neurológicas. Se denomina *complicaciones en terapia (on-therapy)* a aquellas que ocurren después de las primeras dos semanas de terapia y *complicaciones tardías* se refieren a aquellas que ocurren posterior a la última dosis de quimioterapia. Ambas se relacionan con la toxicidad del tratamiento utilizado. Las

complicaciones en terapia más frecuentes incluyen alteraciones hematológicas, endocrinológicas, gastrointestinales, hepáticas, esqueléticas y neurológicas ⁽⁹⁾.

Se han identificado factores de riesgo asociados a la aparición de complicaciones tanto tempranas como tardías, mismos que se pueden dividir en factores de riesgo asociados al paciente, factores de riesgo asociados a la enfermedad y factores asociados al tratamiento. Entre los factores asociados al paciente, se encuentran el estado nutricional, la edad del paciente, la disfunción o falla concomitante de algún órgano (hepática, renal; entre otras) y factores genéticos inherentes al paciente. Entre los factores asociados a la enfermedad, se encuentran la carga tumoral, el subtipo y la biología molecular específico de la enfermedad.

COMPLICACIONES TEMPRANAS

◆ SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

El síndrome de lisis tumoral es una complicación secundaria a la liberación de componentes celulares por destrucción masiva de células tumorales, puede ser espontánea o posterior al inicio de agentes quimioterapéuticos. La incidencia va del 3 al 26% y su mortalidad varía entre 29 y 79%. Cursa con hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia e hipocalcemia, que clínicamente traduce lesión renal aguda, arritmias cardiacas, complicaciones neurológicas, crisis convulsivas y muerte. La alteración más frecuente es la hiperuricemia, la cual puede precipitar lesión renal por nefropatía obstructiva que se explica porque los nucleótidos de ácidos nucleicos se metabolizan a hipoxantina por la xantina oxidasa y se convierten en xantina para terminar con la formación de ácido úrico, el cual de forma normal se elimina vía renal. En el síndrome de lisis tumoral se supera la capacidad renal excretora y se acumula el ácido úrico, lo que por tanto produce hiperuricemia. Posteriormente el ambiente ácido de los túbulos colectores renales provoca que el ácido úrico se cristalice y precipite en la nefrona distal, lo que ocasiona obstrucción tubular y lesión renal aguda obstructiva. Las células neoplásicas tienen niveles altos de fosfato y cuando se liberan de manera secundaria a la lisis celular y disminuyen la eliminación renal, se presenta hiperfosfatemia con hipocalcemia secundaria. la alteración más precoz y que expone la vida es la hiperpotasemia, que ocurre por la liberación celular de potasio, así como la lesión renal ⁽¹⁰⁾

◆ COMPRESIÓN DE ESTRUCTURAS MEDIASTINALES

Se espera aumento de volumen de ganglios linfáticos hiliares y timo en hasta 50 a 60% de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de células T. Aproximadamente el 50% de los pacientes con masa mediastinal cursan con compresión de la tráquea, uno o ambos bronquios principales, pero solo el 10% tiene compresión sintomática severa de la vía aérea, lo que se considera una urgencia médica ⁽¹¹⁾. Los síntomas y signos incluyen: tos no productiva, disnea, ortopnea, fatiga, dolor torácico, cianosis, estridor, sibilancias; por lo que todos los niños deben contar con radiografía de tórax a su ingreso y, en caso de cursar con masa mediastinal, tomografía de tórax para valorar el grado de compromiso de las estructuras adyacentes, especialmente de la vía aérea.

Otra de las complicaciones asociadas a compresión mediastinal es el síndrome de vena cava superior, pues esta estructura es susceptible a compresión porque se encuentra rodeada de tejido linfoide, se apoya contra estructuras relativamente rígidas y tiene una pared delicada con baja presión intraluminal. La obstrucción sintomática ocurre en menos de 5% de los niños con involucro mediastinal ⁽¹²⁾. Los síntomas incluyen mareo, cefalea, edema facial y a la exploración física los pacientes se presentan con cianosis, plétora facial, circulación colateral a nivel de tórax, papiledema, edema de extremidades superiores, y pulso paradójico. El tratamiento incluye anticoagulación con heparina de bajo peso molecular en algunos casos, así como tratamiento temprano de la leucemia para resolver la compresión extrínseca de la vena cava superior. En general, el Síndrome de vena cava superior no representa una urgencia; sin embargo, en la mayoría de los niños en los que se presenta, cursa concomitantemente con síndrome de compresión de vía aérea.

◆ COAGULOPATÍAS

La mayoría de los pacientes presentan trombocitopenia al diagnóstico, clínicamente con petequias, hematomas o sangrado activo. Aunque las coagulopatías que se complican con sangrado masivo son más frecuentes en las Leucemias Mieloides que en la LLA, en ésta los hallazgos más frecuentes por laboratorio son trombocitopenia, elevación de fibrinógeno y otros factores de coagulación, como factor V, VIII, IX y XI ⁽¹³⁾. Otro hallazgo asociado a hipercoagulabilidad es el síndrome de leucoestasis, que consiste en deterioro neurológico o ventilatorio progresivo por infiltración y oclusión de vasos sanguíneos de pequeño calibre por el acúmulo de blastos en estas estructuras. Anteriormente, este síndrome representaba alrededor de 20% de mortalidad en pacientes con leucemia mieloide aguda, actualmente ronda el 3% de mortalidad y es aún menor en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica. La leucoestasis es consecuencia no sólo de la carga tumoral al diagnóstico,

sino de las características de los blastos relacionadas con deformabilidad, tamaño, marcadores de superficie y su capacidad de invasión a los tejidos. Los signos y síntomas incluyen sensación de falta de aire, disnea, taquipnea, hipoxia, confusión, somnolencia, delirium y coma. El tratamiento consiste en aporte de líquidos elevados, tratamiento expedito de la leucemia y terapia de soporte.

◆ COMPLICACIONES INFECCIOSAS

La mayoría de las muertes asociadas al tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda se relacionan con procesos infecciosos. Los eventos de fiebre y neutropenia son la principal causa relacionada a proceso infeccioso. La neutropenia es consecuencia directa del tratamiento usado en la leucemia. Se define neutropenia como una cuenta absoluta de neutrófilos menor de 500, y neutropenia profunda como una cuenta absoluta de neutrófilos menor a 100. Se considera fiebre a una temperatura oral de 38°C durante una hora o una temperatura aislada igual o mayor de 38.3°C. Las infecciones más frecuentes que cursan sin neutropenia son: tracto respiratorio superior, oído, hematológicas y gastrointestinales ⁽²⁾. Las fases del tratamiento con mayor probabilidad de presentar complicaciones infecciosas son la Inducción a la remisión y en las Reinducciones.

COMPLICACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO

◆ TROMBOSIS

Los pacientes con leucemia pueden tener alteraciones en cualquiera de las 3 o en todas las anormalidades que condicionan un estado de hipercoagulabilidad: flujo sanguíneo anormal, alteración de los hemocomponentes (plaquetas o factores de coagulación) o alteración en las paredes del endotelio vascular ⁽¹⁴⁾. Es más frecuente que esta complicación ocurra durante la inducción a la remisión, asociada a medicamentos como vincristina, L-asparaginasa y esteroides. Los sitios más frecuentes de trombosis incluyen el sistema nervioso central, las venas subclavias en localizaciones cercanas a un catéter venoso central, y las extremidades inferiores ⁽¹⁵⁾. Los síntomas de trombosis en sistema nervioso son cefalea intensa, irritabilidad, estado mental alterado, crisis convulsivas o cualquier combinación de estos síntomas. Los síntomas de trombosis en las venas yugulares internas, subclavias o vena cava superior producen principalmente edema y dolor.

◆ COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES

La mucositis, o inflamación de las superficies mucosas, es una complicación frecuente durante el tratamiento. Las localizaciones incluyen boca, esófago, estómago, duodeno y colon. Se clasifica por la Organización Mundial de la Salud (OMS), según su severidad, en grados 1 a 4, siendo los grados 3 y 4 tratados con terapia intravenosa y en ocasiones con nutrición parenteral. Se reporta una incidencia global de mucositis en Leucemia Linfoblástica Aguda de 2 a 52%, según el protocolo de tratamiento utilizado, siendo más frecuentemente asociada al uso de altas dosis de metotrexato y/o citarabina. Las medidas de prevención contra esta complicación están bien descritas, y consisten en adecuada higiene oral, hiperhidratación y alcalinización de orina ⁽¹⁶⁾.

◆ HEPATOTOXICIDAD

Pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda o Leucemia Mieloide Aguda pueden debutar con elevación de transaminasas o hiperbilirrubinemia, sin embargo, es mucho más frecuente que se desarrolle hepatitis, colestasis y/o disfunción hepática como consecuencia del tratamiento con quimioterapia ⁽¹⁷⁾. En general, la toxicidad que se limita a cambios bioquímicos y no tiene implicaciones clínicas es lo más frecuente; por ejemplo, en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato se espera una elevación de transaminasas sin repercusión clínica. En este tipo de pacientes, no está indicada la suspensión del tratamiento, se sugieren únicamente medidas de sostén. Sin embargo, en pacientes con síndrome colestásico, sí está indicada la reducción de dosis o suspensión transitoria de la quimioterapia.

JUSTIFICACIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) representa el cáncer más frecuente en la población pediátrica, con una tasa de curación reportada en la actualidad de hasta 90% y una tasa de mortalidad relacionada a tratamiento de hasta 3% en países desarrollados. En México, representa la primera causa de muerte en pacientes pediátricos en etapa escolar, y se ha reportado una tasa de mortalidad de hasta 15% en las primeras fases de tratamiento, lo que representa el triple de lo reportado en la literatura mundial. Así mismo, la incidencia de Leucemia Linfoblástica Aguda en nuestro país triplica las cifras mostradas en países desarrollados; según el último reporte del CeNSIA, tiene una incidencia general de 78.1

casos / millón / año (49.8 - 52% del total de cánceres de la infancia), lo que denota un problema trascendente de salud en la etapa infantil.

En la actualidad, existen pocos estudios en México que aborden las causas de morbi - mortalidad relacionada a tratamiento en Leucemias Linfoblásticas Agudas; así mismo, existe una gran diversidad de protocolos que se aplican según la experiencia y recursos de cada unidad hospitalaria, por lo que los resultados de estos análisis se deben individualizar para optimizar las conclusiones al respecto y mejorar las estrategias de tratamiento y medidas de soporte que puedan reducir las tasas de morbi-mortalidad en nuestro país.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI es un centro de referencia Nacional para pacientes oncológicos, siendo la Leucemia Linfoblástica Aguda el padecimiento oncológico más frecuente en nuestra población. Las principales causas de mortalidad temprana y morbilidad se relacionan a complicaciones infecciosas, metabólicas y coagulopatías. El tratamiento de sostén en pacientes con leucemia linfoblástica aguda se debe enfocar en tratar estas complicaciones de manera adecuada y, en consecuencia, disminuir la mortalidad en este grupo de pacientes.

En el año 2017, se conforma formalmente la Clínica de Leucemia Linfoblástica Aguda del servicio de oncología pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, implementando en el marco de trabajo el protocolo St Jude Total XV ajustado a la clasificación por riesgos para el tratamiento de este grupo de pacientes, por lo que es necesario conocer cuáles son las principales complicaciones asociadas a este protocolo de tratamiento así como las causas de mortalidad temprana en nuestro medio, por lo que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda tratados con el protocolo St Jude TOTAL XV: ¿Cuál será la supervivencia, porcentaje de mortalidad y la incidencia acumulada de complicaciones tempranas (lisis tumoral, fiebre y neutropenia, choque séptico, trombosis) a 12 meses?

HIPÓTESIS

Debido a que se trata de un estudio retrospectivo en el cual los pacientes ya fueron tratados y seguidos, no se calculó de tamaño de muestra ya que todos los niños en tratamiento con el protocolo Total XV fueron incluidos. Con base en la casuística reportada por Nuñez – Enriquez ⁽¹⁸⁾, se esperaba que la supervivencia fuera de 80% a 12 meses planteando la siguiente hipótesis de trabajo:

- En pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en tratamiento con esquema St Jude TOTAL XV, se tendrá una supervivencia a 12 meses de 80%.
- Las principales causas de morbilidad asociadas a tratamiento se relacionarán a patologías infecciosas, metabólicas y coagulopatías, acorde a lo reportado a nivel mundial

OBJETIVOS

➤ **Objetivo General**

En pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda tratados con el protocolo St Jude TOTAL XV: describir la supervivencia, porcentaje de mortalidad e incidencia acumulada de complicaciones (lisis tumoral, fiebre y neutropenia, choque séptico, trombosis) a 12 meses del diagnóstico.

➤ **Específicos**

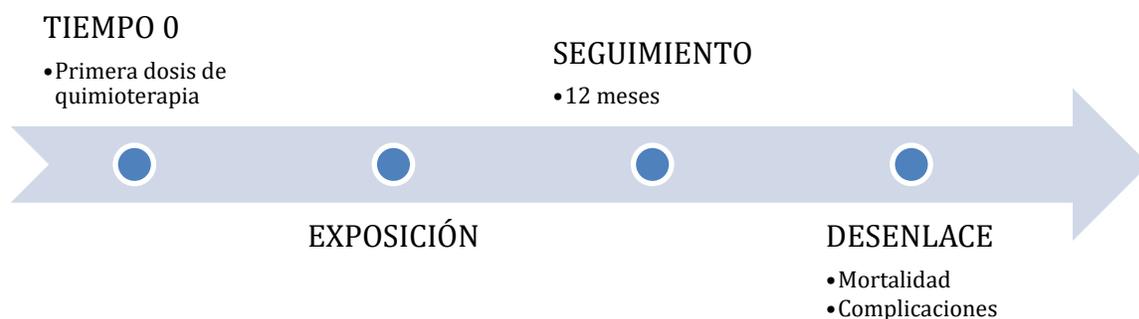
- Reportar el porcentaje de mortalidad en el primer año de tratamiento de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda con el protocolo St Jude Total XV en el servicio de Oncología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI
- Conocer la frecuencia y describir las complicaciones durante el primer año de tratamiento de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda con el protocolo St Jude Total XV en el servicio de Oncología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI
- Analizar la frecuencia de presentación de complicaciones y mortalidad según la fase de tratamiento (inducción a la remisión, consolidación, mantenimiento y reinducción I y II) en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda con el protocolo St Jude Total XV en el servicio de Oncología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Establecer diferencias en la frecuencia de presentación de complicaciones y mortalidad en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda con el protocolo St Jude Total XV en el servicio de Oncología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI según el grupo de riesgo asignado (bajo, estándar, alto).

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Para contestar la pregunta de investigación se planteó un estudio de cohorte retrospectiva con los expedientes de pacientes que fueron diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda y tratados con el protocolo St Jude Total XV en el servicio de Oncología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, registrándose el número y características de las complicaciones presentadas durante las diversas fases de tratamiento.

Las características del diseño de cohorte se garantizaron de la siguiente forma:

- *Característica de la cohorte:* todos reunieron los criterios de selección.
- *Tiempo 0* – momento que se administró la primera dosis de quimioterapia.
- *Exposición:* Debido a que esta cohorte tiene fines descriptivos de supervivencia y complicaciones, no se realizó un análisis según variables de exposición.
- *Seguimiento:* Se realizó seguimiento de los pacientes por 12 meses
- *Desenlaces:* Mortalidad registrada hasta el décimo segundo mes y las complicaciones según la fecha en que se presentaron en el período de seguimiento.



- **Lugar donde se realizó el estudio:** Servicio de Oncología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI
- **Periodo de Estudio:** 1º de Enero de 2017 a 1º de Mayo de 2020
- **Universo de Trabajo:** Expedientes clínicos de pacientes pediátricos de 1 a 17 años con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda tratados con el protocolo St Jude

Total XV en el servicio de Oncología Pediátrica del Centro Médico Nacional Siglo XXI

- **Tipo de Muestreo:** No probabilístico, por conveniencia según los criterios de selección. Se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda tratados con el protocolo St Jude Total XV en el servicio de Oncología Pediátrica del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de tiempo establecido

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Se incluyeron todos los pacientes sin distinción de sexo
- Edad pediátrica de 1 a 17 años
- Diagnóstico de primera vez de Leucemia Linfoblástica Aguda tratados con el protocolo St Jude Total XV en el servicio de Oncología Pediátrica del Centro Médico Nacional Siglo XXI y que hayan cumplido un año de tratamiento y/o fallecido en este periodo de tiempo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con antecedente de tratamiento previo de Leucemia Linfoblástica Aguda en recaída
- Pacientes fuera del rango de edad establecido para esta investigación.
- Pacientes que hayan sido tratados con protocolos distintos a St Jude Total XV.
- Pacientes con antecedente de neoplasias previas y que hayan recibido quimioterapia.
- Pacientes con causas de mortalidad que no estén relacionadas al tratamiento antineoplásico o a su patología de base

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con pérdida de seguimiento por abandono de tratamiento antes de completar un año del mismo.
- Pacientes con expediente incompleto para su análisis (Se agregó a este rubro a aquellos pacientes cuya fecha de defunción fue antes o durante el año 2018, ya que por organización administrativa en esta unidad hospitalaria estos expedientes ya no se encuentran disponibles para su análisis en físico).

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

El presente protocolo fue sometido a la autorización del Comité de Ética e Investigación en Salud de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI y tras su autorización, se procedió a identificar a los pacientes con diagnóstico de primera vez de Leucemia Linfoblástica Aguda en la base de datos del servicio de Oncología Pediátrica.

Posteriormente, se realizó la revisión de los expedientes clínicos para el llenado de la hoja de recolección de datos, documentando en ella cada evento de complicaciones relacionadas a la patología de base y al tratamiento con quimioterapia. Además, se registró de manera independiente el estado del paciente tras un año de seguimiento (vivo o muerto) y se describieron las causas de mortalidad para su análisis.

Los datos obtenidos se agruparon en una hoja de trabajo de Excel para su posterior análisis estadístico de acuerdo con el diseño de este estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con los datos obtenidos, se realizó un análisis descriptivo de acuerdo con la escala de medición de las variables. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias simples y porcentajes; las variables cuantitativas fueron analizadas y de acuerdo con su distribución paramétrica o no, fueron expresadas en medidas de tendencia central (promedios o medianas) y de dispersión (rangos intercuartílicos o desviación estándar). El cálculo epidemiológico de la tasa de incidencia acumulada para las complicaciones se realizó con la siguiente fórmula:

- Incidencia acumulada: $(\text{casos}) / (\text{total de sujetos expuestos}) \times 100$
- Densidad de incidencia por complicación: $(\text{número de complicaciones}) / (\text{suma de tiempo persona})$

Se realizó el análisis de supervivencia con curvas de Kaplan Meier. Finalmente, se analizó la tasa de letalidad y se describió de acuerdo a las fases de tratamiento, así como se estimó el porcentaje global de mortalidad en la población analizada.

El programa estadístico que se utilizó fue SPSS versión 21 para Windows.

FACTIBILIDAD: Los recursos materiales utilizados para esta investigación generaron costos económicos bajos y fueron subsidiados por el tesista y el investigador principal; el equipo de cómputo utilizado para el análisis de los datos es propiedad del tesista, y el resguardo de la información se realizó en el equipo de cómputo del Servicio de Oncología pediátrica. El servicio de Oncología Pediátrica se ha caracterizado desde su creación por el diseño de múltiples estudios de investigación, trabajos de tesis y publicación de artículos.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

- **Variable(s) Dependientes(s)**
 - Porcentaje (o tasa) de mortalidad en el 1er año de tratamiento
 - Frecuencia de complicaciones asociadas a tratamiento con el protocolo Total XV
 - Supervivencia estimada a 1 año del inicio del tratamiento con el protocolo Total XV

- **Variable(s) Independiente(s)**
 - Protocolo St Jude Total XV ajustado a riesgos para Leucemia Linfoblástica Aguda de la Infancia

Variable	Tipo de Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Unidad de medición
Edad	Confusora Independiente	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Tiempo en años transcurridos desde el nacimiento a la fecha de evaluación clínica endocrinológica.	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Confusora Independiente	Condición orgánica que distingue a un hombre de una mujer.	Sexo identificado durante la evaluación clínica endocrinológica.	Cualitativa dicotómica	Hombre Mujer

Cuenta leucocitaria al diagnóstico	Confusora Independiente	Número de leucocitos en la biometría hemática al ingreso del paciente	Número de leucocitos reportados en miles/microlitro en la primera biometría hemática del paciente.	Cuantitativa continua	<20,000 Miles/microlitro 20,000-50,000 Miles/microlitro >50,000 Miles/microlitro
Clasificación de leucemia según riesgo	Independiente	Grupo que se le asigna a un paciente según las características asociadas a su enfermedad de base.	Riesgo de recaída asignado a un paciente según características clínicas, bioquímicas y moleculares asociadas a la enfermedad de base.	Cualitativa nominal.	Riesgo estándar/alto Bajo riesgo
Fase de tratamiento	Independiente.	Momento del tratamiento con Protocolo St. Jude Total XV.	Momento del tratamiento St. Jude Total XV que implica drogas antineoplásicas a dosis establecidas, según el grupo de riesgo al que se asigne al paciente.	Cualitativa nominal.	Primera fase: Inducción a la remisión. Duración: 43 días. Segunda fase: Consolidación. Duración 2 meses. Tercera fase: Mantenimiento. Duración 120 semanas. Incluye reinducción I (semanas 7 a 9) y reinducción II (semanas 17 a 19).
Complicaciones asociadas a tratamiento.	Dependiente	Resultado desfavorable de una enfermedad, condición de salud o tratamiento.	Resultado desfavorable de pacientes con leucemia linfoblástica aguda asociado a su tratamiento	Cualitativa Nominal.	1.Hemorragia 2. Complicaciones infecciosas a. Con neutropenia b. Sin neutropenia 3. Complicaciones neurológicas

			con protocolo St. Jude Total XV.		4.Daño hepático / hepatitis 5.Daño renal 6. Mucositis a. Grado I b. Grado II c. Grado III d. Grado IV 7. Lisis tumoral.
Mortalidad relacionada a tratamiento.	Dependiente.	Cantidad de personas que mueren en un lugar y período de tiempo determinados en relación con el total de la población.	Cantidad de pacientes con diagnóstico de leucemia que mueren en el primer año de tratamiento con Protocolo St. Jude Total XV en HPCMNSXXI.	Cuantitativa Continua	Se expresará en porcentaje de pacientes muertos en el primer año de tratamiento.

ASPECTOS ÉTICOS

Este protocolo fue diseñado con base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptados por la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia de Junio de 1964 con última nota de clarificación del párrafo 30 agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004. También se realizó de acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud vigente en el Título Segundo, capítulo primero, artículo 17, fracción I, II, III y en la obligación de los investigadores clínicos. Además, se ajusta a las normas institucionales en materia de investigación científica y fue sometido al aval del Comité de Ética en Investigación del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

De acuerdo con los lineamientos comentados, se clasificó como una investigación **sin riesgo**, ya que por su diseño no se afectó la integridad física o emocional de los sujetos en estudio, al tratarse de un análisis retrospectivo de expedientes clínicos.

La información obtenida de la presente investigación conservó la privacidad de los pacientes, mediante un sistema de codificación que fue realizado por el investigador principal y el tesista, omitiendo datos personales tanto en la hoja de recolección como en su posterior análisis, asignando un número de folio consecutivo a cada expediente analizado y solo los investigadores principales tuvieron acceso a este sistema de codificación. Los datos fueron almacenados en una memoria externa que quedará al resguardo del investigador principal, Dra. María de Lourdes Gutiérrez Rivera, por un tiempo de cinco años en la oficina de Oncología y fue protegida con una contraseña.

La presente investigación no implicó intervenciones directas sobre la población analizada por lo que se otorgó la exención de la carta de consentimiento informado.

RESULTADOS

Se identificaron un total de 46 pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA); sin embargo, se excluyeron un total de 21 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión establecidos (7 pacientes en recaída, 5 pacientes finados previo a 2019, 5 expedientes incompletos, 3 pacientes con inducción a la remisión con un protocolo diferente a Total XV, 1 por inducción a la remisión incompleta) por lo que se incluyeron un total de 25 pacientes para este estudio.

Las características generales y demográficas de los pacientes al diagnóstico (tabla 1) denotan un comportamiento poblacional muy característico en los pacientes analizados. La distribución por sexos fue de 19 hombres (76%) y 6 mujeres (24%), con una dominancia clara del sexo masculino. La distribución por grupos de riesgo fue: 5 pacientes de riesgo bajo (20%), 19 pacientes de riesgo estándar (76%) y 1 paciente de riesgo alto (4%). En cuanto al estatus al diagnóstico del Sistema Nervioso Central (SNC), 21 pacientes se catalogaron como SNC1 (84%), 1 como SNC 2 (4%) y 3 pacientes como SNC3 (12%).

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes al diagnóstico (n=25)

		n	%
<i>Sexo</i>	Hombre	19	76.00%
	Mujer	6	24.00%
<i>Estirpe</i>	Linaje B	20	80.00%
	Linaje T	5	20.00%
<i>SNC</i>	SNC 1	21	84.00%
	SNC 2	1	4.00%
	SNC 3	3	12.00%
<i>Riesgo</i>	Bajo riesgo	5	20.00%
	Riesgo estándar	19	76.00%
	Alto riesgo	1	4.00%
<i>Estancia en UTIP</i>	Sí	7	28.00%
	No	18	72.00%
<i>Estado actual</i>	Vivo	19	76.00%
	Muerto	6	24.00%
<i>Fase de la defunción</i>	Vivos	21	84.00%
	Inducción a la remisión	1	4.00%
	Consolidación	0	0.00%

Mantenimiento, semanas 1 a 52	2	8.00%
Mantenimiento, semanas 52-120	1	4.00%
Reinducción 1	0	0.00%
Reinducción 2	0	0.00%

Las características bioquímicas de los pacientes a su diagnóstico se describen en la tabla 2. Los resultados analizados denotan que la línea celular más frecuentemente afectada fue la plaquetaria encontrándose trombocitopenia al diagnóstico en 60% de los pacientes.

Tabla 2. Características bioquímicas de los pacientes

	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
<i>Edad en años</i>	6	3	11
<i>Hb (g/dL)</i>	8.8	7.2	10.2
<i>leucocitos (cel/mm³)</i>	8230	3175	20500
<i>Neutrofilos (cel/mm³)</i>	1250	300	2770
<i>Linfocitos (cel/mm³)</i>	6520	2700	14410
<i>Plaquetas (cel/mm³)</i>	59000	22000	180500
<i>DHL (mg/dL)</i>	923	638	1726

Se registraron en total 159 eventos que se identificaron como “complicaciones”, reportándose las siguientes frecuencias absolutas de acuerdo con la fase de tratamiento: 9 previas al inicio de quimioterapia, 38 durante la fase de inducción a la remisión, 16 durante la fase de consolidación, 58 durante las primeras 52 semanas de mantenimiento (20 durante la reinducción I y 16 durante la reinducción II).

Las diferentes complicaciones y su frecuencia durante cada una de las etapas de tratamiento se describen en la tabla 3, resaltando el síndrome de lisis tumoral como la principal morbilidad previo al inicio de tratamiento, y siendo las complicaciones infecciosas la causa de morbilidad más frecuente en el resto de las fases analizadas.

Tabla 3. Complicaciones relacionadas al tratamiento, agrupadas por fases.

<i>Complicaciones previas al inicio de quimioterapia</i>		
	n = 9	casos x 100 pacientes
<i>Hemorragia</i>	1	4.5
<i>Lisis tumoral</i>	4	18.2
<i>Síndrome de Vena Cava Superior</i>	1	4.5
<i>Complicaciones infecciosas</i>	1	4.5
<i>Derrame pericárdico</i>	0	0.0
<i>Lesión medular</i>	1	4.5
<i>Hipercalcemia maligna</i>	1	4.5

<i>Complicaciones durante la inducción</i>		
	n=17	77.3
<i>Hemorragia</i>	2	9.1
<i>Lisis tumoral</i>	1	4.5
<i>Infecciosas</i>	10	40.0
<i>Muerte</i>	0	0.0
<i>Cefalea postpunción</i>	2	9.1
<i>Neuropatía por vincristina</i>	3	13.6
<i>Pancreatitis</i>	3	13.6
<i>Litiasis vesical</i>	1	4.5
<i>Síndrome de realimentación</i>	1	4.5
<i>Diabetes asociada a esteroides</i>	1	4.5
<i>Encefalopatía posterior reversible</i>	1	4.5
<i>Hipertensión arterial sistémica</i>	1	4.5
<i>Anafilaxia</i>	1	4.5

<i>Fase de consolidación</i>		
	n=13	59.1
<i>Hemorragia</i>	1	4.5
<i>Infecciosas</i>	7	31.8
<i>Neurológicas</i>	1	4.5
<i>Hepatitis</i>	4	18.2
<i>Lesión renal aguda</i>	1	4.5
<i>Mucositis</i>	2	9.1

<i>Fase de mantenimiento</i>		
	n=22	100.0
<i>Hemorragia</i>	0	0.0
<i>Trombosis</i>	2	9.1
<i>Infecciosas</i>	40	181.8
<i>Complicaciones neurológicas</i>	0	0.0

<i>Hepatitis</i>	1	4.5
<i>Lesión renal</i>	0	0.0
<i>Mucositis</i>	1	4.5
<i>Muerte</i>	2	9.1
<i>Trombo auricular</i>	3	13.6
<i>ERGE</i>	3	13.6
<i>Neuropatía por vincristina</i>	3	13.6
<i>Pancreatitis</i>	2	9.1

<i>Fase de reinducción I</i>	14	63.6
<i>Hemorragia</i>	0	0.0
<i>Trombosis</i>	0	0.0
<i>Infeciosas</i>	18	81.8
<i>Complicaciones neurológicas</i>	0	0.0
<i>Hepatitis</i>	0	0.0
<i>Lesión renal</i>	0	0.0
<i>Mucositis</i>	0	0.0
<i>Pancreatitis</i>	1	4.5
<i>Fase de reinducción II</i>	11	50.0
<i>Hemorragia</i>	2	9.1
<i>Trombosis</i>	0	0.0
<i>Infeciosas</i>	11	50.0
<i>Complicaciones neurológicas</i>	0	0.0
<i>Hepatitis</i>	2	9.1
<i>Lesión renal</i>	0	0.0
<i>Mucositis</i>	0	0.0
<i>Muerte</i>	0	0.0
<i>Colecistitis</i>	1	4.5

Se identificaron 7 pacientes que durante alguna de las complicaciones ameritaron estancia en terapia intensiva pediátrica, involucrándose soporte con vasopresores y/o ventilación mecánica. Según la fase del tratamiento en la que se encontraban, 2 pacientes ameritaron traslado a unidad de terapia intensiva durante fase de Inducción a la Remisión, 2 pacientes durante la Reinducción I y 3 pacientes durante el mantenimiento (semanas 16, 40 y 49).

Del total de pacientes analizados, actualmente 19 viven, 4 fallecieron durante el tratamiento con Protocolo TOTAL XV y 2 fallecieron encontrándose en protocolos de tratamiento para

recaídas, uno de ellos catalogado como alto riesgo por presentar rearrreglos *MLL*, con recaída de linaje mieloide.

De los 4 pacientes que fallecieron durante el tratamiento con protocolo Total XV, 1 falleció durante la inducción a la remisión (día +20) con diagnóstico de choque séptico + colon neutropénico + hemorragia intracraneal; 2 fallecieron dentro de las primeras 52 semanas de Mantenimiento (semana 16 y semana 43) con diagnósticos de choque séptico + Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) grave y neumonía nosocomial, respectivamente. 1 paciente falleció entre las semanas 52 a 120 de mantenimiento (semanas 88 a 91) con diagnóstico de choque séptico + colon neutropénico; este último paciente no se incluyó en la tasa de mortalidad dado que falleció después de los 12 meses de tratamiento.

La tasa de mortalidad temprana (dentro de los 12 meses a partir del diagnóstico) fue de 12% (3 de 25 pacientes analizados).

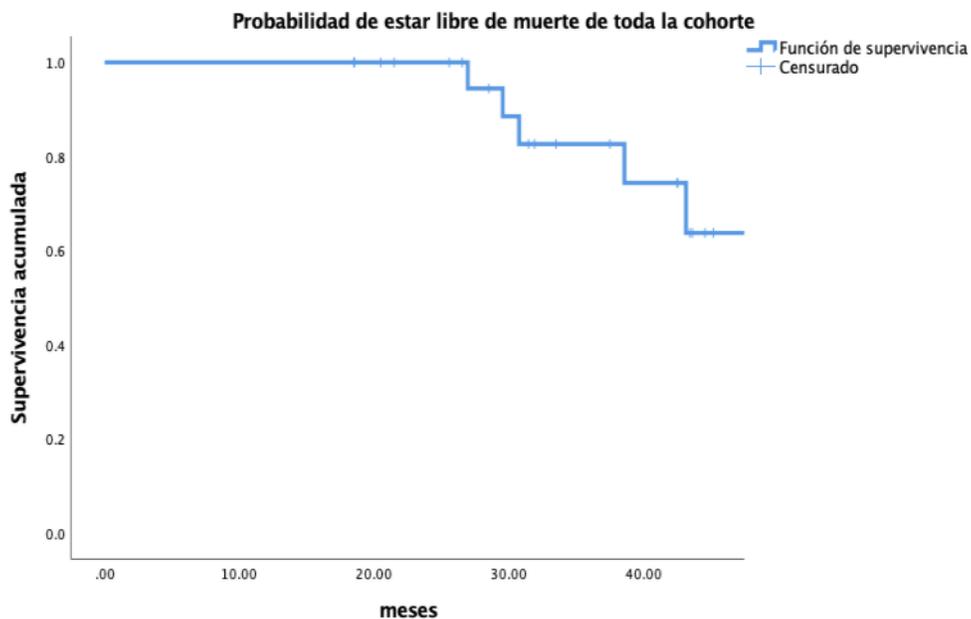
Cabe mencionar que, de los pacientes que fueron excluidos del análisis por no encontrarse su expediente en físico en esta unidad hospitalaria, se sabe por referencia interna que existen 4 defunciones y 1 paciente vivo y en remisión a la actualidad. Estos pacientes, si bien no se pudieron incluir para el análisis de morbilidad por falta de datos completos, sí se pudieran ingresar al análisis de mortalidad, lo que incrementaría la tasa de mortalidad a 12 meses a 23% (7 de 30 pacientes); sin embargo, este grupo corresponde a pacientes que iniciaron tratamiento en el marco de la implementación del protocolo TOTAL XV en nuestra unidad hospitalaria por lo que existe una clara disminución de porcentaje de mortalidad conforme se han mejorado las medidas de soporte y se generó mayor experiencia para la aplicación de este protocolo de tratamiento, siendo la incidencia de mortalidad temprana en el último año analizado de 15% (2 de 13 analizados).

Tabla 4. Tasa de mortalidad y letalidad según fase de tratamiento.

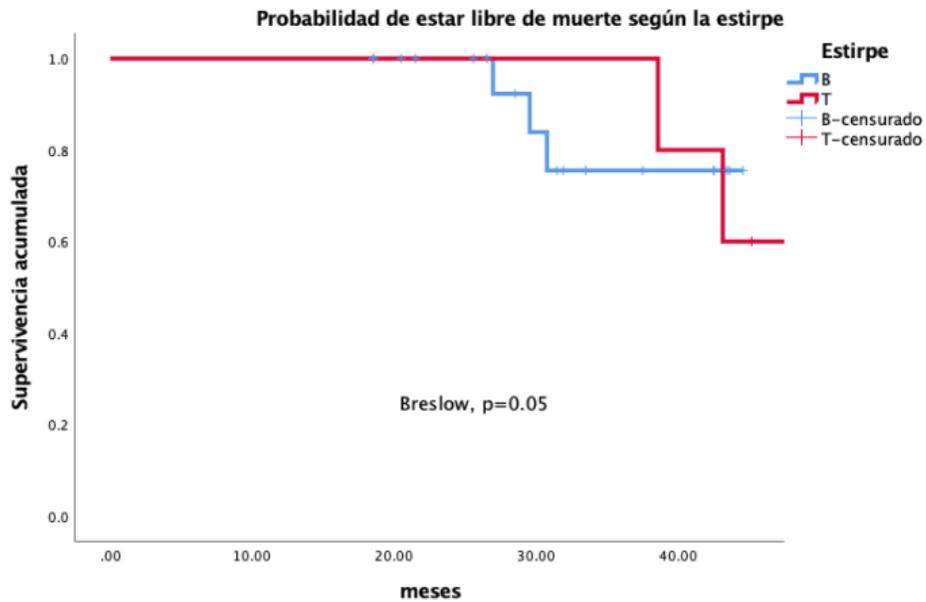
	Número de pacientes que presentaron complicaciones	tasa*100	muerte	letalidad*100
Inducción a la remisión	17	77.3	1	5.9
Consolidación	13	59.1	0	0.0
Mantenimiento, semanas 1 a 52	22	100.0	2	9.1
Mantenimiento, semanas 52-120	-	-	1	4.5
Reinducción 1	14	63.6	0	0.0
Reinducción 2	11	50.0	0	0.0

Se analizó la posibilidad de estar libre de muerte de la cohorte, encontrándose una probabilidad de 63% a 45 meses de forma global, y de 84% a 12 meses, lo cual se ilustra en la gráfica 1. Se analizó esta probabilidad en relación con variables de linaje y de asignación de riesgo, resultando la probabilidad de muerte a 45 meses en pacientes con leucemia de células B de 75% y de pacientes con leucemia de células T de 60%. Los pacientes de riesgo estándar tienen una probabilidad de estar libre de muerte a 45 meses de 58% en comparación con los pacientes de riesgo bajo, en los que la supervivencia en el tiempo analizado fue del 100%. Se dejó fuera de este análisis al paciente de alto riesgo por tratarse únicamente de un paciente que murió en recaída, lo que podría fungir como sesgo ya que esta se presentó casi 50 meses después de su diagnóstico. Ambas variables analizadas (linaje y riesgo) fueron estadísticamente significativas (Gráficas 3 y 4).

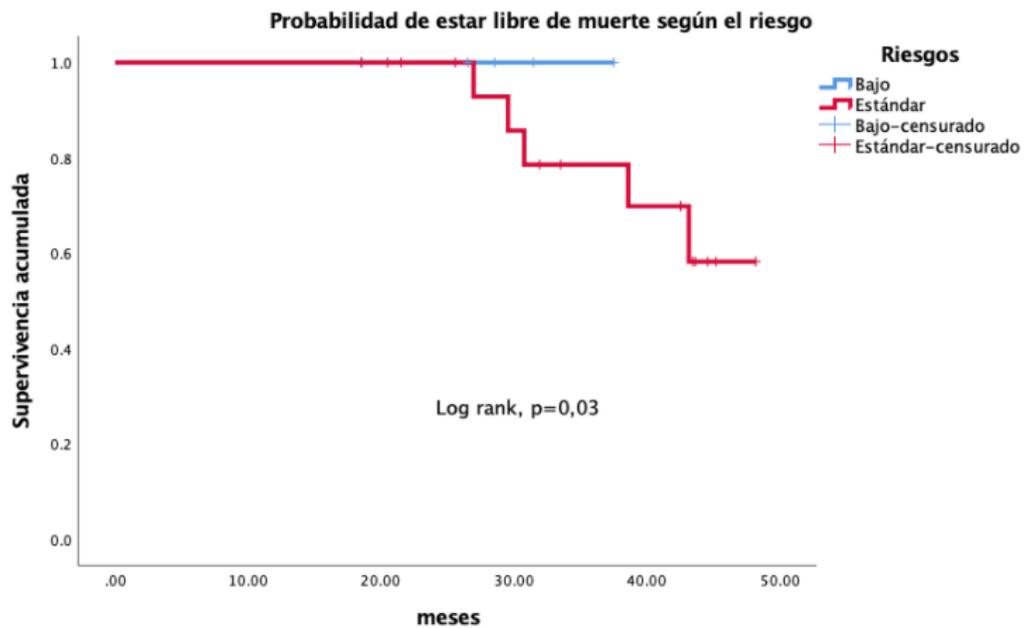
Gráfica 1. Probabilidad de estar libre de muerte de la cohorte, a 45 meses del diagnóstico.



Gráfica 2. Probabilidad de estar libre de muerte a 45 meses según la estirpe (linaje B o linaje T).



Gráfica 3. Probabilidad de estar libre de muerte a 45 meses según el riesgo asignado (riesgo bajo o riesgo estándar).



DISCUSIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en el grupo de pacientes pediátricos. El Observatorio Global de Cáncer (Global Cancer Observatory, GLOBOCAN) reporta una incidencia global de 3.2 casos nuevos por 100,000 habitantes, con un predominio en el grupo masculino ⁽²⁰⁾, hallazgo que es respaldado por nuestro trabajo, encontrándose una proporción hombres a mujeres de 3.1:1, lo cual es llamativamente mayor a lo reportado a nivel mundial, donde se describen relaciones hombre : mujer de 1.1 – 1.7 : 1 ^(21, 22), lo cual denota la particularidad del comportamiento demográfico en la raza latina y, particularmente, en los mexicanos; sin embargo, este parámetro también puede ser explicado por la cantidad de pacientes analizados en nuestro protocolo, con un tamaño de muestra limitado para poder hacer una generalización a la población mexicana pero sí da la pauta para futuros análisis incrementando el tamaño de muestra para este parámetro en particular.

En cuanto a las características de la LLA, se encontró un predominio de leucemias de linaje de células B (80%) lo cual es concordante con la bibliografía internacional; así como SNC 1 (84%) seguido en frecuencia por SNC 3 (12%) Este último parámetro puede ser explicado por una tendencia general al subdiagnóstico de SNC 2 en nuestro país. En total se registró un involucro de sistema nervioso central (SNC 2 y 3) del 16%, porcentaje mayor al descrito de manera global para leucemia linfoblástica de células B y T y mayor al reportado por otros grupos en México, como Jiménez-Hernández y cols. ⁽²³⁾

De acuerdo al análisis realizado por asignación de grupos de riesgo, el protocolo original reportado por Pui y cols, en el escrito final del protocolo St Jude TOTAL XV, reportan una distribución dominante para el grupo de riesgo estándar/intermedio de 50%, seguido en frecuencia por 40% registrado en grupo de bajo riesgo y 10% en grupo de alto riesgo, lo que contrasta con los resultados obtenidos de la presente investigación, en donde se mantiene como dominante el grupo de riesgo intermedio pero con un porcentaje de 76%, seguido de bajo riesgo con 20% y alto riesgo 4%. Lo anterior puede ser explicado en primer lugar, por el riesgo inherente de la población hispana y latina a padecer leucemias de comportamiento más agresivo y, en general, neoplasias malignas en estadios más

avanzados ⁽²⁴⁾. Además, el grupo de bajo riesgo es limitado, en gran parte, por la más alta incidencia de pacientes con sistema nervioso central positivo (16%) y por edad (6 de 19 pacientes asignados a este riesgo son mayores de 10 años, lo que equivale a 31.5%).

El análisis de supervivencia demuestra que la probabilidad de la cohorte de estar libre de muerte es de 63% a 45 meses. A este respecto, se analizó la influencia de dos variables en relación con la sobrevida: el linaje de las células (B o T) y el riesgo asignado. Encontrándose concordancia con la literatura mundial en donde se señala que de manera global las leucemias de precursores B tienen una mejor sobrevida global. Sin embargo, durante los primeros meses del análisis, la sobrevida es menor para estos pacientes, fenómeno que podría explicarse por el número limitado de pacientes con leucemia de células T o por el efecto Hawthorne, descrito como el efecto involuntario que se produce en los sujetos al saberse observados, pudiéndose aplicar en el contexto de nuestro análisis como el hecho de que conocemos que los pacientes con leucemia de células T en general tienen un pronóstico más pobre en relación con los pacientes con leucemia de linaje B, por lo que de manera involuntaria se refuerzan algunas medidas de vigilancia y soporte en este grupo al ser más vulnerable a complicaciones, y principalmente, a recaídas.

La sobrevida global a 1 año de seguimiento fue de 84%, lo que abre grandes expectativas al respecto de análisis futuros en esta población para realizar estimaciones a 3 y 5 años que puedan dar una mejor pauta de la efectividad del tratamiento aplicado a esta unidad hospitalaria y, en consecuencia, a la población mexicana.

En relación a las comorbilidades, se analizó un total de 152 eventos catalogados como complicaciones. En cuanto al comportamiento de estas complicaciones relacionadas al tratamiento y a la enfermedad, se realiza el siguiente análisis por fases:

Previo a inicio de tratamiento (Debut de la enfermedad), se describe una incidencia del síndrome de lisis tumoral del 3 al 26% con una mortalidad entre el 29 y 76% ⁽⁹⁾, lo cual coincide con los resultados de nuestro análisis, en donde dicha complicación tiene una incidencia de 18.2%; sin embargo, llama la atención que de estos pacientes el porcentaje de mortalidad fue de 0% en respuesta a medidas de soporte temprana donde la hidratación y el manejo metabólico en conjunto con una terapia multidisciplinaria incluyendo a nefrología pediátrica son las principales estrategias implicadas en la disminución de la morbimortalidad relacionada a esta complicación en particular. Por otro lado, se reportan 3 pacientes que debutaron con masa mediastinal, presentando sólo uno de ellos síndrome

de vena cava superior (4.5%), quien respondió satisfactoriamente al tratamiento de citorreducción. Finalmente, en cuanto a las complicaciones infecciosas previo al inicio de tratamiento, solo se reportó un caso asociado a bacteriemia con neutropenia, el cual se resolvió satisfactoriamente.

Durante la fase de inducción, el número de eventos presentados fue de 38 en 17 pacientes (media de eventos por paciente de 2.23). La complicación más frecuente fue la relacionada a procesos infecciosos, de los cuales se presentan 18 eventos; de estos, 83.3% representan eventos de neutropenia febril y solo 17.7% se desarrollaron con cuentas de neutrófilos superiores a 1000. De este total de eventos, 11% desarrollaron choque séptico. De manera concordante, Inaba y cols, en un análisis de complicaciones durante el tratamiento de niños con LLA, describieron a la neutropenia febril como la principal complicación relacionada a infecciones durante todas las fases de tratamiento, pero especialmente, en la fase de inducción, definiéndolo como un factor clínicamente significativo con una $p=0.002$. En segundo lugar, con un porcentaje de presentación de 13.6% se encuentran la neuropatía por vincristina y la pancreatitis asociada a uso de L-asparaginasa, ambas de menor gravedad que los eventos infecciosos; las complicaciones hemorrágicas se presentaron en 2 eventos, siendo uno de ellos letal.

Durante la fase de consolidación, la incidencia de complicaciones fue sustancialmente menor, documentándose solo 13 eventos, todos de menor gravedad, siendo nuevamente los más frecuentes las complicaciones infecciosas. Del total de eventos infecciosos presentados en esta fase, solo 28% se relacionaron con neutropenia febril y la causa más frecuente de infecciones durante esta etapa fueron las relacionadas a catéteres centrales (3 eventos) y neumonías (2 eventos).

En la fase de mantenimiento se documentaron 57 eventos, de los cuales nuevamente las complicaciones infecciosas fueron la causa más frecuente de morbilidad, representando un total de 70.1%. De acuerdo al análisis de Inaba y cols (25), las infecciones más frecuentemente documentadas son: tracto respiratorio superior, otitis, bacteremia y gastrointestinal, en ese orden de frecuencia lo cual es consistente con los resultados obtenidos en nuestro estudio.

Durante la fase de Reinducción I, un total de 14 pacientes presentaron complicaciones, siendo la más frecuentes las complicaciones infecciosas con un total de 18 eventos, seguida por un evento de pancreatitis asociado a administración de L-asparaginasa. En la

fase de Reinducción II, un total de 11 pacientes presentaron complicaciones, continuando con la tendencia de predominancia de eventos infecciosos siendo en total 11 complicaciones infecciosas reportadas, seguidas por hemorragia en 2 ocasiones, hepatitis en 2 ocasiones y colecistitis en 1 ocasión.

Según la estadificación por riesgos, los pacientes que más presentaron complicaciones en número total absoluto fueron los correspondientes al riesgo intermedio, lo cual puede ser explicado por la mayor cantidad de pacientes asignados a este riesgo en primer lugar, pero también a la intensidad del tratamiento de quimioterapia, ya que el mayor porcentaje de los eventos presentados se evidenció durante la fase de mantenimiento (56.03%), de los cuales 33% se presentaron en las fases de reinducción I y II. Por su parte, en los pacientes de bajo riesgo, la frecuencia de complicaciones en mantenimiento fue de 47% pero el número de eventos absolutos es notablemente menor (10), presentándose solo 4 eventos en las reinducciones I y II de los pacientes de bajo riesgo; lo anterior de acuerdo a lo reportado por Cooper y cols quienes afirman que los periodos que se asocian a mayor morbimortalidad son aquellos en los que se utilizan estrategias con incremento en dosis de medicamentos de quimioterapia y disminución del intervalo de administración (inducción a la remisión, reinducciones I y II), lo cual es concordante con nuestros hallazgos; sin embargo, la incidencia de complicaciones presentadas durante el mantenimiento fuera de las etapas de reinducción fueron también muy elevadas y son las relacionadas al tracto respiratorio y las neutropenias febriles las más comunes, lo cual funge como base para mejorar las estrategias de sostén y profilaxis en el futuro, pudiendo ser esta la base para un análisis posterior.

Finalmente, la tasa de mortalidad y letalidad de acuerdo con la fase de tratamiento fue de 5.9% en inducción a la remisión, 0% en consolidación y 9.1% en mantenimiento, sin presentarse defunciones durante las fases de reinducción I y II pese a las complicaciones ya mencionadas. En un estudio de análisis de mortalidad realizado en Pakistán por Khan y cols ⁽²²⁾, encontraron que la mayor mortalidad se presentó en la fase de inducción (8.6%), lo cual es mayor a lo reportado en nuestro estudio y se relacionó principalmente con hemorragias e infecciones; la muerte reportada durante la inducción en nuestra investigación fue consecuencia de la combinación de estas dos complicaciones. En contraste, Alvarez y cols ⁽²⁶⁾ en un reporte realizado en los centros especializados en cáncer en California sobre un grupo de población pediátrica y adultos jóvenes fue de 1.1% en niños y 3.7% en adultos jóvenes; esto debido a la alta especialización e incremento de recursos

propio de un país desarrollado. Los hallazgos comentados pueden ser justificados de acuerdo al análisis de los factores pronósticos relacionados con mortalidad en niños con leucemia; al respecto, Villasís y cols ⁽²⁷⁾ realizaron un metaanálisis donde encontraron como determinante de mal pronóstico el nivel socioeconómico bajo al cual corresponde la mayor parte de nuestros pacientes; asimismo, otros factores comunes también presentados en este estudio fueron la raza hispana, la edad al diagnóstico mayor de 10 años y el sexo masculino, lo cual describe y explica el comportamiento de nuestra población.

Otras áreas de oportunidad para ser analizadas posteriormente con una mayor cantidad de pacientes son los eventos de bacteriemia asociados a la intensidad de quimioterapia. A este respecto Zhu y cols ⁽²⁸⁾ reportaron que la septicemia es una importante causa de mortalidad relacionada al tratamiento y de falla al tratamiento en los países en desarrollo, siendo la fase de inducción el momento en que los pacientes tuvieron mayor riesgo de presentarla debido a la actividad leucémica y a la intensidad de la quimioterapia.

Del total de complicaciones infecciosas, se documentaron 11 aislamientos microbiológicos. A continuación, se enlistan los organismos más frecuentemente aislados en los procesos infecciosos documentados en los pacientes y su frecuencia, registrándose claramente predominio por bacterias gram negativas: *e. coli* BLEE 2 casos, *e. cloacae* 2 casos, *c. difficile* 1 caso, *e. coli* sensible 1 caso, *p. jiroveci* 1 caso, *k. pneumoniae* 1 caso. Se documentó también etiología fúngica en un caso con aislamiento de *candida tropicales*, y un caso de infección por virus de Epstein Barr.

CONCLUSIONES

- Algunas de las características de nuestra población diagnosticada con Leucemia Linfoblástica aguda difieren de las documentadas de la población global.
- La frecuencia de involucro de sistema nervioso central es mayor en nuestra población que en lo reportado en la literatura.
- Se identificó mayor mortalidad en la fase de mantenimiento, contrario a lo reportado en la literatura global en la que las fases de inducción y reinducciones son las que se describen con mayor mortalidad de pacientes.

- Las infecciones son la principal causa de morbilidad en nuestro entorno, siendo la causa directa de muerte del total de los pacientes finados sin importar la fase de tratamiento en que se encontraban.
- Es necesario implementar y mejorar medidas de soporte que permitan identificar de manera oportuna a los pacientes en riesgo de presentar complicaciones infecciosas y prevenir desenlaces fatales en nuestra población.

REFERENCIAS

- 1.- Khan M, Naseem L, Manzoor R et al. Mortality Analysis in Children during Induction Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. JIMDC. 2017; 6(2):69-72.
- 2.- Inaba H, Pei D, Wolf J et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. Annals of Oncology 28: 386–392, 2017
- 3.- Aguilar-Hernandez M, Fernandez-Castillo G, Nuñez-Villegas N et al. Principales causas de mortalidad durante la fase de inducción a la remisión en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2017;55(3):286-91
- 4.- Pui C, Pei D, Sandlund J, Ribeiro R, Rubnitz J, Raimondi S et al. Long-term results of St. Jude Total Therapy studies 11, 12, 13A, 13B y 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2010; 24(2).
- 5.- Pui C et al. Total therapy study XV for newly diagnosed patients with acute lymphoblastic leukemia. St. Jude Children's Research Hospital. November, 2002 (Revision 3.2)
- 6.- Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Clin North Am. 2015; 62(1):61-73
- 7.- Lepe-Zuñiga J, Ramirez-Nova V. Elements Associated With Early Mortality in Children With B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Chiapas, Mexico: A Case-control Study. J Pediatr Hematol Oncol. Volume 41, Number 1, January 2019
- 8.- Jiménez-Hernández E, Jaimes-Reyes EZ, Arellano-Galindo J, García-Jiménez X, Tiznado-García HM, Dueñas-González MT, Martínez Villegas O, Sánchez-Jara B, Bekker-Méndez VC, Ortiz-Torres MG, Ortiz-Fernández A, Marín-Palomares T, Mejía-Aranguré JM. Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia under Treatment with the Protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01. Biomed Res Int. 2015;2015:576950. doi: 10.1155/2015/576950. Epub 2015 Mar 26. PMID: 25922837; PMCID: PMC4398910.
- 9.- Pui C, Howard S, Ribeiro R. Childhood leukemias. Acute complications. Cambridge. 2012. PP 660 – 700.

- 10.- Ochoa SH, Espinosa SA, Hurtado MR. Tumor lysis syndrome. *Acta Med.* 2020;18(2):177-184. doi:10.35366/93892
- 11.- Attarbaschi A, Mann G, Dworzak M, et al. Mediastinal mass in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: significance and therapy response. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:558–565.
- 12.- Mathew PM, Prangnell DR, Cole AJ, et al. Clinical, haematological, and radiological features of children presenting with lymphoblastic mediastinal masses. *Med Pediatr Oncol* 1980;8:193–204.
- 13.- Ribeiro RC, Pui C-H. The clinical and biological correlates of coagulopathy in children with acute leukemia. *J Clin Oncol* 1986;4:1212–1218.
- 14.- Blann AD, Lip GY. Virchow's triad revisited: the importance of soluble coagulation factors, the endothelium, and platelets. *Thromb Res* 2001;101:321–327
- 15.- Athale UH, Chan AK. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: part I. Epidemiology of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Res* 2003;111:125–131
- 16.- . Rask C, Albertioni F, Schroder H, Peterson C. Oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukemia after high-dose methotrexate treatment without delayed elimination of methotrexate: relation to pharmacokinetic parameters of methotrexate. *Pediatr Hematol Oncol* 1996;13:359–367
- 17.- King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Oncologist* 2001;6:162–176.
- 18.- Martín-Trejo JA, Núñez-Enríquez JC, Fajardo-Gutiérrez A, Medina-Sansón A, Flores-Lujano J, Jiménez-Hernández E, Amador-Sanchez R, Peñaloza-Gonzalez JG, Alvarez-Rodriguez FJ, Bolea-Murga V, Espinosa-Elizondo RM, de Diego Flores-Chapa J, Pérez-Saldivar ML, Rodriguez-Zepeda MD, Dorantes-Acosta EM, Núñez-19. Villegas NN, Velazquez-Aviña MM, Torres-Nava JR, Reyes-Zepeda NC, González-Bonilla CR, Flores-Villegas LV, Rangel-López A, Rivera-Luna R, Paredes-Aguilera R, Cárdenas-Cardós R, Martínez-Avalos A, Gil-Hernández AE, Duarte-Rodríguez DA, Mejía-Aranguré JM. Early mortality in children with acute lymphoblastic leukemia in a developing country: the role of malnutrition at diagnosis. A multicenter cohort MIGICCL study. *Leuk Lymphoma.* 2017 Apr;58(4):898-908. doi: 10.1080/10428194.2016.1219904. Epub 2016 Aug 26. PMID: 27561220
20. Global Cancer Observatory. 2020. Consultado en línea en <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/36-Leukaemia-fact-sheet.pdf>
21. Di Blasi R, Cattaneo C, Lewis R, Tumbarello M, Angelici L, Dragonetti G et al. Febrile events in acute lymphoblastic leukemia: a prospective observational multicentrol SEIFEM study (SEIFEM-2012/B ALL). *Ann Hematol.* 2018; 97(5):791-798
22. Khan M, Naseem L, Manzoor R, Yasmeen N. Mortality Analysis in children during induction therapy for acute lymphoblastic leukemia. *JIMDC.* 2017; 6(2):69-72
23. Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia under Treatment with the Protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01.

24. Boletín de cáncer CENSA.

25. Inaba H, Pei D, Wolf J, Howard S, Hayden R, Go M. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Annals of Oncology*, 2017. 28:386-39.

26. Alvarez E, Malogolowkin M, Li Q, Brunson A, Pollock B, Muffly L et al. Decreased early mortality in Young adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated at specialized cancer centers in California. *J Oncol Pract*, 2019;15:e316–e327.

27. Villasis M, Arias J, Escamilla A, Bonilla R. Metaanálisis sobre los factores pronóstico relacionados con la mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(3):175-189

28. Zhu Y, Yang R, Cai J, Yu J, Tang Y, Chen Y et al. Septicemia after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia in China: A multicenter study CCCG-ALL-2015. *Cancer Med*. 2020;9:2113-2121.

ANEXOS

TABLA 1: ASIGNACIÓN DE RIESGOS PARA EL TRATAMIENTO CON TOTAL XV

BAJO RIESGO (40% de los pacientes)	<p>Precusores de células B Índice de DNA >1.16 Traslocación 12:21 (TEL-AML / ETV-RUNX1) Edad 1 a 9.9 años Leucocitos al diagnóstico < 50,000</p> <p>NO DEBE TENER: CNS 3 al diagnóstico. Infiltración a testículo sugerida por USG T(9:22), t(1:19), t(11:22) Hipodiploidía (<45 cromosomas) Pobre respuesta temprana (>5% de blastos en días 19 o 26 de inducción o EMR > 0.01% al final de la inducción)</p>
RIESGO ESTÁNDAR (50% de los pacientes)	Todos los pacientes con LLA de células T o los precursores B que no se consideren en bajo riesgo o riesgo estándar.
ALTO RIESGO (10% de los pacientes)	T(9:22) Falla a la inducción o EMR >1% >0.1% de blastos en semana 7 de tratamiento de continuación.

TABLA 2 – MANTENIMIENTO SEMANAS 1 A 20

SEMANA	RIESGO ESTÁNDAR/ALTO	BAJO RIESGO
1	DEX+DOX+VCR+6MP+ASP	6MP + DEX + VCR
2	6MP + ASP	6MP + MTX
3	6MP + ASP	6MP + MTX
4	DEX+DOX+VCR+6MP+ASP	6MP + DEX + VCR
5	6MP + ASP	6MP + MTX
6	6MP + ASP	6MP + MTX
7	*†REINDUCCIÓN I	*† REINDUCCIÓN I
8	REINDUCCIÓN I	REINDUCCIÓN I
9	REINDUCCIÓN I	REINDUCCIÓN I
10	6MP + ASP	6MP + MTX
11	DOX+VCR+6MP+ASP	6MP + MTX
12	*6MP + ASP	*6MP + MTX
13	6MP + ASP	6MP + MTX
14	DEX+DOX+VCR+6MP+ASP	6MP + DEX + VCR
15	6MP + ASP	6MP + MTX
16	6MP + ASP	6MP + MTX
17	*† REINDUCCIÓN II	*† REINDUCCIÓN II
18	REINDUCCIÓN II	REINDUCCIÓN II
19	REINDUCCIÓN II	REINDUCCIÓN II
20	-	6MP + MTX

*Quimioterapia intratecal con triple droga.

*†Quimioterapia intratecal con triple droga + Aspirado de médula ósea.

TABLA 3 - REINDUCCIÓN I RIESGO ESTÁNDAR/ALTO

MEDICAMENTO	DOSIS	NÚMERO DE DOSIS	DÍAS
Dexametasona	8 mg/m2/dia	48	1-8 y 15-21
Vincristina	1.5 mg/m2/dia	3	1, 8 y 15
Doxorrubicina	30 mg/m2/dia	2	1 y 8
L-asparaginasa	25,000 UI/m2/dia	3	1, 8, 15
Methotrexate + hidrocortisona + Ara C inratecal	Según edad	1	1

TABLA 4 - REINDUCCIÓN II RIESGO ESTÁNDAR/ALTO

MEDICAMENTO	DOSIS	NÚMERO DE DOSIS	DÍAS
Dexametasona	8 mg/m2/dia	48	1-8, 15-21
Vincristina	1.5 mg/m2/dia	3	1, 8, 15
L+Asparaginasa	25,000 UI/m2/dia	3	1, 8, 17
Methotrexate + hidrocortisona + Ara C inratecal	Según edad	1	1
Altas dosis de citarabina	2mg/m2/dia cada 12 horas	4	15 y 16

TABLA 5 - REINDUCCIÓN I Y II BAJO RIESGO

MEDICAMENTO	DOSIS	NUMERO DE DOSIS	DÍAS
Dexametasona	8 mg/m2/dia	48	1-8, 15-21
Vincristina	1.5 mg/m2/dia	3	1, 8, 15
L-Asáraginasa	10,000 UI/m2/dosis 3 veces por semana	9	2, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 17, 19.
Doxorrubicina	30 mg/m2/week IV	1	1
Methotrexate + hidrocortisona + Ara C	Según edad	1	1

TABLA 6 - SEMANAS 21 A 120

SEMANA	RIESGO ESTÁNDAR/ALTO	BAJO RIESGO
21	6MP + MTX	6MP + MTX
22	6MP + MTX	6MP + MTX
23	CICLO + ARA C	6MP + MTX
24	*DEX + VCR	+6MP + DEX + VCR
25	6MP + MTX	6MP + MTX
26	6MP + MTX	6MP + MTX
27	CICLO + ARA C	6MP + MTX
28	*DEX + VCR	(*) 6 MP + DEX + VCR

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Folio: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Lugar de origen: _____

Fecha de ingreso a HPCMNSXXI: _____

Fecha de diagnóstico: _____

a. Diagnóstico:

1. Leucemia linfoblástica aguda de células B
2. Leucemia linfoblástica aguda de células T

b. Riesgo asignado al diagnóstico:

1. Bajo riesgo
2. Riesgo estándar
3. Riesgo alto.

c. Cuenta de leucocitos al diagnóstico:

1. Menos de 20,000
2. De 20,000 a 50,000
3. Más de 50,000

d. Estatus de sistema nervioso central al diagnóstico:

1. SNC 1
2. SNC 2
3. SNC 3

e. ¿El paciente tuvo comorbilidades previas al inicio de quimioterapia? Sí No

f. En caso de ser afirmativa, ¿qué complicaciones presentó?

1. Hemorragia
2. Lisis tumoral
3. Síndrome de vena cava superior/síndrome mediastinal
4. Complicaciones infecciosas
5. Otra: _____

g. Favor de especificar si el paciente ameritó:

1. Ventilación mecánica
2. Soporte con aminas/vasopresores
3. Traslado a unidad de terapia intensiva

Fecha de inicio de quimioterapia: _____

1. FASE DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN.

¿El paciente tuvo complicaciones durante la fase de Inducción a la Remisión?

Sí No

Favor de describirlas, usando las claves establecidas a continuación:

Fecha de presentación	Día de inducción	Tipo de complicación	Tratamiento

1. Hemorragia
2. Lisis tumoral
3. Complicaciones infecciosas
 - a. Con neutropenia
 - b. Sin neutropenia
4. Trombosis
5. Complicaciones neurológicas
6. Desequilibrios hidroelectrolíticos
7. Muerte
8. Otra: _____

Favor de especificar si el paciente ameritó:

1. Ventilación mecánica
2. Soporte con aminas/vasopresores
3. Traslado a unidad de terapia intensiva

2. FASE DE CONSOLIDACIÓN

¿El paciente tuvo complicaciones durante la fase de Consolidación?

Sí No

Favor de describirlas, usando las claves establecidas a continuación:

Fecha de presentación	Ciclo de consolidación (1° - 4°)	Tipo de complicación	Tratamiento

1. Hemorragia

2. Complicaciones infecciosas
 - a. Con neutropenia
 - b. Sin neutropenia
3. Complicaciones neurológicas
4. Daño hepático / hepatitis
5. Daño renal
6. Mucositis
 - a. Grado I
 - b. Grado II
 - c. Grado III
 - d. Grado IV
7. Muerte
8. Otra: _____

Favor de especificar si el paciente ameritó:

4. Ventilación mecánica
5. Soporte con aminas/vasopresores
6. Traslado a unidad de terapia intensiva

3. FASE DE REINDUCCIÓN I.

¿El paciente tuvo complicaciones durante la fase de Reinducción I?

Sí No

Favor de describirlas, usando las claves establecidas a continuación:

Fecha de presentación	Semana (7-9)	Tipo de complicación	Tratamiento

1. Hemorragia
2. Complicaciones infecciosas
 - a. Con neutropenia
 - b. Sin neutropenia
3. Complicaciones neurológicas
4. Daño hepático / hepatitis
5. Daño renal
6. Mucositis
 - a. Grado I
 - b. Grado II
 - c. Grado III
 - d. Grado IV

- 7. Muerte
- 8. Otra: _____

Favor de especificar si el paciente ameritó:

- 7. Ventilación mecánica
- 8. Soporte con aminos/vasopresores
- 9. Traslado a unidad de terapia intensiva

4. FASE DE REINDUCCIÓN II

¿El paciente tuvo complicaciones durante la fase de Reinducción II?

Sí No

Favor de describirlas, usando las claves establecidas a continuación:

Fecha de presentación	Semana (17-19)	Tipo de complicación	Tratamiento

- 1. Hemorragia
- 2. Complicaciones infecciosas
- 3. Complicaciones neurológicas
- 4. Daño hepático / hepatitis
- 5. Daño renal
- 6. Mucositis
 - a. Grado I
 - b. Grado II
 - c. Grado III
 - d. Grado IV
- 7. Muerte
- 8. Otra: _____

Favor de especificar si el paciente ameritó:

- 1. Ventilación mecánica
- 2. Soporte con aminos/vasopresores
- 3. Traslado a unidad de terapia intensiva

4. FASE DE MANTENIMIENTO:

¿El paciente tuvo complicaciones durante la fase de Mantenimiento dentro del primer año de tratamiento?

Sí No

Favor de describirlas, usando las claves establecidas a continuación:

Fecha de presentación	Semana	Tipo de complicación	Tratamiento

1. Hemorragia
2. Complicaciones infecciosas
3. Complicaciones neurológicas
4. Daño hepático / hepatitis
5. Daño renal
6. Mucositis
 - a. Grado I
 - b. Grado II
 - c. Grado III
 - d. Grado IV
7. Muerte
8. Otra: _____

Favor de especificar si el paciente ameritó:

1. Ventilación mecánica
2. Soporte con aminas/vasopresores
3. Traslado a unidad de terapia intensiva

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	03/21	04/21	04/21	04/21	06/21	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
Búsqueda de bibliografía											
Elaboración demarco teórico y protocolo											
Presentación del protocolo ante el Comité de Ética e Investigación											
Aprobación del protocolo.											
Recolección de datos / Elaborar base de datos											
Análisis de resultados.											
Discusión y elaboración de documento.											
Presentación de la tesis.											